(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[5]
C07C 211/20

(45) 공고일자 1990년05월21일
(11) 공고번호 90-003528

(21) 출원번호	특1984-0007674	(65) 공개번호	특1985-0004575
(22) 출원일자	1984년12월05일	(43) 공개일자	1985년07월25일

(30) 우선권주장 558642 1983년12월06일 미국(US)

(71) 출원인 메렐 다우 파마슈티컬스 인코포레이티드 개리 디.스트리이트
미합중국 오하이오 45215 신시내티 이스트 갈브레이스 로우드 2110

(72) 발명자 필리페 베이
미합중국 오하이오 45242 신시내티 아이비게이트 레인 7875

(74) 대리인 이병호

심사관 : 김영우 (책자공보 제1880호)

(54) N-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민 유도체 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

N-2,3-부타디에닐-I,4-부탄디아민 유도체 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 폴리아민 옥시다제(polyamine oxidase)의 억제제로서 유용한 하기 일반식(I)의 신규한 N-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민 유도체 및 약제학적으로 무독한 이의 산 부가염 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

$H_2C=C=CHCH_2NHCH_2-Z-CH_2NHR$ (I)

상기식에서, Z는 $-CH_2CH_2-$또는 트랜스-CH=CH-이며, R은-$CH_3CH_2CH_2-$, $CH_3(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3NH_2$,$-(CH_2)_3NHCOCH_3$,$-CH_2CH=CH_2$, 또는$-CH_2CH=C=CH_2$이 다.

폴리아민 옥시다제(이하 "PAO"라고 함)는 대부분의 포유류 조직내에 다량으로 존재하는 효소이다. PAO는 N^1-아세틸-스페르미딘과 N^1-아세틸스페르민을 각가 푸트레신과 스메르이딘으로 분해시키는 작용을한다[참조 : F·Bolkenius et al., Int.J.Biochem., 13, 287(1981)]. 따라서 PAO는 폴리아민 상호전환 경로(polyamine interconversion pathway)중의 분해작용 경로에 작용하는 키이(key) 효소이다[참조 : N.Seiler et ai., medical Biology, 59, 334(1981)].

일반식(I) 화합물의 예로는 다음과 같은 화합물이 있다 :

A. Z가 $-CH_2CH_2-$이고 : (i) R이 H인 경우 : N-2,3-부타디에닐-I,4-부탄디아민, (ii) R이-CH_3,CH_3CH_2-, 또는 $CH_3CH_2CH_2-$인 경우 : N^1-2,3-부타디에닐-N^4-메틸-1,4-부탄단디아민 N^1-2,3-부타디에닐-N^4-메틸-1,4-부탄디아민 N^1-2,3-부타디에닐-N^4-프로필-1,4-부탄디아민, (iii) R이-$CH_2CH=C=CH_2$ 인 경우 : N^1,N^4-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민, (iv) R이-$CH_2CH=CH_2$ 인 경우 : N^1-2,3-부타디에닐-N^4-1-프로폐닐-1,4-부탄디아민, (v) R이-$(CH_2)_3NH_2$ 인 경우 : N^1-2,3-부타디에닐-N^4-아미노프로필-1,4-부탄디아민, (vi) R이-$(CH_2)_3NHCOCH_3$인 경우 : N^1-2,3-부타디에닐-N^4-아세틸아미노프로필-1,4-부탄디아민 .

B. Z가 트랜스-CH=CH-이고 : (vii) R이 H인 경우 : (E)-N-2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민, (viii) R이 CH_3 인 경우 : (E)-N-2,3-부타디에닐-N^4-메틸-2-부텐-1,4-디아민, (E)-N-2,3-부타디에닐-N^4-에틸-2-부텐-1,4-디아민 (E)-N-2,3-부타디에닐-N^4- 프로필-2-부텐-1,4-디 아민, (ix) R이-$CH_2CH=C=CH_2$인 경우 : (E)-N^1, N^4-2,3--부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민,

(x) R이-$CH_2CH=CH_2$ 인 경우 : (E)-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-1-프로페닐-2-부텐-1,4-디아민, (xi) R이-$(CH_2)_3NH_2$인 경우 : (E)-N1-2,3-부타디에닐-N^4-아미노프로필-2-부텐-1,4-디아민, (xii) R이-

$(CH_2)_3NHCOCH_3$인 경우 : (E)-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-아세틸아미노프로필-2-부텐-1,4-디아민.

본 발명 화합물의 약제학적으로 무독한 염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산 또는 유기 카복실산(예를들면, 살리실산, 말레산, 말론산, 타르타르산, 시트르산 및 아스코르브산) 및 유기설폰산(예를들면, 메탄설폰산)과 같은 유기산에 의해 형성된 무독한 산 부가염이 있다.

일반식(I)의 화합물은, 생화학적인 시험 방법에 의해 시험관내 및 생체내 시험으로 입증될 수 있는 바와같이, 폴러아민 옥시다제(PAO)의 비가역성 억제제이다. 본 발명 화합물의 PAO에 대한 억제능을 나타내는생화학적 시험은 실시예 7 및 8에 기술되어 있다. PAO의 억제제는 포유동물에서 폴리아민 상호전환경로의 생리적 역할에 대한 연구에 특히 중요하다. 또한, PAO의 억제제는 N^1-아세틸-스페르미딘의 분해와 이에따른 푸트레신의 형성을 방지한다. 포유동물에서 순환하는 푸트레신의 양에 대한 감소능은, 예를 들면, 세포증식이 증가된 상태와 같은 특정 상태에 대해 매우 유리하다.

일반식(I)의 화합물은 PAO의 "기질-유도된 비가역성 억제제"이다. 이러한 억제제는 본 분야에서 "효소-활성화 가역성 억제제", "자살효소 억제제, "Kcat 억제제" 또는 "기전을 기본으로 한 억제제"로 알려져 있다. 화합물이 기질-유도된 비가역성 효소 억제제가 되기 위해서는, 화합물이 표적효소에 대한 기질이어야 하고, 효소의 정상적인 촉매작용의 결과로 노출될 수 있는 잠재적 반응성 그룹을 함유해야 한다. 효소작용에 의한 잠재적 반응성 그룹의 노출로 효소의 작용부위에 존재하는 친핵성 잔기를 알킬화하는 반응성작용이 일어난다.

즉, 활성부위에서 억제제와 효소 사이에 공유결합이 형성되어 효소의 비가역적 불활성화가 일어난다. 이러한 억제제는, 억제제가 표적효소에 대한 기질이어야 하고, 효소가 불활성화 되기 전에 표적효소에 의한 억제제의 생체내 전환이 필요하기 때문에 매우 특이적이다. 일반식(I)의 화합물은 일반적으로 기질-유도된 기전에 의해 작용을 나타낸다고 하지만, 억제 작용은 경쟁적 억제제와 같은 다른 기전에 의해서도 일어날 수 있다.

일반적으로, 일반식(I)의 화합물은 하기 일반식(II)의 화합물을 아미노 보호그룹(B)의 제거에 적절한방법으로 처리하여 제조할 수 있으며, 단 RO가 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$인 경우, 아미노 보호그룹(B)는 3급 부틸옥시카보닐이어야 한다.



(II)

상기식에서, Z는$-CH_2-CH_2-$또는 트랜스-CH=CH-이며, B는 아미노 보호그룹이고, R은-H,$-CH_3$,$-CH_2CH_3$,$-CH_2CH_2CH_3$,$-(CH_2)_3NH_2$,$-(CH_2)_3NHCOCH_3$,$-CH_2CH=CH_2$, 또는 $-CH_2CH=C=CH_2$이 다.

일반식(II)의 화합들의 예로는 다음과 같은 화합물이 있다 :

A. Z가$-CH_2CH_2-$이며 : (i) B가 3급 부틸옥시카보닐이고 : (xiii) RO이 H인 경우 : N^1, R^4-3급 부탈옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-1,4-부단디아민, (xiv) RO이 메틸, 에틸 또는 프로필인 경우 : N^1, N^4-3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4 -메틸-1,4-부탄디아민, N^1,R^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4 -에틸-1,4-부단디아딘, N^1,R^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-프로필-1,4-부탄디아민,(xv) RO이$-CH_2C=C=CH_2$ 인 경우 : N^1,R^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1,N^4 -2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민, (xvi) RO이$-CH_2CH=CH_2$ 인 경우 : N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부다디에닐-N^4-1-프로페닐-1,4-부탄디아민, (xvii) RO이$-(CH_2)_3NH_2$ 인 경우 : N^1, R^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-아미노프로필-1,4-부탄디아민, (xviii) RO이$-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 인경우 : N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-아세틸아미도프로필-1,4-부단디아민.

B. Z가 트랜스-CH=CH-이고 : (xix) RO이 H인 경우 : (E)-N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민, (xx) RO이$-CH_3$, CH_3CH_2 -또는 $CH_3CH_2CH_2$ -인 경우 : (E)-N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1--2,3-부타디에닐-N^4 -메틸-2-부텐-1,4-디아민, (E)-N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-에틸-2-부텐-1,4-디아민, (E)-N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-프로필-2-부텐-1,4-디아민, (xxi) RO이$-CH^2CH=C=CH^2$ 인 경우 : (E)-N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1,N^4-2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민, (xxii) RO이$-CH_2CH=CH_2$ 인 경우 : (E)-N^1,N^4 -3급 부탈옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-1-프로페닐-2-부텐-1,4-디아민, (xxiii) RO이$-(CH_2)_3NH_2$ 인 경우 : (E)-N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4 -아이노프로필-2-부텐-1,4-디아민, (xxiv) RO이$-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 인 경우 : (E)-N^1 , N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-아세틸아미노프로필-2-부텐-1,4-디아민.

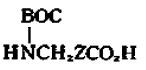
아미노 보호그룹(B)는 일반식(II)의 특정 화합물을 제조하는데 사용된 해당 반응의 성질과 보호그룹의 제거의 용이성에 따라 선택한다. 보호그룹은 아세틸, 프로피오닐 및 트리플루오로아세틸과 같은 저급 알카노일 : 벤조일, 톨루오일과 같은 아로일 : 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 및 3급 부톡시카보

닐과 같은 저급 알콕시카보닐 : 카보벤즈옥시 : 벤젠설포닐 : 및 토실등이다.

일반식(II)의 화합물을 제조하는데 있어서, 보호그룹은 적절한 1급 또는 2급 아민과 저급 알카노일 또는 아로일 클로라이드, 무수물, 설포닐 클로라이드, 3급 부톡시카브닐옥시이미노-2-페닐-아세토니트릴(BOC-ON) 또는 디-3급 부틸디카보네이트[$(BOC)_2O$]의를 반응시키는 것과 같은 공지의 방법으로 도입시킨다.

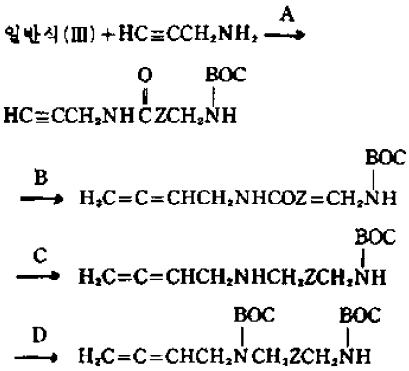
일반식(II)의 화합물로부터의 보호그룹의 제거는 해당 보호그룹에 대해 당해업자에게 공지된 방법으로 수행한다. 통상적으로, 이러한 제거반응에는 트리플루오로아세트산, 염산 등과 같은 유기산 또는 광산을 사용하거나, 또는 무수 상태하에서 염화수소가스로 가수분해시키는 방법이 포함된다. 사용되는 용매는 보호그룹의 제거조건에 따라 선택된다. 예를 들면, 디에틸 에테르화 같은 에테르는 염화수소가스에 의한 가수분해반응에 사용할 수 있다. 기타의 산에 민감한 작용성 그룹이 분자내에 존재할 경우, 보호그룹을 제거하기 위해 선택한 산성 조건은 원치않는 부반응을 피하기 위하여 온화해야 한다. 카보벤즈옥시 보호그룹의 경우, 이 그룹은 촉매적 가수분해에 의해 공지의 방법으로 제거할 수 있다.

Z가 $-CH_2CH_2-$ 또는 (트랜스)-CH=CH-이며, R이 수소이고, B가 3급 부틸옥시카보닐(BOC)인 일반식(II)의 화합물은 일반식(III)의 N-3급 부틸옥시카보닐-γ-아미노-α,β-디하이드로부티르산 또는 N-3급 부틸옥시카보닐-γ-아미노부티르산을 출발물질로 하여 하기 반응도식 I에 도시된 방법으로 제조한다.



(III)

상기 식에서, Z는 $-CH_2CH_2-$ 또는 (트랜스)-CH=CH-이 다.



(IV)

(V)

(VI)

(VII)

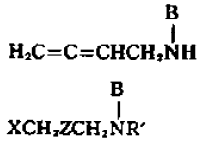
(VIII)

반응도식 I의 단계 A에서, 일반식(III)의 화합물은 공지의 방법으로 프로파길아민(IV)과 반응시켜 일반식(V)의 화합물을 수득한다. 반응은 유기용매, 예를들면, 아세토니트릴중에서N, N^1-디사이클로헥실카보디이미드의 존재하에 수행하는 것이 편리하다. 화합물(V)의 에티닐 그룹은, 알렌성 알콜에 대하여 문헌에 기술된 통상적인 방법을 이용하여 공지된 방법으로 화합들(VI)의 알레닐그룹으로 전환시킬 수 있다[참조 : P.crabbe et al., J.C.S.Chem.Comm. 859-860(1979) 및 H.Fillion et al, Tet·Letters929-930(1980)]. 이러한 방법에 따라, 일반식(V) 화합물의 아미노보호된 유도체를 포름알데히드 및 α-탄소원자상에 수소원자를 갖는 2급 아민으로 처리하고, 무기염의 존재하에 유기용매중에서 가열한다. 바람직하게는, 가연은 환류하에서 수행한다. 바람직한 아민은 디이소프로필아민이며, 바람직한 무기염은 구리염, 특히 브롬화 제1구리 또는 염화구리이다. 적당한 용매에는 디옥산, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄, 벤젠, 아세토니트릴 및/또는 톨루엔이 포함된다. 이러한 전환반응은 2급 아미노프로피닐 화합물의 상응하는 아미노보호된 유도체를 통하여 진행되는 것으로 생각된다.

일반식(VI)의 화합물은 공지의 방법에 의해 단계 C에서 일반식(VII)의 화합물로 선택적으로 환원된다. 카보닐그룹의 환원은 디에틸 에테르중의 리튬 알루미늄 하이드라이드를 사용하여 편러하게 수행한다. 일반식(VII)의 화합물은, 2급 아민상에 BOC 보호그룹을 도입시키는 통상의 방법을 이용하여 공지된 방법에 의해 일반식(VIII)의 화합물로 전환시킬 수 있다. 따라서, 예를들어 2급 아민은 환류온도에서 테트라하이드로푸란(THF)중의 디-3급 부틸카보네이트로 처리하여 보호할 수 있다.

반응도식 I의 일반적인 방법에 따라 4-3급 부틸옥시카보닐아미노-γ-부티르산으로부터 N^1,N^4-3급부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민을 제조하는 방법은 실시예 1에 구체적으로 기술되어 있다.

일반적으로 Z가 $-CH_2CH_2-$ 또는 (트랜스)-CH=CH-이며, R이 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH=C=CH_2$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$ 인 일반식(II)의 화합물은 일반식(IX)의 N-보호된-2,3-부타디에닐아민을 공지의 방법으로 일반식(X)의 화합물과 반응시켜 제조한다.



(IX)

(X)

상기식에서, B는 아미노 보호그룹이며, Z는-CH_2CH_2 또는 (트랜스)-CH=CH-이고, R는-CH_3,-CH_2CH_3 또는-$CH_2CH_2CH_3$, -CH_2CH =C=CH_2 또는-CH_2CH =CH_2이 며, X는 이탈그룹이다.

바람직한 이탈그룹은 메실레이트, 토실레이트, 브로마이드, 요오다이드이며, 특히 요오다이드가 가장 바람직 한 이탈그룹이다. 반응은 테트하이드로푸란(THF), 디에 틸에테르, 디메틸포름아미드(DMF), 또는 벤젠과 같은 유기용매중에서, 수산화칼륨 또는 수산화나트륨, 칼륨 또는 나트륨 3급-부톡사이드 또는 리튬 디이소프로필아미드와 같은 강염기 1당량의 존재하에, 가장 적합하게는 촉매량의 요오드화나트륨의 존재하에-30° 내지 100℃에서 10분 내지 24시간동안 수행한다.바람직한 반응조건은 0° 내지 25℃에서 DMF중의 수소화나트륨을 사용하는 것이다. N-3급 부틸옥시카보닐-2,3-부타디에닐아민(IX)과 N-3급 부틸옥시카보닐-N-메틸-4-요오도-1-부텐아민(X)으로부터 N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4 -메틸-1,4-부탄디아민을 제조하는 방법은 실시예 4a에 구체적으로 기술되어 있다.

Z가-CH_2CH_2 -또는 (트랜스)이며, R이-CH_2CH=C=CH_2 인 일반식(II)의 화합물은 또한 2당량의 일반식(IX)의 화합물을 일반식(XI)의 화합물과 반응시켜 제조할 수도 있다.

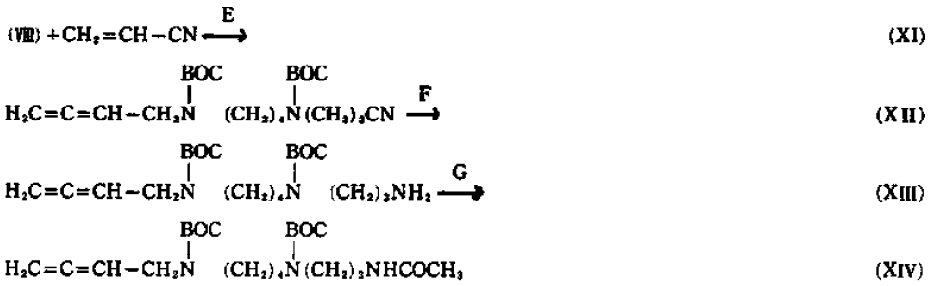
XCH_2ZCH_2X (XI)

상기식에서, Z는-CH_2H_2또는 (트랜스) -CH=CH-이며, X는 일반식(X)에서 정의한 바와같은 이탈그룹이다.

이 반응은 일반식(IX)의 화합물과 일반식(X)의 화합물과의 반응에서 전술한 바와같은 공지의 방법으로수행할 수 있다. N-3급 부틸옥시카보닐-2,3-부타디에닐아민(IX)과 1,4-디요오도부탄(XI)으로부터 N^1 , N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1 , N^4 -2,3-부타디에 닐-1,4-부탄디아민을 제조하는 방법은 실시예 5a에 구체적으로 기술되어 있다. N-3급 부틸옥시카보닐-2,3-부타디에닐 아민과 (E)-1,4-디브로모-2-부텐으로부터 (E)-N^1,N^4 -3급 부틸옥시카보닐-N^1 , N^4 -2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민을 제조하는 방법은 실시예 6A에 기술되어 있다.

Z가-CH_2CH_2 -또는 (트랜스)-CH=CH-이며, R이-$(CH_2)_3NHCOCH_3$ 또는 -$(CH_2)_3NH_2$ 인 일반식(II)의 화합물은 일반식(VIII)의 화합물을 출발물질로 하여 반응도식 II에 도시한 바와같은 반응순서에 따라 그 자체가 공지된 방법으로 제조한다(참조 : 반응도식 I).

[반응도식 II]



(XI)

(XII)

(XIII)

(XIV)

단계 E에서, 일반식(VIII)의 화합물을 공지의 방법으로 아크릴로니트릴(XI)과 반응시켜 일반식(XII)의 화합물을 제조한다. 반응은 염기의 존재하에 유기용매중에서 수행한다.

단계 F에서, 시아노 그룹을 1급 아미노그룹으로 선택적으로 환원시키는 통상의(비-촉매적) 방법을 이용하여 화합물(XII)를 환원시켜 일반식(VIII)의 화합물을 수득한다. 바람직한 시약은 리튬 알루미늄 하이드라이드이다. 화합물(XIII)로부터 일반식(XIV)의 N-아세틸 유도체를 제조하는 방법은 당해업자에게 공지된 통상의 아세틸화 방법을 이용하여 수행한다.

일반식(IX)의 N-보호된 2,3-부타디에닐 아민 화합물 일반식(XV)의 N-보호된 프로파길 아민으로부터 공지의 방법으로 제조할 수 있다 :

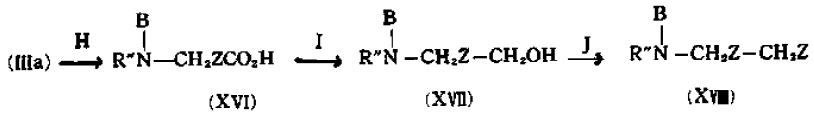
$HC{\equiv}CCH_2NHB$ (XV)

상기식에서, B는 상기에서 정의한 바와같은 아미노 보호그룹이다.

이러한 진환반응을 수행하는 방법은 반응도식 I의 단계 B에 기술된 방법과 동일하다. N-3급 부틸옥시프로파길 아민으로부터 N-3급 부틸옥시카보닐-2,3-부타디에닐아민을 제조하는 방법은 실시예 3에 기술되어 있다.

일반식(X)의 화합물은 일반식(IIIa)의 N-보호된-γ-아미노부티르산 또는 N-보호된-γ-아미노-α,β-디하이드로부티르산을 이용하여 하기한 반응도식 III 또는 IV에 도시된 방법에 따라 제조할 수 있다.

반응도식 III



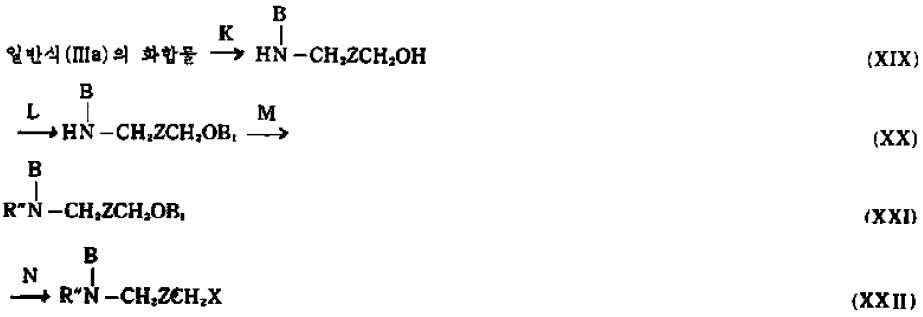
반응도식 III에서, 기호 B는 아미노 보호그룹이고, R"는 $-CH_3$,$-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$ 이며, Z는 이탈그룹이다. 단계 H에서는, 일반식(IIIa)의 화합물을 공지의 방법으로 알킬화하여 일반식(XIV)의 화합물을 수득한다. 알킬화 반응은 일반식(IIIa)의 화합물을 THF와 같은 비양자성 용매중에서 수소화나트륨과 같은 강염기 2당량과 반응시킨 다음, 형성된 음이온을 X가 이탈그룹, 바람직하게는 요오다이드인 적절한 알킬화제(RX)로 처리한다.

일반식(XVI)의 화합물은 N-보호그룹에 영향을 주지 않으면서 카복실산작용기를 환원시킬 수 있는 시약을 사용하여 공지의 방법으로 단계 I에서 일반식(VII)의 상응하는 알콜로 환원된다. 이 환원반응에 작합한 시약은 디보란이다.

단계 J에서, 일반식(XVII)의 알콜은-OH그룹을 이탈그룹으로 치환시키는데 적합한 통상의 방법을 이용하여 일반식(XVIII)의 화합물로 전환된다. 4-3급 부틸옥시-카보닐아민-1-부티르산(IIIa)으로부터 N-3급부틸옥시카브닐-N-메틸-요오도-1-부탄아민(X)을 제조하는 방법은 실시예 2a, 2b, 2c 및 2d에 더욱 상세히 기술되어 있다.

반응도식 IV는 R이 $-CH_2CH=C=CH_2$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$ [일반식(XXI)의 화합물인 일반식(X)의 화합물을 제조하는데 바람직한 방법이다.

반응도식



반응도식 IV에서, R"는 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH_2CH=C=CH_2$ 이고, B_1 은 OH그룹에 대한 보호그룹이다. 단계 K에서는, 일반식(IIIa)의 화합물을 공지의 방법에 따라 선택적으로 환원시켜 일반식(XIX)의 알콜을 수득한다. 반응에 적합한 방법은 반응도식 III의 단계 I에 기술되어 있다.

일반식(XIX)의 OH그룹은 단계 L에서 공지의 방법으로 보호되어 일반식(XX)의 화합물을 수득한다. 그룹에 대한 적당한 보호그룹은 온화한 산성 조건하에서 제거할 수 있는 테트라하이드로피라닐 또는 메톡시메틸과 같은 그룹들이다.

일반식(XX)의 화합물은 단계 M에서 공지의 방법으로 알킬화되어 일반식(XXI)의 화합물을 수득한다. 적합한 방법은 상기 반응도식 III의 단계 H에 기술되어 있으며, 단 염기는 1당량만을 사용한다.

최종 반응인 단계 N에서는-OH그룹을 이탈그룹(X)로 치환시키는데 유용한 공지의 방법에 따라 일반식(XXI)의 화합물을 일반식(XXII)의 화합물로 전환시킨다.

하기한 실시예는 본 발명을 더 구체적으로 설명하는 것이며, 본 발명을 제안하려는 것이 아니다.

[실시예 1]

N-2,3-부타디에닐-1,4-부단디아민

A. 4-3급 : 부틸옥시카보닐아미노-N-(2-프로피닐)부탄아미드

0℃로 냉각된 아세토니트릴(120ml)중의 4-3급 부틸옥시카보닐아미노부티르산(5.05g, 25mM) 및 프로파길 아민(1.71ml, 25mM)의 용액에 질소하에서 아세토니트릴(20ml)중의 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드(5.15g, 25mM)의 용액을 가한다. 반응혼합물의 온도는 20℃로 서서히 상승시키고, 12시간 동안 계속 교반한다. 진공중에서 농축시켜 고체 잔사를 수득하고, 실라카겔(400g)상에서 크로마토그라피한다. 에틸 아세테이트/디클로로메탄(1/5 내지 2/5)의 구배로 용출하여 표제화합물을 수득하고, 에틸 아세테이트로부터 재결정화한다 : 융점 : 147℃

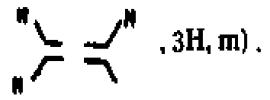
B. 4-3급 부틸옥시카보닐아미노-N-(2,3-부타디에닐) 부탄아미드

디옥산(20㎖)중의 실시예 IA에서 제조한 4-3급 부틸옥시카보닐아미노-N-(2-프로피닐)부탄아미드(2.4g, 10mM), 디이소프로필아민(1.68ml, 12mM), 브롬화 제 1 구리(0.474g, 3.3mM), 포름알데히드 물중의 37% 용액 1.19ml, 16mM)의 혼합물을 환류온도에서 1시간 동안 처리한다. 반응혼합물을 물로 냉각시키고, 메틸렌 클로라이드(3×40ml)로 추출한다. 유기층을 합하여 1N 아세트산, 물 및, 염수로 세척한 다음, 황산마그네슘($MgSO_4$) 상에서 건조시킨다. 진공중에서 농축시켜 고체 잔사(2.4g)를 수득하고, 실라카겔(150g)상에서 크로마토그라피한 후, 에틸 아세테이트/클로로포름(1/5)으로 용출하여 표제화합물을 수득하고, 이어서 디클로로메탄/펜탄으로 재결정화한다 : 융점 : 92℃.

C. N^1, N^4-3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민

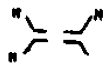
0℃로 냉각된 무수 디에틸 에테르(150ml)중의 리튬 알루미늄 하이드라이드(1.19g, 31mM)의 현탁액에 실시예 1B에서 제조한 4-3급 부틸옥시카보닐아미노-N-(2,3-부타디에닐)부탄아미드 용액을 가한다. 실온에서 54시간 동안 교반한 후, 반응혼합물을 물(1.19ml)..15% 수산화나트륨 수용액(1.19ml) 및 물(3.57ml)로 연속적으로 냉각시킨다. 알루미늄염을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척한다. 여액을 진공중에서 농축시켜 오일상 잔사로서 소량의 N^1-2,3-부타디에닐-N^4-메틸-1,4-부탄디아민으로 오염된 N^4-3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민(995mg)을수득한다. 이 잔사를 THF(40ml)에 용해시킨다. 디-3급 부틸옥시카보네이트(0.09g, 4.15mM)를 가하고, 혼합물을 환류온도에서 4시간 동인 가열한다. 디에틸 에테르(100ml)를 가하고, 유기상을 물(3×20m1)로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 이어서 진공중에서 농축시킨다. 잔사를 실리카겔(100g)상에서 섬광 크로마토그라피하여 정제한다. 디에틸에테르/석유에테르(1/9)로 용출하여N^1, N^4-3급부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에녈-N^4-메틸-1,4-부타디아민(165mg)을 수득한 다음, N^1,N^4-3급 부틸옥시카보닐-N^1-(2, 3-부타디에닐)-1,4-부탄디아민 및 상기한 화합물의 혼합물(344mg)을 수득하고, 최종적으로 오일로서 순수한 N^1,N^4-3급 부틸옥시카보닐-N^1-(2,3-부타디에닐)-1,4-부탄디아민(365mg)을 수득한다 :

IR(CH_2Cl_2) : 1950Cm^{-1}(알렌), 1680Cm^{-1}, 1700Cm^{-1}(-CO-) :

NMR($CDCl_3$) : 5ppm I.46[$C(CH_3)_3$,18H,S],2.9 내지 3.4(CH_2-N,4H,m),3.6 내지 4.0(=-CH_2-N,2H,m), 4.4 내지 5.4 (,3H,m).

(D. N-2,3-부타디에닐-1,4-부단디아민

무수에단올(4ml)중의 실시예 1C에서 제조한 N^1, N^4-3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민(0.3g)용액에 디에틸 에테르(4ml)중의 무수 HC1(3.M)용액을 가한다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 방치하고, 0℃에서 20시간 동안 방치한다. 형성된 결정을 여과하고, 무수 에탄올로 재결정화하여 디하이드로클로라이드로서 융점이 197℃ 인 표제화합물(170mg) 을 수득한다.

NMR(D_2O)δppm : 1.8 내지 2.0(-CH_2-,4H,m), 2.8 내지 3.4(CH_2-N, 4H, m), 3.5 내지 3.8(=CH_2-N, 2H, m), 5.0 내지 5.6 (,3H,m).

[실시예 2]

N-3급 부틸옥시카보닐-N-메틸-4-요오도부탄아민

A.4-3급 부틸옥시카보닐아미노-1-부티르산

THF(100ml)중의 GABA(51.5g) 및 디-3급 부틸카보네이트(109.12g) 및 물의 혼합물을 환류온도하에서 2시간 동안 가열한다. 용매를 진공중에서 농축시키고, 잔사를 에테르로 추출한다. 유기층을 합하여 염수로 세척한 다음, $MgSO^4$ 상에서 건조시킨다. 진공중에서 농축시키고,-80℃에서 펜탄/Et_{20} 로 재결정화하여 융점이 51℃인 표제화합물(87.8g)을 수득한다.

NMR($CDCl_3$)δ : 1.45[$C(CH_3)_3$, 9H,s].

B. N-3급 부틸옥시카보닐-N-메틸-4-아미노-1-부티르산

무수 THF(250ml)중의 수소화나트륨(펜단중에서 3회 세척한 오일중의 55% 현탁액 9.6g) 현탁액에 무수THF(250ml)중의 실시예 2A에서 제조한 4-3급 부틸옥시카보닐아미노-1-부티르산 용액(20.3g)을 가한다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반한 다음, 메틸 요오다이드(13.64ml)를 가한다. 25℃에서 3시간동안 방치한 후, 반응혼합물을 염수로 냉각시키고, 아세트산으로 중화시킨 다음, 염수로 제척하고, 이어서 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨다. 진공중에서 농축시켜 오일상 잔사를 수득하고, 디에틸 에테르/펜탄으로 결정화하여 응점이 61℃인 표제화합물(17g)을 수득한다.

NMR($CDCl_3$) : 1.43[$C(CH_3)_3$,s,9H], 2.83(N-CH_3, s, 3H).

C. N-3급 부틸옥시카보닐-N-메틸-4-하이드록시-1-부탄아민

-78℃로 냉각된 무수 THF(100ml)중의 실시예 2B에서 제조한 N-3급 부틸옥시카보닐-N-메틸-4-아미노-1-부티르산 용액(10.08g)에 질소하에서 THF(75ml)중의 보란 용액(IM)을 가한다. 온도를 25℃로 상승

시키고, 25℃에서 20시간동안 계속 교반한 다음, 과량의 보란을 추가의 메탄올로 분해시킨다. 용액의 pH가 산성에 이를때까지 진한 아세트산을 계속 가한다. 용매를 진공중에서 농축시키고, 디에틸 에테르로 잔사를 추출한다. 유기층을 물, 중탄산염의 수용액 및 염수로 계속 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨후, 진공중에서 농축시켜 더 이상 정제하지 않고 다음 단계에서 사용되는 오일상 표제화합물(9.08g)을 수득한다.

NMR($CDCl_3$) : 1.46[$C(CH_3)_3$, s], 2.83($N-CH_3$, s, 3H).

D. N-3급 부틸옥시카보닐-N-메 틸-4-요오도-1-부탄아민

-10℃로 냉각된 메틸렌 클로라이드(75ml)중의 트리에틸아민(5ml)과 실시예 2C에서 제조한 N-3급 부틸옥시카보닐-N-메틸-4-하이드록시-1-부탄아민의 용액에 메틸렌 클로라이드(25ml)중의 메실 클로라이드(3g)용액을 적가한다. -10℃에서 15분 동안 계속 교반한 다음, 반응혼합물을 물로 냉각시킨다.

유기층을 수성 아세트산(IN), 중탄산나트륨 수용액, 물, 염수로 연속적으로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 진공중에서 농축시켜 상응하는 오일상 메실레이트(6.29g, 0.022몰)를 수득한다.

NMR($CDCl_3$) : 1.46[$C(CH_3)_3$, s], 2.83($N-CH_3$, s, 3H), 3.0(CH_3OSO_2, s, 3H).

메실레이트(6.29g)를 무수 디에틸 에테르(75ml)중에 용해시킨다. 용액을-10℃로 냉각시킨 다음, 무수 에테르중의 0.15M 요오드화마그네슘 용액(150ml)를 격렬하게 교반하면서 가한다. 반응혼합물을 물로 냉각시킨다. 에테르성 층을 물, 중아황산염 수용액 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 다음, 진공중에서 농축시켜 오일상의 표제화합물(6.25g)을 수득한다.

NMR($CDCl_3$) : 1.46[$C(CH_3)_3$, s], 2.8(N,CH_3, B, s).

[실시예 3]

N-3급 부틸옥시카보닐-2,3-부타디에닐아민

디옥산(180ml)중의 N-3급 부딜옥시카보닐 프로파길아민(14.77g, 0.0953몰)디이소프로필아민 (19.97ml, 0.114몰), 포름알데히드(37% 수용액 19.58ml, 0.213몰), 및 브롬화 제1구리(4.1g, 0.029몰)의 혼합물을 질소하에 환류온도에서 12시간 동안 가열한다. 용액을 냉각시키고, 디에틸 에테르(~500ml)로 희석한다음, 아세트산을 용액의 pH가 4에 이를때까지 가한다. 유기층을 물 및 염수로 수회 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 다음, 진공중에서 농축시켜 갈색 오일(13g)을 수득하고, 이어서 섬광 크로마토그라피(실리카겔 300g, 용출제로는 디에틸 에테르/석유 에테르 1/9)로 정제하여 오일상의 표제화합물(10.14g)을 수득한다.

TLC : Rf=0.66(Et_2O/석유 에테르 1/4) :

NMR($CDCl_3$) : 1.45[$C(CH_3)_3$, 9H, s], 3.46 내지 3.94($-CH_2-N$,2H,m), 4.5 내지 5.4  , 및 NH, 4H, m).

[실시예 4]

N^1-2,3-부타디에닐-N^4-메 틸-1,4-부탄디아민

A. N^1, N^4-3급 부틸옥시카보닐-N^1-2,3-부타디에닐-N^4-메틸-1,4-부탄디아민

-0℃로 냉각된 무수 디메틸포름아미드(30ml)중의 수소화나트륨 현탁액(펜단으로 3회 세척한 오일중의 55% 현탁액 6.87g, 0.02mmol)에 질소하에서 무수 디메틸포름아이드(20ml)중의 실시예 2에서 제조한 N-3급 부틸옥시카보닐-N-메틸-4-요오도 부탄아민 용액(6.25g, 0.02몰)을 가한 다음, 무수 디메틸. 포름아미드(30ml)중의 실시예 3에서 제조한 N-3급 부틸옥시카보닐-2,3-부타디에닐아민용액(3.38g, 0.02몰)을 20분에 걸쳐 가한다. 0℃에서 2.5시간동안 계속 교반한다. 반응혼합물을 물로 냉각시킨 후, 디에틸 에테르(5×100ml)로 추출한다. 유기층을 합하고, 물 및 염수로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 진조시킨다. 진공중에서 농축시켜 오일잔사(8.3g)를 수득하고, 섬광 크로마토그라피(실리카켈 400g, 용출제로 디에틸 에테르/석유에테르 1/4)로 정제하여 오일상의 표제화합물(5.5g)을 수득한다.

TLC : Rf=0.3(디에틸 에테르/석유 에테르 : 25/75) :

NMR($CDCl_3$) : 1.45[$C(CH_3)_3$및$-CH_2CH_2-$,22H], 2.83($-N-CH_2$, 3H, s),4.6 내지 5.4 ( , 3H, m).

IR(CH_2Cl_2) : 1950Cm^{-1}() 1675Cm^{-1}($NHCO_2-$) : MS(CI, CH_4) : m/e 355.

$C_{19}H_{34}N_2O$에 대한 원소분석

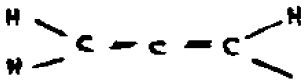
계산치(%) : C ; 64.38, H ; 9.68, N ; 7.90

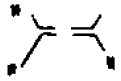
실측치(%) ; C ; 63.92, H ; 9.48, N ; 7.39

분석용 샘플은 "콜드 핑거(cold finger)" 장치(오일욕 130℃, 0.3mmHg)로 종류하여 제조한다.

B. N^{1}-2,3-부타디에닐-N^{4}-메틸-1,4-부탄디아민

무수 에탄올(25ml)중의 실시예 4A에서 제조한 N^{1},N^{4} -3급 부틸옥시카보닐-N^{1}-2,3-부타디에닐-N^{4}-메틸-1,4-부탄디아민 용액에 디에틸 에테르(80ml)중의 무수 HC1(2M) 용액을 가한다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 방치하고, 4℃에서 20시간 동안 방치한다. 형성된 결정을 여과하고, 무수 디에틸 에테르로 세척하여 디하이드로클로라이드로서 융점이 226。인 분석적으로 순수한 표제화합물(2.86g)을 수득한다.

NMR(D_2O) : δ280(N-CH_3, 3H, s),5 내지 5.8  , m 3H)

IR(KBr) : 1950Cm^{-1}().

[실시예 5]

N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민.

A . N^{1}, N^{4}-3급 부틸옥시카보닐-N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민

0℃로 냉각된 무수 디메틸포름아미드(50ml)중의 수소화나트롬 현탁액(펜탄으로 3회 세척한 55% 오일 현탁액 2.4g, 0.055몰)에 질소하에서 무수 디메틸포름아미드(10ml)중의 1,4-디요오도부탄 용액(7.75g, 0.025몰)을 가한다. 이어서, 무수 디메틸포름아미드(40ml)중의 실시예 3에서 제조한 N-3급 부틸옥시카보닐-2,3-부타디에닐아민 용액(8.45g, 0.05몰)을 25분에 걸쳐 가한다. 25℃에서 3시간 동안 계속 교반한다음, 반응혼합물을 물로 냉각시키고, 에테르(5×150ml)로 추출한다. 유기층을 합하고, 물로 세척한 다음, 염수로 세척하고, 이어서 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨다. 진공중에서 농축시켜 오일상 잔사(8.88g)를 수득하고,섬광 크로마토그라피(실라카겔 300g, 용출제는 디에틸-에테르/석유 에테르 5/95 내지 20/80의 구배)로 정제하여 오일상의 미확인된 화합물(4.0g) 및 표제화합물(4.1lg)의 복합혼합물을 수득한다.

TLC : Rf=0.3(용출제 : 디에틸 에테로/석유 에테르 27 : 75)

NMR($CDCl_3$) : δ4.6 내지 5.3 ( , 6H, m) : 1.45[$C(CH_3)_3$, $-CH_2$, 22H, S] :

IR(CH_2Cl_2) : 1950Cm^{-1}(=・=), 1675Cm^{-1}(-NCO_2_) :

MS(CI, CH_4)m/e MH^{+} 393.

$C_{22}H_{36}N_2O_4$에 대한 원소분석

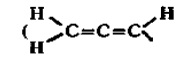
계산치(%) : C ; 57.32, H ; 9.24, N ; 7.14

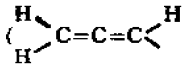
실측치(%) : C ; 67.76, H ; 9.12, N ; 6.63

분석용 샘플은 "콜드 핑거" 장치(오일욕 95℃, 0.0lmmHg)로 증류하여 제조하였다.

B. N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민

무수 에탄올(25ml)중의 실시예 5A에서 제조한 N^{1} , N^{4} -3급 부틸옥시카보닐-N^{1} , N^{4}-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민 용액(4.lg)에 무수 디에틸 에테르(80ml)중의 무수 HC1 용액(2M)을 가한다. 혼합물을 25℃에서 4시간동안 방치하고, 이어서 4℃에서 20시간동안 방치한다. 형성된 결정을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하여 디하이드로클로라이드로서 융점이 242℃인 분석적으로 순수한 표제화합물(2.63g)을 수득한다.、

NMR(D_2O) : δ 1.5 내지 2.0($-CH_2$, 4H, m), 2.8 내지 3.3($-CH_2$-N, 4H,m),3.4 내지 3.9(=-CH_2-N, 4H, m). 4.9 내지 5.5  :

IR(KBr) : 1975Cm ).

[실시예 6]

(E)-N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민

A. (E)-N^{1}, N^{4}-3급 부틸옥시카보닐-N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민

0℃로 냉각된 무수 디메틸프름아미드(DMF, 9ml)중의 요오드화나트름(촉매량) 및 수소화나트름(펜탄으로 3회 세척한 55% 오일 현탁액 0.426g, 9.82밀리몰) 현탁액에 무수 DMF(4ml)증의 (E)-1,4-디브로모-2-부텐(1.05g, 4.91밀리몰)용액을 질소하에서 가한다. 이어서, 무수 DMF중의 실시예 3에서 제조한 N-3급 부틸옥시카보닐-2,3-부타디에닐아민 용액(1.66g)을 20분에 걸쳐 적가한다. 반응혼합물을 물로 냉각시키고, 디에틸 에테르(4×50ml)로 추출한다. 유기층을 합하고, 물 및 염수로 세척한 다음, $MgSO_4$ 상에서 건조시킨다. 진공중에서 농축시켜 오일(2.02g)을 수득하고, 성광 크로마토그라피(실리카겔 200g : 용출제는 디에틸 에테르/석유 에테르 10/25의 구배)로 정제하여 오일로서 출발알레닐 아민 유도체(0.4g) 및 표제화합물(1.09g)을 수득한다. 분석용 샘들은 "콜드 핑거" 장치(오일욕 : 25℃, 0.4mmHg)로 증류하여 제조한다.

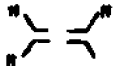
NMR($CDCl_3$) : δ 1.45[$C(CH_3)_3$, 18H, s], 3.57 내지 4.0(CH_2-N,8H,m, 4.57 내지 5.34(, 6H, m), 5.35 내지 5.60(, 2H, m) :

IR(CH_2Cl_2) : 1950Cm^{-1}(=·=), 1680Cm^{-1}(-NCO_2-) :

MS(CI, CH_4)m/e NH^{+} : 391.

B. (E)-N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민

무수 에탄올(4ml)중의 실시예 6A에서 제조한 (E)-N^{1}, N^{4}-3급 부틸옥시카보닐-N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민 용액(0.994g)에 무수 디에틸 에테르(12ml)중의 무수 HC1용액(2M)을 가한다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 방치하고, 이어서 4℃에서 20시간 동안 방치한다. 형성된 결정을 여과하고, 무수 디에틸 에테르로 세척하여 융점이 222℃인 분석적으로 순수한 표제화합물(0.555g)을 수득한다.

NMR(D_2O) : 3.4 내지 4.0(-CH_2-N,4H,m),5.0 내지 5.8(, 6H, m), 6.0 내지 6.3(, 2H, m) :

IR(KBr) : 1950Cm^{-1}(알렌).

[실시예 7]

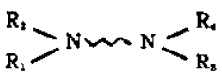
일반식(I)의 화합물의 시험관내 억제능은 다음의 시험방법에 따라 나타낼 수 있다 :

운동상수의 측정 :

방법 :

돼지간으로부터 취한 부분적으로 정제된 PAO(N^{1},N^{12}-디아세틸스페르민으로부터 N^{1}-아세틸-스페르미딘/단백질 mg/h 2.2nmol을 형성하는)를 pH 9.0 ,30℃에서 보레이트 완충액중의 억제제와 함께 예비배양시킨다. 남아있는 효소의 활성은 N^{1}, N^{12}-디아세틸스페르민이 산화하는 도중에 형성된 과산화수소를 측정하여 알수있다[참조 : H.Snyder et al., J.Pharm.Exptl.Therap., 63 386(1968)].

[결과]



실시예	R_1	R_2	R_3	R_4	KI(μM)	γ1/2(분)
1	$-CH_2CH=C=CH_2-$	H	H	H	0.7	1
4	$-CH_2CH=C=CH_2-$	H	H	CH_3	0.34	0.5
5	$-CH_2CH=C=CH_2-$	H	H	$-CH_2CH=C=CH_2-$	0.09	2.2

[실시예 8]

일반식(II)의 화합물의 생체의 PAO 억제능은 다음의 시험방법에 따라 나타낼 수 있다 : 마우스 조직에서 PAO 활성의 측정

[방법]

PAO 활성은 기질로서 N^{1}, N^{12}-디아세틸스페르민을 사용하여 마우스조직 균등질에서 생체의 측정을 행한다. N^{1}-아세틸스페르미딘은 단실화(donsylation) 방법을 이용하여 측정한다[참조 : N.Selier et a1.,Biochim.Biophys.Acta.615,480(1980)].

[결과]

N^{1}-2,3-부타디에닐-N^{4}-메틸-1,4-부단디아민, 디하이드로클로라이드(실시예4) :

PAO-억제에 대한 마우스의 용량 반응은 복강내 주사하여 4시간 후 얻어진다. 간, 고상체, 비장 및 신장에 대한 ID_{50}치는 복강내 투여로 0.05 내지 0.1mg/kg이다.

이러한 기관에서의 완전한 억제는 복강내 투여로 1mg/kg의 용량으로 달성할 수 있다. 억제는 비가역적이다. PAO는 이의 기질과 함께 배양하면 시험관내에서 반응 하지 않는다. 마우스 뇌의 PAO에 대한 ID_{50}은 복강내 투여로 5mg/kg이며, 억제는 10mg/kg에서 완결되었다.

N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-1,4-부단디아민, 디하이드로클로라이드(실시예5) : 복강내 투여로 20mg/kg의 용량에서, 이 화합물은 생체내에서 PAO를 억제하는 데 있어서 N^{1}-2,3-부타디에닐-R^{4}-메틸-1,4-부탄디아민, 디하이드로클로라이드(실시예 4)와 동등하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(IX)의 N-보호된 2,3-부타디에닐아민을 유기용매중, 강염기의 존재하에 -30 내지 100℃에서 10분 내지 24시간 동안 일반식(X)의 보호된 N-알킬 또는 N-알킬렌 아민 유도체와 반응시켜 일반식(II')의 아미노 보호된 N-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민 유도체를 생성시키고, 생성된 일반식(II')의 화합물에서 아미노 보호그룹을 제거함을 특징으로 하여, 일반식(I)의 N-2,3-부탄디에틸-1,4-부탄디아민 유도체 또는 약제학적으로 무독한 이의 염을 제조하는 방법.

$H_2C=C=CHCH_2NHCH_2-Z-CH_2NHR$ (I)

$H_2C=C=CHCH_2NHB$ (IX)



(X)

(II')

상기식에서, Z는-CH_2CH_2-또는 트랜스 -CH=CH-이며 R은 -CH_3,-CH_2CH_3-$(CH_2)_2CH_3$,-$(CH_2)_3NH_2$,-$(CH_2)_3NHCOCH_3$,-$CH_2CH=CH_2$ 또는 -$CH_2CH=C=CH_2$ 이고, B는 아미노보호그룹이며, R'는 -CH_3,-CH_2CH_3,-$(CH_2)_2CH_3$,-$CH_2CH=CH_2$,-$CH_2CH=C=CH_2$ 또는-CH_2CH_2CN이고, X는 이탈그룹이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서 유기용매는 디메틸포름아미드이고 강염기는 수소화나트륨이며, 온도는 0 내지 25℃이고, 반응시간은 20분 내지 2.5시간인 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R이 메틸인 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, R이-$CH_2CH=C=CH_2$인 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R이-$(CH_2)_3NH_2$인 방법.

청구항 6

하기 일반식(I)의 화합물 및 약제학적으로 무독한 이의 산부가염.

$H_2C = C = CHCH_2NHCH_2-Z-CH_2NHR$ (I)

상기식에서, Z는-CH_2CH_2-또는 트랜스-CH=CH-이고 R은-CH_3,-CH_2CH_3,-$(CH_2)_2CH_3$,-$(CH_2)_3NH_2$,-$(CH_2)_3NHCOCH_3$,-$CH_2CH=CH_2$ 또는-$CH_2CH=C=CH_2$이다.

청구항 7

제 6 항에 있어서, N^{1}-2,3-부타디에닐-N^{4}-메틸-1,4-부탄디아민인 화합들.

청구항 8

제 6 항에 있어서, N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민인 화합물.

청구항 9

제 6 항에 있어 서, N^{1}-2,3-부타디에 닐-N^{4}-아미노프로필-I,4-부탄디아민 화합물.

청구항 10

제 6 항에 있어서,(E)-N^{1}, N^{4}-2,3-부타디에닐-2-부텐-1,4-디아민인 화합물.

청구항 11

제 6 항에있어서, (E)-N^{1}-2,3-부타디에닐-N^{4}-아세틸아미노프로필-2-부텐-1,4-디아민인 화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, R'가-CH_2CH_2CN인 경우에는 생성된 화합물을 계속해서 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시킴을 특징으로 하여, RO-$(CH_2)_3NH_2$ 인 일반식(I)의 N-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민 유도체 또는 약제학적으로 무독한 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서, RO-$(CH_2)_3NH_2$ 인 일반식(I)의 화합들을 N-아세틸화시켜 RO-$(CH_2)_3NHCOCH_3$ 인 일반식(I)의 N-2,3-부타디에닐-1,4-부탄디아민 유도체 또는 약제학적으로 무독한 이의염을 제조하는 방법.