

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 255/58

(11) 공개번호 특2000-0023769

(43) 공개일자 2000년04월25일

(21) 출원번호	10-1999-7000239
(22) 출원일자	1999년01월14일
(30) 우선권주장	8/678,430 1996년07월17일 미국(US) 8/682,207 1996년07월17일 미국(US) 8/684,278 1996년07월17일 미국(US) 8/684,279 1996년07월17일 미국(US) 8/889,163 1997년07월07일 미국(US) 8/889,164 1997년07월07일 미국(US) 8/889,165 1997년07월07일 미국(US) 8/889,166 1997년07월07일 미국(US)
(71) 출원인	아메리칸 홀 푸로닥츠 코포레이션 이곤 이 버그 미합중국 뉴저지 매디슨 파이브 지랄다-팜즈 (우편번호 : 07940-0874)
(72) 발명자	안타네마텔렌미요코 미국뉴저지주08648로렌스빌매리코트14214 허브스트데이비드리차드 미국펜실베이니아주19087웨인안토니웨인드라이브190 맥파레인제랄딘루쓰 미국뉴저지주08852몬마우쓰정선엘름코트7261 건더센에리히고울드 미국뉴저지주08536플레인스보로헌터스글렌드라이브29-14 허쓰브래드포드하몬드 미국매사추세츠주01460리틀톤독우드로드4 쿠아글리아토도미닉안토니 미국뉴저지주08807브릿지워터코리레인9 그레이스파러셀프란시스 미국뉴저지주08536플레인스보로페즌트할로우드라이브20-10 부테라존안토니 미국뉴저지주08510클라크스버그로렌스프링드라이브6 길버트아담매튜 미국뉴욕주10989밸리코티취시어라비스타레인770
(74) 대리인	이병호

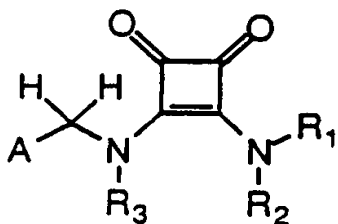
심사청구 : 없음

(54) 시클로부텐-3,4-디온의 치환된 N-아릴메틸아미노 유도체

요약

본 발명의 화학식 1의 화합물은 칼륨 채널 변조를 통하여 평활근 수축과 관련있는 질병의 치료에 유용하다.

화학식 I



상기식에서,

R_1 , R_2 , R_3 및 A는 청구의 범위에 정의된 바와 같다.

상기와 같은 질병으로는 비제한적으로, 요실금, 고혈압, 천식, 조기분만, 과민성 장 증후군, 울혈성심마비, 양기나 및 뇌혈관 질환이 있다.

색인어

시클로부텐 디온

명세서

기술분야

본 발명은 약리학적 활성을 갖는 신규한 시클로부텐-3,4-디온의 1,2-디아미노 유도체, 이의 제조 방법, 이들을 함유하는 약제학적 조성물, 및 칼륨 채널 변조를 통한, 평활근 수축과 관련된 질병의 치료에 있어서의 이들의 용도에 관한 것이다. 상기와 같은 질병으로는, 비제한적으로, 요실금, 고혈압, 천식, 조기분만, 과민성 장 증후군, 울혈성심마비, 양기나 및 뇌혈관 질환이 있다.

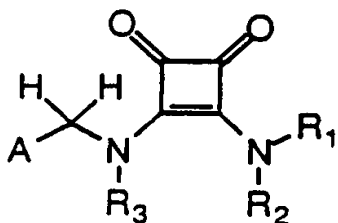
스탬프(Stemp et al., EP-426379)는 혈압 강하 활성과 기관지확장 활성을 갖는 것으로 기술된 크로만의 아미노 치환된 시클로부텐디온 유도체 부류를 기재하였다. 다케노(Takeno et al., 공개 특허 공보 제6-92915호)는 일련의 디아미노시클로부텐-3,4-디온을 보고하였다. 본 발명자들은 이 분야에서 노력한 결과를 다음 미국 특허에 개시한 바 있다: 제5,464,867호, 제5,466,712호, 제5,403,853호, 제5,403,854호, 제5,397,790호 및 제5,401,753호. 수개의 일련의 1-아미노-2-페닐알킬아미노-시클로부텐-3,4-디온이 다음 문헌에 의해 H-2 수용체 길항제인 것으로 보고되었다: Algieri et al. 미국 특허 제4,390,701호. 수개의 관련된 1-아미노-2-페녹시알킬아미노 유도체가 다음 문헌에 기재되었다: Nohara et al., 미국 특허 제4,673,747호. 또한, 미국 특허 제5,240,946호 및 EP-496561에는 NMDA 길항제로서 유용한 디아미노시클로부텐-3,4-디온이 기재되어 있다.

다양하게 치환된 1,2-디아미노-시클로부텐-3,4-디온의 합성이 다음 문헌에 기술되어 있다: Tietze et al., Chem. Ber. 1991, 124, 1215; Tietze et al., Bioconjugate Chem. 1991, 2, 148; Ehrhardt et al., Chem. Ber. 1977, 110, 2506; Neuse et al., Liebigs Ann. Chem. 1973, 619; Ried et al., Liebigs Ann. Chem. 1973, 619; Kinney et al., J. Med. Chem. 1992, 35, 4702.

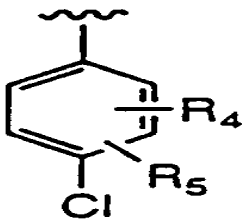
발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

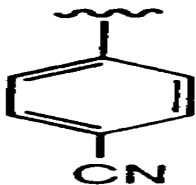
화학식 I



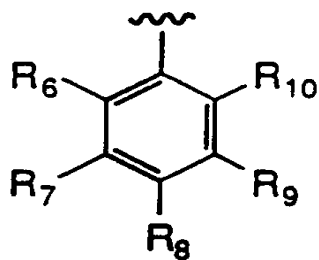
화학식 1



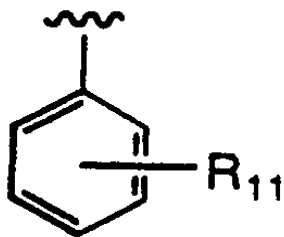
화학식 2



화학식 3



화학식 4



상기식에서,

R_1 은 탄소수 1 내지 10의 직쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 시클로알킬, 탄소수 2 내지 10의 히드록시알킬, 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이고;

R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소이거나 포르밀, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 2 내지 11의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 11의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 11의 시클로알콕시카보닐, 탄소수 2 내지 11의 알케녹시카보닐, 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐, 탄소수 1 내지 7의 알킬술포닐, 탄소수 7 내지 12의 아로일, 탄소수 9 내지 20의 아르알케노일, 탄소수 6 내지 12의 아릴술포닐, 탄소수 8 내지 12의 아릴알카노일 또는 탄소수 7 내지 12의 아릴알킬술포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 아실 치환체이고; 단, R_3 이 탄소수 2 내지 11의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 11의 측쇄 시클로알콕시카보닐, 탄소수 2 내지 11의 알케녹시카보닐 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 는 반드시 수소이어야 하고;

A는 화학식 1의 치환된 페닐기로,

R_4 및 R_5 는 독립적으로 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 술폰아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬술폰아미노, 탄소수 6 내지 12의 아릴술폰아미노, 카바모일, 탄소수 2 내지 7의 알킬카바모일, 탄소수 4 내지 14의 디알킬카바모일, 탄소수 2 내지 7의 알킬카복스아미노, 탄소수 7 내지 13의 아릴카복스아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬술폰닐, 탄소수 1 내지 6의 퍼플루오로알킬술폰닐, 탄소수 6 내지 12의 아릴술폰닐, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, 1-이미다졸릴, 카복실 또는 수소이고, 단, R_4 및 R_5 둘 다 수소일 수는 없으며; 또는

A는 화학식 2의 치환된 페닐기이고; 또는

A는 2 또는 3개의 치환체를 갖는 화학식 3의 페닐기로, 여기서

치환체의 위치는 R_6, R_7^- , R_6, R_8^- , R_6, R_9^- , R_6, R_{10}^- , R_7, R_8^- , R_7, R_9^- 및 R_6, R_8, R_{10}^- 이고;

R_6 은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 메톡시 또는 트리플루오로메틸이고;

R_7 은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 메톡시 또는 트리플루오로메틸이고;

R_8 은 메틸, 플루오로, 브로모, 메톡시 또는 시아노이고;

R_9 은 메틸, 플루오로, 클로로, 메톡시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고;

R_{10} 은 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 메톡시이고; 또는

A는 화학식 4의 치환된 페닐기로, 여기서

R_{11} 은 F, 탄소수 1 내지 10의 퍼플루오로알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 퍼플루오로알콕시이다.

R_1 이 플루오로알킬인 경우 일-, 다중 또는 과치환된 플루오로알킬일 수 있다. R_4 및/또는 R_5 가 플루오로알킬 또는 플루오로알콕시인 경우, 일-, 다중 또는 과치환된 플루오로알킬 또는 플루오로알콕시일 수 있다.

바람직한 R_1 은 탄소수 1 내지 10의 직쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이다. 특히 바람직한 R_1 은 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이다.

바람직한 R_2 및 R_3 은 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 7 내지 12의 아로일, 탄소수 9 내지 20의 아릴알케노일, 탄소수 2 내지 7의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐이며, 단, R_3 이 탄소수 2 내지 7의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 는 수소이어야 한다.

더욱 바람직한 R_2 및 R_3 은 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 5의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐이며 단, R_3 이 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 5의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 는 수소이어야 한다.

특히 바람직한 R_2 및 R_3 은 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 7 내지 12의 아로일 또는 탄소수 9 내지 20의 아릴알케노일이다.

바람직한 R_4 및 R_5 는 독립적으로, 시아노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알콕시, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도 또는 수소인데, 단, R_4 및 R_5 는 둘 다 수소일 수 없다.

특히 바람직한 R_4 및 R_5 는 독립적으로, 시아노, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 내지 2의 플루오로알킬, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 탄소수 1 내지 2의 플루오로알콕시, 클로로, 브로모, 플루오로 또는 수소인데, 단 R_4 및 R_5 는 둘 다 수소일 수 없다.

바람직한 R_6 내지 R_{10} 은 R_6 이 메틸, 에틸 또는 클로로인 경우; R_7 은 메틸, 에틸 또는 클로로이고; R_8 은 메틸, 브로모 또는 시아노이며; R_9 는 시아노, 클로로, 또는 메틸이고; R_{10} 은 메틸 또는 시아노이다.

바람직한 치환 변수 및 위치의 조합은 다음과 같다:

- R_6 이 트리플루오로메틸, 플루오로 또는 클로로이고; R_7 이 플루오로 또는 클로로이며; R_8 이 플루오로인 경우, R_6, R_8^- 또는 R_7, R_8^- ;

- R_6 이 메틸, 플루오로 또는 클로로이고; R_7 이 플루오로이며; R_9 이 플루오로 또는 트리플루오로메틸이고; R_{10} 이 플루오로인 경우, R_6, R_9^- , R_6, R_{10}^- 또는 R_7, R_9^- ;

- R_6 이 메틸, 에틸 또는 클로로이고; R_7 이 메틸 또는 클로로이며; R_8 이 메틸, 브로모 또는 시아노이고; R_{10}

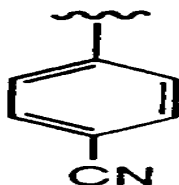
이 메틸 또는 클로로인 경우, R_6, R_7^- , R_6, R_8^- 또는 R_6, R_8, R_{10}^- ;

$-R_6$ 이 메틸 또는 클로로이고; R_7 이 메틸, 에틸 또는 클로로이며; R_8 이 시아노 또는 메틸이고; R_9 가 시아노, 클로로, 또는 메틸이며; R_{10} 이 메틸 또는 클로로인 경우, R_7, R_8^- , R_7, R_9^- , R_6, R_9^- , 또는 R_6, R_{10}^- .

바람직한 R_{11} 은 F, 탄소수 1 내지 10의 퍼플루오로알킬기 또는 탄소수 1 내지 10의 퍼플루오로알콕시이다.

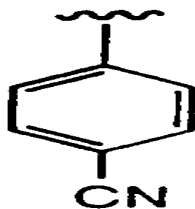
본 발명의 바람직한 양태는 R_1 이 탄소수 1 내지 10의 직쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬, 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이고; R_2 및 R_3 이 독립적으로 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 7 내지 12의 아로일, 또는 탄소수 9 내지 20의 아릴알케노일인 화학식 1의 화합물이다.

본 발명의 더욱 바람직한 양태는 R_1 이 가장 바람직하게 분지된 탄소수 3 내지 10의 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이고; R_2 및 R_3 이 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일 또는 탄소수 3 내지 7의 알케노일인 화학식 1의 화합물이다.



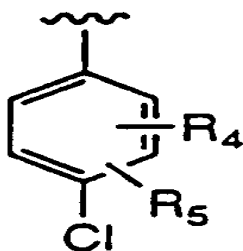
본 발명의 바람직한 양태는 A가 화학식 2 이고;

R_1 이 탄소수 1 내지 10의 직쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이고; R_2 및 R_3 이 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 7 내지 12의 아로일, 탄소수 9 내지 20의 아릴알케노일, 탄소수 2 내지 7의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐인데; 단, R_3 이 탄소수 2 내지 7의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 는 수소이어야 하는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.



본 발명의 특히 바람직한 양태는 A가 화학식 2 이고;

R_1 이 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 폴리플루오로알킬이고; R_2 및 R_3 이 독립적으로 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 5의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐인데; 단, R_3 이 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 는 수소이어야 하는 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.



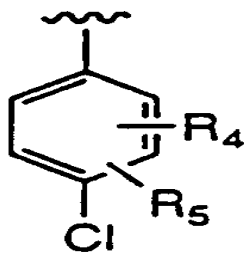
본 발명의 다른 바람직한 양태는 A가 화학식 1 이고;

R_1 이 탄소수 1 내지 10의 직쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이고;

R_2 및 R_3 이 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 7 내지 12의 아로일, 탄소수 9 내지 20의 아릴알케노일, 탄소수 2 내지 7의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐인데; 단, R_3 이 탄소수 2 내지 7의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 알케녹시카보닐 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 는 수소이어야 하고;

R_4 및 R_5 가 독립적으로, 시아노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알콕시, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도 또는 수소인데,

단, R₄ 및 R₅는 둘다 수소일 수 없는 화학식 1의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

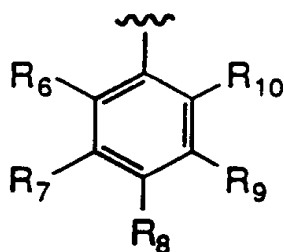


본 발명의 특히 바람직한 양태는 A가 화학식 1 이고;

R₁이 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이고;

R₂ 및 R₃이 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 5의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐인데; 단, R₃이 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 5의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐인 경우, R₂는 수소이어야하며;

R₄ 및 R₅가 독립적으로, 시아노, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 내지 2의 플루오로알킬, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 탄소수 1 내지 2의 플루오로알콕시, 클로로, 브로모, 플루오로 또는 수소인데, 단, R₄ 및 R₅가 둘다 수소일 수 없는 화학식 1의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.



본 발명의 다른 바람직한 양태는 A가 화학식 3 인 경우,

R₁이 탄소수 1 내지 10의 직쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이고; R₂가 수소이며; R₃이 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일 또는 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 5의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐이고 R₆ 내지 R₁₀이 다음의 바람직한 변수 및 위치 조합으로부터 선택되는 화학식 1의, 평활근 이완에 있어서 30 μM 미만의 농도에서 활성을 나타내는 화합물이다:

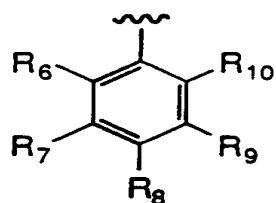
-R₆이 트리플루오로메틸, 플루오로 또는 클로로이고; R₇이 플루오로 또는 클로로이며; R₈이 플루오로인 경우, R₆,R₈⁻ 또는 R₇,R₈⁻;

-R₆이 메틸, 플루오로 또는 클로로이고; R₇이 플루오로이며; R₉이 플루오로 또는 트리플루오로메틸이고; R₁₀이 플루오로인 경우, R₆,R₉⁻, R₆,R₁₀⁻ 또는 R₇,R₉⁻;

-R₆이 메틸, 에틸 또는 클로로이고; R₇이 메틸 또는 클로로이며; R₈이 메틸, 브로모 또는 시아노이고; R₁₀이 메틸 또는 클로로인 경우, R₆,R₇⁻, R₆,R₈⁻ 또는 R₆,R₈,R₁₀⁻;

-R₆이 메틸 또는 클로로이고; R₇이 메틸, 에틸 또는 클로로이며; R₈이 시아노 또는 메틸이고; R₉가 시아노, 클로로, 또는 메틸이며; R₁₀이 메틸 또는 클로로인 경우, R₇,R₈⁻, R₇,R₉⁻, R₆,R₉⁻, 또는 R₆,R₁₀⁻.

A가 R₆ 내지 R₁₀으로 치환된 페닐인 화학식 1의 가장 바람직한 화합물은 R₁이 탄소수 4 내지 10의 α, α-치환된 측쇄 알킬이고; R₂가 수소이며; R₃이 수소, 또는 탄소수 2 내지 4의 알카노일이고; A가 2개 또는 3개



의 치환체를 갖는 화학식 3 의 페닐기이며, 여기서 바람직한 치환 조합이 하기로부터 선택되는 화학식 1의, 평활근 이완에 있어서 10 μM 미만의 농도에서도 활성을 갖는 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다:

R ₆	Me	Me	Cl	Me	Me	Et	Cl	Me	Cl	Cl	Cl
R ₇	Me	Cl	Cl	H	H	H	H	H	H	H	H
R ₈	H	H	H	Me	CN	CN	CN	H	H	H	H
R ₉	H	H	H	H	H	H	H	Me	Cl	H	H
R ₁₀	H	H	H	H	H	H	H	H	H	Cl	Me

R ₆	Me	H	H	H	H	H	H	Me	Me	Me	Me
R ₇	H	Cl	Et	Me	Cl	Me	Me	H	H	H	H
R ₈	H	CN	CN	Me	H	H	H	Me	Me	Br	CN
R ₉	H	H	H	H	Cl	Me	CN	H	H	H	H
R ₁₀	Me	H	H	H	H	H	H	Me	Cl	Me	Cl

R ₆	CF ₃	F	Cl	Cl	F	F	F	H	H	H	H
R ₇	H	H	H	H	H	H	H	Cl	F	F	F
R ₈	F	F	F	H	H	H	H	F	F	H	H
R ₉	H	H	H	F	F	CF ₃	H	H	H	F	CF ₃
R ₁₀	H	H	H	H	H	H	F	H	H	H	H

본 발명의 특히 바람직한 화합물은

4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(1,2-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-이소프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(3,4-디옥소-2-프로필아미노-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(시클로펜틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-이소부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(2-메틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(S)-4-[[2-(2-급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(R)-4-[[2-(2-급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[3,4-디옥소-2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-[[2-(4-시아노-벤질아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-N-(1,2,2-트리메틸-프로필)-부티르아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(4-시아노-벤질아미노)-N-[[3,4-디옥소-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-부트-2-엔

아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

펜타노산(4-시아노-벤질)-[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

헥사노산(4-시아노-벤질)-[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2,4-디클로로벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2,4-디클로로벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티르아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(t-부틸아미노)-4-(2,4-디클로로벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디클로로벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티르아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(3급-부틸)-N-[2-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-프로피온아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2-디메틸-2-플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(R)-3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디클로로벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-3-에닐]-카바산 3급-부틸 에스테르 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디클로로벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-[[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(R)-3-클로로-4-{[3,4-디옥소-1-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

2-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(1,1-디메틸-프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(2,4,6-트리메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-클로로-2-에틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-5-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4,6-트리메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-5-메틸-벤조니트릴 또는

는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-[[2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디메톡시-벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4,6-트리메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,3-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,3-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-에틸-4-[(2-이소프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-에틸-4-[[2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(R)-3-클로로-4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-[[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

2-클로로-4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-2-클로로-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

2-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-2-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-{(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸}-2-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(1,1-디메틸-프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-2-에닐아미노]-메틸}-3-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-2-에닐아미노]-메틸}-3-메톡시-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-메톡시-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-에틸-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-5-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로

로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(2-플루오로-1,2-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티라미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,3-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(2,4,6-트리메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-4-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-클로로-4-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-2-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-클로로-2-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐)-N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,3-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(t-부틸아미노)-4-(2,3-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐)-N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-부티르아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(4-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-플루오로벤질-아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

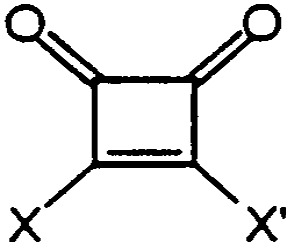
3-(2-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 또는 R_5 는 비대칭 탄소를 함유할 경우, 화학식 I의 화합물의 정의는 이후 논의되는 활성을 갖는, 모든 가능한 입체이성체 및 이들의 혼합물을 포함함을 알아야한다. 특히, 지시된 활성을 갖는 라세믹 개질 및 광학 이성체를 포함한다. 광학 이성체는 표준 분리 기술을 사용하여 순수한 형태로 수득할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염은 락트산, 시트르산, 아세트산, 타르타르산, 숙신산, 말레산, 말론산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄술폰산, 및 유사하게 공지된 허용되는 산과 같은 유기산 및 무기산으로부터 유래되는 것이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 더욱 상세하게는, 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시킨 다음, 에탄올, 아세트오닐트릴 또는 적합한 아민(IV)과 같은 용매중에 승온 또는 실온에서 화학식 IV의 화합물로 처리함으로써 제조할 수 있다:

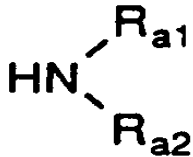
화학식 II



화학식 III

$A_1 = \text{CH}_2\text{NH}_2$

화학식 IV



상기식에서

X 및 X'는 메톡시, 에톡시, 부톡시, 이소프로폭시, 할로게노, 또는 유사한 이탈기와 같은 적합하게 고안된 이탈기이고;

A_1 은 상기 정의된 바와 같은 A 또는 A로 전환가능한 원자의 기이며;

R_{a1} 및 R_{a2} 는 각각 상기 정의된 바와 같은 R_1 및 R_2 이거나 이들로 전환가능한 원자의 기이다.

보조용매로서 디클로로메탄을 사용할 수 있다. 화학식 II의 화합물에 화학식 III의 화합물 및 화학식 IV의 화합물을 첨가하는 순서는 역전될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 나트륨, 칼륨 또는 리튬염과 적합한 무수물과의 테트라히드로푸란 및/또는 N,N-디메틸포름아미드중에서의 추가 반응으로 R_3 -으로 표시되는 아실기가 부착된다. X가 메톡시, 에톡시, 부톡시, 이소프로폭시와 같은 이탈기, 또는 유사한 이탈기이고 X'가 NHR_1 인 화학식 II의 화합물의 나트륨, 칼륨 또는 리튬염과 적합한 무수물과의 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 및/또는 N,N-디메틸포름아미드 또는 다른 적합한 용매중에서의 반응에 이어, 아세트니트릴과 같은 용매중에서 상기 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물로 실온에서 처리함으로써 R_2 로 표시되는 아실기가 부착된다.

화학식 I의 화합물과 적합한 무수물을 벤질 질소를 보호하거나 하지 않으면서 피리딘중에서 추가로 반응시켜 R_2 및 R_3 을 부착시킨다.

상기 언급한 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 평활근을 이완시키는 것으로 밝혀졌다. 따라서 이들은 평활근 수축과 관련된 질환, 뇨관의 과도한 평활근 수축 (예, 요실금), 또는 위장관의 과도한 평활근 수축 (예, 과민성 장 증후군), 천식 및 모발 손실을 포함한 질병의 치료에 유용하다. 또한, 화학식 I의 화합물은 칼륨 채널 활성화제로서 활성이 있어, 이들은 모세혈관 질환, 고혈압, 울혈성 심마비, 발작, 불안, 뇌 산소결핍증 및 기타 신경퇴행성 질환의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물 또는 약제학적 조성물을 사람을 포함한 포유동물에게 투여함을 특징으로 하는, 사람을 포함한 포유동물에서의 평활근 질환 치료 방법을 제공한다.

따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명은 유효량의 본 발명의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

상기 조성물은 경구 투여에 바람직하게 채택된다. 그러나, 본 조성물은 다른 투여 방식, 예를들면, 심장마비 환자의 경우 비경구 투여에도 채택될 수 있다.

투여 일관성을 얻기 위하여, 본 발명의 조성물이 단위 투여형인 것이 바람직하다. 적합한 투여형으로는 정제, 캡슐제 및 사세 또는 바이알중의 산제가 있다. 상기와 같은 단위 투여형은 본 발명의 화합물을 0.1 내지 100mg, 바람직하게는 2 내지 50mg을 함유할 수 있다. 또한 바람직한 단위 투여형은 본 발명의 화합물을 5 내지 25mg을 함유한다. 본 발명의 화합물은 약 0.01 내지 100mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 10mg/kg의 투여량 범위로 경구적으로 투여할 수 있다. 상기와 같은 조성물은 일일 1 내지 6회, 더욱 통

상적으로는 일일 1 내지 4회 투여할 수 있다.

본 발명의 조성물은 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 향미제 등과 같은 통상의 부형제로 제형화할 수 있다. 이들은 통상의 방법으로, 예를들면, 공지된 고혈압 치료제, 이뇨제 및 β -차단제에 대해 사용되는 방법과 유사한 방법으로 제형화할 수 있다.

다음 실시예는 본 발명의 범주를 제한하기 보다는 설명하기 위하여 제공된다.

실시예

실시예 1

4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

단계 1) 3-에톡시-4-(4-시아노-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

무수 에탄올(40ml)중 4-시아노벤질아민(1.2g, 9.1밀리몰)에 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(1.6g, 9.4밀리몰)을 한번에 모두 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 5일간 교반시킨다. 백색 고체의 현탁액을 여과하여 건조시킨다(0.4mm, 65°C). 이로 3-에톡시-4-(4-시아노-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 1.07g (46%)을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 9.29 및 9.08 (2개의 br m, 1H, 로테이머), 7.83 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 4.80-4.50 (m, 4H), 1.36 및 1.28 (2개의 t, 3H, 로테이머). MS (m/z) 257 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

단계 2) (R)-4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

무수 에탄올(15ml)중 상기로부터의 생성물(0.4g, 1.56밀리몰) 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 11.7ml, 2.3밀리몰)을 환류 온도에서 17시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 백색 현탁액을 여과하여, 무수 에탄올(2x10ml)로 세정하고, 건조시킨다(0.4mm, 85°C). 이로써 백색 고체로서 (R) 이성체 0.45g을 수득한다: 융점 288-291°C(분해); $[\alpha]_D^{25} = +28.2^\circ$ (9.7mg/ml, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.85 (d, 2H), 7.70 (br m, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.29 (br d, 1H), 4.84 (m, 2H), 3.91 (br m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.85 (s, 9H). IR (KBr): 3200, 2960, 2250, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 312 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 68.43; H, 6.80; N, 13.49

실측치: C, 69.48; H, 6.75; N, 13.58

(S)-4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

(S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄을 사용하여 상기 공정을 반복하여 대응하는 (S) 이성체를 수득한다.

실시예 2

4-[[2-(1,2-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

무수 에탄올(19.5ml)중 실시예 1, 단계 1의 생성물(1.0g, 3.9밀리몰) 및 1,2-디메틸-프로필아민(1.6ml, 13.9밀리몰)을 실온에서 3일간 정치시킨다. 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세정하여 건조시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물 0.94g(81%)을 수득한다: 융점 257-260°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, 2H), 7.70 (br m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.30 (br m, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.88 (br m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.84 (d, 6H). IR (KBr): 3190, 2980, 2220, 1800, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 297 (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13

실측치: C, 68.10; H, 6.33; N, 14.14

실시예 3

4-[[2-(2-이소프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(1.0g, 3.9밀리몰) 및 이소프로필아민(1.2mℓ, 14밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 0.90g(86%)을 수득한다: 융점 276-278°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, 2H), 7.70 (br m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.40 (br m, 1H), 4.79 (d, 2H), 4.09 (br m, 1H), 1.18 (d, 6H). IR (KBr): 3150, 2980, 2250, 1800, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 297 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 66.90; H, 5.61; N, 15.60

실측치: C, 66.24; H, 5.45; N, 15.39

실시예 4

4-[[2-(1-에틸프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(1.0g, 3.9밀리몰) 및 1-에틸프로필아민(1.6mℓ, 14밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 1.02g(88%)을 수득한다: 융점 265-268°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, 2H), 7.70 (br m, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.25 (br m, 1H), 4.80 (d, 2H), 3.78 (br m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.84 (t, 6H). IR (KBr): 3160, 2980, 2250, 1800, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 297 (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13

실측치: C, 68.34; H, 6.38; N, 14.14

실시예 5

4-[(2-3급-부틸아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(1.5g, 5.9밀리몰) 및 t-부틸아민(29mℓ)로부터, 이를 6시간 동안 환류시켜, 백색 고체로서 표제 화합물 1.59g(95%)을 수득한다: 융점 283-287°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.85 (d, 2H), 7.84 (br m, 1H), 7.52 (d, 2H), 4.81 (d, 2H), 1.35 (s, 9H). IR (KBr): 3150, 2980, 2250, 1800, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 284 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83

실측치: C, 67.49; H, 5.78; N, 14.66

실시예 6

4-[(3,4-디옥소-2-프로필아미노-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리몰) 및 프로필아민(0.08mℓ, 0.98밀리몰)로부터 오염된 백색 고체로서 표제 화합물 0.18g(68%)을 수득한다: 융점 241-245°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, 2H), 7.80 (br m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.45 (br m, 1H), 4.78 (d, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.86 (t, 3H). IR (KBr): 3170, 2980, 2250, 1800, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 269 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 66.90; H, 5.62; N, 15.60

실측치: C, 66.72; H, 5.46; N, 15.46

실시예 7

4-[[2-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리

물) 및 2-히드록시-1,1-디메틸에틸아민(0.093mL, 0.98밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 0.13g(44%)을 수득한다: 융점 253-257°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.00 (br t, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.49 (br s, 1H), 5.04 (t, 1H), 4.81 (d, 2H), 3.40 (d, 2H), 1.28 (s, 6H). IR (KBr): 3240, 2980, 2250, 1800, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 299 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 64.20; H, 5.73; N, 14.04

실측치: C, 63.84; H, 5.56; N, 13.86

실시예 8

4-[(2-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리몰) 및 n-부틸아민(0.096mL, 0.98밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 0.22g(79%)을 수득한다: 융점 250-252°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, 2H), 7.80 (br m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (br m, 1H), 4.78 (d, 2H), 3.49 (br m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.29 (m, 2H), 0.87 (t, 3H).

IR (KBr): 3160, 2950, 2250, 1810, 1640 cm^{-1} ; MS (m/z) 283 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83

실측치: C, 67.59; H, 5.91; N, 14.62

실시예 9

4-[(2-시클로펜틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리몰) 및 시클로펜틸아민(0.096mL, 0.98밀리몰)로부터 밝은 핑크색 고체로서 표제 화합물 0.25g(86%)을 수득한다: 융점 283-286°C(분해);

IR (KBr): 3180, 2950, 2250, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 295 (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.14; H, 5.80; N, 14.23

실측치: C, 68.61; H, 5.74; N, 14.13

실시예 10

4-[(2-이소부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리몰) 및 이소부틸아민(0.097mL, 0.98밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 0.23g(83%)을 수득한다: 융점 255-257°C(243°C에서 연화);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.84 (d, 2H), 7.76 (br m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.45 (br m, 1H), 4.79 (d, 2H), 3.33 (br m, 2H), 1.73 (m, 1H), 0.85 (d, 6H). IR (KBr): 3160, 2950, 2250, 1810, 1640 cm^{-1} ; MS (m/z) 283 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83

실측치: C, 67.32; H, 6.00; N, 14.60

실시예 11

4-[(2-메틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리몰) 및 메틸아민(에탄올중 8M 용액 0.12mL, 0.98밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 0.21g(89%)을

수득한다: 융점 302-306°C(분해);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.90 (br m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.30 (br m, 1H), 4.77 (d, 2H), 3.11 (br m, 3H). IR (KBr): 3180, 2980, 2250, 1810, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 241 (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 64.72; H, 4.60; N, 17.42

실측치: C, 64.19; H, 4.44; N, 17.10

실시예 12

(S)-4-[2-2급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리몰) 및 (S)-(+)-2-2급-부틸아민(0.098ml, 0.98밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 0.18g(64%)을 수득한다: 융점 253-256°C; $[\alpha]_D^{25} = +3.82^\circ$ (10mg/ml, DMSO); IR (KBr): 3200, 2980, 2250, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 283 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83

실측치: C, 67.85; H, 5.93; N, 14.65

실시예 13

(R)-4-[2-2급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리몰) 및 (R)-(+)-2-2급-부틸아민(0.10ml, 0.98밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 0.18g(64%)을 수득한다: 융점 254-257°C; $[\alpha]_D^{25} = -3.36^\circ$ (10mg/ml, DMSO); IR (KBr): 3180, 2970, 2250, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 283 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 67.83; H, 6.05; N, 14.83

실측치: C, 67.68; H, 6.02; N, 14.73

실시예 14

4-[(3,4-디옥소-2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴

상기 화합물을 실시예 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 1의 생성물(0.25g, 0.98밀리몰) 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민(0.17g, 0.98밀리몰)로부터 오염된 백색 고체로서 표제 화합물 0.11g(31%)을 수득한다: 융점 252-256°C(246°C에서 연화);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.92 (br m, 2H), 7.85 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 4.80 (d, 2H), 4.42 (m, 2H). IR (KBr): 3200, 2250, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 359 (M^+).

$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 50.15; H, 2.80; N, 11.70

실측치: C, 50.81; H, 2.69; N, 11.85

실시예 15

N-[2-(4-시아노-벤질아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-N-(1,2,2-트리메틸프로필)-부티르아미드

테트라히드로푸란(20ml)중 실시예 1, 단계 2로부터의 (R) 이성체(0.5g, 1.6밀리몰)을 아르곤하의 실온에 놓는다. 고체 수소화나트륨(광유중 60% 분산액 77mg, 1.9밀리몰)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반시킨다. 부티르산 무수물(0.79ml, 4.8밀리몰)을 가한다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 8시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실리카겔의 플러그상에 부하하고 헥산:에틸 아세테이트(1:1)로 용출시켜 잔사를 수득하고, 이를 담황색 포움으로서 표제 화합물 0.28g(45%)이 수득될때까지 헥산으로 반복해서 연마한다: $[\alpha]_D^{25} = -101.94^\circ$ (10mg/ml, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.05 (br m, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 5.22 (br m, 2H), 4.07 (m, 1H),

2.50-2.30 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.16 (d, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.82 (t, 3H). IR (KBr): 3450, 3350, 2980, 2250, 1800, 1730 cm^{-1} ; MS (m/z) 382 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.27; H, 7.13; N, 11.02

실측치: C, 69.22; H, 7.08; N, 11.29

실시예 16

N-(4-시아노-벤질)-N-[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-부트-2-엔아미드

본 화합물을 실시예 15에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 2의 (R) 이성체(0.35g, 1.12 밀리몰) 및 크로톤산 무수물(0.50ml, 3.4밀리몰)로부터 담황색 고체로서 표제 화합물의 (R), (E) 이성체 0.12g(28%)을 수득한다: $[\alpha]_D^{25} = -146.82^\circ$ (10mg/ml, DMSO);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (br m, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 6.99 (q의 이중선, 1H), 6.33 (br d, 1H), 5.29 (m, 2H), 1.84 (dd, 3H), 1.15 (d, 3H), 0.88 (s, 9H). IR (KBr): 3450, 3350, 2980, 2250, 1800, 1730 cm^{-1} ; MS (m/z) 379 (M^+).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.64; H, 6.64; N, 11.07

실측치: C, 69.90; H, 6.52; N, 10.74

실시예 17

펜타노산(4-시아노-벤질)-[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-아미드

본 화합물을 실시예 15에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 2의 (R) 이성체(0.35g, 1.12 밀리몰) 및 발레리산 무수물(0.68ml, 3.4밀리몰)로부터 황색 포움으로서 표제 화합물 0.36g(81%)을 수득한다: $[\alpha]_D^{25} = -89.81^\circ$ (10mg/ml, DMSO);

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.69 (d, 2H), 7.60 (br d, 1H), 7.33 (d, 2H), 5.46 (AB 사중선, 2H), 4.27 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.30-1.20 (δ 1.24에서 d와 중첩되는 m, 5H), 0.97 (s, 9H), 0.86 (t, 3H). IR (KBr): 3350, 2950, 2250, 1800, 1730 cm^{-1} ; MS (m/z) 375 (M^+).

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.85; H, 7.39; N, 10.62

실측치: C, 69.51; H, 7.46; N, 10.41

실시예 18

헥사노산(4-시아노-벤질)-[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-아미드

본 화합물을 실시예 15에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 1, 단계 2의 (R) 이성체(0.35g, 1.12 밀리몰) 및 헥사노산 무수물(0.78ml, 3.4밀리몰)로부터 점성의 황색 검으로서 표제 화합물 0.25g(55%)을 수득한다:

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.68 (d, 2H), 7.60 (br d, 1H), 7.33 (d, 2H), 5.45 (AB 사중선, 2H), 4.28 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.30-1.20 (δ 1.25에서 d와 중첩되는 m, 5H), 0.98 (s, 9H), 0.86 (t, 3H). IR (KBr): 3300, 2970, 2250, 1800, 1730 cm^{-1} ; MS (m/z) 410 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 70.39; H, 7.63; N, 10.26

실측치: C, 70.05; H, 7.84; N, 10.02

실시예 19

3-부톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(15ml), 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(2.26g, 10밀리몰) 및 2-아미노-3,3-디메틸부탄(1.01g, 10밀리몰)을 함께 대략 65시간 동안 실온에서 교반시킨다. 용매 제거후 잔류하는 왁스상 고체를 클로로포름 대략 15ml에 용해시키고 실리카상에서 크로마토그래피시킨다(플래쉬, 에틸 아세테이트/헥산). 적절한 분획을 용매로부터 유리시켜 크림색 왁스상 고체 2.41g(95%)을 수득한다: 융점 90-9°C(85

℃에서 연화됨).

상기 물질을 헥산으로부터 2회 재결정화시켜 백색 고체로서 표제 화합물 0.833g을 수득한다: 융점 90-93℃(88℃에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.73 및 8.50 (2개의 br d, 1H, 로테이머), 4.64 (m, 2H), 3.92 및 3.41 (2개의 m, 1H, 로테이머), 1.71 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 0.91 (t, 3H), 0.84 (m, 9H) ppm. IR (KBr): 3135, 1800, 1690 cm^{-1} ; MS (m/z) 253 (M^+).

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 66.37; H, 9.15; N, 5.53

실측치: C, 66.47; H, 9.20; N, 5.50

실시예 20

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(10mL), 3-부톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.01g, 3.99밀리몰, 실시예 19) 및 2,4-디클로로벤질아민 (0.70g, 4.0밀리몰)을 함께 14시간 동안 실온에서 교반시킨다. 용매 제거후, 잔사를 디에틸 에테르로 연마시켜 건조시킨다. 오염된 백색 고체 생성물을 니트로메탄으로부터 2회 재결정화시켜 백색 고체로서 표제 화합물 0.408g을 수득한다: 융점 234-235℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 7.67 (m, br, 1H), 7.65 (m, br, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, br, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 1.10 (d, 3H), 0.86 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3140, 1790, 1640 cm^{-1} ; MS (m/z) 354/356/358. HPLC는 주요 성분 (99%)을 나타낸다.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.47; H, 5.67; N, 7.88

실측치: C, 57.02; H, 5.44; N, 7.75

C, 57.69; H, 5.69; N, 7.79.

실시예 21

3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(10g, 59밀리몰) 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 353mL, 71밀리몰)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 다른 분획의 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 150mL, 30밀리몰)을 가하고 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 상기 슬러리를 여과하고, 여액을 감압하에서 농축시킨다. 생성된 고체를 헥산:에틸 아세테이트(150:5mL)로 연마한 다음, 헥산으로 세척하여 백색 고체로서 (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 9.78g(74%)을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 8.72 및 8.50 (2개의 d, 1H, 로테이머), 4.65 (m, 2H), 3.90 및 3.42 (2개의 m, 1H, 로테이머), 1.37 및 1.35 (중첩되는 t 2개, 3H, 로테이머), 1.10 (중첩되는 d 2개, 3H, 로테이머), 0.85 및 0.84 (2개의 s, 9H, 로테이머) ppm. IR (KBr): 3150, 2950, 1800, 1700 cm^{-1} ; MS (m/z) 225 (M^+).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 63.98; H, 8.50; N, 6.22

실측치: C, 64.33; H, 8.54; N, 6.52

(S)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온은 상기에서 사용되는 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄 대신 (S)-2-아미노-3,3-디메틸부탄으로 대체시킴으로써 동일한 방법으로 생산한다.

실시예 22

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

실시예 21의 생성물(0.2g, 0.88밀리몰) 및 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민(0.17g, 0.89밀리몰, 아릴 고리상에서의 치호나에 대해 지역이성체인 화합물을 대략 5% 함유함)을 무수 에탄올(4.4mL) 및 디클로로메탄(2 mL)에 넣는다. 생성된 등용액을 실온에서 4일간 정치시킨다. 반응 혼합물을 아세토니트릴(5mL)로 희석하여 여과하고, 아세토니트릴로 세정한 다음 건조시켜 고체 0.3g을 수득한다. 디클로로메탄중 10% 메탄올로 연마하여 백색 고체로서 (R)-3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 0.21g(63%)을 수득하는데, 이는 아릴 고리상에서의 치환에 대해 지역이성

체인 화합물을 대략 5% 함유한다: 융점 $>300^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31.86^{\circ}$ (10mg/ml, DMSO);

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.54 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.89 (m, 2H), 4.70 (m의 이중사, 소수 이성체), 3.89 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31 (s, 소수 이성체), 1.09 (d, 3H), 0.85 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3150, 2950, 1800 cm^{-1} ; MS (m/z) 368/370/372 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 58.54; H, 6.01; N, 7.59

실측치: C, 58.48; H, 6.02; N, 7.45

(S)-3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온은 상기에서 사용되는 (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 (S)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로 대체시킴으로써 동일한 방법으로 생산한다.

실시예 23

3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(20ml)중 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(4.53g, 20밀리몰) 및 1,1-디메틸프로필아민(1.74g, 20밀리몰)의 용액을 실온에서 대략 19.5 시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 중성의 활성 III 실리카(150g)상에서 크로마토그래피시킨다(중력, 클로로포름/헥산). 적절한 용출액으로부터 단리된 백색 고체를 헥산으로부터 재결정화하여 백색 생성물 4.105g(86%)을 수득한다: 융점 $56.5\text{--}57.5^{\circ}\text{C}$ (55.5°C 에서 연화됨).

상기 물질 1g을 헥산으로부터 2회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.794g을 수득한다: 융점 $56\text{--}57^{\circ}\text{C}$ (55°C 에서 연화됨);

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.63 및 8.48 (2개의 br s, 1H, 로테이머), 4.67 (m br, 2H), 1.67 (m, br, 4H), 1.39 (m, 2H), 1.26 (m, br, 6H), 0.91 (t, 3H), 0.78 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3170, 1790, 1700 cm^{-1} ; MS (m/z) 239 (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.24; H, 8.85; N, 5.85

실측치: C, 65.12; H, 8.90; N, 5.77

실시예 24

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(40ml)중 3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(7.18g, 30밀리몰, 실시예 23) 및 2,4-디클로로벤질아민(5.28g, 30밀리몰)의 용액을 실온에서 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 디에틸 에테르로 철저히 연마한 다음 건조시켜 조 생성물 8.94g을 수득한다. 상기 물질을 아세토니트릴(목탄), 아세토니트릴(2회), 아세톤(목탄상) 및 아세톤(2회)로부터 연속해서 재결정화시켜 백색의 정제 고체로서 표제 화합물 4.08g(40%)을 수득한다: 융점 $196\text{--}197^{\circ}\text{C}$ (188°C 에서 연화됨);

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.81 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 4.81 (d, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.31 (s, 6H), 0.82 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3210, 1790, 1645 cm^{-1} ; MS (m/z) 340/342/344 (M^+). HPLC는 주성분(99%)을 나타낸다. 차동 주사 열량계 연구는 상기 물질이 결정형의 혼합물인 것으로 나타난다.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 56.32; H, 5.32; N, 8.21

실측치: C, 55.93; H, 5.20; N, 8.18

실시예 25

N-(2,4-디클로로-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드

테트라히드로푸란(8ml) 및 디메틸포름아미드(2ml)의 혼합물중 실시예 24의 생성물(0.60g, 1.26밀리몰)에 실온에 질소 대기하에서 NaH(광유중 60% 분산액 0.077g, 1.94밀리몰)을 가한다. 실온에서 15분간 교반시킨 후, 아세트산 무수물(0.183ml, 1.94밀리몰)을 가한다. 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 다음 염수로 희석시켜 에틸 아세테이트(3x50ml)로 추출한다. 유기상을 Na_2CO_3 10% 수용액 및 염수로 세척하여 건조시킨 다음(MgSO_4), 탈색시켜(목탄) 농축시킴으로써 잔사를 수득한다. 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 백색 고체로서 N-(2,4-디클로로-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트

아미드 0.36g(53%)을 수득한다. 융점 114-116°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.66 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.20 (br s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (q, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.85 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3400, 3300, 2950, 1800, 1700, 1580 cm^{-1} ; MS (m/z) 382/364/386 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 56.41; H, 5.26; N, 7.31

실측치: C, 56.30; H, 5.27; N, 7.25

실시예 26

N-(2,4-디클로로-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티르아미드

테트라히드로푸란(8mℓ) 및 디메틸포름아미드(2mℓ)의 혼합물중 실시예 24의 생성물(0.60g, 1.26밀리몰)에 실온에 질소 대기하에서 NaH(광유중 60% 분산액 0.077g, 1.94밀리몰)을 가한다. 실온에서 15분간 교반시킨 후, 부티르산 무수물(0.317mℓ, 1.94밀리몰)을 가한다. 혼합물을 2시간 동안 교반시킨 다음 염수로 희석시켜 에틸 아세테이트(3x50mℓ)로 추출한다. 유기상을 Na_2CO_3 10% 수용액 및 염수로 세척하여 건조시킨 다음(MgSO_4), 탈색시켜(목탄) 농축시킴으로써 등염 오일을 수득한다. 디에틸 에테르로부터 결정화시켜 백색 고체로서 N-(2,4-디클로로-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티르아미드 0.52g(72%)을 수득한다. 융점 112-117°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 7.65 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.16 (br s, 2H), 2.42 (t, 2H), 1.72 (q, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.83 (m, 6H) ppm. IR (KBr): 3400, 3300, 2950, 1800, 1725, 1580 cm^{-1} ; MS (m/z) 410/412/414 (M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 58.40; H, 5.88; N, 6.81

실측치: C, 58.40; H, 5.84; N, 6.86

실시예 27

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

상기 화합물은 실시예 22에 기술된 방법중 하나와 유사한 방법으로 제조한다. 무수 에탄올(395mℓ)중 3-에톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(16.67g, 79.0밀리몰) 및 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민(15.02g, 79.0밀리몰)으로부터 백색 고체 여과후 수득하여, 이를 디에틸 에테르/헥산으로 세척한 다음 진공하에서 건조시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물 25.7g(92%)을 수득한다: 융점 247.1-248.3°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.54 (d, 1H), 7.44 (br t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.90 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.66 (q, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.80 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3200, 2980, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 354/356/358 (M^+). 분석적 HPLC는 주성분 (99.9%)인 것으로 나타난다.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.47; H, 5.67; N, 7.89

실측치: C, 57.31; H, 5.50; N, 7.80

실시예 28

3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(80mℓ)중 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(11.31g, 50밀리몰) 및 3급-부틸아민(3.66g, 50밀리몰)의 용액을 실온에서 71시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고 클로로포름중 잔사의 용액을 물로 세척하여 건조(무수 Na_2SO_4)시킨다. 용매를 제거하고 중성의 활성 III 실리카 컬럼상의 갈색 액체 잔사를 크로마토그래피(중력, 클로로포름/헥산) 정제하여 백색 고체 생성물 9.83g(87%)을 수득한다. 융점 67.0-68.5°C. 분취량(800mg)을 2회 재결정화시켜 백색 고체로서 표제 화합물 551mg을 수득한다: 융점 68-69°C (67°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.75 및 8.59 (2개의 br s, 1H, 로테이머), 4.66 (m, br, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.31 (m, 9H), 0.91 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3140, 1780, 1700 cm^{-1} ; MS (m/z) 225 (M^+).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 63.98; H, 8.50; N, 6.22

실측치: C, 64.13; H, 8.60; N, 6.24

실시예 29

3-(t-부틸아미노)-4-(2,4-디클로로벤질-아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란 (15ml) 중 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 (1.13g, 5.0밀리몰, 실시예 28) 및 2,4-디클로로벤질 아민 (0.884g, 5.0밀리몰)의 용액을 실온에서 16.5시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르로 연마한 다음 건조시켜 고체 1.50g을 수득한다. 조 생성물을 아세토니트릴로부터 2회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 1.22g(74%)을 수득한다: 융점 229-230°C (분해);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.77 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (s, br, 1H), 7.48 (m, 2H), 4.79 (d, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3300, 3220, 1780, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 326/328/330 (M^+). HPLC는 주성분 (99.6%)인 것으로 나타난다.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.06; H, 4.93; N, 8.56

실측치: C, 54.86; H, 4.89; N, 8.48

실시예 30

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 22에 기술된 방법중 하나와 유사한 방법으로 제조한다. 무수 에탄올 (5.5ml) 중 3-에톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 (0.22g, 1.1밀리몰) 및 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민 (0.22g, 1.2밀리몰, 아릴 고리상에서의 치환에 대해 지역이성체인 화합물을 대략 5% 함유함)으로부터, 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 0.34g을 수득하는데, 이는 아릴 고리상에서의 치환에 대해 지역이성체인 화합물을 대략 5% 함유한다: 융점 264-268°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (br t, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.89 (d, 2H), 4.72 (d, 소수 이성체), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 소수 이성체), 1.34 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3200, 2950, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 340/342/344 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 56.32; H, 5.32; N, 8.21

실측치: C, 56.09; H, 5.28; N, 8.16

실시예 31

3-부톡시-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란 (8ml) 중 3,4-디부톡시-3-시클로부트-3-엔-1,2-디온 (2.26g, 10밀리몰) 및 1-에틸프로필아민 (0.872g, 10밀리몰)의 용액을 실온에서 2.5 시간 동안 교반시킨다. 용매 제거 후 잔류하는 잔사를 클로로포름에 용해시키고 상기 용액을 물로 세척하여 건조 (무수 Na_2SO_4)시킨다. 용매 제거 후 왁스상 고체를 수득하고 이를 실리카상에서 크로마토그래피 (플래쉬, 클로로포름/헥산)시킨다. 적절한 분획으로부터 단리된 고체를 헥산으로부터 2회 재결정화하여 표제 화합물 0.896g(37%)을 수득한다: 융점 65-66°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.63 및 8.49 (2개의 d, 1H, 로테이머), 4.64 (m, 2H), 3.74 및 3.30 (2개의 m, 1H, 로테이머), 1.71 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 0.90 (m, 3H), 0.82 (m, 6H) ppm. IR (KBr): 3140, 1790, 1720 cm^{-1} ; MS (m/z) 239 (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.25; H, 8.85; N, 5.85

실측치: C, 65.37; H, 9.07; N, 5.87

실시예 32

3-(3,4-디클로로-벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 24와 유사한 방법으로 제조하여 백색 고체로서 3-(3,4-디클로로-벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 268-269°C.

실시예 33

3-(2,4-디클로로-벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 적절한 출발 물질을 사용하여 실시예 24와 유사한 방법으로 제조하여 백색 고체로서 3-(2,4-디클로로-벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 210-211°C.

실시예 34

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

무수 에탄올(142ml)중 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(4.2ml, 28.4밀리몰) 및 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민(4.24g, 28.4 밀리몰)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 상기 용액을 감압하에서 농축시키고 헥산중 10% 에틸 아세테이트로 연마하여 백색 고체 1.14g(14.6 %)을 수득한다: 융점 95-100°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.40 및 9.20 (2개의 br m, 1H, 로테이머), 4.67 (q, 2H), 4.33 및 4.11 (2개의 br t, 2H, 로테이머), 1.36 (br m, 3H); MS (m/z) 274 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

실시예 22에 기술된 방법에 따라서, 상기 고체, 3-에톡시-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.72g, 2.6밀리몰) 및 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민(0.5g, 2.6밀리몰)으로부터, 백색 고체로서 표제 화합물 1.03g(94%)을 수득한다: 융점 287-292°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.62 (br m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.89 (d, 2H), 4.43 (t의 이중선, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 43.19; H, 2.66; N, 6.72

실측치: C, 43.13; H, 2.61; N, 6.74

실시예 35

N-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부트아미드

N,N-디메틸포름아미드(2ml) 및 테트라히드로푸란(8ml)중 3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.50g, 1.41밀리몰)에 수소화나트륨(광유중 60% 분산액 0.062g, 1.54밀리몰)을 0°C에서 가한다. 거품상 현탁액을 1시간 동안 교반시키고 이에 따라 혼합물이 25°C로 가온된다. 부티르산 무수물(0.24g, 1.54밀리몰)을 가하고 반응 혼합물을 0°C에서 15분간 교반시킨 다음 실온으로 가온시킨다. 밤새 교반시킨후, 반응 혼합물을 염수(50ml)에 붓고 에틸 아세테이트(3x50ml)로 추출한다. 유기층을 황산마그네슘상에서 건조시키고 탈색(목탄상)시킨다. 용매를 진공하에서 제거하고 잔류하는 오일을 디에틸 에테르/석유 에테르로 연마하여 백색 고체 0.31g(53%)을 수득한다: 융점 117.2-118.4°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.80 (br s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.28 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 2H), 1.67 (q, 2H), 1.51 (q, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.82 (q, 6H) ppm. IR (KBr): 3230, 2950, 1800, 1744, 1700, 1570 cm^{-1} ; MS (m/z) 424 (M^+).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 59.30; H, 6.16; N, 6.59

실측치: C, 59.34; H, 6.09; N, 6.52

실시예 36

N-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드

본 화합물은 실시예 35에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.50g, 1.41밀리몰) 및 아세트산 무수물(0.16g, 1.54밀리몰)로부터 백색 고체로서 표제 화합물 0.36g(64%)을 수득한다: 융점 112.2-113.9°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.71 (br s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.67 (q, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.81 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3230, 2950, 1800, 1755, 1590 cm^{-1} ; MS (m/z) 396 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.44; H, 5.58; N, 7.05

실측치: C, 57.16; H, 5.52; N, 6.94

실시에 37

N-(3급-부틸)-N-[2-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-프로피온아미드

테트라히드로푸란(12.6ml)중 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.50g, 2.5밀리몰)에 수소화나트륨(광유중 80% 분산액 0.091g, 3.0밀리몰)을 가한다. 상기 현탁액을 실온에서 20분간 교반시킨다. 약간 탁한 황색 용액을 감압하에서 농축시키고, 생성된 백색 고체를 프로피온산 무수물(2ml) 및 디클로로메탄(3ml)에 현탁시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반시킨다음, 115°C에서 24시간 동안 가열한다. 실온에서 5일간 정치시킨후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 여과하여, 감압하에서 농축시킨다. 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 물질 0.09g을 수득하고 이를 아세트니트릴(1.8ml)에 넣는다. 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민(67mg, 0.35밀리몰) 및 아세트니트릴(2ml)을 가한다. 실온에서 3일후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 생성된 고체를 헥산과 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 백색 고체 74mg (53%)을 수득한다: 용점 177-180°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.31 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.94 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.09 (q, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.87 (t, 3H) ppm.

$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.44; H, 5.58; N, 7.05

실측치: C, 56.41; H, 5.19; N, 6.98

실시에 38

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2-디메틸-2-플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) 3-플루오로발리놀

THF(40ml)중 붕소수화리튬(1.61g, 74밀리몰)의 용액에 질소 대기하에서 트리메틸실릴 클로라이드(18.8ml, 148밀리몰)를 피펫을 통하여 가한다. 침전물이 신속하게 형성된다. 3분후, 3-플루오로발린(5g, 37밀리몰)을 3회로 나누어 가한다. 상기 혼합물을 24시간 동안 교반시킨다. 메탄올을 적가하여 반응을 중단시킨다. 메탄올 및 THF를 회전 증발기(30°C 수욕)상에서 제거하고 물(25ml)을 가한다. 수성 혼합물을 2.5N NaOH 수용액으로 염기성으로 만든 다음 디클로로메탄(4x50ml)으로 추출한다. 유기상을 합하여 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과한 다음 증발시켜 3-플루오로발리놀 3.83g을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.71 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.10 (br, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.33 (d, 3H) ppm.

단계 2) N-부톡시카보닐-3-플루오로발리놀

클로로포름(35ml)중 3-플루오로발리놀(3.79g, 31.4밀리몰)의 용액에 질소 대기하에서 클로로포름(15ml)중 디-t-부틸 디카보네이트(6.84g, 31.4밀리몰)의 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시킨 다음, 용매를 회전 증발기상에서 제거한다. 잔사를 디에틸 에테르(100ml)에 용해시키고, 20% 인산(1x50ml), 염수(1x50ml), 중탄산나트륨 포화수용액(1x50ml), 염수(1x50ml)로 세척한 다음 건조시킨다(MgSO_4). 여과하고 감압하에서 농축시켜 백색 고체로서 N-부톡시카보닐-3-플루오로발리놀 6.34g을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.08 (br, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 및 1.39 (d, 3H) ppm.

단계 3) N-부톡시카보닐-1-요오도-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄

무수 디클로로메탄(40ml)중 폴리스티렌 지지된 트리페닐 포스핀(29.3밀리몰)의 잘 교반된 혼합물에 질소 대기하에서 요오드(7.44g, 9.3밀리몰)을 가한다. 10분후, 이미다졸(2.0g, 29.3밀리몰)을 가한 다음 10분후 디클로로메탄(200ml)중 N-부톡시카보닐-3-플루오로발리놀(13.3밀리몰)의 용액을 가한다. 혼합물을 환류 온도로 2시간 동안 가열한다. 냉각시킨 혼합물을 셀라이트: 등록상표를 통하여 여과하고 여액을 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르(150ml)에 용해시키고 상기 용액을 티오황산나트륨 희석 수용액(1x75ml) 및 물(2x75ml)로 세척한다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 실리카겔 대를 통하여 여과한 다음 증발시켜 N-부톡시카보닐-1-요오도-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄 3.46g을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.72 (br d, 1H), 3.86 (br m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (m, 6H) ppm.

단계 4) N-부톡시카보닐-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄

파르병에 수산화팔라듐(II)(800mg), 에탄올(80ml)중 N-부톡시카보닐-1-요오도-2-아미노-3-플루오로-3-메

틸-*n*-부탄(3.26g, 9.8밀리몰)의 용액 및 트리에틸아민(0.99g, 9.8밀리몰)을 채운다. 반응 혼합물을 수소 가스(50 psig)하에 놓고 20시간 동안 진탕시킨다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르(100mL)에 용해시키고 1N HCl 수용액(2x50mL), 물(2x50mL)로 세척한 다음 건조시킨다(MgSO₄). 여과하고 증발시켜 잔사를 수득하고 이를 크로마토그래피(실리카겔, 디에틸 에테르/헥산(3/1))하여 *N*-부톡시카보닐-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-*n*-부탄 1.80g을 수득한다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 4.65 (br, 1H), 3.70 (br m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (d, 3H), 1.32 (d, 3H) 및 1.18 (d, 3H) ppm.

단계 5) 3-에톡시-4-(3-플루오로-3-메틸-*n*-부틸-2-아미노)-3-시클로부텐-1,2-디온

N-부톡시카보닐-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-*n*-부탄(1.75g, 8.5밀리몰), 디클로로메탄(5mL), 트리플루오로아세트산(4mL), 및 메탄올(0.75mL)의 혼합물을 5시간 동안 45°C로 가온시킨다. 휘발성 성분을 회전 증발기상에서 제거하고 시럽상 잔사를 추가 정제없이 사용한다. 에탄올(42.5mL)중 3-플루오로-3-메틸-*n*-부틸-2-아민 트리플루오로아세테이트염(8.5밀리몰)의 용액에 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(1.44g, 8.5밀리몰), 이어서 트리에틸아민(2.58g, 25.5밀리몰)을 가한다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음 온도를 5시간 동안 50°C로 상승시킨다. 혼합물을 냉각시키고 용매를 회전 증발기상에서 제거한다. 잔사를 디에틸 에테르(90mL)에 용해시키고 물(1x60mL), 1N HCl 수용액(1x60mL), 물(1x60mL)로 세척한다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하여 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카겔, 디에틸 에테르)하여 백색 고체로서 3-에톡시-4-(3-플루오로-3-메틸-*n*-부틸-2-아미노)-3-시클로부텐-1,2-디온 1.65g을 수득한다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.21 (br, 1H), 4.77 (br m, 2H), 3.80 (br, 1H), 1.47 (t, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 및 1.32 (d, 3H) ppm.

단계 6) 3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2-디메틸-2-플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

무수 THF(8mL)중 3-에톡시-4-(3-플루오로-3-메틸-*n*-부틸-2-아미노)-3-시클로부텐-1,2-디온(0.573g, 2.5밀리몰)의 용액에 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민(0.523g, 2.75밀리몰)을 가한다. 혼합물을 70°C로 질소 대기하에서 18시간 동안 가열한다. 혼합물을 교반시키며 실온으로 냉각시키고 조각된 유리 필터를 통하여 진공 여과한다. 고체를 에탄올/디에틸 에테르(1/1) 용매 혼합물로 수회 잘 세척한다. 고체를 공기 건조시킨 다음 고진공하에서 77°C로 16시간 동안 가열한다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물 0.48g을 수득한다:

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 7.54 (s, 1H), 7.40 (br, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.17 (br, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.32 (d, 3H), 1.27 (d, 3H), 1.18 (d, 3H) ppm.

IR (KBr): 1850 cm⁻¹; MS (m/z) 373 ([M+H]⁺).

실시예 39

3-부톡시-4-(2,4-디클로로벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(20mL)중 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(3.39g, 15밀리몰) 및 2,4-디클로로벤질아민(2.64g, 15밀리몰)의 용액을 실온에서 5.5시간 동안 교반시킨다. 용매 제거후, 잔사를 클로로포름(대략 30mL)에 용해시키고 실리카상에서 크로마토그래피(플래쉬, 에틸 아세테이트/헥산)한다. 적절한 분획으로부터 용매를 제거하여 백색 생성물 4.31g(88%)을 수득한다: 융점 140-142°C(137°C에서 연화됨). 상기 물질을 메틸 *t*-부틸 에테르로부터 3회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.566g을 수득한다: 융점 139.5-140.0°C(137.5°C에서 연화됨):

¹H NMR (DMSO-*d*₆): δ 9.25 및 9.00 (2개의 m, 1H, 로테이머), 7.64 (d, 1H), 7.51-7.34 (m, 2H), 4.69 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.91 및 0.82 (2개의 t, 3H, 로테이머) ppm. HPLC는 주성분 (>99%)을 나타낸다.

C₁₅H₁₅Cl₂NO₃에 대한 원소분석

계산치: C, 54.90; H, 4.61; N, 4.27

실측치: C, 54.98; H, 4.51; N, 4.11

실시예 40

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(10mL), 3-부톡시-4-(2,4-디클로로벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.31g, 3.94밀리몰, 실시예 39), 및 2-아미노-2-메틸-1-프로판올(0.36g, 4.0밀리몰)을 함께 실온에서 43.5시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거한 다음, 잔사를 디에틸 에테르로 연마하고 건조시켜 황색 고체 1.13g을 수득한다. 조 생성물을 메탄올로부터 3회 재결정화하여 크림색 고체로서 표제 화합물 0.503g을 수득한다: 융점 237-238°C(234°C에서 연화됨):

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.94 (t, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.04 (t, 1H), 4.79 (d, 2H), 3.39 (d, 2H), 1.15 (s, 6H) ppm. HPLC는 주성분 (99.9%)을 나타낸다.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 52.49; H, 4.70; N, 8.16

실측치: C, 52.57; H, 4.59; N, 8.12

실시예 41

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(20ml)중 실시예 21의 생성물(0.901g, 4.0밀리몰) 및 2,4-디클로로벤질아민(0.704g, 4.0밀리몰)을 실온에서 대략 16시간 동안 교반시킨 다음 대략 24시간 동안 환류시킨다. 용매를 제거한후, 잔사를 메탄올(목탄)로부터 재결정화하고 다시 메탄올로부터 재결정화하여 백색 고체로서 (R)-3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 0.25g(18%)을 수득한다:

융점 235-239°C (233°C에서 연화됨); $[\alpha]_D^{25} +26.28^\circ$ (9.58mg/ml, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.67 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.30 및 7.15 (2개의 br d, 1H, 로테이머), 4.80 (m, 2H), 3.90 (br s, 1H), 1.10 (m, 3H), 0.86 (m, 9H) ppm. 분석 HPLC는 화학적 순도 (96%)와 광학적 순도 (100%)를 나타낸다.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.48; H, 5.68; N, 7.89

실측치: C, 57.96; H, 5.86; N, 7.77

C, 58.11; H, 5.76; N, 8.05

(S)-3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온은 상기에서 사용되는 (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 (S)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로 대체시켜 동일한 방법으로 생산한다.

실시예 42

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디클로로벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(15ml)중 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.13g, 5밀리몰, 실시예 28) 및 3,4-디클로로벤질아민(0.880g, 5.0밀리몰)의 용액을 실온에서 대략 96시간 동안 교반시킨다. 용매 제거후 단리된 잔사를 N,N-디메틸포름아미드(2회)로부터 및 2-메톡시에탄올로부터 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.687g(42%)을 수득한다: 융점 302-303°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.77 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 4.71 (d, 2H), 1.35 (s, 9H) ppm. HPLC는 주성분 (>99%)을 나타낸다.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.06; H, 4.93; N, 8.56

실측치: C, 54.81; H, 4.56; N, 8.44

실시예 43

3-(3,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(15ml), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5.0밀리몰), 및 3,4-디클로로벤질아민(0.88g, 5.0밀리몰)을 함께 실온에서 대략 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거후 백색 고체 1.67g을 수득하고 이를 메탄올(2회)로부터 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 1.06g(62%)을 수득한다: 융점 277-279°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.80 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.73 (d, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.81 (t, 3H) ppm. HPLC는 주성분 (98.9%)을 나타낸다.

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 56.32; H, 5.32; N, 8.21

실측치: C, 56.34; H, 5.03; N, 8.03

실시예 44

3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(80mℓ)중 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(11.31g, 50밀리몰) 및 3급-부틸아민(3.66g, 50밀리몰)의 용액을 실온에서 7시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고 클로로포름중 잔사의 용액을 물로 세척하여 건조시킨다(무수 Na_2SO_4). 용매를 제거하고 중성의, 활성 III 실리카(350g)의 컬럼상의 갈색 액체 잔사를 크로마토그래피(중력, 클로로포름/헥산) 정제하여 백색 고체 생성물 9.83g(87%)을 수득한다: 융점 67.0-68.5°C. 분취량(800mg)을 2회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 551mg을 수득한다: 융점 68-69°C(67°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.75 및 8.59 (2개의 br s, 1H, 로테이머), 4.66 (br m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.31 (m, 9H), 0.91 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3140, 1780, 1700 cm^{-1} ; MS (m/z) 225 (M^+).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 63.98; H, 8.50; N, 6.22

실측치: C, 64.13; H, 8.60; N, 6.24

실시예 45

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로-벤조니트릴

단계 1) 2-클로로-4-시아노벤질 브로마이드의 제조

사염화탄소 (120mℓ)중 3-클로로-4-메틸벤조니트릴(22.74g, 150밀리몰), N-브로모숙신이미드(32.04g, 180밀리몰) 및 2,2'-아조비스-2-메틸프로피오니트릴(2.46g, 150밀리몰)의 혼합물을 주의해서 환류 온도로 가온시키고 이때 중간 정도의 발열이 발생되고 외부 가열 없이 대략 10분간 환류시킨다. 다시 가열시켜 26시간 동안 환류시킨다. 뜨거운 반응 혼합물을 흡인여과하고 불용성 물질을 사염화탄소(3x25mℓ)로 세정한다. 사염화탄소 분획을 합하여 물로 세척하고 건조시킨다(무수 Na_2SO_4). 용매를 제거하여 황색 무스를 수득하고 이를 헥산(목탄)으로부터 재결정화한다. 생성물을 다시 헥산으로부터 재결정화하여 백색 브롬화물 20.44g(59%)을 수득한다: 융점 80.5-83.5°C(71.5°C에서 연화됨) (문헌의 융점 85-85.5°C(B. Gogolimska, Acta Pol. Pharm., 25(4), 391 (1968)[C.A., 70, 87493e (1969)].));

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.10 (d, 1H), 7.82 (m, 2H), 4.69 (s, 2H) ppm. IR (KBr): 2220 cm^{-1} .

단계 2) N-(2-클로로-4-시아노벤질)프탈이미드의 제조

N,N-디메틸포름아미드(200mℓ)중 실시예 45, 단계 1로부터의 생성물(20.29g, 88.0밀리몰) 및 칼륨 프탈이미드(17.92g, 96.8밀리몰)의 혼합물을 교반시키고 이에 따라 갈색 현탁액이 형성되면서 반응 온도는 대략 5분동안 대략 36°C로 상승한다. 온도를 강하시키고 교반을 2시간 동안 계속한다. 용매 제거후, 잔사를 물로 철저히 연마시켜 건조시킨다.

황갈색 고체 생성물을 비등하는 에틸 아세테이트 대략 500mℓ로 처리하고, 중력 여과하여 소량의 백색 불용성 물질을 제거한 다음 비등온도로 가열하고 목탄으로 처리하여 여과한다. 여액을 농축시킨 다음 냉각시켜 (건조후) 백색 고체로서 표제 화합물 프탈이미드 20.26g(78%)을 수득한다: 융점 172.5-173.0°C(170.5°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.10 (d, 1H), 7.90 (m, 4H), 7.75 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 4.88 (s, 2H) ppm. IR (KBr): 2220, 1770, 1715 cm^{-1} .

단계 3) 2-클로로-4-시아노벤질아민의 제조

무수 에탄올(150mℓ)중 실시예 45, 단계 2로부터의 생성물(18.99g, 64밀리몰)의 기계적으로 교반된 현탁액을 히드라진 수화물(6.41g, 128밀리몰)로 처리하고 혼합물을 교반시켜 1시간 동안 환류시킨 다음 실온에서 대략 16.5시간 동안 정치시킨다. 교반시키면서 2N HCl(90mℓ)을 천천히 가하고 추가로 10분간 교반시킨후 혼합물을 여과한다. 불용성 물질을 에탄올로 철저히 연마한 다음 물로 연마한다. 합한 여액과 연마물로부터 용매를 제거하고 대략 250mℓ 빙수중의 잔사를 2.5N NaOH(90mℓ)로 염기성화한다. 상기 물질을 클로로포름으로 철저히 추출하고 추출액을 물, 염수로 세척하고 건조(무수 Na_2SO_4)시킨다. 용매를 제거하여 크림색 고체를 수득하고 이를 헥산으로부터 재결정화하여 백색 아민 6.85g(64%)을 수득한다: 융점 85.0-87.0°C(82.5°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.96 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.77 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.12 (br m, 2H) ppm. IR (KBr): 3380, 3320, 2230 cm^{-1} .

단계 4) 4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로-벤조니트릴

테트라히드로푸란(50mℓ), 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(6.76g, 30밀리몰, 실시예 44) 및 실시예 45, 단계 3으로부터의 생성물(5.00g, 30밀리몰)을 6시간 동안 환류시키고 실온에서 16시간 동안 정치시킨다. 반응 혼합물로부터 용매를 제거한 다음, 잔사를 디에틸 에테르로 철저히 연마하고 건조시켜 황갈색 고체를 수득한다. 비등하는 아세톤 대략 1.4ℓ 중의 상기 물질을 여과하여 소량의 백색 고체를 제거한다. 뜨거운 여액을 목탄으로 처리하고, 여고하여 농축시킨 다음 냉각시켜 크림색 고체 6.521g을 수득한다. 상기 물질을 아세톤으로부터 추가로 2회 재결정화시켜 백색 고체로서 표제 화합물 4.779g(50%)을 수득한다: 융점 243.5-245℃(241.0℃에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.10 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.66 (s br, 1H), 7.61 (d, 1H), 4.88 (d, 2H), 1.34 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3320, 3230, 2240, 1780, 1665 cm^{-1} ; MS (m/z) 317/319 (M^+). HPLC는 주성분 (99.6%)을 나타낸다.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 60.48; H, 5.80; N, 13.22; Cl, 11.16

실측치: C, 60.08; H, 4.97; N, 13.06; Cl, 10.82, 10.71.

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로-벤조니트릴의 제조의 경우 다른 방법을 수행한다. 테트라히드로푸란(8mℓ)중 4-[(2-부톡시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로벤조니트릴(0.638g, 2밀리몰, 실시예 135)의 용액에 t-부틸아민(0.146g, 2밀리몰)을 가한다. 실온에서 방새 교반시킨후, 혼합물을 6.5시간 동안 환류시킨다. 추가의 t-부틸아민(0.146g, 2밀리몰)을 가하고 혼합물을 실온에서 방새 교반시킨다. 용매를 제거하여 황색 고체를 수득하고 이를 아세톤으로부터 재결정화하여 표제 화합물 0.217g을 수득한다: 융점 244-246℃(분해). MS (m/z) 317/319 (M^+). NMR (DMSO- d_6) 스펙트럼 비교를 기본으로하여, 상기 생성물은 실시예 45, 단계 4에 기술된 것과 동일하다.

실시예 46

3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(20mℓ)중 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(4.53g, 20밀리몰) 및 1,1-디메틸프로필아민(1.74g, 20밀리몰)의 용액을 실온에서 대략 19.5시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 중성, 활성 III 실리카(150g)상에서 크로마토그래피(중력, 클로로포름/헥사)한다. 적절한 용출액으로부터 단리된 백색 고체를 헥산으로부터 재결정화하여 백색 생성물 4.105g(86%)을 수득한다: 융점 56.5-57.5℃(55.5℃에서 연화됨).

상기 물질 1g을 헥산으로부터 2회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.794g을 수득한다: 융점 56-57℃(55℃에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.63 및 8.48 (2개의 br s, 1H, 로테이머), 4.67 (br m, 2H), 1.67 (br m, 4H), 1.39 (m, 2H), 1.26 (br m, 6H), 0.91 (t, 3H), 0.78 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3170, 1790, 1700 cm^{-1} ; MS (m/z) 239 (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.24; H, 8.85; N, 5.85

실측치: C, 65.12; H, 8.90; N, 5.77

실시예 47

3-(2,6-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) N-(2,6-디클로로벤질)프탈이미드의 제조

N,N-디메틸포름아미드(130mℓ)중 α ,2,6-트리클로로톨루벤(19.55g, 100밀리몰)에 교반시키면서 칼륨 프탈이미드(18.54g, 100밀리몰)를 가하고 22시간 동안 계속 교반시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 클로로포름(400mℓ)/물(350mℓ)중에 용해시킨다. 클로로포름 추출액을 물, 염수로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시킨다. 용매를 제거하고 건조시켜 백색 고체 28.98g을 수득한다. 조 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 백색 프탈이미드 24.63g(81%)을 수득한다: 융점 147-150℃(본 화합물의 제조는 미국 특허 제4,146,647호(1979년 3월 27일, Laboratoir L. Lafon)에 기술되어 있지만 물리적 함량이 보고되지 않았음);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.83 (s, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 5.00 (s, 2H) ppm. IR (KBr): 1770, 1715 cm^{-1} ; MS (m/z) 306/308/310 ($[M+H]^+$).

단계 2) 2,6-디클로로벤질아민 히드록클라이드의 제조

실시예 47, 단계 1로부터의 프탈이미드(6.13g, 20밀리몰), 에탄올(90mℓ) 및 히드라진 일수화물(3.00g, 60밀리몰)을 1.25시간 동안 환류시킨다. 실온으로 냉각시킨후 혼합물을 여과하고 불용성 물질을 에탄올(3x50mℓ)로 세정시킨다. 여액과 세정액을 합하여 이로부터 용매를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트 및

탄산나트륨 10% 수용액과 함께 진탕시킨다. 에틸 아세테이트 분획을 10% w/v 탄산나트륨 수용액, 염수로 연속해서 세척하고 건조(무수 Na_2SO_4)시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 건조시켜 담황색 오일 3.17g을 수득한다.

상기 오일 3.15g을 디에틸 에테르에 용해시키고 이소프로판올성 염화수소 가스를 가하여 백색 고체를 수득하고 이를 수집하여, 디에틸 에테르로 세정하여 건조시킨다. 조 히드로클로라이드를 이소프로판올성 염화수소 수방울의 존재하에서 이소프로판올로부터 재결정화시키고, 디에틸 에테르로 세정하고 건조시켜 백색 히드로클로라이드 2.70g(전체적으로 64%)을 수득한다: 융점 260-261°C(분해). (문헌의 융점 237-238°C(S. Angyal et al., J. Chem. Soc., 1949, 2704; 본 화학물의 제조 방법은 미국 특허 제4,146,647호(1979년 3월 27일, Laboratoire L. Lafon)에 기술되어 있지만 물리적 함량이 보고되어 있지 않음);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.54 (s, br, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 4.23 (s, 2H) ppm. IR (KBr): 2860 cm^{-1} ; MS (m/z) 174/176/178 (M^+).

단계 3) 3-(2,6-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(10ml)중 실시예 47, 단계 2의 2,6-디클로로벤질아민 히드로클로라이드(1.06g, 5.0밀리몰)에 트리에틸 아민(0.505g, 5.0밀리몰)을 가한 다음 3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5.0밀리몰, 실시예 46)을 가하고 실온에서 대략 16시간 동안 계속 교반시킨다. 반응 혼합물로부터 용매를 제거하고 잔사를 물 및 디에틸 에테르로 연속해서 연마한 다음 건조시킨다. 생성된 담황색 고체를 아세토니트릴로부터 3회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.755g(44%)을 수득한다: 융점 239-241°C(분해);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.57 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.52 (br m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (s, br, 1H), 5.07 (d, 2H), 1.65 (q, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.80 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3250, 1785, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 340/342/344 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 56.32; H, 5.32; N, 8.21

실측치: C, 56.17; H, 5.27; N, 8.17

실시예 48

3-부톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(15ml), 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(2.26g, 10밀리몰) 및 2-아미노-3,3-디메틸부탄(1.01g, 10밀리몰)을 함께 대략 65시간 동안 실온에서 교반시킨다. 용매 제거후 잔류하는 왁스상 고체를 클로로포름(15ml)에 용해시키고 실리카상에서 크로마토그래피(플래쉬, 에틸 아세테이트/헥산)시킨다. 적절한 분획으로부터 용매를 제거하여 크림색의 왁스상 고체 2.41g(95%)을 수득한다: 융점 90-93°C(85°C에서 연화됨).

상기 물질 1.1g을 헥산으로부터 2회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.833g을 수득한다: 융점 90-9°C(88°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.73 및 8.50 (2개의 br d, 1H, 로테이머), 4.64 (m, 2H), 3.92 및 3.41 (2개의 m, 1H, 로테이머), 1.71 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.11 (m, 3H), 0.91 (t, 3H), 0.84 (m, 9H). IR (KBr): 3135, 1800, 1690 cm^{-1} ; MS (m/z) 235 (M^+).

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 66.37; H, 9.15; N, 5.53

실측치: C, 66.47; H, 9.20; N, 5.50

실시예 49

3-클로로-4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노-메틸]}-벤조니트릴

3-부톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.27g, 5.0밀리몰, 실시예 48), 2-클로로-4-시아노벤질아민(0.833g, 5.0밀리몰, 실시예 45, 단계 3) 및 테트라히드로푸란(8ml)의 용액을 실온에서 23시간 동안 교반시키고, 4시간 동안 환류시켜 실온에서 대략 62시간 동안 정치시킨다. 혼합물로부터 용매를 제거하고 잔사를 디에틸 에테르로 연마하여 건조시킨다. 생성된 백색 고체(1.096g)를 메탄올로부터 3회 재결정화하여 희미한 핑크색 고체로서 표제 화합물 771mg(45%)을 수득한다: 융점 250.0-251.5°C(248.0°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.10 (d, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.70 (br m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.37 (br m, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.91 (br m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.86 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3200, 2230, 1790, 1635

cm^{-1} ; MS (m/z) 345/347 (M^+). HPLC는 주성분 (98.7%)을 나타낸다.

$\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.52; H, 5.83; N, 12.15

실측치: C, 62.57; H, 5.74; N, 12.00

실시에 50

3-[[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴

단계 1) 3-시아노-5-메틸벤질 브로마이드의 제조

사염화탄소(25ml)중 N-브로모숙신이미드(3.56g, 20밀리몰), 3,5-디메틸벤조니트릴(2.62g, 20밀리몰) 및 2,2'-아조비스-2-메틸프로피오니트릴(0.328g, 2.0밀리몰)을 23시간 동안 환류시킨다. 뜨거운 혼합물을 여과하고 (2회) 여액으로부터 용매를 제거하여 황색 오일을 수득하고 이를 크로마토그래피(플래쉬, 실리카, 에틸 아세테이트/헥산)한다. 적절한 용출액으로부터 백색 고체 2.587g이 단리된다. 상기 물질을 메탄올로부터 재결정화하여 브로마이드 1.51g(36%)을 수득한다: 융점 82-85°C(75°C에서 연화됨)(문헌의 융점 92-93°C(T.H. Fisher et al., J. Org. Chem., 55, 1040 (1990)); 87-88°C(E. Gryszkiewicz-Trochimowski et al., Bull. Soc. Chem. Fr., 1948, 593 [C.A., 42, 7240h (1948)]));

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm. IR (KBr): 2230 cm^{-1} ; MS (m/z) 209/211 (M^+).

단계 2) N-(3-시아노-5-메틸)프탈이미드의 제조

N,N-디메틸포름아미드(150ml)중 실시에 50, 단계 1로부터의 3-시아노-5-메틸벤질 브로마이드(15.79g, 75.16밀리몰) 및 칼륨 프탈이미드(15.31g, 82.68밀리몰)의 혼합물을 4시간 동안 강력하게 교반시킨다. 반응 혼합물로부터 용매를 제거하고 잔사를 클로로포름(200ml)/물(400ml)에 용해시킨다. 클로로포름 분획을 분리시키고 수상을 클로로포름(2x75ml)으로 추출한다. 클로로포름 분획을 합하여 물, 염수로 세척하고 건조시킨다(무수 Na_2SO_4). 용매를 제거하여 조 생성물 20.2g을 수득하고, 이를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 백색 프탈이미드 13.12g(63%)을 수득한다: 융점 180-184°C;

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.87 (br m, 4H), 7.60 (s br, 1H), 7.56 (s br, 1H), 7.47 (s br, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.32 (s, 3H) ppm. IR (KBr): 2240, 1770, 1720 cm^{-1} ; MS (m/z) 276 (M^+).

단계 3) 3-시아노-5-메틸벤질아민의 제조

실시에 50, 단계 2로부터의 N-(3-시아노-5-메틸)프탈이미드(1.11g, 4.0밀리몰), 히드라진 일수화물(0.24g, 4.8밀리몰) 및 에탄올(20ml)의 현탁액을 3시간 동안 환류시키고, 물(60ml)로 희석하여 혼합물을 농축 HCl(0.5ml)로 산성화시킨다. 간단하게 교반시킨후, 혼합물을 여과하고 여액을 농축 수산화나트륨으로 염기성화시켜 에틸 아세테이트(3x25ml)로 추출한다. 추출액을 합하여 물, 염수로 세척하고 건조(무수 Na_2SO_4)시킨다. 용매를 제거하여 등명 오일로서 아민 0.386g(66%)을 수득한다:

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm. IR (KBr): 3380, 3300, 2220 cm^{-1} ; MS (m/z) 146 (M^+).

단계 4) 3-[[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴

3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.44g, 6.0밀리몰, 실시에 46) 및 실시에 50, 단계 3으로부터의 3-시아노-5-메틸벤질아민(6.0밀리몰) 및 테트라히드로푸란(15ml)의 용액을 실온에서 대략 20시간 동안 교반시킨다. 테트라히드로푸란을 추가로 7ml 가하고 추가로 48시간 동안 계속 교반시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 메탄올로부터 2회 재결정화시켜 백색 고체로서 표제 화합물 1.251g(67%)을 수득한다: 융점 231-133°C(229°C에서 연화됨);

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (s, br, 1H), 4.74 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.82 (m, 3H) ppm. IR (KBr): 3290, 2240, 1780, 1670 cm^{-1} ; MS (m/z) 311 (M^+). HPLC는 주성분 (99.7%)을 나타낸다.

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49

실측치: C, 69.25; H, 6.72; N, 13.60

실시예 51

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(10ml)중 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.13g, 5.0밀리몰, 실시예 44) 및 2,4-디메틸벤질아민(0.68g, 5.0밀리몰, 2,4- 및 2,6-디메틸벤질아민 이성체의 혼합물)의 용액을 실온에서 대략 16시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르로 철저히 연마하고 건조시켜 조 생성물 1.07g을 수득한다. 상기 물질을 아세토니트릴로부터 3회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.67g(47%)을 수득한다: 융점 228-229°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.57 (m, 1H), 7.48 (s, br, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (s, br, 1H), 7.00 (d, br, 1H), 4.69 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3310, 1785, 1670 cm^{-1} ; MS (m/z) 286 (M^+). HPLC는 주성분 (98.7%)을 나타낸다.

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78

실측치: C, 71.29; H, 7.79; N, 9.82

실시예 52

3-3급-부틸아미노-4-(2,4,6-트리메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) N-(2,4,6-트리메틸벤질)프탈이미드의 제조

N,N-디메틸포름아미드(50ml), 2,4,6-트리메틸벤질 클로라이드(5.06g, 30밀리몰) 및 칼륨 프탈이미드(6.11g, 33밀리몰)을 교반시키면서 합한다. 초기 반응 온도가 15분간 대략 25°C에서 34°C로 상승된 후, 온도를 실온으로 강하시키고 대략 17시간 동안 계속 교반시킨다. 용매를 제거하고 잔사를 물로 철저히 연마시킨 다음 건조시킨다. 조 생성물 7.62g을 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고 건조시켜 백색 프탈이미드 5.62g을 수득한다: 융점 204.5-206.5°C(196.5°C에서 연화됨) (문헌의 융점 209.5-210°C(R.T. Fuson and J.J Denton, J. Am. Chem. Soc., 63, 654 (1941)));

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.82 (s, 4H), 6.78 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.17 (s, 3H). IR (KBr): 1765, 1710 cm^{-1} ; MS (m/z) 279 (M^+).

단계 2) 2,4,6-트리메틸벤질아민 히드로클로라이드의 제조

실시예 52, 단계 1로부터의 프탈이미드(5.52g, 19.8밀리몰), 에탄올(90ml) 및 히드라진 일수화물(2.97g, 59.4밀리몰)을 1.3시간 동안 환류시킨다. 실온으로 냉각시킨후 혼합물을 여과하고 불용성물질을 에탄올(3x50ml)로 세정한다. 여액과 세정액을 합하여 이로부터 용매를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트중에 용해시킨다. 용액을 10% w/v Na_2CO_3 수용액, 물로 세척하고 건조시킨다. 용매를 제거하여 황색 오일 2.68g을 수득한다.

상기 오일을 디에틸 에테르에 용해시키고, 여과한 다음 이소프로판올성 염화수소를 가하여 고체를 수득하고 이를 수거하여 디에틸 에테르로 세정하여 건조시킨다. 조 염을 이소프로판올성 염화수소 수방울의 존재하에서 무수 에탄올로부터 재결정화하고, 디에틸 에테르로 세정한 다음 건조시켜 오염된 백색 히드로클로라이드 1.25g(37%)을 수득한다: 융점 >320°C(분해) (문헌 융점 315°C(분해) (R.C. Fuson and J.J. Denton, J. Am. Chem. Soc., 63, 654 (1941)));

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.05 (s, br, 3H), 6.90 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.21 (s, 3H) ppm. IR (KBr): 2900 br. 1880 br cm^{-1} ; MS (m/z) 149 (M^+).

단계 3) 3-3급-부틸아미노-4-(2,4,6-트리메틸벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(10ml), 실시예 52, 단계 2로부터의 2,4,6-트리메틸벤질아민 히드로클로라이드(0.610g, 3.29밀리몰), 트리에틸아민(0.334g, 3.3밀리몰) 및 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.741g, 3.29밀리몰, 실시예 44)를 함께 실온에서 대략 65시간 동안 교반시킨다. 용매 제거후, 잔사를 물, 디에틸 에테르로 연마하고 건조시켜 백색 고체 0.633g을 수득한다. 상기 물질을 아세토니트릴로부터 3회 재결정화하여 크림색 고체로서 표제 화합물 0.256g(26%)을 수득한다: 융점 309-310°C(분해);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.37 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.74 (d, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3280, 1780, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 300 (M^+). HPLC는 주성분 (99%)을 나타낸다.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33

실측치: C, 72.05; H, 8.02; N, 9.32

실시예 53

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(10ml)중 실시예 48, 단계 2로부터의 2,6-디클로로벤질아민 히드로클로라이드(1.06g, 5.0밀리몰)에 트리에틸아민(0.505g, 5.0밀리몰), 이어서 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.13g, 5.0밀리몰, 실시예 44)을 가하고 대략 16시간 동안 계속 교반시킨다. 반응 혼합물로부터 용매를 제거하고 잔사를 물, 디에틸 에테르로 연마하고 건조시킨다. 상기 단리된 백색 고체를 메탄올로부터 2회 결정화시켜 백색 고체로서 표제 화합물 0.623g(38%)을 수득한다: 융점 265-6°C(분해)(263°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.55 (d, 2H), 7.49 (br, m, 1H), 7.42 (m, 2H), 5.05 (d, 2H), 1.34 (s, 9H) ppm.

IR (KBr): 3185, 1785, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 326/328/330 (M^+). HPLC는 주성분 (99.9%)을 나타낸다.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.06; H, 4.93; N, 8.56

실측치: C, 54.70; H, 4.84; N, 8.45

실시예 54

3-부톡시-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(8ml)중 3,4-디부톡시-3-시클로부트-3-엔-1,2-디온(2.26g, 10밀리몰) 및 1-에틸프로필아민(0.872g, 10밀리몰)의 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반시킨다. 용매 제거후 잔류하는 잔사를 클로로포름에 용해시키고 용액을 물로 세척하여 건조(무수 Na_2SO_4)시킨다. 용매 제거로 왁스상 고체를 수득하고 이를 실리카상에서 크로마토그래피(플래쉬, 클로로포름/헥산)시킨다. 적절한 분획으로부터 단리된 고체를 헥산으로부터 2회 재결정화하여 표제 화합물 0.896g(37%)을 수득한다: 융점 65-66°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.63 및 8.40 (2개의 d, 1H, 로테이머), 4.64 (m, 2H), 3.74 및 3.30 (2개의 m, 1H, 로테이머), 1.71 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.90 (m, 3H), 0.82 (m, 6H) ppm. IR (KBr): 3140, 1790, 1720 cm^{-1} ; MS (m/z) 239 (M^+).

$\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.25; H, 8.85; N, 5.85

실측치: C, 65.37; H, 9.07; N, 5.87

실시예 55

3-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴

본 화합물은 실시예 50, 단계 4와 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 0.03 에탄올레이트를 수득한다: 융점 244-247°C.

실시예 56

3-[[2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴

본 화합물은 실시예 50, 단계 4와 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-[[2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴을 수득한다: 융점 248-250°C.

실시예 57

3-(3,4-디메톡시-벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 51과 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-(3,4-디메톡시-벤질아미노)-4-(1-에틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 223-224°C.

실시예 58

3-3급-부틸아미노-4-(2,4,6-트리메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 47, 단계 3과 유사한 방법으로 적절한 출발물질과 용매로서 피리딘을 사용하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(2,4,6-트리메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 225.5-227.0°C에서 부분적으로 용융되어 재고화된 다음, 294-306°C에서 분해됨.

실시예 59

3-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-5-메틸-벤조니트릴

본 화합물은 실시예 45와 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-5-메틸-벤조니트릴을 수득한다: 융점 253-255°C.

실시예 60

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 47, 단계 3과 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 225-226°C.

실시예 61

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 57과 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 227-228°C (분해).

실시예 62

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 51과 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 269°C (분해).

실시예 63

3-3급-부틸아미노-4-(2,3-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 51과 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(2,3-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 215-216°C (분해).

실시예 64

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 51과 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 273-274°C (분해).

실시예 65

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 51과 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 222-223°C.

실시예 66

3-3급-부틸아미노-4-(2,3-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 51과 유사한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(2,3-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 수득한다: 융점 237-239°C.

실시예 67

4-[(2-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴

단계 1) 3-에톡시-4-(2-에틸-4-시아노-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 제조

4-시아노-2-에틸벤즈알데히드 옥심(0.17g, 0.98밀리몰, Jolad et al., Org. Syntheses, Coll. Vol. V, 139 (1973), 실시예 72, 단계 1의 공정으로 제조됨)을 빙초산에 용해시킨다. 아연 분말(0.13g, 2.0밀리몰)을 가한다. 슬러리를 50°C로 30분간 가열한 다음 아연 분말 2회차 분획(0.13g, 2.0밀리몰)을 가한다. 슬러리를 60°C에서 30분간 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에탄올(30mL)로 희석시켜, 셀라이트:등록상표를 통하여 여과한다. 여액을 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(0.14mL, 0.95밀리몰)으로 처리하고, 상기 용액을 진공(100 mm)하에 방출한다. 생성된 적색 잔사를 4-시아노-2-에틸벤즈알데히드

옥심(0.17g, 0.98밀리몰)을 사용한 다른 유사한 반응으로부터의 조 생성물과 합한다. 합한 잔사를 헥산 중 5% 에틸 아세테이트로 6회 연마하여 밝은 핑크색 고체 0.47g(90%)을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 9.28 및 9.05 (2개의 br m, 1H, 로테이머), 7.68 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.90–4.50 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 1.37 및 1.25 (2개의 t, 3H, 로테이머), 1.16 (t, 3H) ppm. MS (m/z) 284 (M^+).

단계 2) 4-[(2-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴

실시에 67, 단계 1의 생성물(0.18g, 0.63밀리몰) 및 n-부틸아민(0.15mL, 1.55밀리몰)을 무수 에탄올(3.5 mL) 및 디클로로메탄(2mL)에 넣는다. 등열 용액을 실온에서 24시간 동안 정치시킨다. 생성된 고체 슬러리를 여과하고, 헥산:에틸 아세테이트(1:1)로 세정하고 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물 0.10g(50%)을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.70 (중첩되는 m 및 br m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (br m, 1H), 4.83 (d, 2H), 3.90 (q, 2H), 2.69 (q, 2H), 1.49 (오중선, 2H), 1.29 (육중선, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.88 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3280, 2950, 2200, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 311 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49

실측치: C, 68.67; H, 6.72; N, 13.33

실시에 68

3-에틸-4-[(2-이소프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴

본 화합물은 실시에 67, 단계 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시에 67, 단계 1의 생성물(0.18g, 0.63밀리몰) 및 무수 에탄올(3.5mL)중 이소프로필아민(0.13mL, 1.55밀리몰) 및 디클로로메탄(2mL)으로부터 밝은 오렌지색 고체로서 표제 화합물 0.17g(89%)을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.70 (m, 2H), 7.65 (br m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (br m, 1H), 4.83 (d, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 1.19 (중첩되는 d 및 t, 9H) ppm. IR (KBr): 3280, 2960, 2200, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 297 (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 68.67; H, 6.44; N, 14.13

실측치: C, 68.47; H, 6.43; N, 14.21

실시에 69

3-에틸-4-[(2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴

본 화합물은 실시에 67, 단계 2에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시에 67, 단계 1의 생성물(0.18g, 0.63밀리몰) 및 무수 에탄올(3.5mL)중 1-에틸프로필아민(0.18mL, 1.55밀리몰) 및 디클로로메탄(2mL)으로부터 밝은 오염된 백색 고체로서 표제 화합물 0.16g(76%)을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.70 (m, 2H), 7.59 (br m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.23 (br d, 1H), 4.85 (d, 2H), 3.30 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.85 (t, 6H) ppm. IR (KBr): 3180, 2970, 2210, 1795, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 325 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91

실측치: C, 69.66; H, 7.06; N, 12.89

실시에 70

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴

t-부틸아민(8mL)중 실시에 67, 단계 1의 생성물(0.45g, 1.58밀리몰)을 아르곤하에 80°C에서 2시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에서 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로 연마하고 고체 0.25g을 수득하고, 이를 크로마토그래피(실리카겔, 디클로로메탄중 3% 메탄올)로 정제한다. 생성된 고체를 헥산중 10% 에틸 아세테이트에 현탁시키고, 여과하여 헥산중 10% 에틸 아세테이트로 세정하여 담황색 고체 0.18g(37%)을 수득한다: 융점 224–228°C (229°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.76–7.69 (m, 3H), 7.57(br s, 1H), 7.47 (br d, 1H), 4.85 (d, 2H), 2.69 (q, 2H),

1.36 (s, 9H), 1.18 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3210, 2980, 2210, 1790, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 311 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49

실측치: C, 69.12; H, 6.76; N, 13.69

실시에 71

4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-3-에틸-벤조니트릴

단계 1) 4-시아노-2-에틸벤즈알데히드 옥심의 제조

4-시아노-2-에틸벤즈알데히드 옥심을 문헌: Jolad et al., Org. Syntheses, Coll. Vol. V, 139 (1973)의 방법으로 제조한다. 수(39mL)중 파라포름알데히드(2.8g, 93밀리몰) 및 히드록실아민 히드로클로라이드(6g, 86밀리몰)의 혼합물을 500mL-3목 플라스크중에서 가열한다. 등명하고, 무색인 용액이 수득될때, 나트륨 아세테이트 삼수화물(11.8g, 87밀리몰)을 가한다. 용액을 15분간 가열한 다음, 빙-염육중에서 대략 5 내지 10°C로 냉각시킨다. 상기 용액에 황산구리(0.97g, 6.08밀리몰), 황산나트륨(0.23g, 1.82밀리몰) 및 수(42mL)중 나트륨 아세테이트 삼수화물(37g, 272밀리몰)을 가한다. 생성된 녹색 용액을 대략 5 내지 10°C의 내부 온도로 냉각시킨다. 4-아미노-3-에틸벤조니트릴의 디아조늄염 용액을 미리 다음과 같이 제조한다: 4-아미노-3-에틸벤조니트릴(8.32g, 57밀리몰), 농축 염산(13.2mL), 얼음(23g), 및 물(11.6mL)의 혼합물을 빙-염육중에서 냉각시킨다. 내부 온도를 10°C 이하로 유지하면서, 수(5.8mL)중 질산나트륨(4.2g, 61밀리몰)의 용액을 적가한다. 생성된 슬러리를 5 내지 10°C에서 추가로 15분간 교반시킨다. 이어서, 수(8.1mL)중 나트륨아세테이트 삼수화물(5.1g, 37밀리몰)의 용액을 가한다. 디아조늄염의 상기 용액을 10% 포름알데히드 옥심의 표면하에서 사이포닝시킨다. 반응 혼합물을 강력하게 교반시키고 빙-염육이 용융됨에 따라 서서히 실온으로 가온된다. 2시간후 반응 혼합물을 염수(100mL)로 희석시켜 디클로로메탄(2x400mL)으로 추출하고, 건조(Na_2SO_4)시킨다. 크로마토그래피(실리카겔, 헥산:에틸 아세테이트(7:1))로 정제하여 고체 2.97g(30%)을 수득한다:

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 11.80 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.00-7.60 (m, 3H), 2.90 (m, 2H), 1.20 (m, 3H).

단계 2) 4-시아노-2-에틸벤질 알코올의 제조

실시에 71, 단계 1로부터의 생성물(2.9g, 17밀리몰) 및 2N 염산(142mL)을 실온에서 교반시킨다. 아세톤(100mL)을 가하여 균질 용액을 생성시킨다. 5일후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(500mL)로 희석시키고 수층이 포화될때까지 고체 염화나트륨을 가한다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨후, 에틸 아세테이트층을 분리하고 건조(Na_2SO_4)시킨다. 감압하에서 농축시켜 고체 7g을 수득하고 이를 헥산, 이어서 헥산:에틸 아세테이트(8:1)로 크로마토그래피(실리카겔)시킨다. 이로써 4-시아노-2-에틸벤즈알데히드(2.0g, 13밀리몰)을 수득하고, 이는 추가 정제없이 사용한다. 메탄올(63mL)중 4-시아노-2-에틸벤즈알데히드(2.0g, 13밀리몰)를 0°C로 냉각시킨다. 고체 붕소산화나트륨(0.48g, 13밀리몰)을 가한다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시킨다. 두번째 분획의 붕소산화나트륨(0.48g, 13밀리몰)을 가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 40분간 교반시킨다. 세번째 분획의 붕소산화나트륨(0.48g, 13밀리몰)을 가하고, 반응 혼합물을 0°C에서 20분간 교반시킨다. 이어서 빙육을 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 물(28mL)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 용액을 에틸 아세테이트(100mL)로 희석하고 2개의 분획으로 나눈다음, 이를 각각 에틸 아세테이트(300mL) 및 염수(40mL)로 추출한다. 에틸 아세테이트층을 합하여 감압하에서 농축시키고 생성된 잔사를 헥산:에틸 아세테이트(7:1), 이어서 헥산:에틸 아세테이트(3:1)로 크로마토그래피(실리카겔)하여 고체 1.53g(75%)을 수득한다:

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 7.70-7.50 (m, 3H), 5.39 (br m, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.60 (q, 2H), 1.18 (t, 3H).

단계 3) N-(4-시아노-2-에틸벤질)프탈이미드의 제조

실시에 71, 단계 2의 생성물(0.95g, 5.9밀리몰), 프탈이미드(1.05g, 7.1밀리몰), 트리페닐포스핀(1.85g, 7.1밀리몰), 및 테트라히드로푸란(39mL)을 혼합하여 빙육중에서 0°C로 냉각시킨다. 디에틸아조디카복실레이트(1.09mL, 6.8밀리몰)를 적가한다. 빙육이 용융됨에 따라 반응 혼합물이 실온으로 가온된다. 24시간후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 생성된 잔사를 헥산:에틸 아세테이트(5:1), 이어서 헥산:에틸 아세테이트(3:1)로 크로마토그래피(실리카겔)하여 고체 1.85g(108%)을 수득한다:

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 8.00-7.80 (m, 4H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.81 (q, 2H), 1.22 (t, 3H).

단계 4) 4-시아노-2-에틸벤질아민의 제조

실시에 71, 단계 3의 생성물(1.73g, 6.0밀리몰), 35% 히드라진 (1.07mL, 12밀리몰), 및 무수 에탄올(105 mL)을 혼합하고 아르곤하에서 65°C로 3시간 동안 가열한다. 이어서 반응물을 85°C에서 5시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 무수 에탄올(35mL)중에 다시 현탁시켜, 여과하고, 무수 에탄올(2x30mL)로 세정한다. 감압하에서 농축시켜 고체를 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(100mL)중에 현

타시켜 여과한다. 여액을 감압하에서 농축시켜 고체 0.77g(81%)을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.43 (br m, 2H), 1.21 (t, 3H).

단계 5) 4-([3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸)-3-에틸-벤조니트릴

실시예 71, 단계 4의 생성물(0.21g, 1.3밀리몰)을 무수 에탄올(5.5mL)에 넣는다. (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 (0.3g, 1.3밀리몰, 에탄올중 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄으로부터 제조)을 가하고 이어서 디클로로메탄(5 mL)을 가한다. 등명 용액을 실온에서 5일간 교반시킨다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 생성된 고체를 디클로로메탄중 1% 메탄올, 이어서 디클로로메탄중 3% 메탄올로 크로마토그래피(실리카겔)시킨다. 이로써 밝은 갈색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.19g(43%)을 수득한다: 융점 208-212°C; $[\alpha]_D^{25} = +13.44^\circ$ (8.6mg/mL, DMSO)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.71 (m, 2H), 7.60 (br m, 1H), 7.48 (br d, 1H), 7.27 (br d, 1H), 4.85 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.69 (q, 2H), 1.17 (t, 3H), 1.10 (d, 3H), 0.86 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3200, 2970, 2230, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 339 (M^+).

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 70.77; H, 7.42; N, 12.38

실측치: C, 70.05; H, 7.29; N, 12.13

실시예 72

3-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 71, 단계5에 기술된 방법에 따라서 제조한다. (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.3g, 1.3밀리몰) 및 무수 에탄올(2.7mL)중 2-클로로-6-메틸벤질아민(0.2g, 1.3밀리몰)로부터 고체를 수득하고, 이를 아세트니트릴(4mL)로 희석시켜, 여과하고 아세트니트릴(2x2mL)로 세정하여 건조시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.42g(96%)을 수득한다: 융점 288-292°C(분해); $[\alpha]_D^{25} = +24.92^\circ$ (10.0mg/mL, DMSO)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 7.40-7.20 (m, 4H), 7.15 (br d, 1H), 4.93 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.09 (d, 3H), 0.85 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3150, 2980, 2230, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 334/336 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 64.57; H, 6.92; N, 8.37

실측치: C, 64.28; H, 6.76; N, 8.16

실시예 73

(R)-3-클로로-4-([3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸)-벤조니트릴

2-클로로-4-시아노-벤질아민(0.30g, 1.80밀리몰, 실시예 45, 단계 3) 및 (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.406g, 1.80밀리몰)을 에탄올(10mL)중에 70°C에서 18시간 동안 교반시킨다. 반응물을 냉각시키고 디에틸 에테르로 희석시킨다. 여과하여 (R)-3-클로로-4-([3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸)-벤조니트릴 0.49g(79%)을 수득하고 이를 백색 고체로서 수거한다: 융점 237-241°C; $[\alpha]_D^{25} = +27.30^\circ$ (10.99mg/mL, DMSO)

$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6): δ 8.10 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.36 (br d, 1H), 4.87 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.86 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3100, 2950, 2250, 1800 cm^{-1} ; MS (m/z) 345/347 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.52; H, 5.83; N, 12.15

실측치: C, 62.78; H, 6.17; N, 11.90

실시예 74

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(5g, 29밀리몰) 및 무수 에탄올(147ml)중 2-클로로-6-메틸벤질아민(4.57g, 29밀리몰)의 혼합물을 실온에서 4일간 정치시킨다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 디클로로메탄(200ml)에 현탁시킨다. 슬러리를 실온에서 18시간 동안 교반시키고, 여과하여, 디클로로메탄으로 세정하고, 감압하에서 농축시켜 고체 6.42g(78%)을 수득한다. 상기 고체, 3-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 일부(0.4g, 1.43밀리몰)를 t-부틸아민(4ml) 및 디클로로메탄(4ml)에 넣고 실온에서 6일간 정치시킨다. 상기 고체를 여과하고, 에틸 아세테이트로 수회 세정하여 건조시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물 0.31g(71%)을 수득한다: 융점 254-257°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.46 (br s, 1H), 7.42 (br t, 1H), 7.38-7.22 (m, 3H), 4.93 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3200, 2960, 1790, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 306/308 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.64; H, 6.24; N, 9.13

실측치: C, 62.40; H, 6.29; N, 9.08

실시예 75

3-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.4g, 1.43밀리몰)을 1,1-디메틸프로필아민(5ml) 및 디클로로메탄(2ml)에 넣고 14시간 동안 환류시킨다. 용매를 감압하에서 제거하여 고체 0.37g을 수득하고, 이를 이소프로판올에 넣고, 여과하여 감압하에서 농축시킨다. 이를 에틸 아세테이트로 반복한다. 잔사를 수증 5% 에탄올에 넣고, 여과하고, 물, 이어서 에틸 아세테이트로 세정하고 진공(0.4mm, 70°C)하에서 건조시켜 고체로서 표제 화합물 0.27g(59%)을 수득한다: 융점 224-226°C (192°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.44 (br t, 1H), 7.39-7.22 (m, 4H), 4.93 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.65 (q, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.80 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3200, 2970, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 320/322 (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 63.65; H, 6.60; N, 8.73

실측치: C, 63.37; H, 6.56; N, 8.58

실시예 76

3-클로로-4-[[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴

단계 1) 3-(2-클로로-4-시아노-6-메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 제조

빙초산(12.3ml)중 2-클로로-4-시아노-6-메틸벤즈알데히드 옥삼(1.2g, 6.2밀리몰, 실시예 71, 단계 1에 따라서 제조)에 아연 분말(1.6g, 24밀리몰)을 가한다. 상기 슬러리를 비등온도로 가열한다. 방울이 가라앉았을때, 두번째 분획의 아연 분말(1.6g, 24밀리몰)을 가하고 슬러리를 비등온도로 가열한다. 반응물이 내부 온도로 냉각되었을때, 무수 에탄올로 희석시키고, 셀라이트: 등록상표를 통하여 여과하고, 무수 에탄올로 세정하여, 감압하에서 농축시킨다. 생성된 잔사를 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(0.91ml, 6.2밀리몰) 및 무수 에탄올과 혼합하여 실온에서 18시간 동안 정치시킨다. 고체 침전물을 여과하여 에틸 아세테이트로 세정하여 고체 0.51g을 수득한다. 상기 고체를 디클로로메탄에 용해시키고, 여과하여, 디클로로메탄으로 세정하고, 여액을 감압하에서 농축시켜 고체 0.19g을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.97 및 8.74 (br m, 1H, 로테이머), 7.92 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.93 (br m, 1H), 4.78-4.60 (br m, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.36 (br m, 3H) ppm. MS (m/z) 304/306 (M^+).

단계 2) 3-클로로-4-[[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴

실시예 76, 단계 1로부터의 생성물(0.24g, 0.79밀리몰)을 1,1-디메틸프로필아민(5ml) 및 디클로로메탄(3ml)에 넣고 8시간 동안 환류시킨다. 용매를 감압하에서 제거하여 고체를 수득하고, 이를 에틸 아세테이트에 넣고, 여과한 다음, 에틸 아세테이트로 세정하고 진공(0.4mm, 70°C)에서 건조시킨다. 이로써 고체로서 표제 화합물 0.17g(62%)을 수득한다: 융점 258-262°C(분해);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (br t, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.98 (d, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.66 (q, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.80 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3200, 2980, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 345/347 (M^+).

C₁₈H₂₀ClN₃O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 62.52; H, 5.83; N, 12.15

실측치: C, 62.74; H, 5.87; N, 12.15

실시예 77

3-클로로-4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-5-메틸-벤조니트릴

실시예 76, 단계 1로부터의 생성물(0.19g, 0.62밀리몰) 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 4.7ml, 0.94밀리몰)을 실온에서 2일간 교반시킨다. 슬러리를 여과하고, 아세토니트릴(3x3ml)로 세정하여 건조시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.15g(67%)을 수득한다: 융점 >300°C;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.98 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.38 (br m, 1H), 7.18 (br d, 1H), 4.97 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.84 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3180, 2980, 2250, 1800, 1640 cm⁻¹; MS (m/z) 359/361 (M⁺).

C₁₉H₂₂ClN₃O₂·0.04 CH₂Cl₂에 대한 원소분석

계산치: C, 62.95; H, 6.13; N, 11.59

실측치: C, 62.18; H, 6.09; N, 11.28

실시예 78

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 76에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 4-브로모-2,6-디메틸벤즈알데히드 옥심(1.13g, 4.95밀리몰), 아연 분말(1.3g, 20밀리몰) 2개 분획, 빙초산(19.8ml), 및 이어서 무수 에탄올(25ml)중 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(0.73ml, 4.94밀리몰)로부터 고체를 수득하고 실리카겔(헥산:에틸 아세테이트(1:0.3), 디클로로메탄중 3% 메탄올)상에서의 크로마토그래피후 고체 1.11g(66%)을 수득한다. 상기 고체, 3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 일부(0.4g, 1.18밀리몰) 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 20ml, 4.0밀리몰) 및 디클로로메탄(15ml)으로부터 실온에서 4일후 고체를 수득하고, 이를 여과하여 무수 에탄올로 세정한 다음 건조(0.4mm, 40°C)시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.23g(50%)을 수득한다: 융점 >300°C;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.32 (s, 2H), 7.18 (br m, 1H), 7.08 (br d, 1H), 4.76 (d, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.09 (d, 3H), 0.85 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3160, 2950, 1800, 1650 cm⁻¹; MS (m/z) 392/394 (M⁺).

C₁₉H₂₅BrN₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 58.02; H, 6.41; N, 7.12

실측치: C, 57.91; H, 6.25; N, 7.00

실시예 79

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.49g, 1.45밀리몰), t-부틸아민(26ml) 및 디클로로메탄(8ml)의 용액을 실온에서 18시간 동안 정치시킨 다음, 8시간 동안 환류시킨다. 생성된 고체를 여과하고, 아세토니트릴로 세정하고 건조(0.4mm, 40°C)시킨다. 이로써 오염된 백색 고체로서 표제 화합물 0.33g(62%)을 수득한다: 융점 267-271°C(분해);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.40 (br s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.30 (br t, 1H), 4.76 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.34 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3200, 2980, 1790, 1650 cm⁻¹; MS (m/z) 364/366 (M⁺).

C₁₇H₂₁BrN₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 55.90; H, 5.80; N, 7.67

실측치: C, 55.65; H, 5.63; N, 7.63

실시예 80

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 75에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡

시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.2g, 0.59밀리몰), 1,1-디메틸프로필아민(5ml), 아세트니트릴(10ml) 및 디클로로메탄(10ml)으로부터, 실온에서 7일후, 8시간 동안 환류시키고 감압하에서 용매를 제거하여 고체 0.31g을 수득한다. 이를 수중 5% 에탄올에 넣고, 여과하여, 물로 세정한 다음 에틸 아세테이트로 세정하고 건조(0.4mm, 70°C)시켜 고체로서 표제 화합물 0.16g(71%)을 수득한다: 융점 246-250°C (240°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.38-7.30 (δ 7.32에서 중첩되는 s, 3H), 7.26 (br s, 1H), 4.76 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.65 (q, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.80 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3200, 2980, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 378/380 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.00; H, 6.11; N, 7.39

실측치: C, 56.55; H, 5.63; N, 7.34

실시에 81

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 76에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 무수 에탄올(180ml)중 2-클로로-4,6-디메틸벤즈알데히드 옥심(6.63g, 36밀리몰), 아연 분말(9.4g, 144밀리몰), 방초산(72ml), 및 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(5.3ml, 36밀리몰)으로부터, 실리카겔상에서 크로마토그래피(핵산:에틸 아세테이트, 이어서 디클로로메탄중 5% 메탄올)한 다음 핵산중 10% 에틸 아세테이트로 연마하여 고체 5.32g(50%)을 수득한다. 상기 고체, 3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 일부(0.4g, 1.36밀리몰) 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액, 8.2ml) 및 디클로로메탄(3ml)으로부터, 실온에서 4일후 고체를 수득하고, 이를 여과하고 에틸 아세테이트로 세정하여 건조시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.36g(76%)을 수득한다: 융점 >300°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.26 (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (br d, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.88 (d, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.84 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3170, 2970, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 348/350 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.41; H, 7.22; N, 8.03

실측치: C, 64.55; H, 7.15; N, 7.86

실시에 82

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 79에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.40g, 1.36밀리몰), t-부틸아민(2.7ml) 및 디클로로메탄(1ml)으로부터, 실온에서 4일후 고체를 수득하고 이를 여과하여 에틸 아세테이트로 세정하고 건조시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물 0.28g(64%)을 수득한다: 융점 292-294°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.46 (br m, 1H), 7.38 (br t, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.87 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3200, 2980, 1790, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 320/322 (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 63.65; H, 6.60; N, 8.73

실측치: C, 63.55; H, 6.61; N, 8.93

실시에 83

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 75에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.40g, 1.36밀리몰), 1,1-디메틸프로필아민(2.7ml) 및 디클로로메탄(1ml)으로부터, 실온에서 4일후 용액을 수득하고 이를 감압하에서 농축시켜 고체 0.34g을 수득한다. 이 고체를 이소프로판올, 이어서 핵산으로 세척하고 건조(0.4mm, 70°C)시켜 백색 고체로서 표제 화합물 0.12g(26%)을 수득한다: 융점 265-271°C(분해);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.41 (t, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.89 (d, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.65 (q, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.80 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3190, 2980, 1800, 1650

cm^{-1} ; MS (m/z) 334/336 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 64.57; H, 6.92; N, 8.37

실측치: C, 63.81; H, 7.26; N, 8.48

실시에 84

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.30g, 1.02밀리몰), 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민(2.4mL), 무수 에탄올(2mL), 및 디클로로메탄(2mL)의 용액으로부터 실온에서 6일후 용액을 수득하고 이를 감압하에서 농축시키고 디클로로메탄으로 연마하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.10g(25%)을 수득한다: 융점 273-275°C;

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.64 (br m, 1H), 7.55 (br m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.87 (d, 2H), 4.43 (dt, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (s, 3H) ppm. IR (KBr): 3200, 2980, 1810, 1670 cm^{-1} ; MS (m/z) 396/398 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 64.57; H, 6.92; N, 8.37

실측치: C, 63.81; H, 7.26; N, 8.48

실시에 85

2-클로로-4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

본 화합물은 실시에 76, 단계 1에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 무수 에탄올중 3-클로로-4-시아노벤즈알데히드 옥심(1.26g, 6.98밀리몰), 아연 분말(1.83g, 28밀리몰) 2개 분획, 빙초산(13.9mL), 및 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(1.0mL, 6.76밀리몰)으로부터, 실리카겔상에서 크로마토그래피(헥산:에틸아세테이트(1:0.3), 이어서 디클로로메탄중 3% 메탄올)하여 고체 1.64g(81%)을 수득한다. 실시에 77에 기술된 방법에 따라서, 상기 고체, 3-(3-클로로-4-시아노-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 일부(0.4g, 1.38밀리몰), (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액, 20mL) 및 디클로로메탄(15mL)으로부터, 실온에서 4일간 정치시킨다. 생성된 고체를 여과하고 무수 에탄올로 세정하여 건조시킨다(0.4mm, 40°C). 이로써 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.25g(52%)을 수득한다: 융점 298-300°C(분해); $[\alpha]_D^{25} = +27.91^\circ$ (10.0mg/mL, DMSO);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.99 (d, 1H), 7.71 (중첩되는 s 및 br m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (br d, 1H), 4.81 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.86 (s, 9H) ppm.

IR (KBr): 3200, 2960, 2200, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 345/347 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.52; H, 5.83; N, 12.15

실측치: C, 62.38; H, 5.64; N, 12.00

실시에 86

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-2-클로로-벤조니트릴

본 화합물은 실시에 79에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 3-(3-클로로-4-시아노-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.68g, 2.34밀리몰), t-부틸아민(6mL) 및 디클로로메탄(6mL)으로부터, 실온에서 4일후 고체를 수득하고 이를 여과하여 아세토니트릴로 세정하고 건조시킨다(0.4mm, 40°C). 이로써 황색 고체로서 표제 화합물 0.22g(30%)을 수득한다: 융점 276-278°C(분해);

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7.99 (d, 1H), 7.84 (br t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.49 (dd, 1H), 4.81 (d, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3220, 2950, 1795, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 317/319 (M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 60.48; H, 5.08; N, 13.22

실측치: C, 60.66; H, 5.02; N, 13.11

실시예 87

2-(클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴

무수 에탄올중 3-(1,1-디메틸프로필아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.51g, 2.41밀리몰) 및 3-클로로-4-시아노벤질아민(3.65밀리몰)의 용액으로부터 실온에서 24시간후 고체를 수득하고 이를 8시간 동안 환류시켜, 여과하고, 에틸 아세테이트, 이어서 헥산으로 세정하여 건조시킨다. 이로써 고체 0.30g을 수득하고, 이를 수중 5% 에탄올에 현탁시켜, 여과하고, 수중 5% 에탄올, 에틸 아세테이트, 이어서 헥산으로 연속해서 세정하여 건조시켜(0.4mm, 실온), 담황색 고체로서 표제 화합물 0.26g(32%)을 수득한다: 융점 267-271°C;

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{): } \delta 7.99 \text{ (d, 1H), 7.85 (br t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.47 (br s, 1H), 4.81 (d, 2H), 1.67 (q, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.82 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3220, 2980, 2250, 1800, 1660 cm}^{-1}\text{; MS (m/z) 332/334 ([M+H]}^+\text{).}$

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 61.54; H, 5.47; N, 12.66

실측치: C, 60.91; H, 5.21; N, 12.54

실시예 88

4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-2-에틸-벤조니트릴

본 화합물은 실시예 67, 단계 1에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 무수 에탄올(100ml)중 3-에틸-4-시아노벤즈알데히드 옥심(0.88g, 5.05밀리몰), 아연 분말 (1.32g, 20밀리몰), 빙초산(10ml), 및 3,4-디에톡시-3-시클로부트-1,2-디온(0.75ml, 5.07밀리몰)으로부터, 실리카겔상에서 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트(1:1), 이어서 디클로로메탄중 5% 메탄올)한후 고체 0.64g(45%)을 수득한다. 실시예 77에 기술된 방법에 따라서, 상기 고체, 3-에톡시-4-(3-에틸-4-시아노-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 일부(0.38g, 1.34밀리몰), (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액, 10ml) 및 디클로로메탄(15ml)을 실온에서 4일간 정치시킨다. 생성된 고체를 여과하고 아세토니트릴(5x1ml)로 세정하여 건조시킨다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.22g(48%)을 수득한다: 융점 251-253°C; $[\alpha]_D^{25} = +28.48^\circ$ (4.2mg/ml, DMSO);

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{): } \delta 7.99 \text{ (d, 1H), 7.68 (br m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.28 (br d, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.91 (br m, 1H), 2.79 (q, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.10 (d, 3H), 0.85 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3210, 2980, 2210, 1790, 1650 cm}^{-1}\text{; MS (m/z) 339 (M}^+\text{).}$

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 70.77; H, 7.42; N, 12.38

실측치: C, 70.60; H, 7.37; N, 12.40

실시예 89

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-2-에틸-벤조니트릴

본 화합물은 실시예 79에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 3-에톡시-4-(3-에틸-4-시아노-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.28g, 0.98밀리몰), t-부틸아민(2ml) 및 디클로로메탄으로부터, 실온에서 4일후 고체를 수득하고 이를 여과하여 아세토니트릴(5x1ml)로 세정하고 건조시켜 황색 고체로서 표제 화합물 0.16g(52%)을 수득한다: 융점 239-242°C;

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{): } \delta 7.83 \text{ (br m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (dd, 1H), 4.78 (d, 2H), 2.79 (q, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.22 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3300, 3240, 2950, 2200, 1780, 1650 cm}^{-1}\text{; MS (m/z) 311 (M}^+\text{).}$

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.43; H, 6.80; N, 13.49

실측치: C, 69.64; H, 6.89; N, 13.51

실시예 90

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 76에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 무수 에탄올(37ml)중 4-브로모-2-에틸벤즈알데히드 옥심(1.67g, 7.32밀리몰), 아연 분말(1.9g, 29밀리몰) 2개 분획, 빙초산(14.6ml), 및 3,4-디에톡시-3-시클로부트-1,2-디온(1.08ml, 7.31밀리몰)으로부터, 실리카겔상에서 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트(1:0.3), 이어서 디클로로메탄중 5% 메탄올)한 다음 헥산중 10% 에틸 아세테이트로 연마하여 고체

1.08g(44%)을 수득한다. 상기 고체, 3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 일부(0.28g, 0.83밀리몰) 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 20mℓ) 및 디클로로메탄(2mℓ)으로부터, 실온에서 4일후 고체를 수득하고, 이를 여과하고 에틸 아세테이트로 세정하여 건조시킨다(0.4mm, 40℃). 이로써 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.24g(73%)을 수득한다: 융점 217-224℃; $[\alpha]_D^{25} +10.52^\circ$ (9.51mg/mℓ, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.50 (br s, 1H), 7.46-7.40 (δ 7.41에서 중첩되는 m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (br d, 1H), 4.74 (d, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.64 (q, 2H), 1.15 (t, 3H), 1.09 (d, 3H), 0.85 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3170, 2980, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 392/394 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 58.02; H, 6.41; N, 7.12

실측치: C, 57.58; H, 6.35; N, 7.10

실시예 91

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 79에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.40g, 1.18밀리몰), t-부틸아민(5mℓ) 및 디클로로메탄(3mℓ)으로부터, 실온에서 4일후 고체를 수득하고 이를 여과하여 에틸 아세테이트로 세정하고 건조시킨다(0.4mm, 70℃). 이로써 담황색 고체로서 표제 화합물 0.16g(37%)을 수득한다: 융점 228-232℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.64 (br t, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.45-7.40 (δ 7.43에서 s와 중첩되는 m, 2H), 7.26 (d, 1H), 4.74 (d, 2H), 2.64 (q, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.15 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3210, 2990, 1800, 1660 cm^{-1} ; MS (m/z) 364/366 (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.90; H, 5.80; N, 7.67

실측치: C, 55.99; H, 5.67; N, 7.64

실시예 92

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 75에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.40g, 1.18밀리몰), 1,1-디메틸프로필아민(5mℓ) 및 디클로로메탄(2mℓ)으로부터, 실온에서 4일후 감압하에서 용매를 제거하여 고체를 수득한다. 이를 아세토니트릴에 넣고, 여과하여 아세토니트릴로 세정시켜 건조(0.4mm, 70℃)시켜 백색 고체로서 표제 화합물 0.30g(67%)을 수득한다: 융점 182-186℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.68 (br t, 1H), 7.45-7.40 (δ 7.43에서 s와 중첩되는 m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.75 (d, 2H), 2.64 (q, 2H), 1.66 (q, 2H), 1.29 (s, 6H), 1.15 (t, 3H), 0.80 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3210, 2980, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 378/380 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.00; H, 6.11; N, 7.38

실측치: C, 56.23; H, 6.14; N, 7.35

실시예 93

4-[(1,1-디메틸-프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴

무수 에탄올중 3-(1,1-디메틸프로필아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.34g, 1.61밀리몰) 및 4-시아노-2-에틸벤질아민(7.7밀리몰)로부터 실온에서 9일후 감압하에서 용매를 제거하여 고체를 수득한다. 상기 고체를 실리카겔상에서 크로마토그래피(디클로로메탄중 5% 메탄올)하여 잔사를 수득하고, 이를 아세토니트릴로 연마하고, 여과하여, 아세토니트릴로 세정한 다음 건조시켜 오염된 백색 고체로서 표제 화합물 0.31g(12%)을 수득한다: 융점 183-186℃;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.80-7.70 (δ 7.75에서 t와 중첩되는 m, 3H), 7.47 (d, 1H), 7.43 (br s, 1H), 4.85 (d, 2H), 2.69 (q, 2H), 1.66 (q, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.17 (t, 3H), 0.81 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3210, 2980, 2240, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 326 ($[M+H]^+$).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 70.13; H, 7.13; N, 12.91

실측치: C, 70.18; H, 6.99; N, 12.82

실시예 94

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) 3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 제조

본 화합물은 실시예 67, 단계 1에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 무수 에탄올중 2,6-디메틸벤즈알데히드 옥심(2.67g, 18밀리몰), 아연 분말(4.68g, 72밀리몰), 빙초산(35.7mℓ), 및 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(2.65mℓ, 18밀리몰)로부터 실리카겔상에서 크로마토그래피(헥산:에틸 아세테이트(3:1), 디클로로메탄중 5% 메탄올)한후 고체 2.0g(43%)을 수득한다:

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 8.90 및 8.70 (br m, 1H, 로테이머), 7.20-7.00 (m, 3H), 4.90-4.50 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.38 (m, 3H).

단계 2) 3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 77에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 94, 단계 1의 생성물(0.3g, 1.16밀리몰) 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 26mℓ, 5.2밀리몰)로부터, 실온에서 24시간후, 4-5시간 동안 환류시킴으로써, 고체를 수득하고, 이를 여과하여 아세토니트릴(3x3mℓ)로 세정하고 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 0.33g(90%)을 수득한다: 융점 298-301°C(분해); $[\alpha]_D^{25} +15.38^\circ$ (9.9mg/mℓ, DMSO);

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 7.17 (br m, 1H), 7.16-7.05 (m, 4H), 4.80 (d, 2H), 3.90 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 1.08 (d, 3H), 0.84 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3150, 2980, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 314 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 72.58; H, 8.34; N, 8.91

실측치: C, 72.44; H, 8.41; N, 8.94

실시예 95

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 79에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 94, 단계 1의 생성물(0.32g, 1.23밀리몰), t-부틸아민(2mℓ) 및 디클로로메탄으로부터, 실온에서 48시간후 고체를 수득하고 이를 아세토니트릴(4mℓ)로 희석시키고 여과한 다음, 아세토니트릴(3x2mℓ)로 세정하고 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물 0.17g(48%)을 수득한다: 융점 265-267°C;

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 7.39 (br s, 1H), 7.29 (br t, 1H), 7.16-7.05 (m, 3H), 4.79 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.34 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3200, 2950, 1795, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 287 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78

실측치: C, 70.58; H, 7.75; N, 9.69

실시예 96

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 75에 기술된 방법에 따라서 제조한다. 실시예 94, 단계 1의 생성물(0.4g, 1.54밀리몰), 1,1-디메틸프로필아민(5mℓ) 및 디클로로메탄(2mℓ)으로부터, 8시간 동안 환류시킨후 감압하에서 용매를 제거하여 고체 0.44g을 수득하고, 이 고체를 이소프로판올에 넣고, 여과한 다음, 여액을 감압하에서 농축시킨다. 생성된 고체를 에틸 아세테이트에 넣고, 여과한 다음, 에틸 아세테이트로 세척하고 건조(0.4mm, 70°C)시킨다. 이로써 고체로서 표제 화합물 0.21g(45%)을 수득한다: 융점 227-231°C(199°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR (DMSO-d}_6\text{)}$: δ 7.32 (br t, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.17-7.05 (m, 3H), 4.80 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.65 (q, 2H), 1.28 (s, 6H), 0.79 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3200, 2980, 1800, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 300 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33

실측치: C, 71.65; H, 8.27; N, 9.30

실시예 97

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-에톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.30g, 1.16밀리몰), 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필아민(2.4mℓ), 무수 에탄올(2mℓ), 및 디클로로메탄(2mℓ)의 용액으로부터 실온에서 6일후 용액을 수드하고 이를 감압하에서 농축시키고 디클로로메탄으로 연마하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.05g(12%)을 수득한다: 융점 281-283°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.56 (br m, 1H), 7.46 (br m, 1H), 7.18-7.04 (m, 3H), 4.80 (d, 2H), 4.42 (dt, 2H), 2.34 (s, 6H) ppm. MS (m/z) 363 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 53.04; H, 4.17; N, 7.73

실측치: C, 52.08; H, 4.06; N, 7.54

실시예 98

4-([3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸)-3-메틸-벤조니트릴

본 화합물은 적절한 출발물질을 사용하여 실시예 94에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하여 밝은 핑크색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체를 수득한다: 융점 250-258°C (242°C에서 연화됨);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.70 (m, 2H), 7.60 (br m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.27 (br d, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.11 (d, 3H), 0.86 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3180, 2960, 2200, 1790, 1650 cm^{-1} ; MS (m/z) 325 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 70.13; H, 7.12; N, 12.91

실측치: C, 69.81; H, 7.14; N, 12.96

실시예 99

4-([3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸)-3-메톡시-벤조니트릴

본 화합물은 적절한 출발물질을 사용하여 실시예 94에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체를 수득한다: 융점 172-178°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.61 (br m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49-7.38 (m, 2H), 7.32 (br d, 1H), 4.73 (m, 2H), 3.89 (중첩되는 s 및 m, 4H), 1.10 (d, 3H), 0.86 (s, 9H) ppm. MS (m/z) 341 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 66.38; H, 6.79; N, 12.31

실측치: C, 66.38; H, 6.78; N, 12.16

실시예 100

3-(2-메톡시-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 적절한 출발물질을 사용하여 실시예 94에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체를 수득한다: 융점 278-280°C(분해); $[\alpha]_D^{25} = +28.76^\circ$ (9.8mg/mL, DMSO);

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.21 (t, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.08 (d, 3H), 0.84 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3150, 2970, 1795, 1645 cm^{-1} ; MS (m/z) 330 (M^+).

$\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 69.06; H, 7.93; N, 8.48

실측치: C, 69.16; H, 7.99; N, 8.47

실시예 101

3-3급-부틸아미노-4-(2-에틸-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 적절한 출발물질을 사용하여 실시예 94에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조하여 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체를 수득한다: 융점 183-186°C에서 용융되어 재고화된 다음, 240-244°C에서 용융됨;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 7.39 (br s, 1H), 7.29 (br t, 1H), 7.22-7.06 (m, 3H), 4.80 (d, 2H), 2.67 (q, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.13 (t, 3H) ppm. MS (m/z) 300 (M^+).

$C_{18}H_{24}N_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33

실측치: C, 71.32; H, 8.20; N, 9.17

실시예 102

3-3급-부틸아미노-4-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.7g, 3.55밀리몰) 및 THF(30mL)의 실온 용액에 주사기를 통하여 4-플루오로-2-트리플루오로메틸벤질아민(0.73g, 3.78밀리몰)을 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반시킨다. 진공하에서 농축시킨후, 생성된 백색 고체를 뜨거운 아세토니트릴로부터 재결정화하여 백색 고체로서 3-3급-부틸아미노-4-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 0.55mg (52%)을 수득한다: 융점 192-194°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 4.88 (d, 2H), 7.67 (m, 5H) ppm. IR (KBr) 3250, 2900, 1800, 1580, 1530 cm^{-1} ; MS (m/z) 345 ($[M+H]^+$).

$C_{16}H_{16}FN_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.82; H, 4.68; N, 8.14

실측치: C, 55.68; H, 8.02; N, 8.02

실시예 103

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 2-클로로-4-플루오로벤질아민 및 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로부터 백색 고체 (59%)를 수득한다: 융점 202-204°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 3.34 (m, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.67 (m, 1H) ppm. IR (KBr) 3260, 2950, 1800, 1660, 1570, 1530, 1500 cm^{-1} ; MS (m/z) 311 ($[M+H]^+$).

$C_{15}H_{16}ClFN_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.98; H, 5.19; N, 9.01

실측치: C, 58.13; H, 5.33; N, 8.46

실시예 104

3-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 아세토니트릴중 (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 4-플루오로-2-트리플루오로메틸벤질아민으로부터, 디에틸 에테르로부터 재결정화시킨후, 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 (54%)를 수득한다: 융점 208-210°C; IR (KBr) 3260, 2950, 1800, 1660, 1570, 1530, 1500 cm^{-1} ; MS (m/z) 373 ($[M+H]^+$).

$C_{18}H_{20}F_4N_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 58.06; H, 5.41; N, 7.52

실측치: C, 58.42; H, 5.62; N, 7.51

실시예 105

3-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 아세트니트릴중 3-에톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 2,4-디플루오로벤질아민으로부터, 디에틸 에테르로부터 재결정화시킨후, 백색 고체로서 표제 화합물(80%)을 수득한다: 융점 242-244°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.82 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.68 (q, 2H), 4.76 (d, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.80 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3250, 3150, 2970, 1790, 1652, 1580, 1538, 1510 cm^{-1} ; MS (m/z) 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.33; H, 5.88; N, 9.09

실측치: C, 62.29; H, 5.93; N, 8.90

실시예 106

3-(2-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 아세트니트릴중 2-클로로-4-플루오로벤질아민 및 3-에톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로부터, 석유 에테르로부터 재결정화시킨후, 백색 고체로서 표제 화합물(60%)을 수득한다: 융점 201-203°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.81 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.68 (q, 2H), 4.76 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.78 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3250, 3040, 2970, 1790, 1660, 1580, 1530, 1490 cm^{-1} ; MS (m/z) 325 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 59.17; H, 5.59; N, 8.63

실측치: C, 59.17; H, 5.50; N, 8.51

실시예 107

3-3급-부틸아미노-4-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 아세트니트릴중 2-클로로-5-트리플루오로벤질아민 및 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로부터, 백색 고체로서 표제 화합물(66%)을 수득한다: 융점 225-227°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.35 (s, 9H), 4.75 (d, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.83 (m, 3H) ppm; IR (KBr) 3233, 3045, 1794, 1658, 1571, 1537, 1471 cm^{-1} ; MS (m/z) 345 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.82; H, 4.68; N, 8.14

실측치: C, 55.74; H, 4.46; N, 7.95

실시예 108

3-(2-클로로-5-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 아세트니트릴중 (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 2-클로로-5-플루오로-벤질아민으로부터, 디에틸 에테르로부터 재결정화시킨후, 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체(80%)를 수득한다: 융점 218-220°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.87 (s, 9H), 1.11 (d, Hz, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.80 (q, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3194, 3063, 1797, 1654, 1578, 1541, 1492 cm^{-1} ; MS (m/z) 339 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 60.27; H, 5.95; N, 8.27

실측치: C, 60.44; H, 6.01; N, 8.11

실시예 109

3-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 아세토니트릴중 (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 2,5-디플루오로벤질아민으로부터, 디에틸 에테르로부터 재결정화시킨후, 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체(85%)를 수득한다: 융점 265-267°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.87 (s, 9H), 1.11 (d, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.80 (q, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.60 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3195, 3068, 1798, 1653, 1577, 1543, 1494 cm^{-1} ; MS (m/z) 323 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 63.34; H, 6.25; N, 8.69

실측치: C, 63.55; H, 6.30; N, 8.59

실시예 110

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 3-클로로-4-플루오로벤질아민 및 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로부터 백색 고체(59%)를 수득한다: 융점 288-290°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 4.80 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.75 (m, 1H) ppm. IR (KBr) 3233, 3039, 1652, 1571, 1537, 1501 cm^{-1} ; MS (m/z) 311 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.98; H, 5.19; N, 9.01

실측치: C, 58.02; H, 5.24; N, 8.82

실시예 111

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 3,4-디플루오로벤질아민 및 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로부터 백색 고체(77%)를 수득한다: 융점 296-298°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 4.72 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.77 (m, 1H) ppm. IR (KBr) 3235, 2970, 1650, 1570, 1540, 1490 cm^{-1} ; MS (m/z) 295 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 61.22; H, 5.48; N, 9.52

실측치: C, 61.05; H, 5.40; N, 9.31

실시예 112

3-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 아세토니트릴중 (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 3-클로로-4-플루오로벤질아민으로부터, 디에틸 에테르로부터 재결정화시킨후, 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체(73%)를 수득한다: 융점 270-272°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.87 (s, 9H), 1.11 (d, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.80 (q, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.60 (m, 2H) ppm; IR (KBr) 3201, 3062, 1798, 1650, 1575, 1492 cm^{-1} ; MS (m/z) 339 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ClFN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 60.27; H, 5.95; N, 8.27

실측치: C, 60.27; H, 6.32; N, 8.18

실시예 113

3-(3,4-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 아세토니트릴중 3-에톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 3,4-디플루오로벤질아민으로부터, 디에틸 에테르로부터 재결정화 시킨후, 백색 고체로서 표제 화합물(62%)을 수득한다: 융점 273-275°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.82 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.68 (q, 2H), 4.71 (d, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.81 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3290, 2970, 1790, 1652, 1570, 1538, 1510 cm^{-1} ; MS (m/z) 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.33; H, 5.88; N, 9.09

실측치: C, 62.36; H, 5.83; N, 8.91

실시예 114

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 3,5-디플루오로벤질아민 및 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로부터, 백색 고체로서 표제 화합물(77%)을 수득한다: 융점 287-289°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.37 (s, 9H), 4.74 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.80 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3280, 3080, 1793, 1656, 1571, 1538, 1470 cm^{-1} ; MS (m/z) 294 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 61.22; H, 5.48; N, 9.52

실측치: C, 61.29; H, 5.63; N, 9.29

실시예 115

3-3급-부틸아미노-4-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질아민 및 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로부터, 디에틸 에테르로부터 재결정화 백색 고체로서 표제 화합물(53%)을 수득한다: 융점 246-248°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.37 (s, 9H), 4.75 (d, 2H), 7.63 (m, 3H), 7.82 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3230, 3040, 1794, 1658, 1571, 1537, 1470 cm^{-1} ; MS (m/z) 344 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.82; H, 4.68; N, 8.14

실측치: C, 55.81; H, 4.55; N, 8.13

실시예 116

3-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 3,5-비스-트리플루오로메틸벤질아민 및 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온으로부터, 백색 고체로서 표제 화합물(58%)을 수득한다: 융점 253-255°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1.36 (s, 9H), 4.74 (d, 2H), 7.61 (s, 3H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3243, 3055, 1794, 1661, 1575, 1537, 1470 cm^{-1} ; MS (m/z) 394 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 51.78; H, 4.09; N, 7.10

실측치: C, 52.70; H, 4.10; N, 7.15

실시예 117

3-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

본 화합물은 실시예 102에 대한 방법에 따라서 제조한다. 3-에톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 3,5-디플루오로벤질아민으로부터, 디에틸 에테르로부터 재결정화후, 백색 고체로서 표제 화합물(81%)을 수득한다: 융점 264-266°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0.83 (t, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.68 (q, 2H), 4.75 (d, 2H), 7.07 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.82 (m, 1H) ppm; IR (KBr) 3294, 2977, 1796, 1655, 1574, 1538, 1465 cm^{-1} ; MS (m/z) 309 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.33; H, 5.88; N, 9.09

실측치: C, 62.37; H, 5.97; N, 8.95

실시예 118

3-클로로-4-{[2-(2-플루오로-1,2-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸-벤조니트릴

단계 1) 3-플루오로발리놀

THF(40ml)중 붕소수화리튬(1.61g, 74밀리몰)의 용액에 질소 대기하에서 트리메틸실릴 클로라이드(18.8ml, 148밀리몰)를 피펫을 통하여 가한다. 침전물이 신속하게 형성된다. 3분후, 3-플루오로발린(5g, 37밀리몰)을 3회로 나누어 가한다. 상기 혼합물을 24시간 동안 교반시킨다. 메탄올을 적가하여 반응을 중단시킨다. 메탄올 및 THF를 회전 증발기(30°C 수욕)상에서 제거하고 물(25ml)을 가한다. 수성 혼합물을 2.5N NaOH 수용액으로 염기성으로 만든 다음 디클로로메탄(4x50ml)으로 추출한다. 유기상을 합하여 건조(Na_2SO_4)시키고, 여과한 다음 증발시켜 3-플루오로발리놀 3.83g을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.71 (dd, 1H), 3.36 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.10 (br, 2H), 1.38 (d, 3H), 1.33 (d, 3H) ppm.

단계 2) N-부톡시카보닐-3-플루오로발리놀

클로로포름(35ml)중 3-플루오로발리놀(3.79g, 31.4밀리몰)의 용액에 질소 대기하에서 클로로포름(15ml)중 디-t-부틸 디카보네이트(6.84g, 31.4밀리몰)의 용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시킨 다음, 용매를 회전 증발기상에서 제거한다. 잔사를 디에틸 에테르(100ml)에 용해시키고, 20% 인산(1x50ml), 염수(1x50ml), 중탄산나트륨 포화수용액(1x50ml), 염수(1x50ml)로 세척한 다음 건조시킨다(MgSO_4). 여과하고 감압하에서 농축시켜 백색 고체로서 N-부톡시카보닐-3-플루오로발리놀 6.34g을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5.08 (br, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 1.46 (d, 3H), 및 1.39 (d, 3H) ppm.

단계 3) N-부톡시카보닐-1-요오도-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄

무수 디클로로메탄(40ml)중 폴리스티릴 지지된 트리페닐 포스핀(29.3밀리몰)의 잘 교반된 혼합물에 질소 대기하에서 요오드(7.44g, 9.3밀리몰)을 가한다. 10분후, 이미다졸(2.0g, 29.3밀리몰)을 가한 다음 10분 후 디클로로메탄(200ml)중 N-부톡시카보닐-3-플루오로발리놀(13.3밀리몰)의 용액을 가한다. 혼합물을 환류 온도로 2시간 동안 가열한다. 냉각시킨 혼합물을 셀라이트: 등록상표를 통하여 여과하고 여액을 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르(150ml)에 용해시키고 상기 용액을 티오황산나트륨 희석 수용액(1x75ml) 및 물(2x75ml)로 세척한다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고, 실리카겔 대를 통하여 여과한 다음 증발시켜 N-부톡시카보닐-1-요오도-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄 3.46g을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.72 (br d, 1H), 3.86 (br m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.43 (m, 6H) ppm.

단계 4) N-부톡시카보닐-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄

파르병에 수산화팔라듐(II)(800mg), 에탄올(80ml)중 N-부톡시카보닐-1-요오도-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄(3.26g, 9.8밀리몰)의 용액 및 트리에틸아민(0.99g, 9.8밀리몰)을 채운다. 반응 혼합물을 수소 가스(50 psig)하에 놓고 20시간 동안 진탕시킨다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르(100ml)에 용해시키고 1N HCl 수용액(2x50ml), 물(2x50ml)로 세척한 다음 건조시킨다(MgSO_4). 여과하고 증발시켜 잔사를 수득하고 이를 크로마토그래피(실리카겔, 디에틸 에테르/헥산(3/1))하여 N-부톡시카보닐-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄 1.80g을 수득한다:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.65 (br, 1H), 3.70 (br m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (d, 3H), 1.32 (d, 3H) 및 1.18 (d, 3H) ppm.

단계 5) 3-에톡시-4-(N-3-플루오로-3-메틸-n-부틸-2-아민)-3-시클로부텐-1,2-디온

N-부톡시카보닐-2-아미노-3-플루오로-3-메틸-n-부탄(1.75g, 8.5밀리몰), 디클로로메탄(5ml), 트리플루오로아세트산(4ml), 및 메탄올(0.75ml)의 혼합물을 5시간 동안 45°C로 가온시킨다. 휘발성 성분을 회전 증발기상에서 제거하고 시럽상 잔사를 추가 정제없이 사용한다. 에탄올(42.5ml)중 3-플루오로-3-메틸-n-부틸-2-아민 트리플루오로아세테이트염(8.5밀리몰)의 용액에 3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(1.44g, 8.5밀리몰), 이어서 트리에틸아민(2.58g, 25.5밀리몰)을 가한다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 실온에서 2시간 동안 교반시킨 다음 온도를 5시간 동안 50°C로 상승시킨다. 혼합물을 냉각시키고 용매를 회전 증발기상에서 제거한다. 잔사를 디에틸 에테르(90ml)에 용해시키고 물(1x60ml), 1N HCl 수용액(1x60ml), 물(1x60ml)로 세척한다. 유기층을 건조(MgSO₄)시키고, 여과하여 증발시킨다. 잔사를 크로마토그래피(실리카겔, 디에틸 에테르)하여 백색 고체로서 3-에톡시-4-(N-3-플루오로-3-메틸-n-부틸-2-아민)-3-시클로부텐-1,2-디온 1.65g을 수득한다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.21 (br, 1H), 4.77 (br m, 2H), 3.80 (br, 1H), 1.47 (t, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.36 (d, 3H), 및 1.32 (d, 3H) ppm.

단계 6) 3-클로로-4-{[2-(2-플루오로-1,2-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴

무수 테트라히드로푸란(8ml)중 3-에톡시-4-(N-3-플루오로-3-메틸-n-부틸-2-아민)-3-시클로부텐-1,2-디온(0.573g, 2.5밀리몰)의 용액에 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민(0.523g, 2.75밀리몰)을 가한다. 혼합물을 70°C로 질소 대기하에서 18시간 동안 가열한다. 혼합물을 교반시키며 실온으로 냉각시키고 조각된 유리 필터를 통하여 진공 여과한다. 고체를 에탄올/디에틸 에테르(1/1) 용매 혼합물로 수회 잘 세척한다. 고체를 공기 건조시킨 다음 고진공하에서 77°C로 16시간 동안 가열한다. 이로써 백색 고체로서 표제 화합물 0.48g을 수득한다:

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.10 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.75 (br, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.60 (br, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.17 (br, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (d, 3H) ppm. IR (KBr): 2220, 1850 cm⁻¹; MS (m/z) 350 ([M+H]⁺).

실시에 119

3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴

테트라히드로푸란(10ml), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(0.957g, 4밀리몰, 실시에 46) 및 2-클로로-4-시아노벤질아민(0.666g, 4밀리몰, 실시에 45, 단계 3)을 함께 실온에서 138시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고, 디에틸 에테르로 잔사를 연마한 다음 건조시켜 백색 고체를 수득한다. 상기 고체를 아세토니트릴(목탄)로부터 재결정화한 다음 아세토니트릴로부터 2차 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.863g을 수득한다: 융점 215.5-219.5°C(212.5°C에서 연화됨);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 8.11 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.90 (d, 2H), 1.68 (q, 2H), 1.30 (s, 6H), 0.82 (t, 3H). IR (KBr): 3300, 2230, 1790, 1660 cm⁻¹; MS (m/z) 331/333 (M⁺). HPLC는 주성분 (99.6%)을 나타낸다.

C₁₂H₁₈ClN₃O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 61.54; H, 8.47; N, 12.66

실측치: C, 60.81; H, 5.40; N, 12.52

C, 60.81; H, 5.35; N, 12.86.

실시에 120

N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드

테트라히드로푸란(10ml) 및 N,N-디메틸포름아미드(5ml)중 3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴(0.829g, 2.50밀리몰, 실시에 119)의 용액을 수소화나트륨(0.066g, 2.75밀리몰)로 처리하고 15분간 교반시킨다. 아세트산 무수물(0.281g, 2.75밀리몰)을 가한다. 40분간 실온에서 교반시킨후, 용매를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배하고 염수 분획을 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 분획을 합하여 탄산나트륨 희 수용액, 염수로 세척하고, 건조(무수 황산나트륨)시킨다. 용매를 제거하여 황색 고체를 수득하고 이를 실리카상에서 크로마토그래피(중력, 클로로포름)시킨다. 적절한 분획으로부터 용매를 제거하고 포용상 잔사를 핵산을 적가-회전증발시켜(2회) 고화시킨다. 상기 고체를 아세트산-헥산으로부터 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 513mg을 수득한다: 융점 150.5-151.5°C(149.5°C에서 연화됨);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.90-9.22 (브로드 험프, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 5.29 (br s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.71 (q, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.85 (t, 3H). IR (KBr): 3300, 3080, 2230, 1790,

1720, 1680 cm^{-1} ; MS (m/z) 373/375 (M^+). HPLC는 주성분 (>99%)을 나타낸다.

$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 61.04; H, 5.39; N, 11.24

실측치: C, 60.67; H, 5.26; N, 11.17

실시예 121

N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티르아미드

실시예 120의 방법을 사용하여, 3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴(0.929g, 2.80밀리몰, 실시예 119)을 수소화나트륨(0.074g, 3.08밀리몰)과 반응시킨 다음, 부티르산 무수물(0.487g, 3.08밀리몰)과 반응시켜, 실리카상에서의 크로마토그래피 정제(중력, 클로로포름) 후, 담황색 고체 928mg을 수득한다. 조 생성물을 디이소프로필 에테르로부터 2회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.646g을 수득한다: 융점 105.5-111.0 $^{\circ}\text{C}$ (104.0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 연화됨).

MS (m/z) 402 [$\text{M}+\text{H}^+$].

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.76; H, 6.02; N, 10.46

실측치: C, 62.56; H, 5.65; N, 10.46

실시예 122

3-(2,4-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

실시예 51의 방법과 유사한 방법을 사용하여, 테트라히드로푸란(8ml)중 3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5밀리몰, 실시예 46) 및 2,4-디메틸벤질아민(0.68g, 5.0밀리몰, 2,4- 및 2,6-디메틸-벤질아민 이성체의 혼합물)을 반응시켜 크림색 고체 1.09g을 수득한다. 상기 물질을 3회 재결정화하여 백색 고체 0.677g을 수득한다. 상기 고체중 0.496g을 HPLC로 정제하고 적절한 용출액으로부터 단리된 고체를 아세토니트릴로부터 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.278g을 수득한다: 융점 177-178 $^{\circ}\text{C}$ (160 $^{\circ}\text{C}$ 에서 연화됨);

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7.61 (br m, 1H), 7.35 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.70 (d, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.65 (q, 2H), 1.29 (s, 6H), 0.80 (t, 3H) ppm. IR (KBr): 3210, 1790, 1640 cm^{-1} ; MS (m/z) 300 (M^+). HPLC는 주성분 (99.1%)을 나타낸다.

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.32

실측치: C, 71.87; H, 7.99; N, 9.32

실시예 123

3-(2,3-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란 (15ml), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5밀리몰), 2,3-디메틸벤질아민 히드로클로라이드(0.858g, 5밀리몰, R. Fuller et al., J. Med. Chem., 16(2), 101 (1973)의 방법에 따라서 제조) 및 트리메틸아민(0.506g, 5밀리몰)을 22.5시간 동안 환류시킨 다음 실시예 47, 단계 3의 방법과 유사한 방법으로 가공하여 조 생성물 1.337g을 수득한다. 상기 물질을 메탄올로부터 재결정화(2회)하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.777g을 수득한다: 융점 196-198 $^{\circ}\text{C}$;

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33

실측치: C, 71.80; H, 8.23; N, 9.23

실시예 124

3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(2,4,6-트리메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란 (15ml), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5밀리몰), 2,4,6-트리메틸벤질아민 히드로클로라이드 (0.928g, 5밀리몰, 실시예 52, 단계 2) 및 트리메틸아민(0.506g, 5밀리몰)을 함께 실온에서 3일간 교반시킨다. 혼합물을 실시예 52, 단계 3에서와 같이 제조한다. 조 생성물을 아세토니트릴로부터 3회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.664g을 수득한다: 융점 284-5 $^{\circ}\text{C}$ (분해) (282 $^{\circ}\text{C}$ 에서 연화됨); MS (m/z) 314 (M^+).

C₁₉H₂₆N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 72.58 H, 8.33; N, 8.91

실측치: C, 72.61; H, 8.46; N, 9.01

실시에 125

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

실시에 45, 단계 4의 방법, 및 23시간의 반응 기간을 이용하여, 테트라히드로푸란(15ml)중 2,5-디클로로 벤질아민(0.88g, 5밀리몰) 및 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.13g, 5밀리몰)을 크림색 고체 1.52g으로 전환시킨다. 상기 물질을 아세토니트릴로부터 재결정(2회)하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.853g을 수득한다: 융점 236°C(216°C에서 연화됨); MS (m/z) 326/328/330 (M⁺).

C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 55.06 H, 4.93; N, 8.56

실측치: C, 55.29; H, 4.76; N, 8.55

실시에 126

3-(2,5-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(13ml), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5밀리몰) 및 2,5-디클로로벤질아민(0.88g, 5밀리몰)을 함께 대략 64.5시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고, 디에틸 에테르로 잔사를 연마시켜 담황색 고체 1.51g을 수득한다. 상기 고체를 아세토니트릴로부터 3회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.598g을 수득한다: 융점 195-196°C; MS (m/z) 340/342/344 (M⁺). HPLC는 주성분 (>99%)을 나타낸다.

C₁₆H₁₈Cl₂N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 56.32; H, 5.32; N, 8.21

실측치: C, 56.31; H, 5.26; N, 8.22

실시에 127

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(17ml), 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.13g, 5밀리몰, 실시에 44) 및 3,4-디메틸벤질아민(0.68g, 5밀리몰)을 함께 실온에서 2일간 교반시킨다. 용매를 제거하고, 디에틸 에테르로 잔사를 연마시켜 담황색 고체 1.06g을 수득한다. 상기 고체를 아세토니트릴로부터 4회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.394g을 수득한다: 융점 264-264°C(260°C에서 연화됨); MS (m/z) 286 (M⁺). HPLC는 주성분 (96%)을 나타낸다.

C₁₇H₂₂N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78

실측치: C, 71.28; H, 7.71; N, 9.61

실시에 128

3-(3,4-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(12ml), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5밀리몰) 및 3,4-디메틸벤질아민(0.68g, 5밀리몰)을 함께 실온에서 17시간 동안 교반시킨다. 용매를 제거하고, 디에틸 에테르로 잔사를 연마시켜 크림색 고체 1.04g을 수득한다. 조 생성물을 아세토니트릴로부터 2회, 메탄올로부터 2회 재결정화하여 솜털상 백색 고체로서 표제 화합물 0.45g을 수득한다: 융점 248°C(246°C에서 연화됨); MS (m/z) 300 (M⁺). HPLC는 주성분(97%)을 나타낸다.

C₁₈H₂₄N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33

실측치: C, 71.91; H, 8.13; N, 9.37

실시에 129

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) 3,5-디메틸벤질아민 히드로클로라이드의 제조

디보란을 사용한 3,5-디메틸벤조니트릴의 환원은 문헌: R. Fuller et al., J. Med. Chem., 16(2), 101 (1973)의 방법에 따라서 수행하고, 아민을 이소프로판올성 HCl을 사용하여 염산염으로 전환시킨다. 조염을 메탄올-아세토니트릴로부터 이소프로판올성 HCl 수방울의 존재하에서 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다: 융점 251-255°C. MS (m/z) 135 (M^+ , 염기).

M. Konawalow. Chem. Ber., 28, 1852 (1895)에는 상기 히드로클로라이드에 대한 융점이 251-255°C인 것으로 보고되어 있다.

단계 2) 3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

실시예 129, 단계 1로부터의 생성물(0.858g, 5밀리몰), 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.13g, 5밀리몰, 실시예 44), 트리에틸아민(0.506g, 5밀리몰), 및 테트라히드로푸란(15ml)을 17시간 동안 환류시킨 다음 실시예 47, 단계 3의 방법과 유사한 방법으로 가공하여 조 생성물 0.833g을 수득한다. 상기 물질을 메탄올로부터 재결정화 (2회)하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.715g을 수득한다: 융점 246-248°C; MS (m/z) 286 (M^+).

$C_{17}H_{22}N_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78

실측치: C, 71.23; H, 7.79; N, 9.81

실시예 130

3-(3,5-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

실시예 129, 단계 1로부터의 생성물(0.858g, 5밀리몰), 트리에틸아민(0.506g, 5밀리몰), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5밀리몰, 실시예 46), 및 테트라히드로푸란을 19시간 동안 실시예 47, 단계 3의 방법과 유사한 방법으로 환류시킨다. 조 생성물을 메탄올로부터 재결정화 (2회)하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.81g을 수득한다: 융점 221.5-224°C; MS (m/z) 300 (M^+).

$C_{18}H_{24}N_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33

실측치: C, 71.60; H, 7.95; N, 9.31

실시예 131

3-(3,5-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5밀리몰, 실시예 46), 3,5-디클로로벤질아민(0.88g, 5밀리몰) 및 테트라히드로푸란(15ml)의 용액을 실온에서 3일간 교반시킨다. 반응 혼합물을 실시예 45, 단계 4에서와 같이 가공한다. 조 생성물을 메탄올로부터 재결정화 (2회)시켜 백색 고체로서 표제 화합물 1.309g을 수득한다: 융점 257-268°C(분해); MS (m/z) 340/342/344 (M^+). HPLC는 주 성분 (97%)을 나타낸다.

$C_{16}H_{16}Cl_2N_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 56.32; H, 5.32; N, 8.21

실측치: C, 56.26; H, 5.13; N, 8.06

실시예 132

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3-부톡시-4-3급부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.13g, 5밀리몰, 실시예 44), 3,5-디클로로벤질아민(0.88g, 5밀리몰) 및 테트라히드로푸란(15ml)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반시킨 다음, 실시예 45, 단계 4에서와 같이 가공한다. 조 생성물을 메탄올로부터 재결정화 (2회)시켜 백색 고체로서 표제 화합물 1.095g을 수득한다: 융점 281-283°C(분해); MS (m/z) 326/328/330 (M^+). HPLC는 주 성분 (99.2%)을 나타낸다.

$C_{15}H_{16}Cl_2N_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 55.06; H, 4.93; N, 8.56

실측치: C, 55.01; H, 4.77; N, 8.57

실시예 133

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-4-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) 3-클로로-4-메틸벤질아민 히드로클로라이드의 제조

디보란을 사용한 3-클로로-4-메틸벤조니트릴의 환원은 문헌: R. Fuller et al., J. Med. Chem., 16(2), 101 (1973)의 방법에 따라서 수행하고, 아민을 이소프로판올성 HCl을 사용하여 염산염으로 전환시킨다. 조 염을 메탄올-아세트니트릴로부터 소량의 이소프로판올성 HCl의 존재하에서 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다: 융점 260-264°C (254°C에서 연화됨). MS (m/z) 155/157 (M^+ , 염기).

단계 2) 3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-4-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

실시예 133, 단계 1로부터의 생성물(0.96g, 5밀리몰), 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.12g, 5밀리몰, 실시예 44), 트리에틸아민(0.506g, 5밀리몰), 및 테트라히드로푸란(25mℓ)을 방새 환류시킨 다음 실시예 47, 단계 3의 방법과 유사한 방법으로 가공한다. 조 생성물(1.221g)을 메탄올로부터 재결정화 (2회)하여 백색 고체로서 표제 화합물 1.06g을 수득한다: 융점 291-292°C(분해); MS (m/z) 306/306 (M^+).

$C_{16}H_{19}ClN_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.64; H, 6.24; N, 9.13

실측치: C, 62.30; H, 6.38; N, 9.04

실시예 134

3-(3-클로로-4-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

실시예 133, 단계 1로부터의 생성물(0.96g, 5밀리몰), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5밀리몰, 실시예 46), 트리에틸아민(0.56g, 5밀리몰), 및 테트라히드로푸란(15 mℓ)을 대략 22시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실시예 47, 단계 3의 방법과 유사한 방법으로 하여 백색 고체 1.234g을 수득한다. 조 생성물을 메탄올로부터 재결정화 (2회)하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.963g을 수득한다: 융점 261-263°C; MS (m/z) 320/322 (M^+).

$C_{17}H_{21}ClN_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 63.65; H, 6.60; N, 8.73

실측치: C, 63.67; H, 6.63; N, 8.70

실시예 135

4-[(2-부톡시-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로-벤조니트릴

테트라히드로푸란(25mℓ)중 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(2.263g, 10밀리몰) 및 2-클로로-4-시아노벤질아민(1.666g, 10밀리몰, 실시예 45, 단계 3)의 용액을 실온에서 22시간 동안 교반시킨다. 용매 제거 후 잔류하는 잔사를 클로로포름에 용해시키고 실리카상에서 크로마토그래피(플래쉬, 에틸 아세테이트/헥산)시킨다. 적절한 분획으로부터 단리된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 백색 고체 2.427g을 수득한다: 융점 147.5-149°C(분해); MS (m/z) 318 (M^+). HPLC는 주성분(>99%)을 나타낸다.

$C_{16}H_{15}ClN_2O_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 60.29; H, 4.74; N, 8.79

실측치: C, 60.05; H, 4.54; N, 8.69

실시예 136

3-클로로-4-[[2-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴

단계 1) 3-부톡시-4-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 제조

빙욕으로 냉각시키면서, 테트라히드로푸란(35mℓ)중 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(4.526g, 20밀리몰)의 용액을 교반시키고 테트라히드로푸란(20mℓ)중 2-아미노-2-메틸프로판올(1.783g, 20밀리몰)의 용액으로 적가처리한다. 상기 용액을 실온에서 방새 교반시킨다. 용매 제거 후 단리된 갈색 오일을 실리카상??에서 크로마토그래피(플래쉬, 에틸 아세테이트/헥산)한다. 적절한 분획으로부터 용매를 제거하고 잔사를 건조시켜 무색 오일로서 표제 화합물 4.122g을 수득한다:

1H NMR (DMSO- d_6): δ 8.43 및 8.33 (2개의 m, 1H, 로테이머), 4.90 (t, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.23 (m, 6H), 0.91 (t, 3H) ppm. IR (필름): 3440, 3250, 1790, 1690 cm^{-1} ; MS (m/z) 242 ($[M+H]^+$).

단계 2)

3-클로로-4- $\{[2-(2\text{-히드록시-1,1-디메틸-에틸아미노})-3,4\text{-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노}]\text{-메틸}\}$ -벤조
니트릴

테트라히드로푸란(10ml), 실시예 136, 단계 1로부터의 생성물(1.031g, 5밀리몰), 및 2-클로로-4-시아노벤
질아민(0.833g, 5 밀리몰, 실시예 45, 단계 3)을 함께 실온에서 대략 67시간 동안 환류시킨다. 용매를
제거하고 잔사를 디에틸 에테르로 연마하여 백색 고체 1.18g을 수득한다: 용점 220-223°C;

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6): δ 8.11 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.10 (t,
1H), 4.86 (d, 2H), 3.40 (d, 2H), 1.28 (s, 6H) ppm. IR (KBr): 3320, 3200, 2240, 1790, 1665 cm^{-1} ; MS
(m/z) 334 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 57.58; H, 4.83; N, 12.59

실측치: C, 57.51; H, 4.71; N, 12.74

실시예 137

3-(2,5-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) N-(2,5-디메틸벤질)프탈이미드의 제조

N,N-디메틸포름아미드(50ml), 2,5-디메틸벤질 클로라이드(15.5g, 0.10 몰) 및 칼륨 프탈이미드(20.38g,
0.11 몰)을 함께 140분간 교반시킨다. 이 기간중, 반응 온도는 22°C에서 31°C로 상승된 후, 27°C로 강하
된다. 용매를 제거하고 잔사를 물로 철저히 연마시킨 다음 건조시켜 백색 고체 25.69g을 수득한다.
상기 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고 건조시키면, 0.99g 분획 (습중량)을 에틸 아세테이트
로부터 다시 재결정화시켜 백색 고체로서 N-(2,5-디메틸벤질)-프탈이미드 0.68g을 수득한다: 용점 148-
150°C (145°C에서 연화됨), MS (m/z) 265 (M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 76.96; H, 5.70; N, 5.28

실측치: C, 76.87; H, 5.57; N, 5.29

용점이 148-150°C (145°C에서 연화됨)인 건조시킨, 일단 재결정화된 N-(2,5-디메틸벤질)프탈이미드가 또한
22.75g 수득된다.

단계 2) 2,5-디메틸벤질아민 히드로클로라이드의 제조

N-2,5-디메틸프탈이미드(22.67g, 85.8밀리몰, 실시예 137, 단계 1), 히드라진 일수화물(8.6g, 170밀리몰)
및 무수 에탄올(200ml)을 기계적으로 교반시키면서 1시간 동안 환류시킨다. 실온으로 냉각시킨후 교반시
킨 혼합물을 2N 염산(123ml)으로 주의하면서 처리하고, 40분간 더 교반시킨다. 혼합물을 여과하고 불용
성물질을 에탄올 및 물로 세정한다. 여액과 세정액을 합하여 이로부터 용매를 제거하고 잔사를 수득하여
이를 빙수(300ml)로 처리한다. 혼합물을 2.5N 수산화나트륨(123ml)으로 염기성화시킨 다음 클로로포름으
로 추출한다. 추출액을 합하여 1N 수산화나트륨, 물, 염수로 연속해서 세척한 다음, 건조시킨다(무수 황
산나트륨).

용매 제거후 잔류하는 갈색-황색 오일을 디에틸 에테르에 용해시키고, 이소프로판올성 염화수소로 처리한
다. 고체를 수거하여 디에틸 에테르로 세정하여 건조시켜 오염된 백색 고체 12.05g을 수득한다.

건조시키기전에 조 염을 무수 에탄올로부터 재결정화하고, 1g(습중량) 분획을 무수 에탄올로부터 추가로
재결정화하여 백색 고체로서 2,5-디메틸벤질아민 히드로클로라이드 0.464g을 수득한다: 용점 234°C (231°C
에서 연화됨).

$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}\cdot\text{HCl}$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.97; H, 8.22; N, 8.16

실측치: C, 63.06; H, 8.28; N, 8.06

용점이 234°C (230°C에서 연화됨)인 건조시킨, 일단 재결정화된 2,5-디메틸벤질아민 히드로클로라이드가
또한 5.66g 수득된다(H. Mix, et al., Z. Physiol. Chem., 343, 52 (1965)에는 2,5-디메틸벤질아민 히드
로클로라이드에 대한 용점이 233°C인 것으로 보고됨).

단계 3) 3-(2,5-디메틸벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(10ml), 2,5-디메틸벤질아민 히드로클로라이드(0.858g, 5.0밀리몰, 실시예 137, 단계
2), 트리에틸아민(0.51g, 5.0밀리몰) 및 3-부톡시-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온
(1.20g, 5.0밀리몰, 실시예 46)을 함께 실온에서 대략 18시간 동안 교반시킨다. 용매 제거후, 잔사를

물, 디에틸 에테르로 연마하고 건조시켜 담황색 고체 1.31g을 수득한다. 조 생성물을 아세토니트릴로부터 3회 재결정화하여 승털상 백색 고체로서 표제 화합물 0.812g을 수득한다: 융점 199-200°C (195°C에서 연화됨). MS (m/z) 301 ([M+H]⁺). HPLC는 주성분 (>99%)을 나타낸다.

C₁₈H₂₄N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 71.97; H, 8.05; N, 9.33

실측치: C, 71.89; H, 8.01; N, 9.30

실시예 138

3-(3급-부틸아미노)-4-(2,5-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란 (10ml), 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 (1.13g, 5.0밀리몰, 실시예 44), 2,5-디메틸벤질아민 (0.858g, 5.0밀리몰) 및 트리에틸아민 (0.51g, 5.0밀리몰)을 함께 실온에서 대략 18시간 동안 교반시킨다. 용매 제거후, 잔사를 물, 디에틸 에테르로 연마하고 건조시켜 크림색 고체 0.698g을 수득한다. 상기 물질을 메탄올로부터 3회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.444g을 수득한다: 융점 246-247°C (242°C에서 연화됨). MS (m/z) 287 ([M+H]⁺). HPLC는 주성분 (>99%)을 나타낸다.

C₁₇H₂₂N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 71.30; H, 7.74; N, 9.78

실측치: C, 71.34; H, 7.76; N, 9.77

실시예 139

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-2-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) 3-클로로-2-메틸벤질아민 히드로클로라이드의 제조

테트라히드로푸란 (50ml)중 3-클로로-2-메틸벤조니트릴 (7.58g, 50밀리몰)의 용액을 교반시키면서 1.0M 보란-테트라히드로푸란 복합체 (150ml, 150밀리몰)에 천천히 가하고 혼합물을 21시간 동안 환류시킨다. 냉각(빙욕조)시켜 교반시키면서, 2N 염산 (50ml)을 주의하면서 가하고 40분간 더 계속 교반시킨다. 반응 혼합물로부터 용매를 제거하고 잔사를 물과 클로로포름 사이에 분배시킨다. 상이 모두 고체를 함유하므로, 이들을 여과한다. 수성 여액은 수산화나트륨 희 수용액으로 염기성으로 만들고 디에틸 에테르로 추출한다. 추출액을 물, 염수로 세척하고, 건조(무수 황산나트륨)시키고, 농축시켜 조 아민 3.21g을 수득한다.

원래의 산성 수용액과 클로로포름 분획으로부터 수거한 고체를 물에 부분적으로 용해시킨다. 혼합물은 수산화나트륨 희 수용액으로 염기성으로 만들고 디에틸 에테르로 철저히 추출한다. 건조(무수 황산나트륨)시킨후, 추출액을 농축시켜 조 아민을 추가로 2.23g 수득한다.

2개의 조 아민을 디에틸 에테르에 용해시키고, 이소프로판올성 염화수소를 가하여 고체를 수득하고 이를 디에틸 에테르로 세정하고 건조시켜 밝은 베이지색 염 5.57g을 수득한다.

조 염을 소량의 이소프로판올성 염화수소의 존재하에서 무수 에탄올로부터 재결정화한다. 건조전에, 0.98g(습중량) 분획을 동일한 방법으로 재결정화하고 건조시켜 백색 고체로서 3-클로로-2-메틸벤질아민 히드로클로라이드 0.63g을 수득한다: 융점 265-266°C (263°C에서 연화됨). MS (m/z) 155/157 ([M+H]⁺).

C₈H₁₀ClN.HCl에 대한 원소분석

계산치: C, 50.02; H, 5.77; N, 7.29

실측치: C, 48.86; H, 5.75; N, 7.23

융점이 266-267°C (263°C에서 연화됨)인, 건조시켜, 일단 재결정화시킨 3-클로로-2-메틸벤질아민 히드로클로라이드 3.76g이 수득된다.

단계 2) 3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-2-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란 (10ml), 3-클로로-2-메틸벤질아민 히드로클로라이드 (0.96g, 5.0밀리몰, 실시예 139, 단계 1), 트리에틸아민 (0.51g, 5.0밀리몰) 및 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 (1.13g, 5.0밀리몰)을 함께 실온에서 대략 18.5시간 동안 교반시킨다. 용매 제거후 잔류하는 잔사를 물, 디에틸 에테르로 연마하고 건조시켜 크림색 고체 1.11g을 수득한다. 상기 물질을 아세토니트릴로부터 3회 재결정화하여 승털상 백색 고체로서 표제 화합물 0.80g을 수득한다: 융점 258-259°C (분해) (242°C에서 연화됨). MS(m/z) 307 ([M+H]⁺). HPLC는 주성분 (>99%)을 나타낸다.

C₁₈H₁₉ClN₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 62.64; H, 6.24; N, 9.13

실측치: C, 62.80; H, 6.18; N, 9.11

실시예 140

3-(3-클로로-2-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란 (10ml), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5.0밀리몰, 실시예 46), 3-클로로-2-메틸벤질아민 히드로클로라이드(0.96g, 5.0밀리몰, 실시예 139, 단계 1), 및 트리에틸아민(0.51g, 5.0밀리몰)을 함께 실온에서 65시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 실시예 139, 단계 2에서와 같이 가공하여 백색 고체 1.44g을 수득한다. 조 생성물을 메탄올로부터 2회 재결정화하여 승털상 백색 고체로서 표제 화합물 1.12g을 수득한다: 융점 236-237°C (233°C에서 연화됨). MS (m/z) 321/323 ([M+H]⁺). HPLC는 주성분(99.6%)을 나타낸다.

C₁₇H₂₁ClN₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 63.65; H, 6.60; N, 8.73

실측치: C, 63.63; H, 6.59; N, 8.78

실시예 141

N-(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐)-N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-아세트아미드

실시예 120의 방법을 사용하여, 4-[(3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로벤조니트릴(0.731g, 2.30밀리몰), 수소화나트륨 (0.062g, 2.6밀리몰), 및 아세트산 무수물(0.27g, 2.6밀리몰)을 테트라히드로푸란(10ml) 및 N,N-디메틸포름아미드(5ml)중에서 반응시켜 황색 고체 0.592g을 수득한다. 이 물질을 실리카상에서 크로마토그래피(플래쉬, 클로로포름)하여 적절한 분획을 농축시킨다. 잔사를 핵산의 첨가-회전 증발(2회)에 의해 고화시키고 건조시켜 조 생성물 0.353g을 수득한다. 상기 물질을 디클로로메탄-헥산으로부터 재결정화(2회)하여 담황색 고체로서 표제 화합물 0.125g을 수득한다: 융점 184-185°C (181°C에서 연화됨);

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 9.10-8.15 (브로드 험프, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 5.27 (br s, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm. IR (KBr): 3270, 2230, 1780, 1720, 1680 cm⁻¹; MS (m/z) 359/361 (M⁺). HPLC는 주성분 (>99.9%)을 나타낸다.

C₁₈H₁₈ClN₃O₃에 대한 원소분석

계산치: C, 60.09; H, 5.04; N, 11.68

실측치: C, 59.61; H, 4.72; N, 11.51

C, 59.93; H, 4.86; N, 11.50

실시예 142

3-(2,3-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(10ml), 3-부톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.20g, 5.0밀리몰) 및 2,3-디클로로벤질아민(0.88g, 5.0밀리몰)을 함께 실온에서 64시간 동안 교반시킨다. 용매 제거 후 잔류하는 잔사를 물, 디에틸 에테르로 연마하고 건조시켜 백색 고체 1.55g을 수득한다. 조 생성물을 아세트니트릴로부터 4회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.796g을 수득한다: 융점 222-223°C (218°C에서 연화됨). MS (m/z) 340/342/344 (M⁺). HPLC는 주성분 (96.2%)을 나타낸다.

C₁₆H₁₆Cl₂N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 56.32; H, 5.32; N, 8.21

실측치: C, 56.39; H, 5.28; N, 8.18

실시예 143

3-(t-부틸아미노)-4-(2,3-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

테트라히드로푸란(12ml), 3-부톡시-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온(1.13g, 5.0밀리몰, 실시예 44) 및 2,3-디클로로벤질아민(0.88g, 5.0밀리몰)을 함께 실온에서 64시간 동안 교반시킨다. 용매 제거 후 잔류하는 잔사를 물, 디에틸 에테르로 연마하고 건조시켜 백색 고체 1.46g을 수득한다. 조 생성물을 아세트니트릴로부터 4회 재결정화하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.927g을 수득한다: 융점 237-243°C (분해). MS (m/z) 327 ([M+H]⁺).

C₁₅H₁₆Cl₂N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 55.06; H, 4.93; N, 8.56

실측치: C, 54.77; H, 4.81; N, 8.51

실시예 144

N-(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐)-N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-부티르아미드

실시예 120의 방법을 사용하여, 4-[(3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로벤조니트릴(0.887g, 2.79밀리몰), 수소화나트륨 (0.076g, 3.07밀리몰), 및 부티르산 무수물(0.486g, 3.07밀리몰)을 테트라히드로푸란(10ml) 및 N,N-디메틸포름아미드(5ml)중에서 반응시켜 황금색 고체 0.996g을 수득한다. 이 물질을 클로로포름에 용해시키고 실리카상에서 크로마토그래피(플래쉬, 에틸 아세테이트-헥산)하여 적절한 분획을 농축시킨다. 잔사를 헥산의 첨가-회전 증발(2회)에 의해 고화시킨다. t-부틸 메틸 에테르로부터 고체를 재결정화 (2회)하여 백색 고체로서 표제 화합물 0.539g을 수득한다: 융점 133-134°C(131°C에서 연화됨); MS (m/z) 388/390 ([M+H]⁺).

C₂₀H₂₂ClN₃O₃에 대한 원소분석

계산치: C, 61.93; H, 5.72; N, 10.83

실측치: C, 61.59; H, 5.50; N, 10.68

실시예 145

3-(4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(10g, 59밀리몰) 및 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 353ml, 71밀리몰)의 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 다른 분획의 (R)-2-아미노-3,3-디메틸부탄(무수 에탄올중 0.2M 용액 150ml, 30밀리몰)을 가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 슬러리를 여과하고, 여액을 감압하에서 농축시킨다. 생성된 고체를 헥산:에틸 아세테이트(150:5ml)로 연마하고, 헥산으로 세척하여 백색 고체 9.78g(74%)을 수득한다:

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8.72 및 8.50 (2개의 d, 1H, 로테이머), 4.65 (m, 2H), 3.90 및 3.42 (2개의 m, 1H, 로테이머), 1.37 및 1.35 (2개의 중첩하는 t, 2H, 로테이머), 1.10 (2개의 중첩하는 d, 3H, 로테이머), 0.85 및 0.84 (2개의 s, 9H, 로테이머) ppm. IR (KBr): 3150, 2950, 1800, 1700 cm⁻¹; MS (m/z) 225 (M⁺).

C₁₂H₁₉NO₃에 대한 원소분석

계산치: C, 63.98; H, 8.50; N, 6.22

실측치: C, 64.33; H, 8.54; N, 6.52

단계 2) (R)-3-(4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

(R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 100mg(0.44밀리몰) 및 CH₃CN 10 ml의 용액에 실온에서 4-플루오로-벤질아민 55mg (0.44밀리몰)을 가한다. 반응 혼합물을 80°C로 12시간 동안 가열한다. 실온으로 냉각시키고 증발 건조시킨후, Et₂O 10ml를 가하고 혼합물을 여과하여 백색 고체로서 표제 화합물의 (R) 이성체 100mg (0.33밀리몰, 수율 100%)을 수득한다. 융점: 301-303°C.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.83-0.90 (m, 9H), 1.09-1.15 (m, 3H), 3.21-3.90 (brs, 1H), 4.71 (brm, 2H), 7.08-7.30 (m, 3H), 7.39-7.48 (m, 3H), 7.61 (brs, 1H); IR (KBr, cm⁻¹): 3059w, 2967m, 2874w, 1651m, 1572s, 1511s, 1478m, 1223w; MS (ES) m/z (상대적 강도): 327 (M⁺+Na, 20), 305 (M⁺+H, 100);

C₁₇H₂₁FN₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 67.09; H, 6.95; N, 9.20

실측치: C, 66.82; H, 7.23; N, 9.03

실시예 146

3-(4-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물의 (R) 이성체를 실시예 145, 단계 2에 대한 공정에 따라서 제조하는데, 4-플루오로-벤질아민 대신 4-트리플루오로메틸-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 67%; 융점: 316-318°C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.82-0.90 (m, 9H), 1.07-1.14 (m, 3H), 3.92 (brs, 1H), 4.82 (brm, 2H), 7.05-7.19 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.61 (brs, 1H); IR (KBr, cm⁻¹):

3196m, 3064w, 2969m, 2875w, 1649m, 1570s, 1480m, 1328m, 1127m; MS (ES) m/z (상대적 강도): 377 (M^+Na , 25), 355 (M^+H , 100);

$C_{18}H_{21}F_3N_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 61.01; H, 5.97; N, 7.99

실측치: C, 61.25; H, 6.00; N, 7.92

실시예 147

3-3급-부틸아미노-4-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온 5.81g(34밀리몰) 및 THF 50ml의 실온 용액에 3급-부틸아민 2.9g(34밀리몰)을 가한다. 실온에서 12시간 동안 교반시킨후, 반응 혼합물을 황색 오일로 증발시킨다. 실리카 겔상에서, 0 내지 5% MeOH/ CH_2Cl_2 로 용출시키며 플래쉬 크로마토그래피하여 백색 고체로서 표제 화합물 6.2g(34밀리몰, 수율 100%)을 수득한다: 융점: 80-82°C;

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.30-1.62 (m, 12H), 4.70-4.93 (m, 2H), 5.50-6.42 (brm, 1H); IR (KBr, cm^{-1}): 3214w, 3144m, 3071w, 2973m, 2941m, 1794m, 1702s, 1606s, 1577s, 1500-1442 brs; MS (ES) m/z (상대적 강도): 198 (M^+H , 100);

$C_{10}H_{15}NO_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 60.90; H, 7.67; N, 7.10

실측치: C, 61.03; H, 7.66; N, 6.98

단계 2) 3-3급-부틸아미노-4-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물을 실시예 145, 단계 2에 대한 공정에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 4-플루오로-벤질아민 대신 4-트리플루오로메톡시-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 66%; 융점: 292-294°C;

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.36 (m, 9H), 4.73-3.79 (m, 2H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.81 (brs, 1H), 1개의 N-H 양자는 나타나지 않음; IR (KBr, cm^{-1}): 3293s, 3242s, 3061w, 2980m, 1794m, 1655s, 1569s, 1542s, 1472s, 1447s, 1280-1160brs; MS (ES) m/z (상대적 강도): 365 (M^+Na , 100), 343 (M^+H , 75);

$C_{16}H_{17}F_3N_2O_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 56.14; H, 5.01; N, 8.18

실측치: C, 56.28; H, 5.05; N, 7.97

실시예 148

3-3급-부틸아미노-4-(4-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물을 실시예 145, 단계 2에 대한 공정에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 및 4-플루오로-벤질아민 대신 4-트리플루오로메틸-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 63%; 융점: 306-308°C;

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.37 (m, 9H), 4.81-4.87 (m, 2H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.81 (brm, 1H), 1개의 N-H 양자는 나타나지 않음; IR (KBr, cm^{-1}): 3291s, 3244s, 3061w, 2980m, 1794m, 1656s, 1567s, 1540s, 1471s, 1327s, 1162s, 1127s; MS (ES) m/z (상대적 강도): 349 (M^+Na , 20), 327 (M^+H , 100);

$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 58.89; H, 5.25; N, 8.58

실측치: C, 59.07; H, 5.34; N, 8.31

실시예 149

3-3급-부틸아미노-4-(4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물을 실시예 145, 단계 2에 대한 공정에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 86%; 융점: 296-298°C;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.36 (m, 9H), 4.77-4.83 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.78 (brm, 1H); IR (KBr, cm^{-1}): 3291s, 3240s, 3069w, 2970m, 2973m, 1793m, 1654s, 1540s, 1511s, 1471s, 1455s, 1219s; MS (ES) m/z (상대적 강도): 277 (M^+H , 100);

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.20; H, 6.20; N, 10.14

실측치: C, 65.19; H, 6.25; N, 10.06

실시예 150

3-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물의 (R) 이성체를 실시예 145, 단계 2에 대한 공정에 따라서 제조하는데, 4-플루오로-벤질아민 대신 4-트리플루오로메틸-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 61%; 융점: 289-291°C;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.83-0.88 (m, 9H), 1.08-1.14 (m, 3H), 3.91 (brs, 1H), 4.71-4.81 (m, 2H), 7.39 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.65 (brs, 1H), 1개의 NH 양자는 나타나지 않음; IR (KBr, cm^{-1}): 3196m, 3064w, 2969m, 1796w, 1648m, 1575s, 1511s, 1480s, 1347m, 1264m, 1162s; MS (ES) m/z (상대적 강도): 393 (M^+Na , 20), 371 (M^+H , 100);

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 58.37; H, 5.72; N, 7.56

실측치: C, 59.20; H, 6.01; N, 7.56

실시예 151

3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

단계 1) 3-에톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

3,4-디에톡시-3-시클로부텐-1,2-디온 4.9g(29밀리몰) 및 THF 50ml의 실온 용액에 1,1-디메틸-프로필아민 2.5g(34밀리몰)을 가한다. 실온에서 밤새 교반시킨후, 반응 혼합물을 황색 오일로 증발시킨다. Et_2O 로 연마하고 여과하여 백색 고체로서 표제 화합물 6.2g(20밀리몰, 수율 100%)을 수득한다: 융점: 78-80°C;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.91 및 1.47 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, 로테이머), 1.36-1.97 (m, 6H), 4.70-4.92 (m, 2H), 5.41 및 5.99 (brs, 1H, 로테이머); IR (KBr, cm^{-1}): 3252w, 3181w, 3067w, 2968m, 2887m, 1788m, 1695s, 1603s, 1578s, 1500-1434 brs, 1343s; MS (CI) m/z (상대적 강도): 212 (M^+H , 100);

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 62.54; H, 8.11; N, 6.63

실측치: C, 62.54; H, 6.12; N, 6.52

단계 2) 3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물을 실시예 145, 단계 2에 대한 공정에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 72%; 융점: 255-257°C;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0.82 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.67 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.69-4.74 (m, 2H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.37-7.55 (m, 3H), 7.80 (brs, 1H); IR (KBr, cm^{-1}): 3239m, 3069w, 2972w, 2882w, 1792w, 1652m, 1571s, 1511m, 1468w; MS (ES) m/z (상대적 강도): 313 (M^+Na , 30), 291 (M^+H , 100);

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 66.19; H, 6.60; N, 9.65

실측치: C, 66.25; H, 6.72; N, 9.51

실시예 152

3-3급-부틸아미노-4-(3-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물은 실시예 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을, 4-플루오로-벤질아민 대신 3-트리플루오로-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 75%; 융점: 295-297°C;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.37 (m, 9H), 4.72-4.79 (m, 2H), 7.11-7.26 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.54 (brs, 1H), 7.75-7.84 (brm, 1H); IR (KBr, cm^{-1}): 3236s, 3091w, 2937m, 1794m, 1654s, 1571s, 1536s, 1470s, 1444s, 1370m, 1248m, 1216m; MS (ES) m/z (상대적 강도): 299 ($\text{M}^+\text{+Na}$, 15), 277 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100);

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.20; H, 6.20; N, 10.14

실측치: C, 65.09; H, 6.28; N, 10.19

실시예 153

3-3급-부틸아미노-4-(2-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물은 실시예 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을, 4-플루오로-벤질아민 대신 2-트리플루오로-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 73%; 융점: 260-262°C;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.36 (m, 9H), 4.75-4.81 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.53 (brs, 1H), 7.72-7.80 (brm, 1H); IR (KBr, cm^{-1}): 3221m, 3048w, 2937m, 1793m, 1653s, 1570s, 1537s, 1470-1445s, 1231m, 1217m; MS (ES) m/z (상대적 강도): 299 ($\text{M}^+\text{+Na}$, 10), 277 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100);

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 65.20; H, 6.20; N, 10.14

실측치: C, 64.99; H, 6.09; N, 9.99

실시예 154

3-3급-부틸아미노-4-(3-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물은 실시예 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을, 4-플루오로-벤질아민 대신 3-트리플루오로메틸-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 73%; 융점: 237-239°C;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.36 (m, 9H), 4.81-4.87 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.60-7.77 (m, 4H), 7.82 (brm, 1H); IR (KBr, cm^{-1}): 3233m, 3059w, 2973w, 1793w, 1653s, 1571s, 1540s, 1471s, 1447m, 1354m, 1166m, 1127m; MS (CI) m/z (상대적 강도): 327 ($\text{M}^+\text{+H}$, 80);

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석

계산치: C, 58.89; H, 5.25; N, 8.58

실측치: C, 58.99; H, 5.23; N, 8.49

실시예 155

3-3급-부틸아미노-4-(2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물은 실시예 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을, 4-플루오로-벤질아민 대신 2-트리플루오로메틸-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 73%; 융점: 237-239°C;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.37 (m, 9H), 4.81-4.88 (m, 2H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.63-7.83 (m, 4H); IR (KBr, cm^{-1}): 3299m, 3224m, 3040w, 2976w, 2940w, 1796m, 1670m, 1650m, 1576s, 1534s, 1468s, 1315s, 1216-1127brm; MS (ES) m/z (상대적 강도): 349 ($\text{M}^+\text{+Na}$, 20), 327 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100);

C₁₆H₁₇F₃N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 58.89; H, 5.25; N, 8.58

실측치: C, 58.84; H, 5.28; N, 8.54

실시예 156

3-3급-부틸아미노-4-(3-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물은 실시예 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, (R)-3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 대신 3-에톡시-4-(3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온을, 4-플루오로-벤질아민 대신 3-트리플루오로메톡시-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 66%; 융점: 210-212°C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.36 (m, 9H), 4.76-4.81 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 2H), 7.76-7.84 (brm, 1H); IR (KBr, cm⁻¹): 3295m, 3239m, 3063w, 2973m, 1794m, 1655s, 1569s, 1542s, 1471s, 1446s, 1259-1168brs; MS (ES) m/z (상대적 강도): 365 (M⁺+Na, 50), 343 (M⁺+H, 100);

C₁₆H₁₇F₃N₂O₃에 대한 원소분석

계산치: C, 56.14; H, 5.01; N, 8.18

실측치: C, 55.91; H, 4.70; N, 7.99

실시예 157

3-(3-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물의 (R) 이성체는 실시예 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, 4-플루오로-벤질아민 대신 3-트리플루오로메틸-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 76%; 융점: 236-238°C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.83-0.90 (m, 9H), 1.09-1.15 (m, 3H), 3.88-3.96 (m, 1H), 4.75-4.90 (m, 2H), 7.15-7.38 (m, 1H), 7.59-7.82 (m, 5H); IR (KBr, cm⁻¹): 3201m, 3061w, 2969m, 2876w, 1790w, 1649m, 1569brs, 1480m, 1329s, 1167m, 1126m; MS (CI) m/z (상대적 강도): 355 (M⁺+H, 20);

C₁₆H₂₁F₃N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 61.01; H, 5.97; N, 7.90

실측치: C, 61.41; H, 5.94; N, 7.96

실시예 158

3-(2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물의 (R) 이성체는 실시예 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, 4-플루오로-벤질아민 대신 2-트리플루오로메틸-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 76%; 융점: 216-218°C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.83-0.90 (m, 9H), 1.10-1.16 (m, 3H), 3.88-3.97 (m, 1H), 4.80-4.91 (m, 2H), 7.17-7.40 (m, 1H), 7.59-7.82 (m, 5H); IR (KBr, cm⁻¹): 3210m, 3066w, 2967m, 2875w, 1664m, 1586s, 1476m, 1315s, 1165m, 1122m; MS (CI) m/z (상대적 강도): 355 (M⁺+H, 100);

C₁₆H₂₁F₃N₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 61.01; H, 5.97; N, 7.90

실측치: C, 61.23; H, 5.69; N, 7.91

실시예 159

3-(2-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물의 (R) 이성체는 실시예 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, 4-플루오로-벤질아민 대신 2-플루오로-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 66%; 융점: 275-277°C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84-0.9 (m, 9H), 1.08-1.14 (m, 3H), 3.85-3.96 (m, 1H), 4.70-4.90 (m, 2H), 7.15-7.32 (m, 3H), 7.37-7.55 (m, 2H), 7.60-7.76 (m, 1H); IR (KBr, cm⁻¹): 3193m, 3065w, 2967m, 2874m, 1648m, 1574s, 1545s, 1489-1421 brm, 1368w; MS (ES) m/z (상대적 강도): 327 (M⁺+Na, 20), 305 (M⁺+H, 100);

C₁₇H₂₁FN₂O₂에 대한 원소분석

계산치: C, 67.09; H, 6.95; N, 9.20

실측치: C, 66.79; H, 7.16; N, 9.08

실시에 160

3-(3-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온

표제 화합물의 (R) 이성체는 실시에 145, 단계 2에 대한 방법에 따라서 제조하는데, 4-플루오로-벤질아민 대신 3-트리플루오로메톡시-벤질아민을 사용하는 점이 상이하다. 수율: 60%; 용점: 236-238°C;

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0.84-0.90 (m, 9H), 1.10-1.15 (m, 3H), 3.88-3.97 (m, 1H), 4.73-4.85 (m, 2H), 7.15-7.45 (m, 4H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.62-7.77 (m, 1H); IR (KBr, cm⁻¹): 3201m, 3065w, 2968m, 2876w, 1648m, 1567s, 1481m, 1449m, 1262m, 1216m; MS (ES) m/z (상대적 강도): 393 (M⁺+Na, 25), 371 (M⁺+H, 100);

C₁₈H₂₁F₃N₂O₃에 대한 원소분석

계산치: C, 58.37; H, 5.72; N, 7.56

실측치: C, 59.02; H, 5.99; N, 7.57

실시에 161

(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-카복산 3급-부틸 에스테르

단계 1) (2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-[2-부톡시-3,4-디시클로부트-1-에닐]-카복산 3급-부틸 에스테르의 제조

테트라히드로푸란(15mℓ)중 2,4-디클로로-6-메틸벤질아민(2.0g, 10.5밀리몰)에 3,4-디부톡시-3-시클로부텐-1,2-디온(2.85g, 12.6밀리몰)을 가한다. 혼합물을 질소하에 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고 생성된 잔사를 에틸 아세테이트 및 헥산의 혼합물로부터 재결정화시킨다. 고체를 여과하고 건조시킨다. 이로써 고체 3.15g(84%)을 수득하고, 이는 추가 정제없이 사용한다. 디클로로메탄(20mℓ)중 상기 고체, 3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-부톡시-시클로부트-3-엔-1,2-디온의 일부 (1.12g, 3.1밀리몰)를 트리에틸아민(0.44mℓ, 3.1밀리몰), 디-3급-부틸 디카보네이트(1.45g, 6.6밀리몰), 및 4-디메틸아미노피리딘(0.38g, 3.1밀리몰)과 혼합한다. 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 24시간 동안 교반시킨다. 생성된 용액을 실리카겔의 플러그를 통하여 여과하고, 이어서 1:1 헥산:에틸 아세테이트(100mℓ)의 용액으로 세척한다. 여액을 감압하에서 농축시켜 고체 1.25g(86%)을 수득한다:

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.74 (t, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.40-1.29 (δ 1.31에서 m 중첩되는 단일선, 11H), 0.89 (t, 3H).

단계 2) (2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-카복산 3급-부틸 에스테르

실시에 161, 단계 1로부터의 생성물(1.20g, 2.63밀리몰)을 테트라히드로푸란(30mℓ)에 용해시킨다. 1,1-디메틸프로필아민(0.62mℓ, 5.3밀리몰)을 가한다. 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 3일간 교반시킨다. 용매를 감압하에서 제거하고, 생성된 황색 오일을 디에틸 에테르 및 헥산으로 연마하여 백색 고체로서 표제 화합물 1.15g(95%)을 수득한다: 용점 141.2-142.5°C;

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 7.94 (br s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (q, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.25 (s, 9H), 0.85 (t, 3H). MS (m/z) 454/456/458 (M⁺).

C₂₂H₂₈Cl₂N₂O₄에 대한 원소분석

계산치: C, 58.03; H, 6.20; N, 6.15

실측치: C, 58.09; H, 6.11; N, 6.09

본 발명의 화합물의 평할근 이완 활성은 하기와 같은 대표적 화합물을 사용한 표준 약리학적으로 채택된 시험 공정에 따라서 확립한다:

스트래규-다울리 래트(150-200g)를 CO₂ 질식시켜 의식이 없게 만든 다음 경부 탈구시켜 안락사시킨다. 방광을 제거하여 다음과 같은 조성(mM)의 따뜻한 (37°C) 생리 식염수(PSS)에 넣는다: NaCl, 118.4; KCl, 4.7; CaCl₂, 2.5; MgSO₄, 4.7; H₂O, 1.2; NaHCO₃, 24.9; KH₂PO₄, 1.2; 글루코오스, 11.1; EDTA, 0.023; 95% O₂; 2/5% CO₂로 통기시킴; pH 7.4. 방광을 개방시킨 다음 폭이 1-2mm, 길이가 7-10mm인 스트립으로 절단

한다. 상기 스트립을 초기 휴지 장력 1.5g하에서 10ml 조직육중에 현탁시킨다. 상기 스트립을 2개의 외과용 클립으로 유지시키는데, 이중 하나는 고정된 후크에 부착되어 있으며 다른 하나는 등장력 변환기에 부착되어 있다. 통상적으로 작은 자발성 수축을 나타내는 제제는 0.1µM 카르바콜로 시도하기전에 1시간 동안 회복시킨다. 이어서 카르바콜을 세척하고 조직이 휴지 활성 수준으로 이완되도록한다. 30분간의 회복기 경과후, 추가의 15mM KCl을 상기 조직육에 도입시킨다. KCl 농도가 증가되면 기본적인 작은 증가시 자발적 수축의 정도(및 이미 정지된 스트립에서의 수축 개시)가 크게 증가된다. 상기 향상된 수축 활성 정도를 안정화시킨 다음, 시험 화합물 또는 비히클의 농도에서의 증가량을 조직육에 도입시킨다. 30분간의 시험중 수축 활성을 각 화합물 또는 비히클 농도에 대해 측정한다.

방광 스트립에 의해 발달되는 등장력은 약물전 수축 활성을 50% 억제하는데 필요한 농도(IC₅₀ 농도)를 사용하여 측정하고 상기 농도-반응 곡선으로부터 계산한다. 시험 화합물에 의해 발생하는 수축 활성의 최대 억제%를 또한 30µM 이하의 시험 화합물 농도에 대해 기록한다.

상기 연구 결과를 표 1에 나타낸다.

[표 1a]

단리된 래트 방광 스트립에서의 수축 억제

화합물	n	IC ₅₀ (µM)
실시예 1	2	0.29±0.04
실시예 2	3	1.1±0.4
실시예 3	7	14.0±4.7
실시예 4	2	1.3±0.2
실시예 5	4	0.30±0.01
실시예 6	3	21.9±7.2
	2	I ^a =25±7%
실시예 7	4	21.3±7.2
실시예 8	2	I ^a =29±1%
	1	C ^b =3%
실시예 9	4	9.4±2.7
실시예 10	3	10.2±2.2
	1	I ^a =25%
실시예 11	4	I ^a =15.6±3.3%
실시예 12	4	4.0±1.1
실시예 13	4	2.2±0.5
	2	I ^a =37.0±1.8%

[표 1b]

화합물	n	IC ₅₀ (μM)
실시 예 14	1	14.4
	1	C ^b =22%
실시 예 15	2	12.2±10.2
	4	I ^a =38±3.9%
	4	C ^b =32.1±13.2%
실시 예 16	4	18.7±6.8
	1	I ^a =43%
	1	C ^b =6%
실시 예 17	4	I ^a =20±6.4%
실시 예 18	2	I ^a =34.7±8.7%
	1	C ^b =10%
실시 예 20	4	2.0±1.0
실시 예 22	4	9.8±5.1
실시 예 24	2	0.11±0.002
실시 예 25	2	15.8±0.05
실시 예 26	2	C ^b =82.8±26.0%
	1	I ^a =10.2%
실시 예 27	8	0.20±0.06
실시 예 29	4	1.3±0.6
실시 예 30	2	0.22±0.08
실시 예 32	4	I ^a =22±5.9%
실시 예 33	6	2.0±0.8
실시 예 34	2	9.35±0.46
	4	I ^a =36±3.2%
실시 예 35	2	C ^b =245±15%
실시 예 36	3	I ^a =26±13.8%
실시 예 37	2	C ^b =92.5±44.2%
실시 예 38	2	2.53±0.19
실시 예 40	2	24.0±9.3
실시 예 41	2	0.34±0.22

[표 1c]

화합물	n	IC ₅₀ (μM)
실시 예 42	4	1.48±0.57
	3	I ^a =32.5±3.1%
	1	C ^b =30%
실시 예 43	4	8.9±4.0
	2	C ^b =57.9±4.2%
실시 예 45	3	0.14±0.02
실시 예 47	3	0.28±0.03
실시 예 49	3	0.66±0.20
	1	I ^a =41.2%
실시 예 50	4	0.86±0.27
실시 예 51	4	0.63±0.15
실시 예 52	3	1.8±0.7
실시 예 53	4	1.11±0.41
실시 예 55	2	6.6±1.6
	2	I ^a =37±0.7%
실시 예 56	4	I ^a =19.1±1.7%
실시 예 57	3	I ^a =27.2±2.4%
	1	C ^b =54%
실시 예 58	4	11.1±0.4
실시 예 59	4	2.9±0.1
실시 예 60	4	9.6±5.7
실시 예 61	4	2.1±0.9
실시 예 62	4	7.5±4.5
실시 예 63	4	8.6±3.5
실시 예 64	4	3.9±1.1
실시 예 65	3	25±10.0
실시 예 66	4	2.7±0.3
실시 예 67	4	27.1±4.0
실시 예 68	4	31±4.5
실시 예 69	4	5.2±0.6
실시 예 70	4	0.24±0.03
실시 예 71	4	2.0±0.2
실시 예 72	4	I ^a =38.6±3.6%

[표 1d]

화합물	n	IC ₅₀ (μM)
실시예 73	4	0.18±0.03
	1	I ^a =23%
실시예 74	4	1.1±0.3
실시예 75	4	4.35±4.1
실시예 76	2	0.16±0.01
실시예 77	4	1.9±1.1
실시예 78	3	8.9±3.0
실시예 79	2	0.29±0.02
실시예 80	3	1.2±1.1
실시예 81	2	C ^b =200%
실시예 82	3	0.71±0.50
실시예 83	2	0.2±0.08
실시예 84	2	I ^a =41±2.9%
실시예 85	4	4.7±1.2
실시예 86	4	1.1±0.1
실시예 87	2	0.26±0.015
실시예 88	4	I ^a =25±2.04%
실시예 89	4	6.1±3.8
실시예 90	3	16.7±6.2
실시예 91	3	0.27±0.08
실시예 92	2	1.0±0.60
실시예 93	2	0.105±0.005
실시예 94	1	5.6
	1	I ^a =44%
	3	C ^b =22±3.2%
실시예 95	4	5.9±1.8
실시예 96	2	0.83±0.66
실시예 97	1	17.8
		I ^a =46%
실시예 98	4	1.5±0.4
실시예 99	4	0.95±0.75
실시예 100	3	I ^a =29.3±2.3%
	1	C ^b =160%

[표 1e]

화합물	n	IC ₅₀ (μM)
실시예 101	6	2.3±0.24
	1	I ^a =25%
실시예 102	3	1.8±0.6
실시예 103	4	1.4±0.4
실시예 104	3	1.7±1.0
실시예 105	2	0.22±0.04
실시예 106	3	1.5±1.0
실시예 107	5	4.9±2.7
실시예 108	2	0.85±0.41
실시예 109	2	0.98±0.40
실시예 110	3	5.3±1.2
	1	I ^a =47.7%
실시예 111	5	2.2±0.8
실시예 112	3	5.4±2.1
실시예 113	2	1.6±0.77
실시예 114	4	2.6±0.4
실시예 115	5	6.5±3.6
실시예 116	2	23.5±8.1
	2	I ^a =35.8±4.9%
실시예 117	2	0.75±0.45
실시예 118	2	1.59±0.27
실시예 119	4	0.06±0.014 ^C
실시예 120	3	2.2±0.95
	1	I ^a =25%
실시예 121	3	2.8±1.3
	2	I ^a =18.0±6.5%
	2	C ^b =28.5±8.7%
실시예 122	3	0.53±0.23
실시예 123	2	5.0±3.5
실시예 124	3	0.31±0.08
실시예 125	2	0.68±0.24
실시예 126	2	0.81±0.32
실시예 127	2	1.6±0.18

[표 1f]

화합물	n	IC ₅₀ (μM)
실시예 128	2	I ^a =35.1±4.4%
실시예 129	4	5.1±0.96
실시예 130	2	I ^a =13.6±8.4%
실시예 131	4	7.3±6.0
실시예 132	2	2.3±0.85
실시예 133	4	I ^a =16.6±3.6%
실시예 134	4	I ^a =30.7±6.7%
실시예 136	3	8.1±2
	1	I ^a =44%
실시예 137	6	1.91±0.84
실시예 138	2	1.5±0.3
실시예 139	2	1.3±0.3
실시예 140	2	0.28±0.025
실시예 141	4	20.3±0.79
실시예 142	4	0.79±0.47
실시예 143	2	1.24±0.17
실시예 144	2	2.36±1.6
실시예 145	3	0.76±0.46
실시예 146	4	6.5±1.9
실시예 147	1	16.2 ^a
실시예 148	3	6.5±0.87
실시예 149	4	1.5±0.32
실시예 150	1	20.4 ^a
실시예 151	4	0.36±0.14
실시예 152	3	2.4±0.36
실시예 153	4	2.08±0.25
실시예 154	4	7.9±2.7
실시예 155	4	2.3±0.51
실시예 156	3	13.6±3.3
실시예 157	4	40.1 ^a
실시예 158	2	20.4±7.8
실시예 159	4	1.23±0.22

[표 1g]

화합물	n	IC ₅₀ (μM)
실시예 160	1	10 ^a
실시예 161	3	4.5±4.2

^a 30 μM에서의 억제%

^b 30 μM에서의 수축%

^c IC₅₀=0.13±0.03 μM (n=6)을 나타내는 제2 로트(용점 215.5-216.0°C(211.5°C에서 연화됨)).

또한, 본 발명자들은 문헌: Malmgren et al., J. Urol. 142:1134, 1989에 기술된 프로토콜에 따라서 방광이 비대한 의식있는 암컷 래트에 있어서 비대한 방광(암박근) 평활근의 과활성을 억제하는 화합물의 활성을 시험하여 래트에서의 요실금 완화 능력을 시험하였다:

체중이 190 내지 210g 범위의 암컷 스프라규-다울리 래트를 사용한다. 25 마리 이하의 동물을 매시 준비한다. 방광을 비대시킨후 시험당 4 내지 8 마리를 사용한다.

화합물을 PET-200에 용해시키고 위 개비지 또는 정맥 주사로 5ml/kg의 용적으로 투여한다. 1차 선별을

위하여 모든 약물을 4마리의 래트 군에게 10mg/kg의 임의 투여량을 경구 투여한다.

동물을 할로탄으로 마취시킨다. 중앙선 절개를 통하여 방광과 요도를 노출시키고 4-0 실크 봉합사로 스테인레스 강 로드(직경 1mm) 존재하에서 요도 주위를 묶어 부분적 폐쇄시킨다. 이어서 로드를 제거한다. 외과용 스테플을 사용하여 복부를 폐쇄시키고 각각의 래트에게 비실린 C-R 150,000 단위를 투여한다. 6주후 동물의 방광은 충분히 비대해진다. 6주후, 할로탄 마취하에서 봉합사를 제거하고 처프로 카테테르(PE 60)를 방광의 지붕에 놓고 싘지 봉합법으로 봉합한다. 카테테르는 피부하로 뚫고 목뒤의 개방부를 통하여 노출된다. 복부 절개를 봉합하고 카테테르의 유리 말단부를 봉한다. 감염을 방지하기 위하여, 래트에게 비실린 C-R (150000 단위/래트)을 주사한다. 2일후 방광계 평가에 상기 동물을 사용한다. 동물을 대사 우리에 넣고 카테테르를 ("T" 연결기를 사용하여) Statham 압력 변환기(Model P23Db) 및 Harvard 주입 펌프에 부착시킨다. 동력 이동 변환기(Grass FT03)에 부착된 플라스틱 비이커를 래트의 우리에 넣고 오줌을 수거하고 용적을 기록한다. 염수 주입 (20분간 20ml/시간)전에 동물을 15 내지 30분간 휴식시키고 1차 방광계 시험을 시작한다. 1차 방광계 기간후 2시간 경과후, 래트에게 비히클 또는 시험 화합물을 투여하고 1시간 경과후 2차 방광계 시험을 수행한다.

다음과 같은 배뇨 변수를 기록한다:

기본 방광압 = 방광계 시험중 최저 방광압

역치압 = 배뇨 직전 방광압

배뇨 용량 = 배출된 용량

배뇨압 = 배뇨중 최대압

자발적 활성 = 충전중 방광압 파동의 평균 정도

결과:

각 변수의 평균 수치는 화합물 투여 전후에 계산한다. 각 화합물에 대해 측정된 변수에서의 변화를 처리 전에 수득한 수치와 비교하여 억제%로 표시한다. 데이터는 또한 편차를 2-웨이인 분석하여 측정된 변수에서의 유의적인 ($p < 0.05$) 변화를 측정한다. 본 래트 모델에서의 가장 특징적인 발견은 충전중 발달하는 자발적 방광 수축이다.

본 연구 결과를 표 2에 나타낸다.

[표 2a]

생체내 자발 수축 억제율

화합물	동물 수(#)	용량 mg/kg (p.o.)	% (F) ^d
실시예 1	3	10 mg/kg	-53±2
실시예 2	4	3 mg/kg	-26±7
실시예 4	4	10 mg/kg	-30±8
실시예 5	6	10 mg/kg	-27±7
실시예 15	5	10 mg/kg	-52±12
실시예 16	3	10 mg/kg	-23±9
실시예 24	7	1 mg/kg	-40±13 ^f
	10	3 mg/kg	-58±9 ^f
실시예 27	6	1 mg/kg	-63±13
	4	3 mg/kg	-82±5
실시예 30	3	3 mg/kg	-53±18
실시예 35	2	10 mg/kg	-87±2

[표 2b]

화합물	동물 수(#)	용량 mg/kg (p.o.)	% 레트(F) ^d
실시예 45	3	3 mg/kg	-52±17 ^e
	4	10 mg/kg	-93±3 ^e
실시예 49	4	3 mg/kg	-51±6
	3	10 mg/kg	-71±3
실시예 51	3	3 mg/kg	-38±7
실시예 70	4	10 mg/kg	-20±22
실시예 73	3	3 mg/kg	-68±10
실시예 74	4	10 mg/kg	-31±13
실시예 79	4	3 mg/kg	-83±9
실시예 119	3	3 mg/kg	-57±12
실시예 145	4	3 mg/kg	3±25
실시예 151	4	3 mg/kg	67±2
화합물	동물 수(#)	mg/kg (p.o.)	% 진폭
실시예 145	4	3 mg/kg	3±25
실시예 151	4	3 mg/kg	67±2

^d 비대한 래트 방광 모델에서 자발적 수축의 전체 횡수에서의 감소%

^e IC₅₀=0.57±0.34 μM (n=4)를 나타내는 본 화합물(융점 234-236°C (225°C에서 연화됨))의 투여전 측정.

^f IC₅₀=0.21±0.04 μM (n=4)를 나타내는 본 화합물(융점 195-196°C)의 투여전 수축한 발견.

^g 비대한 래트 방광 모델에서 자발적 수축 정도에서의 변화%.

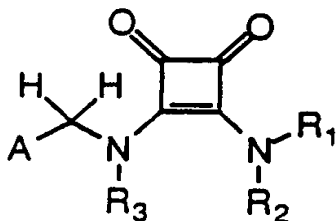
따라서, 본 발명의 화합물은 평활근 수축에 대해 확실한 효과를 가지며 요실금, 과민성 방광 및 장 질환, 천식, 고혈압, 발작, 및 환자에게 경구, 비경구 투여, 또는 아스피레이션에 의한 칼륨 채널 활성화 화합물을 사용한 치료법을 받을 수 있는, 상기 언급한 것과 유사한 질환의 치료에 유용하다.

(57) 청구의 범위

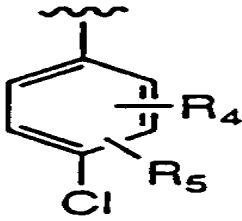
청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

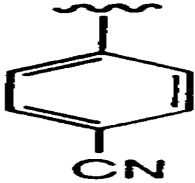
화학식 I



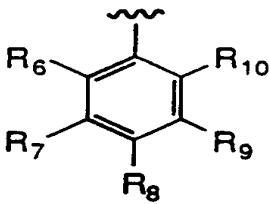
화학식 1



화학식 2



화학식 3



상기식에서,

R_1 은 탄소수 1 내지 10의 직쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 시클로알킬, 탄소수 2 내지 10의 히드록시알킬, 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬이고;

R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소이거나 포르밀, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 2 내지 11의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 11의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 11의 시클로알콕시카보닐, 탄소수 2 내지 11의 알케녹시카보닐, 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐, 탄소수 1 내지 7의 알킬술포닐, 탄소수 7 내지 12의 아로일, 탄소수 9 내지 20의 아르알케노일, 탄소수 6 내지 12의 아릴술포닐, 탄소수 8 내지 12의 아릴알카노일 또는 탄소수 7 내지 12의 아릴알킬술포닐로 이루어진 군으로부터 선택된 아실 치환체이고; 단, R_3 이 탄소수 2 내지 11의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 11의 측쇄 시클로알콕시카보닐, 탄소수 2 내지 11의 알케녹시카보닐 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 는 반드시 수소이어야 하고;

A는 화학식 1의 치환된 페닐기로,

R_4 및 R_5 는 독립적으로 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알콕시, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 술폰아미드, 탄소수 1 내지 6의 알킬술폰아미드, 탄소수 6 내지 12의 아릴술폰아미드, 카바모일, 탄소수 2 내지 7의 알킬카바모일, 탄소수 4 내지 14의 디알킬카바모일, 탄소수 2 내지 7의 알킬카복사미드, 탄소수 7 내지 13의 아릴카복사미드, 탄소수 1 내지 6의 알킬술포닐, 탄소수 1 내지 6의 퍼플루오로알킬술포닐, 탄소수 6 내지 12의 아릴술포닐, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, 1-이미다졸릴, 카복실 또는 수소이고, 단, R_4 및 R_5 둘 다 수소일 수는 없으며; 또는

A는 화학식 2의 치환된 페닐기이고; 또는

A는 2 또는 3개의 치환체를 갖는 화학식 3의 페닐기로, 여기서

치환체의 위치는 R_6, R_7 -, R_6, R_8 -, R_6, R_9 -, R_6, R_{10} -, R_7, R_8 -, R_7, R_9 - 및 R_6, R_8, R_{10} -이고;

R_6 은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 메톡시 또는 트리플루오로메틸이고;

R_7 은 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 메톡시 또는 트리플루오로메틸이고;

R_8 은 메틸, 플루오로, 브로모, 메톡시 또는 시아노이고;

R_9 은 메틸, 플루오로, 클로로, 메톡시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고;

R_{10} 은 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 메톡시이고; 또는

A는 화학식 3의 치환된 페닐기로, 여기서

R_{11} 은 F, 탄소수 1 내지 10의 퍼플루오로알킬 그룹 또는 탄소수 1 내지 10의 퍼플루오로알콕시이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 이 탄소수 1 내지 10의 직쇄 알킬, 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 플루오로알킬인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_1 이 탄소수 3 내지 10의 측쇄 알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 폴리플루오로알킬인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3 이 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 7 내지 12의 아로일, 탄소수 9 내지 20의 아릴알케노일, 탄소수 2 내지 7의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐이며, 단 R_3 이 탄소수 2 내지 7의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4 내지 7의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 6 내지 12의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 가 필수적으로 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3 이 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 5의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐이며; 단, R_3 이 탄소수 3 또는 5의 직쇄 알콕시카보닐, 탄소수 5의 측쇄 알콕시카보닐, 탄소수 4의 알케녹시카보닐, 또는 탄소수 8의 아르알콕시카보닐인 경우, R_2 가 필수적으로 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

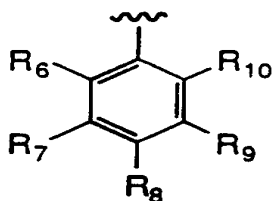
제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3 이 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일, 탄소수 3 내지 7의 알케노일, 탄소수 7 내지 12의 아로일, 또는 탄소수 9 내지 20의 아릴알케노일인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3 이 독립적으로, 수소, 탄소수 2 내지 7의 알카노일 또는 탄소수 3 내지 7의 알케노일인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 2개 또는 3개의 치환체를 갖는 화학식 3



의 페닐기이며,

치환 위치는 R_6, R_7 , R_6, R_8 , R_6, R_9 , R_6, R_{10} , R_7, R_8 , R_7, R_9 , 및 R_6, R_8, R_{10} -이고;

R_6 이 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 메톡시 또는 트리플루오로메틸이며;

R_7 이 메틸, 에틸, 플루오로, 클로로, 메톡시 또는 트리플루오로메틸이고;

R_8 이 메틸, 플루오로, 브로모, 메톡시 또는 시아노이며;

R_9 가 메틸, 플루오로, 클로로, 메톡시, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고;

R_{10} 이 메틸, 플루오로, 클로로, 또는 메톡시인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서,

R_6 이 메틸, 에틸 또는 클로로이고;

R_7 이 메틸, 에틸 또는 클로로이며;

R_8 이 메틸, 브로모 또는 시아노이고;

R₉가 시아노, 클로로, 또는 메틸이며;

R₁₀이 메틸 또는 클로로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제8항에 있어서,

치환 변화의 위치 조합이 R₆,R₈⁻ 또는 R₇,R₈⁻이고;

R₆이 트리플루오로메틸, 플루오로 또는 클로로이며;

R₇이 플루오로 또는 클로로이고;

R₈이 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제8항에 있어서,

치환 변화의 위치 조합이 R₆,R₉⁻, R₆,R₁₀⁻ 또는 R₇,R₉이며;

R₆이 메틸, 플루오로 또는 클로로이고;

R₇이 플루오로이고;

R₉가 플루오로 또는 트리플루오로메틸이며;

R₁₀이 플루오로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제8항에 있어서,

치환 변화의 위치 조합이 R₆,R₇⁻, R₆,R₈⁻ 또는 R₆,R₈,R₁₀⁻이고;

R₆이 메틸, 에틸 또는 클로로이며;

R₇이 메틸 또는 클로로이고;

R₈이 메틸, 브로모 또는 시아노이며;

R₁₀이 메틸 또는 클로로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제8항에 있어서,

치환 변화의 위치 조합이 R₇,R₈⁻, R₇,R₉⁻, R₆,R₉⁻ 또는 R₆,R₁₀⁻이고;

R₆이 메틸 또는 클로로이며;

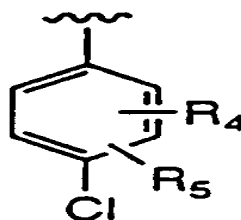
R₇이 메틸, 에틸 또는 클로로이고;

R₈이 시아노 또는 메틸이고;

R₉가 시아노, 클로로 또는 메틸이며;

R₁₀이 메틸 또는 클로로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14



제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 화학식 1 기이고;

의 치환된 페닐

R₄ 및 R₅가 독립적으로, 시아노, 니트로, 아미노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알콕시, 탄소수 1 내지 6의 알킬아미노, 탄소수 2 내지 12의 디알킬아미노, 술파닐, 탄소수 1 내지 6의 알킬술폰아미도, 탄소수 6 내지 12의 아릴술폰아미도, 카바모일, 탄소수 2 내지 7의 알킬카바모일, 탄소수 4 내지 14의 디알킬카바모일, 탄소수 2 내지 7의 알킬카복스아미도, 탄소수 7 내지 13의 아릴카복스아미도, 탄소수 1 내지 6의 알킬술폰닐, 탄소수 1

내지 6의 퍼플루오로알킬술포닐, 탄소수 6 내지 12의 아릴술포닐, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, 1-이미다졸릴, 카복실 또는 수소이며, 단, R₄ 및 R₅는 둘 다 수소일 수는 없는 화합물.

청구항 15

제14항에 있어서,

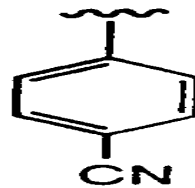
R₄ 및 R₅가 독립적으로, 시아노, 탄소수 1 내지 6의 알킬, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알킬, 탄소수 1 내지 6의 알콕시, 탄소수 1 내지 6의 플루오로알콕시, 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도 또는 수소이며, 단, R₄ 및 R₅는 둘 다 수소일 수 없는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

R₄ 및 R₅가 독립적으로, 시아노, 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸, 탄소수 1 내지 2의 플루오로알킬, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 탄소수 1 내지 2의 플루오로알콕시, 클로로, 브로모, 플루오로 또는 수소이며, 단, R₄ 및 R₅가 둘 다 수소일 수 없는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

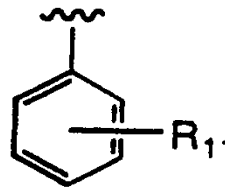
청구항 17



제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 화학식 2

의 치환된 페닐기

청구항 18



제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 화학식 4
이며, R₁₁이 F, 탄소수 1 내지 10의 퍼플루오로알킬 또는 탄소수 1 내지 10의 퍼플루오로알콕시인 화합물
 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항에 있어서,

4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(1,2-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-이소프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(3,4-디옥소-2-프로필아미노-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[2-(시클로펜틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-이소부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-메틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(S)-4-[(2-2급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(R)-4-[(2-2급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[3,4-디옥소-2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-[2-(4-시아노-벤질아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-N-(1,2,2-트리메틸-프로필)-부티르아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(4-시아노-벤질아미노)-N-[3,4-디옥소-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-부트-2-엔아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

펜타노산(4-시아노-벤질)-[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

헥사노산(4-시아노-벤질)-[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐]-아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2,4-디클로로벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2,4-디클로로벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티르아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(t-부틸아미노)-4-(2,4-디클로로벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디클로로벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티르아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(3급-부틸)-N-[2-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-프로피온아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2-디메틸-2-플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(R)-3-(2,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디클로로벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디클로로벤질아미노)-4-(1,1-디메틸프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(2,4-디클로로-6-메틸-벤질)-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-3-에닐]-카복산 3급-

부틸 에스테르 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디클로로벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(R)-3-클로로-4-{[3,4-디옥소-1-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

2-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(1,1-디메틸-프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(2,4,6-트리메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-클로로-2-에틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-4(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-5-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-클로로-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-[[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4,6-트리메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-[[2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디메톡시-벤질아미노)-4-(1-에틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4,6-트리메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,3-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,3-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-에틸-4-[(2-이소프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-에틸-4-[[2-(1-에틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

(R)-3-클로로-4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-[[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-[[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-5-메틸-벤

조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4,6-디메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

2-클로로-4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-2-클로로-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

2-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-2-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-{(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸}-2-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-브로모-2-에틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-[(1,1-디메틸-프로필아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노)-메틸]-3-에틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,6-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,6-디메틸-벤질아미노)-4-(2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-2-에닐아미노]-메틸}-3-메틸-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

4-{[3,4-디옥소-2-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-2-에닐아미노]-메틸}-3-메톡시-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-메톡시-6-메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-에틸-6-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-플루오로-2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-클로로-5-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-클로로-4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-3급-부틸아미노-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-디플루오로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(2-플루오로-1,2-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-{[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸}-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-N-[2-(1,1-디메틸-프로필아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐]-부티라미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,4-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,3-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(2,4,6-트리메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,4-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,4-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3,5-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3,5-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-4-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-클로로-4-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-클로로-4-[[2-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸아미노)-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐아미노]-메틸]-벤조니트릴 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,5-디메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2,5-디메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-클로로-2-메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-클로로-2-메틸-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐)-N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2,3-디클로로-벤질아미노)-4-(1,1-디메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(t-부틸아미노)-4-(2,3-디클로로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

N-(2-3급-부틸아미노-3,4-디옥소-시클로부트-1-에닐)-N-(2-클로로-4-시아노-벤질)-부티르아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(4-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(4-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(1,1-디메틸-프로필아미노)-4-(4-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-플루오로-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-3급-부틸아미노-4-(3-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(3-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-트리플루오로메틸-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

3-(2-플루오로-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는

3-(3-트리플루오로메톡시-벤질아미노)-4-(1,2,2-트리메틸-프로필아미노)-시클로부트-3-엔-1,2-디온 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 화합물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이에 대한 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 물질의 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제20항에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물을 환자에게 경구적 또는 비경구적으로 투여함을 포함하여, 평활근 수축의 역효과를 감소시키는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 평활근의 역 수축이 요실금을 유발시키는 것인 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 평활근 역 수축이 과민성 장 증후군을 일으키는 것인 방법.

청구항 24

약제 또는 치료 물질로서 사용하기 위한 제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에서 청구한 화합물.

청구항 25

평활근 수축과 관련된 질병 또는 질환의 치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에서 청구한 화합물.

청구항 26

제25항에 있어서, 평활근 역 수축이 요실금을 유발시키는 것인 화합물.

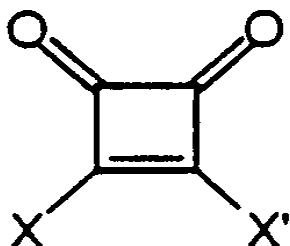
청구항 27

제25항에 있어서, 평활근 역 수축이 과민성 장 증후군을 유발시키는 것인 화합물.

청구항 28

화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시킨 다음, 용매중에서 화학식 IV의 화합물로 처리하고, 임의로 벤질 질소를 보호하거나 하지 않으면서 생성물을 피리딘중에서 적절한 무수물과 반응시켜 R₂ 및/또는 R₃을 부착시키고, 이후에 임의로 이의 약제학적으로 허용되는 염을 형성시킴을 포함하는, 제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

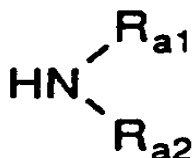
화학식 II



화학식 III

A₁ - CH₂NH₂

화학식 IV



상기식에서,

X 및 X'는 이탈기이고;

A₁은 상기 정의된 바와 같은 A 또는 A로 전환가능한 원자의 기이며;

R_{a1} 및 R_{a2}는 각각 상기 정의된 바와 같은 R₁ 및 R₂이거나 이들로 전환가능한 원자의 기이다.

청구항 29

제28항에 있어서, 용매가 에탄올, 아세토니트릴이거나 화학식 IV의 적절한 아민인 방법.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 디클로로메탄이 보조용매로서 사용되는 방법.

청구항 31

제28항 내지 제30항 중의 어느 한 항에 있어서, X가 메톡시, 에톡시, 부톡시, 이소프로폭시, 또는 유사한 이탈기이고 X'가 NHR_1 인, 화학식 II의 화합물의 나트륨염, 칼륨염 또는 리튬염을 디클로로메탄, 테트라히드로푸란 및/또는 N,N-디메틸포름아미드 또는 기타 적합한 용매중에서 적절한 무수물과 반응시킨 다음, 실온에서 아세토니트릴과 같은 용매중에서 제28항에 정의된 바와 같은 화학식 III의 화합물로 처리함을 포함하는 방법.