



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월02일
(11) 등록번호 10-0880698
(24) 등록일자 2009년01월20일

(51) Int. Cl.⁹

C07D 213/40 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2002-7016230
(22) 출원일자 2002년11월29일
 심사청구일자 2006년05월29일
 번역문제출일자 2002년11월29일
(65) 공개번호 10-2003-0007762
(43) 공개일자 2003년01월23일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2001/004586
 국제출원일자 2001년05월31일
(87) 국제공개번호 WO 2001/92229
 국제공개일자 2001년12월06일
(30) 우선권주장

JP-P-2000-00162945 2000년05월31일 일본(JP)

(56) 선행기술조사문헌

WO20000007985 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 5 항

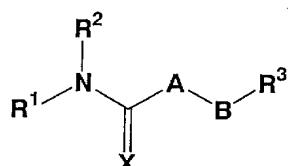
심사관 : 이민정

(54) TNF- α 생산 저해 물질

(57) 요 약

본 발명은 만성 관절류마티즘 등의 자가면역성 질환의 치료제로서 유용한 TNF- α 생산 저해 물질을 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명에 의한, 화학식 1로 표시되는 구조를 갖는 신규의 화합물 또는 그의 염류는 우수한 TNF- α 생산 저해 활성을 갖는다.

화학식 1



상기 식에서, A는 $-(\text{NR}^4)-$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$ 또는 $-0-$ 를, B는 알킬렌 또는 알케닐렌기를, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 및 R^6 은 수소 원자, 알킬기, 알케닐기, 아다만틸알킬기 등을, R^3 은 아릴기 또는 불포화의 복소환을, X는 산소 원자 또는 황 원자를 각각 나타낸다.

(72) 발명자

호리우치마사토

일본오사카533-8651오사카시히가시요도가와쿠시모
신조3-9-19산텐세이야꾸가부시키가이샤나이

야마모토노리요시

일본오사카533-8651오사카시히가시요도가와쿠시모
신조3-9-19산텐세이야꾸가부시키가이샤나이

에노모토히로시

일본오사카533-8651오사카시히가시요도가와쿠시모
신조3-9-19산텐세이야꾸가부시키가이샤나이

이노우에히로유끼

일본오사카533-8651오사카시히가시요도가와쿠시모
신조3-9-19산텐세이야꾸가부시키가이샤나이

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 케냐, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 그라나다, 가나, 크로아티아, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로, 감비아, 시에라리온, 인도네시아, 짐바브웨

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키

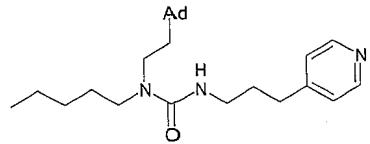
OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 나타내어지는 화합물 또는 그 염류:

화학식 1



식 중, Ad는 아다만틸임.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 화합물 또는 그 염류.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

제1항 또는 제9항에 기재된 화합물 또는 그 염류를 유효 성분으로서 함유하는 악액질, 급성 감염증, 알레르기, 발열, 빈혈 또는 당뇨병의 치료제.

청구항 18

제1항 또는 제9항에 기재된 화합물 또는 그 염류를 유효 성분으로서 함유하는 자가면역성 질환 치료제.

청구항 19

제1항 또는 제9항에 기재된 화합물 또는 그 염류를 유효 성분으로서 함유하는 항류마티즘제.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 만성 관절류마티즘 등의 자가면역성 질환의 치료제로서 유용한 신규의 TNF-α 생산 저해 물질에 관한 것이다.

배경기술

<2> TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α : 종양 괴사 인자)는 염증을 통한 생체 방어 · 면역 기구에 널리 관련된 시토킨으로서 인식되어 있으며, TNF- α 의 지속적이고 또 지나친 생산은 조직 손상이나 각종 질병을 야기하는 원인이 되는 것으로 알려져 있다. 예컨대 TNF- α 가 관여하는 병태예로서, 관절류마티즘, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 악액질, 급성 감염증, 알레르기, 발열, 빈혈, 당뇨병 등 많은 병태를 들 수 있다(Yamazaki, Clinical Immunology, 27, 1270, 1995). 또, TNF- α 가 자가면역성 질환인 만성 관절류마티즘 및 크론병의 발증에 중요한 역할을 하고 있다는 것도 보고되고 있다(Andreas Eigler et al., Immunology Today, 18, 487, 1997).

<3> 이러한 점에서, TNF- α 의 생산을 저해 또는 억제하는 화합물은 상기 질환의 치료에 유효하다고 기대되어, 여러 가지 연구가 이루어지고 있다(상기 문헌 : Yamazaki, Clinical Immunology, 27, 1270, 1995, Andreas Eigler et al., Immunology Today, 18, 487, 1997). 최근에는, 단백질 분해 효소인 메탈로프로테아제가 TNF- α 의 분비에 관여하고 있는 것이나 메탈로프로테아제 저해제가 TNF- α 생산 저해에 중대한 영향을 미친다는 것 등도 보고되고 있다(일본 특허 공표 평9-508115호). 또, 일본 특허 공개 2000-44533호 및 일본 특허 공개 2000-119249호 공보에는, TNF- α 의 생산 저해 작용을 갖는 화합물이 개시되어 있지만, 이들 화합물은 모두 측쇄에 항 원자를 갖는 것을 특징으로 하는 우레아 유도체이다.

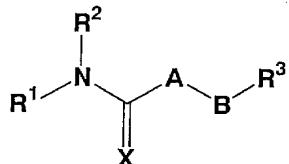
<4> 만성 관절류마티즘, 알레르기, 당뇨병 등의 자가면역성 질환의 치료제로서 유용한 TNF- α 생산 저해 활성을 갖는 화합물을 탐색하는 것은 의의가 깊다.

발명의 상세한 설명

<5> 본 발명자들은, 여러 가지 화학 구조를 갖는 화합물을 제조하여 약리 시험을 실시한 바, 하기 화학식 1로 나타내어지는 구조를 갖는 신규의 화합물이 우수한 TNF- α 생산 저해 활성을 갖는 것을 알아내어 본 발명에 이르렀다.

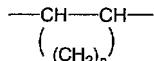
<6> 본 발명은 하기 화학식 1로 나타내어지는 화합물 또는 그 염류(이하 특기하지 않는 「본 화합물」이라 함) 및 이들을 유효 성분으로 하는 의약 조성물에 관한 것이다.

화학식 1



<7>

<8> 상기 식에서, A는 $-(\text{NR}^4)^-$, $-(\text{CR}^5\text{R}^6)^-$ 또는 $-0-$ 를 나타내고;



<9>

B는 쇄 중에 $-0-$, $-S-$, $-(\text{NR}^7)^-$, $-CO-$, $-N=$, 혹은 $\text{---CH---CH---}(\text{CH}_2)_n$ 을 함유하여도 좋은 알킬렌기 또는 알케닐렌기를 나타내고, 상기 알킬렌기 및 알케닐렌기는 히드록시기, 알콕시기, 시클로알킬기, 아릴기, 실록시기 또는 포화 혹은 불포화의 복소환으로 치환되어 있어도 좋고, A와 결합하여 포화 복소환을 형성하여도 좋고;

<10>

R^1 , R^2 , R^4 , R^5 및 R^6 은 동일하거나 또는 다르며, 수소 원자, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 히드록시기, 아실기 또는 아미노기를 나타내고, 상기 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기 또는 시클로알케닐기는 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 시클로알킬기, 아다만틸기, 아릴기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, 아미노카르보닐기, 시아노기 또는 포화 혹은 불포화의 복소환으로 치환되어 있어도 좋고;

<11>

R^1 과 R^2 , R^2 와 R^4 , R^2 와 R^5 및 R^2 와 R^6 은 각각 포화 혹은 불포화의 복소환을 형성하고 있어도 좋고;

<12>

R^3 은 아릴기 또는 불포화의 복소환을 나타내고;

<13>

R^7 은 수소 원자 또는 알킬기를 나타내고;

- <14> X는 =0 또는 =S를 나타내고;
- <15> n은 1~5의 정수를 나타내고;
- <16> 상기 각 아미노기, 히드록시기 및 아미노카르보닐기의 각 수소 원자는 알킬기, 시클로알킬기, 아다만틸기, 아다만틸알킬기, 아릴기, 아릴알킬기, 아실기, 알콕시알킬기, 알콕시카르보닐기, 알킬아미노카르보닐기, 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴알콕시카르보닐기, 알킬설포닐기, 아릴설포닐기, 할로게노알킬옥시카르보닐기, 이미다졸릴카르보닐기, 피리딜카르보닐기, 포화 혹은 불포화의 복소환 또는 포화 혹은 불포화의 복소환으로 치환된 알킬기로 치환되어 있어도 좋다. 이하 동일한 정의가 적용된다.
- <17> 상기 화학식 1로 나타내어지는 본 화합물은 의약 조성물을 구성하는 데 알맞으며, 만성 관절류마티즘, 알레르기, 당뇨병 등의 자가면역성 질환의 치료제로서 유용한 TNF- α 생산 저해제의 유효 성분이 된다.
- <18> 화학식 1로 규정된 각 기에 대해 상세히 설명한다.
- <19> 알킬렌기란 메틸렌기, 에틸렌기, 트리메틸렌기, 프로필렌기, 테트라메틸렌기, 펜타메틸렌기, 헥사메틸렌기, 옥타메틸렌기, 데카메틸렌기, 도데카메틸렌기, 메틸메틸렌기, 에틸에틸렌기, 디메틸에틸렌기, 프로필에틸렌기, 이소프로필에틸렌기, 메틸트리메틸렌기 등의 1~12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬렌기를 나타낸다.
- <20> 알케닐렌기란 비닐렌기, 프로페닐렌기, 부테닐렌기, 펜테닐렌기, 헥세닐렌기, 옥태닐렌기, 부탄디일리덴기, 메틸프로페닐렌기 등의 1개 이상의 이중 결합을 지니며, 2~12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐렌기를 나타낸다.
- <21> 알킬기란 메틸기, 에틸기, 프로필기, 부틸기, 헥실기, 옥틸기, 테실기, 도데실기, 이소프로필기, 이소부틸기, 이소펜틸기, 이소헥실기, 이소옥틸기, t-부틸기, 3,3-디메틸부틸기 등의 1~12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 나타낸다.
- <22> 알콕시기란 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기, 헥실옥시기, 옥틸옥시기, 테실옥시기, 도데실옥시기, 이소프로폭시기, t-부톡시기 등의 1~12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시기를 나타낸다.
- <23> 알케닐기란 비닐기, 알릴기, 3-부테닐기, 5-헥세닐기, 이소프로페닐기 등의 2~12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 알케닐기를 나타낸다.
- <24> 알키닐기란 에티닐기, 프로피닐기, 부티닐기 등의 2~12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄의 알키닐기를 나타낸다.
- <25> 시클로알킬기란 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 시클로옥틸기, 시클로데실기, 시클로도데실기 등의 3~20개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬기를 나타낸다.
- <26> 시클로알케닐기란 시클로펜테닐기, 시클로헥세닐기, 시클로헵테닐기 등의 5~20개의 탄소 원자를 갖는 시클로알케닐기를 나타낸다.
- <27> 아릴기란 페닐기, 나프틸기 등의 방향족 탄화수소 고리를 나타내고, 이들은 1개 이상의 치환기를 갖더라도 좋고, 치환기로서는, 예컨대 알킬기, 시클로알킬기, 카르복시기, 아미노기, 히드록시기, 아미노알킬기, 히드록시알킬기, 니트로기, 시아노기, 할로겐 원자, 알킬옥시기 등을 들 수 있다.
- <28> 실록시기란 트리알킬실릴옥시기, 디알킬(아릴)실릴옥시기, 알킬(디아릴)옥시기, 트리아릴실릴옥시기 등의 규소 함유 유기기를 나타낸다.
- <29> 할로겐 원자란 불소, 염소, 브롬, 요오드를 나타낸다.
- <30> 복소환이란, 예컨대 질소 원자, 산소 원자, 황 원자를 1~4개 포함하는 5~20원 고리의 포화 혹은 불포화의 단환식 복소환 또는 2환식 복소환을 나타내고, 이들 복소환은 1개 이상의 치환기를 갖더라도 좋고, 그 치환기로서는, 예컨대 알킬기, 시클로알킬기, 카르복시기, 아미노기, 히드록시기, 아미노알킬기, 히드록시알킬기, 니트로기, 시아노기, 할로겐 원자, 알킬옥시기, 아릴기, 아릴알킬기, 포화 혹은 불포화의 복소환 등을 들 수 있다. 또한 상기 복소환이 고리 내에 질소 원자 또는 황 원자를 지닐 때, 이들 원자가 산화되어, N-옥사이드, 5-옥사이드 등의 형태로 되어 있어도 좋다.
- <31> 포화 복소환의 구체예로서는, 질소 원자를 고리 내에 갖는 피롤리딘, 피페리딘, 호모피페리딘, 피페라진, 질소

원자와 산소 원자를 고리 내에 갖는 모르폴린, 질소 원자와 황 원자를 고리 내에 갖는 티오모르폴린 등의 단환식 복소환을 들 수 있고, 이들은 벤젠 고리 등과 축합하여 테트라히드로퀴놀린, 테트라히드로이소퀴놀린 등의 2환식 복소환을 형성하여도 좋다.

<32> 불포화 복소환의 구체예로서는, 질소 원자를 고리 내에 갖는 피롤, 피리딘, 피라졸, 이미다졸, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등의 단환식 복소환 또는 인돌, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 벤즈이미다졸, 나프티리딘, 피롤로피리딘, 이미다조피리딘 등의 2환식 복소환, 산소 원자를 고리 내에 갖는 푸란 등의 단환식 복소환 또는 벤조푸란 등의 2환식 복소환, 황 원자를 고리 내에 갖는 티오펜 등의 단환식 복소환 또는 벤조티오펜 등의 2환식 복소환, 질소 원자와 산소 원자 혹은 황 원자를 고리 내에 갖는 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸 등의 단환식 복소환 또는 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 티에노피리딘, 옥사졸로피리딘, 티아졸로피리딘, 푸로피리딘 등의 2환식 복소환 등을 들 수 있다. 또한, 상기 불포화 복소환은 부분적으로 포화 결합을 포함하는 형태라도 좋다.

<33> 본 발명에서의 염류란 의약으로서 허용되는 염이라면 특별히 제한은 없고, 염산, 질산, 황산, 인산 등의 무기산과의 염, 아세트산, 푸마르산, 말레산, 호박산, 타르타르산 등의 유기산과의 염, 또한, 나트륨, 칼륨, 칼슘 등의 알칼리 금속 또는 알칼리 토류 금속과의 염 등을 들 수 있다. 또한, 본 화합물의 제4급 암모늄염도 본 발명에 있어서의 염류에 포함된다. 더욱이, 본 화합물에 기하 이성체 또는 광학 이성체가 존재하는 경우에는 이들 이성체도 본 발명의 범위에 포함된다. 또, 본 화합물은 수화물 및 용매화물의 형태를 취하고 있어도 좋다.

<34> 본 발명의 바람직한 예로서는, 하기 (1)~(3)의 화합물을 들 수 있다.

<35> (1) 화학식 1에서 규정된 각 기가 이하의 기 1)~4)에서 선택되거나, 또는 이들의 조합으로 이루어진 화합물 또는 그의 염류

<36> 1) R^3 : 피리딘 고리.

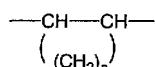
<37> 2) R^1 , R^2 , R^4 , R^5 및 R^6 중 적어도 하나 : 아다만틸알킬기, 아다만틸옥시알킬기, 아다만틸아미노알킬기 또는 아다만틸아미노카르보닐알킬기.

<38> 3) R^1 및 R^2 중 적어도 하나 : 아다만틸알킬기, 아다만틸옥시알킬기, 아다만틸아미노알킬기 또는 아다만틸아미노카르보닐알킬기.

<39> 4) R^1 및 R^2 중 적어도 하나 : 아다만틸알킬기.

<40> (2) 화학식 1로 규정된 각 기가 이하의 기로 이루어진 화합물 또는 그 염류

<41> A : $-(NR^4)^-$, $-(CR^5R^6)^-$ 또는 $-O^-$,



<42> B : 쇄 중에 $-O^-$, $-S^-$, $-(NR^7)^-$, $-CO^-$, $-N=$, 혹은 $\text{---CH---CH---} (\text{CH}_2)_n$ 을 함유하여도 좋은 알킬렌기 또는 알케닐렌기로서, 상기 알킬렌기는 히드록시기, 알콕시기, 아릴기, 실록시기 또는 포화 혹은 불포화의 복소환으로 치환되어 있어도 좋고, A와 결합하여 포화 복소환을 형성하여도 좋고;

<43> R^1 : 수소 원자, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 히드록시기 또는 아미노기로서, 상기 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기 또는 시클로알케닐기는 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 시클로알킬기, 아릴기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 알킬아미노카르보닐기, 아다만틸기, 아릴옥시카르보닐기, 시아노기 또는 포화 혹은 불포화의 복소환으로 치환되어 있어도 좋고, R^1 중의 각 아미노기, 히드록시기 및 아미노카르보닐기의 수소 원자는 알킬기, 시클로알킬기, 아릴기, 아릴알킬기, 아실기, 알콕시카르보닐기, 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴알콕시카르보닐기, 할로게노알킬옥시카르보닐기, 이미다졸릴 카르보닐기, 불포화의 복소환 또는 불포화의 복소환으로 치환된 알킬기로 치환되어 있어도 좋고;

<44> R^2 : 아다만틸알킬기, 아다만틸옥시알킬기, 아다만틸아미노알킬기 또는 아다만틸아미노카르보닐알킬기,

<45> R^3 : 불포화의 복소환,

<46> R^4 : 수소 원자, 알킬기, 아다만틸알킬기, 카르복시알킬기, 알콕시카르보닐기, 알콕시카르보닐알킬기, 아미노기,

알킬아미노기, 아실아미노기 또는 알콕시카르보닐아미노기,

<47> R^5 및 R^6 : 동일하거나 또는 다르며, 수소 원자, 알킬기, 아미노기 또는 알콕시카르보닐아미노기,

<48> R^7 : 수소 원자 또는 알킬기,

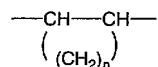
<49> X : =O 또는 =S,

<50> n : 1~5의 정수.

<51> 이들 중, R^2 가 아다만틸알킬기이며, R^3 이 피리딘 고리인 것이 보다 바람직하다.

<52> 또한, 화학식 1로 규정된 각 기가 이하의 기로 이루어진 화합물 또는 그의 염류가 특히 바람직하다.

<53> A : $-(NR^4)-$, $-(CR^5R^6)-$ 또는 $-O-$,



<54> B : 쇄 중에 $-S-$ 혹은

을 함유하여도 좋은 알킬렌기 또는 알케닐렌기,

<55> R^1 : 알킬기 또는 알케닐기로서, 상기 알킬기는 할로겐 원자 또는 아미노기로 치환되어 있어도 좋고, 또한 상기 아미노기는 알킬기, 아실기, 아릴알킬옥시카르보닐기, 시클로알킬옥시카르보닐기 또는 알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 좋고;

<56> R^2 : 아다만틸알킬기,

<57> R^3 : 피리딘 고리,

<58> R^4 : 수소 원자,

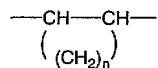
<59> R^5 및 R^6 : 수소 원자,

<60> X : =O,

<61> n : 1~5의 정수.

<62> (3) 화학식 1로 규정된 각 기가 이하의 기로 이루어진 화합물 또는 그의 염류

<63> A : $-(NR^4)-$, $-(CR^5R^6)-$ 또는 $-O-$,



<64> B : 쇄 중에 $-O-$, $-S-$, $-(NR^7)-$, $-N=$, 혹은

을 함유하여도 좋은 알킬렌기 또는 알케닐렌기로서,

상기 알킬렌기는 히드록시기, 알콕시기, 아릴기 또는 포화 혹은 불포화의 복소환으로 치환되어 있어도 좋고, A와 결합하여 포화의 복소환을 형성하여도 좋고;

<65> R^1 : 수소 원자, 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기, 시클로알케닐기, 히드록시기 또는 아미노기로서, 상기 알킬기, 알케닐기, 알키닐기, 시클로알킬기 또는 시클로알케닐기는 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 시클로알킬기, 아릴기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, 아미노카르보닐기, 시아노기 또는 포화 혹은 불포화의 복소환으로 치환되어 있어도 좋고, R^1 의 각 아미노기, 히드록시기 및 아미노카르보닐기의 수소 원자는 알킬기, 시클로알킬기, 아릴기, 아릴알킬기, 아실기, 알콕시카르보닐기, 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴알콕시카르보닐기, 불포화의 복소환 또는 불포화의 복소환으로 치환된 알킬기로 치환되어 있어도 좋고;

<66> R^2 : 알킬기, 알케닐기, 시클로알킬기, 시클로알킬알킬기 또는 아릴알킬기,

<67> R^3 : 피리딘 고리,

<68> R^4 : 수소 원자, 알킬기, 아다만틸알킬기, 카르복시알킬기, 알콕시카르보닐알킬기, 아미노기, 알킬아미노기, 아

실아미노기 또는 알콕시카르보닐아미노기,

<69> R^5 및 R^6 : 동일하거나 또는 다르며, 수소 원자 또는 알킬기,

<70> R^7 : 수소 원자 또는 알킬기,

<71> X : =0 또는 =S,

<72> n : 1~5의 정수.

<73> 이들 중, 화학식 1로 규정된 각 기가 이하의 기로 이루어진 화합물 또는 그 염류가 보다 바람직하다.

<74> A : $-(NR^4)-$ 또는 $-(CR^5R^6)-$

<75> B : 알킬렌기 또는 알케닐렌기,

<76> R^1 : 알킬기, 알케닐기로서, 상기 알킬기는 할로겐 원자, 아미노기, 시클로알킬기, 아릴기, 이미다졸기 또는 피리딘 고리로 치환되어 있어도 좋고, 또한 상기 아미노기는 알킬기, 아실기, 알콕시카르보닐기, 시클로알킬옥시카르보닐기 또는 아릴알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 좋고;

<77> R^2 : 알킬기, 알케닐기 또는 아릴알킬기,

<78> R^3 : 피리딘 고리,

<79> R^4 : 수소 원자,

<80> R^5 및 R^6 : 수소 원자,

<81> X : =0.

<82> 또한, 이들 중, R^1 이 탄소수 3 이상의 알킬기이며, R^2 가 알킬기 또는 아릴알킬기인 것이 특히 바람직하다.

<83> 또, 화학식 1로 규정된 각 기가 이하의 기로 이루어진 화합물 또는 그 염류가 보다 바람직하다.

<84> A : $-(NR^4)-$ 또는 $-(CR^5R^6)-$,

<85> B : 알킬렌기 또는 알케닐렌기,

<86> R^1 : 알킬기, 알케닐기 또는 시클로알킬기이며, 상기 알킬기는 할로겐 원자, 히드록시기, 아미노기, 시클로알킬기, 아릴기, 카르복실기, 알콕시카르보닐기, 아릴옥시카르보닐기, 아미노카르보닐기, 피리딘 고리 또는 티오펜 고리로 치환되어 있어도 좋고, 또한 R^1 중의 각 아미노기, 히드록시기 및 아미노카르보닐기의 수소 원자는 알킬기, 아릴기, 아릴알킬기, 아실기, 알콕시카르보닐기, 시클로알킬옥시카르보닐기, 아릴알콕시카르보닐기로 치환되어 있어도 좋고;

<87> R^2 : 시클로알킬기 또는 시클로알킬알킬기,

<88> R^3 : 피리딘 고리,

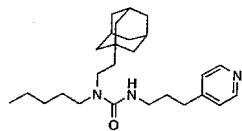
<89> R^4 : 수소 원자,

<90> R^5 및 R^6 : 수소 원자,

<91> X : =0.

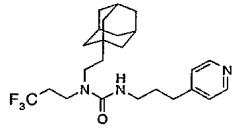
<92> 본 화합물의 가장 바람직한 구체예로서, 하기 화합물 및 그의 염류를 들 수 있다.

<93> • 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아



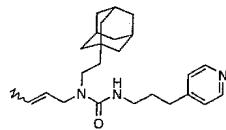
<94>

<95> • 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]-1-(3,3,3-트리플루오로프로필) 우레아



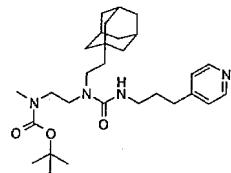
<96>

<97> • 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-부테닐)-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아



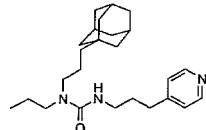
<98>

<99> • 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아



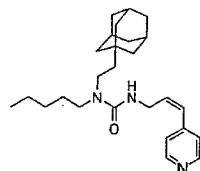
<100>

<101> • 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-프로필-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아



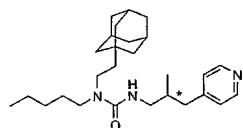
<102>

<103> • (Z)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-파리딜)-2-프로페닐]우레아



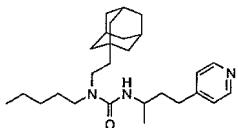
<104>

<105> • (-)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아



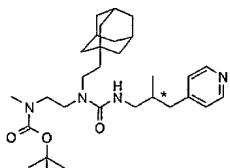
<106>

- <107> • 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[1-메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아



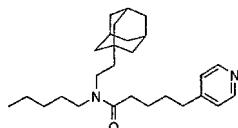
<108>

- <109> • (+)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]우레아



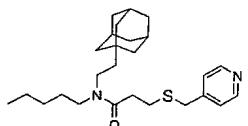
<110>

- <111> • 5-(4-파리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드



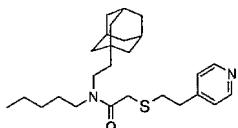
<112>

- <113> • 3-(4-파리딜메틸티오)프로파온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드



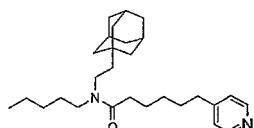
<114>

- <115> • 2-[2-(4-파리딜)에틸티오]아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드



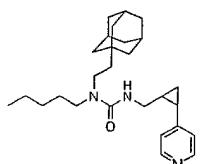
<116>

- <117> • 6-(4-파리딜)카프로산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드



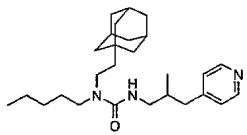
<118>

- <119> • cis-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[2-(4-파리딜)시클로프로필메틸]우레아



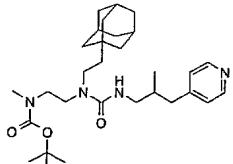
<120>

<121> • 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아



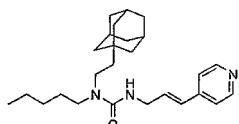
<122>

<123> • 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]우레아



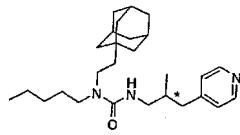
<124>

<125> • (E)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-파리딜)-2-프로페닐]우레아



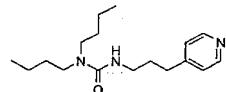
<126>

<127> • (+)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아



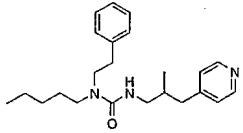
<128>

<129> • 1,1-디부틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아



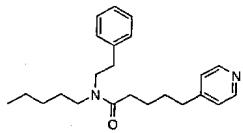
<130>

<131> • 3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸-1-펜에틸우레아



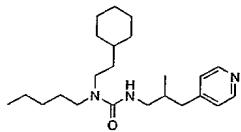
<132>

<133> • 5-(4-파리딜)발레르산 N-펜틸-N-펜에틸아미드



<134>

<135> • 1-(2-시클로헥실에틸)-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아

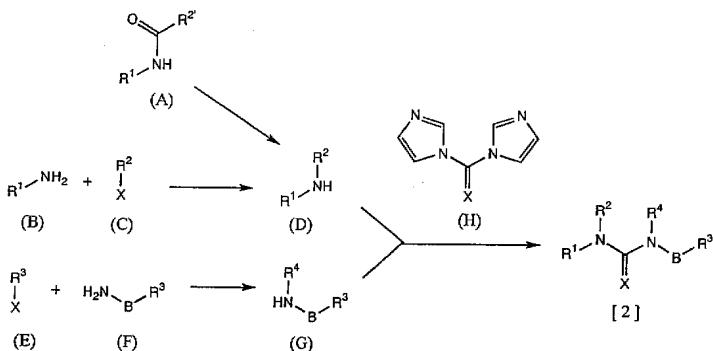


<136>

<137> 이어서, 본 화합물은 예컨대 하기 반응 경로 1~3에 따라서 제조할 수 있지만, 이들 반응 경로에 한하지 않고 여러 가지 반응 경로에 의해서도 제조할 수 있다. 한편, 상세한 합성 방법은 후술하는 실시예에서 설명한다.

<138>

반응 경로 1

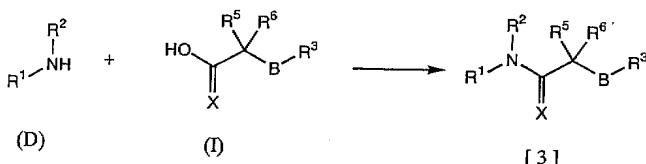


<139>

<140> 아미드체(A)를 환원함으로써, 또 제1 아민(B)과 이탈기를 갖는 화합물(C)을 반응시킴으로써, 제2 아민(D)을 얻을 수 있다(또, 상기 화학 반응식에 있어서 R^1 과 R^2 를 교체하여 합성할 수 있음). 마찬가지로 이탈기를 갖는 화합물(E)과 제1 아민(F)을 반응시킴으로써 제2 아민(G)을 얻을 수 있다. 제1 아민(B) 혹은 제2 아민(D)과, 제1 아민(F) 혹은 제2 아민(G)을 축합제(H)[예컨대 1,1'-카르보닐디이미다졸]의 존재하에서 반응시키면, 본 화합물[2]를 얻을 수 있다.

<141>

반응 경로 2

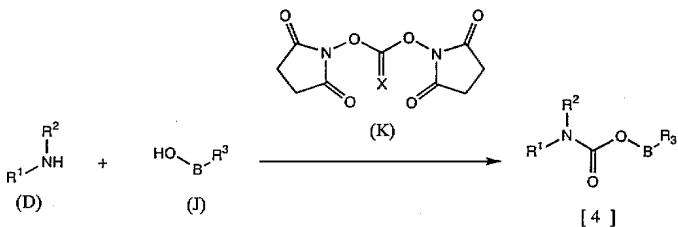


<142>

<143> 제1 아민(B) 혹은 반응 경로 1에서 합성한 제2 아민(D)과 카르복실산(I)을 축합제[예컨대 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염]의 존재하에서 반응시키면, 본 화합물[3]을 얻을 수 있다.

<144>

반응 경로 3



<145>

<146> 제1 아민(B) 혹은 반응 경로 1에서 합성한 제2 아민(D)과 알콜체(J)[예컨대 탄산 N,N'-디숙신이미딜에스테르]의 존재하에서 반응시키면, 본 화합물[4]를 얻을 수 있다.

<147>

상기 합성 방법에 있어서, 반응 물질이 문자 내에 티울기, 히드록시기 또는 아미노기를 갖는 경우, 이들 기는 필요에 따라서 적당한 보호기로 보호해 두더라도 좋고, 또 이들 보호기는 반응 후 통상의 방법에 의해 제거할 수도 있다. 또, 반응 물질이 문자 내에 카르복실기를 갖는 경우, 카르복실기는 필요에 따라서 에스테르화하더라도

도 좋고, 또한 에스테르는 가수 분해 그 밖의 일반적인 방법으로 카르복실산으로 전환시킬 수도 있다.

<148> 상기 합성 방법에 의해서 얻어진 화합물은 통상의 방법에 의해 전술한 바와 같은 염류로 전환시킬 수 있다.

<149> 상기 합성 방법에 의해서 얻어진 화합물의 유용성을 조사하기 위해, TNF- α 생산 저해 작용을 검토하였다. 상세한 것은 후술하는 약리 시험 항에서 나타내었지만, 리포폴리사카라이드(LPS)의 자극에 의해서 야기된 TNF- α 의 방출에 대한 억제 효과를 생체내에서 검토한 결과, 본 화합물은 우수한 TNF- α 생산 저해 작용을 보였다.

<150> 그런데, TNF- α 의 생산은 만성 관절류마티즘, 크론병, 전신성 홍반성 루푸스 등의 자가면역성 질환, 악액질, 급성 감염증, 알레르기, 발열, 빈혈, 당뇨병 등의 발증과 깊게 서로 관련이 있다는 것이 알려져 있으며, 본 화합물과 같이 TNF- α 의 생산을 저해하는 화합물은 이들의 폭넓은 질환의 치료에 유용할 것으로 기대된다.

<151> 본 발명은 본 화합물 또는 그 약리적으로 허용되는 염류의 유효량을, 약리적으로 허용되는 첨가제와 함께 포함하는 조성물을, 환자에게 투여함으로써 이루어지는 TNF- α 생산 저해법, 자가면역성 질환 치료법 및 류마티즘 치료법을 제공하는 것이다.

<152> 본 화합물은 경구로도, 비경구로도 투여할 수 있다. 투여 제형으로서는 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 주사제 등을 들 수 있고, 범용되고 있는 기술을 이용하여 제제화할 수 있다. 예컨대, 정제, 캡슐제, 과립제, 산제 등의 경구제라면, 젖당, 결정 셀룰로스, 전분, 식물유 등의 중량제, 스테아르산마그네슘, 탈크 등의 활택제, 히드록시프로필셀룰로스, 폴리비닐파롤리돈 등의 결합제, 카르복시메틸셀룰로스칼슘, 저치환 히드록시프로필메틸셀룰로스 등의 봉과제, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 마크로골, 실리콘 수지 등의 코팅제, 젤라틴 피막 등의 피막제 등을 필요에 따라서 가하면 된다.

<153> 본 화합물의 투여량은 증상, 연령, 제형 등에 따라 적절하게 선택할 수 있지만, 경구제라면 통상 하루에 0.1~5000 mg, 바람직하게는 1~1000 mg을 1회 또는 수회로 나누어 투여하면 된다.

<154> 이하에, 중간체의 제조예, 본 화합물의 제조예, 제제예 및 약리 시험의 결과를 나타내지만, 이를 예는 본 발명을 보다 잘 이해하기 위한 것으로, 본 발명의 범위를 한정하는 것이 아니다.

실시예

<155> [A] 중간체의 제조예

제조예 1

* 2-(1-아다만틸)-N-펜틸에틸아민 염산염(중간체 1-1)

<158> 메탄설휠산 2-(1-아다만틸)에틸에스테르(2.07 g, 8.01 mmol)의 에탄올(45.8 mL) 용액에, 펜틸아민(2.69 mL, 23.2 mmol), 탄산칼륨(2.14 g, 15.5 mmol), 요오드화나트륨(2.30 g, 15.3 mmol)을 가하여, 17시간 가열 환류하였다. 반응 용액을 감압 농축하여, 클로로포름(100 mL)으로 희석하였다. 이것을 1 N 수산화나트륨 수용액(100 mL), 포화 염화나트륨 수용액(100 mL)으로 세정하고, 유기층을 횡산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 중류제거하여, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 표적 화합물의 유리형(1.52 g, 6.10 mmol)의 아세트산에틸(0.50 mL) 용액에 4 N 염화수소 아세트산에틸 용액(3.1 mL)을 가하였다. 석출한 고체를 아세트산에틸로 세정하고, 여과하여 표적 화합물 1.33 g(60%)을 얻었다.

<159> IR(KBr) : 2924, 2850, 2519, 1456 cm^{-1}

<160> mp : 263.0~264.5°C

<161> 제조예 1과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다. 한편, 표적 화합물은 염산염으로서 분리되지 않는 경우도 있다.

* N'-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-(벤질옥시카르보닐)-N-메틸에틸렌디아민(중간체 1-2)

<163> IR(neat) : 2901, 2844, 1704 cm^{-1}

* 2-(1-아다만틸)-N-(시클로펜틸메틸)에틸아민 염산염(중간체 1-3)

<165> IR(KBr) : 2907, 2847, 1452 cm^{-1}

<166> mp : 300.0-310.0°C

* N'-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸에틸렌디아민(중간체 1-4)

<168> IR(neat) : 3307, 2902, 2846, 1698 cm^{-1}

* 2,2'-디(1-아다만틸)디에틸아민 염산염(중간체 1-5)

<170> IR(KBr) : 2900, 2845, 2735, 2453 cm^{-1}

<171> mp : 325°C

<172> * 2-(1-아다만틸)-N-프로필에틸아민(중간체 1-6)

<173> IR(neat) : 3276, 2903, 2846, 1450 cm^{-1}

* N'-[2-(1-아다만틸)에틸]-N,N-디메틸에틸렌디아민 이염산염(중간체 1-7)

<175> IR(KBr) : 3424, 2901, 2846, 2445 cm^{-1}

<176> mp : 254.5-259.0°C

* 2-(1-아다만틸)-N-시클로펜틸에틸아민 염산염(중간체 1-8)

<178> IR(KBr) : 2910, 2846, 2771, 2450 cm^{-1}

<179> mp : 300-312°C

* 2-(1-아다만틸)-N-시클로프로필에틸아민(중간체 1-9)

<181> IR(neat) : 3272, 2901, 2845 cm^{-1}

* 2-(1-아다만틸)-N-(2-메톡시에틸)에틸아민 염산염(중간체 1-10)

<183> IR(KBr) : 2909, 2846, 2792, 1451 cm^{-1}

<184> mp : 278.5-281.5°C

* (1-아다만틸)-N-(2-프로피닐)에틸아민(중간체 1-11)

<186> IR(neat) : 2900, 2845, 1450 cm^{-1}

* N-펜틸-2-(2-피리딜)에틸아민(중간체 1-12)

<188> IR(neat) : 3305, 2927, 2857, 1591 cm^{-1}

* 2-(1-아다만틸)-N-벤질에틸아민 염산염(중간체 1-13)

<190> IR(KBr) : 2900, 2846, 2750, 2528, 2468, 2372, 1585 cm^{-1}

<191> mp : 264.0-265.0°C

* 2-(1-아다만틸)-N-푸르푸릴에틸아민 염산염(중간체 1-14)

<193> IR(KBr) : 3456, 2903, 2846, 2741, 2426 cm^{-1}

<194> mp : 225.0-233.0°C

* 2-(1-아다만틸)-N-부틸에틸아민(중간체 1-15)

- <196> IR(neat) : 2903, 1683, 1450 cm^{-1}
- <197> * 2-시클로헥실-N-(2-티에닐)메틸에틸아민 염산염(중간체 1-16)
- <198> * N-펜틸펜에틸아민 염산염(중간체 1-17)
- <199> IR(KBr) : 3028, 2957, 2786, 1456 cm^{-1}
- <200> mp : 260.0-285.0°C
- <201> * 2-시클로헥실-N-부틸에틸아민 염산염(중간체 1-18)
- <202> IR(KBr) : 2921, 2853, 2794, 2739, 2442, 1590, 1484, 1451 cm^{-1}
- <203> mp : 250°C 이상
- <204> * 2-시클로헥실-N-펜틸에틸아민 염산염(중간체 1-19)
- <205> IR(KBr) : 2924, 2793, 1451 cm^{-1}
- <206> mp : 250°C 이상
- <207> * N-(t-부톡시카르보닐)-N'-(2-시클로헥실에틸)-N-메틸에틸렌디아민(중간체 1-20)
- <208> IR(neat) : 3350, 2923, 2850, 1697, 1481, 1449 cm^{-1}
- <209> * N'-(2-시클로헥실에틸)-N,N-디메틸에틸렌디아민(중간체 1-21)
- <210> IR(neat) : 3310, 2921, 2850, 2815, 1448 cm^{-1}
- <211> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-(4-파리딜)프로필아민(중간체 1-22)
- <212> IR(neat) : 3291, 2902, 2845, 1602, 1450 cm^{-1}
- <213> * 2-(1-아다만틸)-N-이소프로필에틸아민 염산염(중간체 1-23)
- <214> IR(KBr) : 2909, 2846, 2754, 2464, 1588, 1476, 1451 cm^{-1}
- <215> mp : 266.0-269.5°C
- <216> * N-(2-피페리디노에틸)펜틸아민(중간체 1-24)
- <217> IR(neat) : 2932, 2854, 1466 cm^{-1}
- <218> * 2-(1-아다만틸)-N-[(2-메틸티아졸-4-일)메틸]에틸아민(중간체 1-25)
- <219> IR(neat) : 2901, 2844, 1449 cm^{-1}
- <220> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]신나밀아민(중간체 1-26)
- <221> IR(neat) : 2901, 2845, 1449 cm^{-1}
- <222> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-2-메틸-2-프로페닐아민(중간체 1-27)
- <223> IR(neat) : 2902, 2845, 1450 cm^{-1}
- <224> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-메틸-2-부테닐아민(중간체 1-28)

- <225> IR(neat) : 2903, 2846, 1450 cm^{-1}
- <226> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]데실아민 염산염(중간체 1-29)
- <227> IR(KBr) : 2926, 2849, 2778, 2469 cm^{-1}
- <228> mp : 204.0-208.5°C
- <229> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]헥실아민 염산염(중간체 1-30)
- <230> IR(KBr) : 2909, 2848, 2766, 2446 cm^{-1}
- <231> mp : 230.0-243.0°C
- <232> * 2-(1-아다만틸)-N-(벤질옥시)에틸아민(중간체 1-31)
- <233> IR(neat) : 2901, 2846, 1452 cm^{-1}
- <234> * 2-(1-아다만틸)-N-[(2-티에닐)메틸]에틸아민 염산염(중간체 1-32)
- <235> IR(KBr) : 2908, 2846, 2757, 2426 cm^{-1}
- <236> mp : 257.0-260.0°C
- <237> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-2-부테닐아민(중간체 1-33)
- <238> IR(neat) : 2901, 1450 cm^{-1}
- <239> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]알릴아민(중간체 1-34)
- <240> IR(neat) : 2902, 1450 cm^{-1}
- <241> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]시클로프로필메틸아민(중간체 1-35)
- <242> IR(neat) : 2901, 1450 cm^{-1}
- <243> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-3,3,3-트리플루오로프로필아민 염산염(중간체 1-36)
- <244> IR(KBr) : 2910, 2849, 2767, 2598, 2457 cm^{-1}
- <245> mp : 300.0-310.0°C
- <246> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-2-(t-부톡시카르보닐)히드라진(중간체 1-37)
- <247> IR(KBr) : 3288, 2899, 1705 cm^{-1}
- <248> mp : 73.5-81.0°C
- <249> * N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸-N'-펜에틸에틸렌디아민(중간체 1-38)
- <250> IR(neat) : 3326, 3025, 2975, 2930, 1694, 1454 cm^{-1}
- <251> * N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸-N'-펜틸에틸렌디아민(중간체 1-39)
- <252> IR(neat) : 2958, 2929, 1694, 1457 cm^{-1}
- <253> * N-(펜질옥시카르보닐)-N-메틸-N'-펜에틸에틸렌디아민(중간체 1-40)

- <254> IR(neat) : 3309, 3027, 2936, 2824, 1698, 1454 cm^{-1}
- <255> * N-(벤질옥시카르보닐)-N-메틸-N'-펜틸에틸렌디아민(중간체 1-41)
- <256> IR(neat) : 2928, 2858, 1703, 1455 cm^{-1}
- <257> * 2-시클로헥실-N-(2-메톡시에틸)에틸아민 염산염(중간체 1-42)
- <258> IR(KBr) : 2923, 2855, 2784, 2478, 2444 cm^{-1}
- <259> mp : 205.0-208.0°C
- <260> * N-에틸-3,4,5-트리메톡시펜에틸아민(중간체 1-43)
- <261> IR(neat) : 3300, 2936, 2828, 1588, 1508, 1457, 1419, 1331, 1236, 1126, 1008 cm^{-1}
- <262> * 5-[2-(이소펜틸아미노)에틸]이미다졸 이염산염(중간체 1-44)
- <263> IR(KBr) : 2806, 2467, 1619, 1604, 1446, 1347, 1089, 914, 827, 735, 627, 622 cm^{-1}
- <264> mp : 235.2-238.0°C
- <265> * N-시클로헥실-3,4-디메톡시펜에틸아민(중간체 1-45)
- <266> IR(neat) : 2928, 2852, 1591, 1515, 1463, 1449, 1416, 1261, 1236, 1155, 1139, 1029, 802, 761 cm^{-1}
- <267> bp : 170°C/210 Pa
- <268> * N-시클로프로필-3,4,5-트리메톡시펜에틸아민(중간체 1-46)
- <269> IR(neat) : 3304, 2932, 2832, 1588, 1505, 1459, 1418, 1332, 1236, 1126, 1009 cm^{-1}
- <270> * N'-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸-1,3-프로판디아민(중간체 1-47)
- <271> IR(neat) : 3308, 2902, 2845, 1698, 1480 cm^{-1}
- <272> * N-시클로헥실(페닐)메틸-3-(4-메톡시페닐)프로필아민 염산염(중간체 1-48)
- <273> IR(KBr) : 2928, 2857, 2765, 1592, 1510, 1455, 1230, 1064, 1033, 817 cm^{-1}
- <274> mp : 187.5-189.5°C
- <275> * N-디페닐메틸-3-페닐프로필아민(중간체 1-49)
- <276> IR(neat) : 3024, 2931, 1601, 1493, 1452 cm^{-1}
- <277> * N-펜틸-3-페닐프로필아민 염산염(중간체 1-50)
- <278> IR(KBr) : 3027, 2955, 2870, 2780, 2492, 2413 cm^{-1}
- <279> mp : 230.0-238.0°C
- <280> * N-아세틸-N'-[2-(1-아다만틸)에틸]에틸렌디아민 염산염(중간체 1-51)
- <281> IR(neat) : 2897, 2845, 2361, 1826, 1707, 1567 cm^{-1}
- <282> mp : 245.0-247.0°C
- <283> * N-이소펜틸-3,3,3-트리플루오로프로필아민 염산염(중간체 1-52)

<284> IR(KBr) : 2961, 2800, 1253, 1173 cm^{-1}

<285> mp : 288°C 이상

<286> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-2,2,2-트리플루오로에틸아민 염산염(중간체 1-53)

<287> IR(KBr) : 2904, 2849, 1273, 1233, 1176, 1145 cm^{-1}

<288> mp : 263.0-265.0°C

<289> * 3-시클로헥실-N-프로필프로필아민 염산염(중간체 1-54)

<290> IR(KBr) : 2924, 2854, 2779 cm^{-1}

<291> mp : 234.6-235.4°C

<292> * N'-[3-(1-아다만틸)프로필]-N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸에틸렌디아민(중간체 1-55)

<293> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.99-1.10(m, 2H), 1.32-1.52(m, 17H), 1.55-1.65(m, 4H), 1.70(d, $J=11.8\text{Hz}$, 3H), 1.93(s, 3H), 2.58(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.77(br, 2H), 2.91(s, 3H), 3.33(br, 2H)

<294> 제조예 2

<295> * 4-(3-아미노프로필)파리딘(중간체 2-1)

<296> N-[3-(4-파리딜)프로필]프탈이미드(67.1 g, 252 mmol), 메탄올(504 mL) 및 히드라진 1수화물(18.3 mL, 378 mmol)을 섞어, 3시간 가열 환류하였다. 방냉 후 불용물을 여과 분별하여, 여과액을 감압 농축하였다. 잔류물에 클로로포름(1 L)과 4 N 수산화나트륨 수용액(500 mL)을 가하여, 분액한 후, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 농축한 후 감압 증류하면, 표적 화합물 20.5 g(60%)이 무색 유상물로서 얻어졌다.

<297> IR(neat) : 3362, 2933, 1603 cm^{-1}

<298> bp : 76.0-79.0°C/40 Pa

<299> 제조예 2와 같은 조작을 함으로써, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

<300> * 3-(4-파리딜)-2-프로페닐아민(중간체 2-2)

<301> IR(neat) : 3280, 3024, 1599 cm^{-1}

<302> * 2-(4-파리딜옥시)에틸아민(중간체 2-3)

<303> IR(KBr) : 3298, 3102, 1610, 1216, 1049 cm^{-1}

<304> mp : 108.0-111.5°C

<305> * 3-(4-퀴놀릴)-2-프로페닐아민(중간체 2-4)

<306> IR(neat) : 3270, 2944, 1585, 1568, 1508 cm^{-1}

<307> 제조예 3

<308> * 2-(1-아다만틸)-N-메틸에틸아민(중간체 3-1)

<309> 수소화리튬알루미늄(569 mg, 15.0 mmol)의 디에틸에테르(34.0 mL) 용액에, 빙냉하에서, 1-아다만탄아세트산N-메틸아미드(1.54 g, 7.45 mmol)의 테트라하이드로푸란(15.0 mL) 용액을 5분 동안 떨어뜨렸다. 6시간 가열 환류한 후, 다시 빙냉하에서 교반하고, 아세트산에틸을 가하여 과잉 수소화리튬알루미늄을 처리한 후, 반응 용액을 1 N 염산(50 mL)으로 2회 추출하였다. 추출액을 4 N 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 염기성으로 만들고, 디에틸에테르(80 mL)로 추출하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(60 mL)으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시

겼다. 용매를 감압 증류 제거하여, 표적 화합물 890 mg(66%)을 얻었다.

<310> IR(neat) : 2902, 2845, 1449 cm^{-1}

<311> 제조에 3과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

<312> 한편, 4 N 염화수소 아세트산에틸 용액에 의해, 상기 화합물을 염산염으로 전환시킬 수도 있었다.

* 2-(1-아다만틸)-N-에틸에틸아민 염산염(중간체 3-2)

<314> IR(KBr) : 2896, 2847, 2753, 2468, 1610 cm^{-1}

<315> mp : 230-245°C

* N-메틸-3-(4-피리딜)프로필아민(중간체 3-3)

<317> IR(neat) : 3292, 2934, 1602 cm^{-1}

* 1-아다만틸-N-프로필메틸아민 염산염(중간체 3-4)

<319> IR(KBr) : 2905, 1584, 1451 cm^{-1}

<320> mp : 340°C

* 2-(1-아다만틸)-N-메틸에틸아민 염산염(중간체 3-5)

<322> IR(KBr) : 3422, 2900, 2846, 2676, 2450, 1630 cm^{-1}

<323> mp : 200-220°C

* 3-(1-아다만틸)-N-프로필프로필아민 염산염(중간체 3-6)

<325> IR(KBr) : 2899, 2467, 1449 cm^{-1}

<326> mp : 159.5-162.0°C

* 1-아다만틸-N-펜틸메틸아민 염산염(중간체 3-7)

<328> IR(KBr) : 2916, 2603, 2509, 2418, 1477 cm^{-1}

<329> mp : 170-235°C

* N-[3-(1-아다만틸)프로필]펜틸아민 염산염(중간체 3-8)

<331> IR(KBr) : 2901, 2847, 1466, 1453 cm^{-1}

<332> mp : 199-224°C

* N-[2-(1-아다만틸)에틸]-4,4,4-트리플루오로부틸아민 염산염(중간체 3-9)

<334> IR(KBr) : 3422, 2908, 2852, 2770, 2518, 1452, 1255, 1148 cm^{-1}

<335> mp : 243-274°C

* N-[2-(1-아다만틸)에틸]-5,5,5-트리플루오로펜틸아민(중간체 3-10)

<337> IR(neat) : 2903, 2846, 1450, 1255, 1142 cm^{-1}

* N-[3-(1-아다만틸)프로필]부틸아민 염산염(중간체 3-11)

<339> IR(KBr) : 2904, 2847, 2756, 1453 cm^{-1}

<340> mp : 275.0-276.8°C

* 3-(1-아다만틸)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)프로필아민 염산염(중간체 3-12)

<342> IR(KBr) : 2902, 2850, 2739, 1274, 1258, 1176, 1139 cm^{-1}

<343> mp : 262.0-268.0°C

<344> * 4-(1-아다만틸)-N-에틸부틸아민 염산염(중간체 3-13)

<345> IR(KBr) : 2901, 2847, 2457, 1451 cm^{-1}

<346> mp : 224-230°C

* 4-(1-아다만틸)-N-프로필부틸아민 염산염(중간체 3-14)

<348> IR(KBr) : 2899, 2848, 2751, 2410, 1451 cm^{-1}

<349> mp : 234-249°C

* N-(1-아다만틸)-N'-프로필에틸렌디아민 이염산염(중간체 3-15)

<351> IR(KBr) : 2927, 2719, 2508, 2429, 1471 cm^{-1}

<352> mp : 288.5-289.5°C

제조예 4

* 3-[N-[2-(1-아다만틸)에틸]아미노]프로피온산t-부틸에스테르 염산염(중간체 4-1)

<355> 2-(1-아다만틸)에틸아민염산염(1.0 g, 4.6 mmol)을 에탄올(10 mL)에 용해시키고, 빙냉하에서 트리에틸아민(0.65 mL, 4.6 mmol) 및 아크릴산t-부틸에스테르(0.75 mL, 5.1 mmol)를 가한 후, 혼합물을 실온으로 복귀시켜 밤새 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축시켜, 잔류물에 1 N 수산화나트륨 수용액(30 mL)과 아세트산에틸(50 mL)을 가하여, 분액하였다. 아세트산에틸층을 물(50 mL), 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 얻어진 유상물(0.50 g, 1.6 mmol)을 디에틸에테르(20 mL)에 용해시키고, 빙냉하에서 4 N 염화수소 아세트산에틸 용액(1.0 mL, 4.0 mmol)을 가하면 고체가 석출되었다. 이것을 디에틸에테르로 여과 수취하자 표적 화합물 0.33 g(23%)를 얻을 수 있었다.

<356> IR(KBr) : 2902, 2846, 1733, 1166 cm^{-1}

<357> mp : 210°C

<358> 제조예 4와 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다. 또한, 표적 화합물은 염산염으로서 분리되지 않는 경우도 있었다.

* 3-[N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산메틸에스테르 염산염(중간체 4-2)

<360> IR(KBr) : 2924, 2853, 2792, 1736, 1455, 1439 cm^{-1}

<361> mp : 185.0-187.5°C

* 3-[N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산t-부틸에스테르(중간체 4-3)

<363> IR(neat) : 2977, 2922, 2850, 1728, 1449 cm^{-1}

* 3-[N-[3-(4-페리딜)프로필]아미노]프로피온산t-부틸에스테르 염산염(중간체 4-4)

<365> IR(neat) : 3322, 2977, 2933, 1724, 1602, 1367, 1153 cm^{-1}

<366> 제조예 5

* 5-(4-페리딜)발레르산(중간체 5-1)

<368> 브롬화(벤질옥시카르보닐메틸)트리페닐포스포늄(4.60 g, 9.36 mmol), β -(4-페리딜)아크로레인옥살산염(1.90 g, 8.51 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드(17 mL)를 가하여, 냉장하에 교반하였다. 탄산칼륨(4.70 g, 34.0 mmol)을 가하여, 반응 용액의 온도를 실온으로 가온하였다. 이것을 밤새 교반한 후 아세트산에틸(100 mL)로 희석하여, 물(100 mL) 2회, 포화 염수(50 mL)의 순으로 세정하였다. 황산나트륨으로 건조시킨 후 아세트산에틸을 감압 증류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하면, 5-(4-페리딜)발레르산-2,4-디엔벤질 에스테르 2.29 g(정량적)이 담황색 유상물로서 얻어졌다.

<369> 이어서, 5-(4-페리딜)발레르산-2,4-디엔벤질에스테르(2.25 g, 8.48 mmol)에 메탄올(42 mL), 아세트산(1.0 mL, 18 mmol)을 가하여, 질소 가스를 10분간 풍기시켰다. 촉매량의 탄소상 수산화팔라듐을 가하여, 수소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 세라이트 여과에 의해 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 감압 농축하였다. 고화(固化)된 잔류물에 아세트산에틸(50 mL)을 가하여, 실온에서 3시간 교반하였다. 결정을 여과 수취하자, 표적 화합물 1.00 g(66%)이 담황색 결정으로서 얻어졌다.

<370> IR(KBr) : 2943, 1719, 1636, 1605 cm^{-1}

<371> mp : 155.0-180.0°C

<372> 제조예 6

* 3-[N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산아미드 염산염(중간체 6-1)

<374> 냉장하에, 중간체 4-3의 3-[N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산t-부틸에스테르(2.0 g, 7.8 mmol)에 트리플루오로아세트산(6 mL)을 가하였다. 밤새 교반한 후, 감압 농축하였다. 잔류물에 4 N 염화수소 아세트산에틸 용액을 가하여, 감압 농축한 후, 생성된 결정을 디에틸에테르로 여과 수취하자, 3-[N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산염산염 1.5 g(96%)를 얻을 수 있었다.

<375> 이어서, 3-[N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산 염산염(1.0 g, 4.2 mmol)에 테트라하이드로푸란(8 mL)을 가하여, 실온에서 교반하였다. 탄산 디-t-부틸에스테르(1.1 g, 5.1 mmol) 및 트리에틸아민(1.3 mL, 9.3 mmol)을 가하여 밤새 교반한 후, 5% 시트르산 수용액(10 mL)을 가하였다. 클로로포름(60 mL)으로 추출한 후, 유기층을 포화 염수(20 mL)로 세정하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 3-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산 0.79 g(62%)이 무색 유상물로서 얻어졌다.

<376> 이어서, 3-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산(0.59 g, 2.0 mmol)에 무수 테트라하이드로푸란(7 mL)을 가하여, -78°C에서 교반하였다. N-메틸모르폴린(0.22 mL, 2.0 mmol), 이어서 클로로포름산이소부틸에스테르(0.38 mL, 2.9 mmol)의 테트라하이드로푸란(3 mL) 용액을 가하였다. 1시간 후 28% 암모니아 수용액(6.0 mL, 9.8 mmol)을 가하여, 1.5시간 교반하였다. 클로로포름(50 mL)을 가하고 반응 혼합물의 온도를 실온으로 가온하여, 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 mL), 포화 염수(20 mL) 순으로 세정하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축하여, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하면, 3-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산아미드 0.34 g(58%)이 무색 결정으로서 얻어졌다.

<377> 이어서, 3-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-(2-시클로헥실에틸)아미노]프로피온산아미드(0.37 g, 1.2 mmol)에 4 N 염화수소 1,4-디옥산 용액(3.1 mL)을 가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 감압 농축한 후, 생성된 고체에 디이소프로필에테르를 가하여 여과 수취하자, 표적 화합물 0.30 g(정량적)이 무색 결정으로서 얻어졌다.

<378> IR(KBr) : 3386, 3196, 2921, 2852, 2808, 1705, 1656, 1452 cm^{-1}

<379> mp : 165.0°C

<380> 제조예 7

* 디-5-헥세닐아민(중간체 7-1)

<382> 3-아미노프로파오니트릴(0.98 g, 14 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드(28 mL)를 가하여, 실온에서 교반하였다. 6-브로모-1-헥센(5.0 g, 31 mmol), 요오드화나트륨(11 g, 73 mmol), 탄산칼륨(5.8 g, 42 mmol)을 가하여, 밤새 교반하였다. 디에틸에테르(100 mL)로 희석하여, 물(100 mL, 2회), 포화 염수(50 mL)의 순으로 세정하였다. 황산나트륨으로 건조시킨 후, 유기층을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 3-(디-5-헥세닐)아미노프로파오니트릴 2.2 g(66%)이 무색 유상물로서 얻어졌다.

<383> 이어서, 3-(디-5-헥세닐)아미노프로파오니트릴(2.0 g, 8.6 mmol)에 에탄올(8.6 mL)과 수산화칼륨(0.85 g, 13 mmol)을 가하여 7.5시간 가열 환류시켰다. 방냉 후 물(150 mL), 클로로포름(150 mL)을 가하고 분배하여, 유기층을 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 농축 후 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 표적 화합물 0.32 g(21%)이 담황색 유상물로서 얻어졌다.

<384> IR(neat) : 3076, 2976, 2928, 2856, 1679, 1640 cm^{-1}

<385> 제조예 7과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

* 디-7-옥테닐아민(중간체 7-2)

<387> IR(neat) : 3075, 2976, 2926, 2854, 1640 cm^{-1}

<388> 제조예 8

* N-[2-(1-아다만틸옥시)에틸]프로필아민 염산염(중간체 8-1)

<390> 2-(프로필아미노)에탄올(2.4 g, 23 mmol), 1-브로모아다만탄(0.50 g, 2.3 mmol), 트리에틸아민(0.32 mL, 2.3 mmol)을 섞어, 외온 100°C에서 2시간, 130°C에서 5시간, 150°C에서 3시간 교반하였다. 방냉 후 아세트산에틸(50 mL)을 가하여, 물(50 mL) 2회, 포화 염수(30 mL)의 순으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리한 후, 4 N 염화수소아세트산에틸 용액(2 mL)을 가하고 감압 농축하여, 생성된 결정을 아세트산에틸로 여과 수취하자, 표적 화합물 0.16 g(25%)이 무색 결정으로서 얻어졌다.

<391> IR(KBr) : 3544, 2907, 2502, 1584 cm^{-1}

<392> mp : 232.0-232.7°C

<393> 제조예 9

* 2-프로필아미노아세트산 N-(1-아다만틸)아미드(중간체 9-1)

<395> 브로모아세트산(5.00 g, 36.0 mmol)에 에탄올(36 mL)을 가하여, 냉수하에서 교반하였다. 프로필아민(14.8 mL, 180 mmol)을 1분에 걸쳐 가한 후, 외온 80°C에서 2.5시간 교반하였다. 4 N 수산화나트륨 수용액(27 mL)을 가하여 감압 농축한 후, 물(27 mL)과 테트라히드로푸란(30 mL)을 가하여 실온에서 교반하였다. 탄산 디-t-부틸에스테르(9.43 g, 43.2 mmol)의 테트라히드로푸란(6 mL) 용액을 가하고, 15분 후 시트르산 1수화물을 가하여 약산성으로 만들었다. 아세트산에틸(150 mL)로 추출한 후, 물(100 mL), 포화 염수(50 mL)의 순으로 세정하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하자, 2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-프로필아미노]아세트산 5.06 g(65%)이 무색 고체로서 얻어졌다.

<396> 이어서, 2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-프로필아미노]아세트산(4.52 g, 20.8 mmol), 1-아다만탄아민(3.46 g, 22.9 mmol)에 염화메틸렌(208 mL)을 가하여, 실온에서 교반하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(7.25 mL, 41.6 mmol), 이어서 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄6불화인산염(8.71 g, 22.9 mmol)을 가하여, 밤새 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하면, 2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-N'-프로필아미노]아세트산 N-(1-아다만틸)아미드 7.88 g(정량적)이 무색 유상물로서 얻어졌다. 얻어진 유상물은 실온에서 고화하였다.

<397> 이어서, 2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-N'-프로필아미노]아세트산 N-(1-아다만틸)아미드(7.68 g, 21.9 mmol)에 4 N 염화수소아세트산에틸 용액(55 mL, 0.22 mol)을 가하여, 실온에서 1시간 교반하였다. 생성된 결정에 아세트산에틸로 여과 수취한 후 아세트산에틸로 세정하면, 표적 화합물 5.97 g(95%)이 무색 결정으로서 얻어졌다.

<398> IR(KBr) : 3272, 2906, 2848, 2589, 1676, 1562 cm^{-1}

<399> mp : 278.0-279.2°C

<400> 제조예 10

* N-(t-부톡시카르보닐)-2-(4-페리딜옥시)에틸아민(중간체 10-1)

<402> 빙냉하에서, 중간체 2-4(200 g, 1.45 mmol)의 테트라히드로푸란(5 mL) 용액에 디-t-부틸디카르보네이트(380 mg, 1.74 mmol)와 트리에틸아민(240 μl , 1.74 mmol)을 가하여, 실온으로 가온하여 25분 교반하였다. 반응액으로부터 감압하에 용매를 중류 제거한 후, 아세트산에틸(50 mL)과 포화 탄산수소나트륨 수용액(50 mL)으로 분배하였다. 수중을 또한 클로로포름(50 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 중류 제거하여 얻은 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 표적 화합물 70 mg(20.2%)을 얻을 수 있었다.

<403> IR(neat) : 3230, 2976, 1706, 1596 cm^{-1}

<404> 제조예 11

* (RS)-2-메틸-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 11-1)

<406> 질소 분위기하에서, 수소화나트륨(5.36 g, 134 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드(143 mL)를 가하여, 빙냉하에서 교반하였다. 메틸말론산디에틸에스테르(11.7 g, 67.1 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(40 mL) 용액을 5분 동안 떨어뜨리고, 10분 후 4-염화파코릴염산염(10.0 g, 61.0 mmol)을 조금씩 5분에 걸쳐 가하여 실온으로 가온하였다. 1시간 후 포화 탄산수소나트륨 수용액(500 mL)을 가하여, 디에틸에테르(400 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(100 mL), 포화 염수(50 mL)로 세정하여, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축하자, 2-메틸-2-(4-페리딜메틸)말론산디에틸에스테르 17.2 g(정량적, 수소화나트륨 오일을 포함함)가 다색(茶色) 유상물로서 얻어졌다.

<407> 이어서, 2-메틸-2-(4-페리딜메틸)말론산디에틸에스테르(17.2 g, 64.6 mmol)에 6 N 염산(96.8 mL, 581 mmol)을 가하여 밤새 가열 환류하였다. 방냉 후 헥산(100 mL)으로 세정함으로써 2-메틸-2-(4-페리딜메틸)말론산디에틸에스테르에 포함되어 있던 수소화나트륨 오일을 제거하여 감압 농축하였다. 생성된 결정을 아세트산에틸로 여과 수취하자, 2-메틸-3-(4-페리딜)프로파온산 10.7 g(82%)이 얇은 핑크색 결정으로서 얻어졌다.

<408> 이어서, 2-메틸-3-(4-페리딜)프로파온산(1.69 g, 10.2 mmol)에 클로로포름(8 mL), 염화티오닐(2.2 mL, 30.6 mmol), N,N-디메틸포름아미드(1방울)을 가하여, 교반하면서 1시간 가열 환류시켰다. 감압 농축 후 클로로포름(8 mL)을 가하여, 빙냉하에서 교반하고 있는 28% 암모니아 수용액에 천천히 가하였다. 10분 후 실온으로 가온하여, 밤새 교반하였다. 감압 농축 후 아세트산에틸(100 mL)을 가하여, 생성된 불용물을 여과 제거하였다. 여과액을 감압 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여, 생성된 결정을 디에틸에테르로 여과 수취하자, 2-메틸-3-(4-페리딜)프로파온산아미드 0.72 g(43%)이 담황색 결정으로서 얻어졌다.

<409> 이어서, 질소 분위기하에서, 수소화리튬알루미늄(0.45 g, 12 mmol)에 무수 디에틸에테르(20 mL)를 가하여 빙냉하에 교반하였다. 2-메틸-3-(4-페리딜)프로파온산아미드(0.68 g, 4.1 mmol)의 무수 염화메틸렌(20 mL) 용액을 5분 동안 떨어뜨리고, 실온으로 가온하여 밤새 교반하였다. 다시 얼음으로 냉각시켜서 아세트산에틸(5 mL)을 천천히 가하고, 이어서 1 N 수산화나트륨 수용액을 처음에는 천천히 가하여, 전량 100 mL를 가하였다. 클로로포름(100 mL)으로 추출한 후, 유기층을 황산나트륨으로 건조하여 감압 농축하자, 표적 화합물 0.56 g(90%)이 담황색 유상물로서 얻어졌다.

<410> IR(neat) : 3293, 2957, 2925, 1602 cm^{-1}

<411> 제조예 11과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다. 또, 광학 활성인 산을 이용하여 광학 분할함으로써, 광학 활성체를 얻을 수 있었다.

* 2-(4-페리딜메틸)부틸아민(중간체 11-2)

<413> IR(neat) : 3296, 3025, 2960, 2874, 1602 cm^{-1}

* 2-벤질-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 11-3)

<415> IR(neat) : 3296, 3062, 3025, 1602 cm^{-1}

<416> * 2,2-비스(4-페리딜메틸)에틸아민(중간체 11-4)

<417> IR(neat) : 3290, 3026, 2924, 1602, 1557 cm^{-1}

<418> * (-)-2-메틸-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 11-5)

<419> IR(neat) : 3362, 3301, 2958, 1603 cm^{-1}

<420> $[\alpha]_D^{20} : -10.6^\circ$ (MeOH, C1.0)

<421> * (+)-2-메틸-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 11-6)

<422> IR(neat) : 3362, 3294, 2958, 1603 cm^{-1}

<423> $[\alpha]_D^{20} : +9.9^\circ$ (MeOH, C1.0)

<424> 제조예 12

<425> * 3-(4-퀴놀릴)프로필아민(중간체 12-1)

<426> 실온 질소 분위기하에서, 제조예 2에서 얻어진 3-(4-퀴놀릴)-2-프로페닐아민(중간체 2-4)(188 mg, 1.02 mmol)의 메탄올(3 mL) 용액에 촉매량의 10% 탄소상 팔라듐을 가하여, 수소 분위기하에서 밤새 교반하였다. 반응액을 세라이트로 여과한 후, 감압하에서 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔류물을 아세트산에틸(30 mL)과 포화 염화암모늄 수용액(30 mL)으로 분배하였다. 수중에 4 N 수산화나트륨 수용액(30 mL)을 가하고, 클로로포름(100 mL)으로 추출하여, 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에서 용매를 증류 제거함으로써, 표적 화합물 145 mg(76.3%)를 얻을 수 있었다.

<427> IR(neat) : 3350, 2938, 1591, 1510 cm^{-1}

<428> 제조예 13

<429> * 3-(4-페리딜)부틸아민(중간체 13-1)

<430> 4-아세틸페리딘(2.00 g, 16.5 mmol), 브롬화(벤질옥시카르보닐)트리페닐포스포늄(8.94 g, 18.2 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드(33 mL)를 가하여, 빙냉하에 교반하였다. 탄산칼륨(9.12 g, 66.0 mmol)을 가하여 외온 70°C로 가온하여, 밤새 교반하였다. 디에틸에테르(100 mL)로 회석한 후, 물(100 mL, 2회), 포화 염수(50 mL)의 순으로 세정하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 3-(4-페리딜)-2-부텐산벤질에스테르 1.77 g(42% : E체와 Z체의 혼합물)이 담황색 유상물로서 얻어졌다.

<431> 이어서 3-(4-페리딜)-2-부텐산벤질에스테르(1.75 g, 6.20 mmol)에 메탄올(31 mL), 아세트산(0.71 mL, 12.4 mmol)을 가하여, 실온에서 10분간 질소 가스를 통기시켰다. 촉매량의 10% 탄소상 팔라듐을 가하여, 수소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 불용물을 여과 제거한 후, 여과액을 감압 농축하였다. 생성된 결정을 아세톤으로 여과 수취하면, 3-(4-페리딜)부티르산 0.61 g(60%)이 담황색 결정으로서 얻어졌다.

<432> 이어서, 3-(4-페리딜)부티르산(0.60 g, 3.6 mmol)에 클로로포름(5 mL), 염화티오닐(0.80 mL, 11 mmol), N,N-디메틸포름아미드(1방울)을 가하여, 교반하면서 1시간 가열 환류시켰다. 감압 농축한 후 클로로포름(5 mL)을 가하여, 빙냉하에 교반하고 있는 포화 암모니아/테트라하이드로푸란(5 mL) 용액에 천천히 가하였다. 2.5시간 후 불용물을 여과 제거하고, 여과액을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 3-(4-페리딜)부티르산아미드와 그 산화올레핀체의 혼합물 0.34 g이 담황색 결정으로서 얻어졌다.

<433> 이어서, 질소 분위기하에서, 수소화리튬알루미늄(0.16 g, 4.2 mmol)에 무수 에테르(8 mL)를 가하여, 빙냉하에서 교반하였다. 3-(4-페리딜)부티르산아미드(0.22 g, 1.4 mmol)의 무수 염화메틸렌(8 mL) 용액을 2분 동안 떨어뜨린 후 실온으로 가온하여, 밤새 교반하였다. 아세트산에틸(1 mL), 1 N 수산화나트륨 수용액(20 mL)을 가한 후 클로로포름(50 mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 잔류물을 실

리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 표적 화합물 0.15 g(75%)이 담황색 유상물로서 얻어졌다.

<434> IR(neat) : 3350, 2963, 2873, 1601 cm^{-1}

제조예 14

<436> * N-(4-페리딜)에틸렌디아민(중간체 14-1)

<437> 질소 분위기하, 4-브로모페리딘염산염(3.00 g, 15.5 mmol)에 에틸렌디아민(10.4 mL, 155 mmol)을 가하여 1.5시간 가열 환류시켰다. 실온으로 하고, 탄산칼륨(8.57 g, 62.0 mmol)을 가하여 10분간 교반한 후 고체를 여과 분별하여, 고체를 톨루엔, 2-프로판올로 세정하였다. 여과액을 감압 농축한 후, 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제한 후, 생성된 고체를 디이소프로필에테르로 여과 수취하자, 표적 화합물 1.63 g(77%)이 담황색 고체로서 얻어졌다.

<438> IR(KBr) : 3320, 3240, 3028, 2930, 1615 cm^{-1}

<439> mp : 114.0-116.5°C

제조예 15

<441> * 4-(3-아미노부틸)페리딘(중간체 15-1)

<442> 질소 분위기하에서, 수소화나트륨(2.81 g, 70.3 mmol)에 무수 N,N-디메틸포름아미드(41 mL)를 가하여, 빙수로 냉각시키면서 교반하였다. 아세트아세트산t-부틸에스테르(6.33 g, 40.0 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(20 mL) 용액을 10분 동안 떨어뜨리고, 또한 10분 후 질소 기류하에 4-(클로로메틸)페리딘염산염(5.00 g, 30.5 mmol)을 조금씩 3분 동안 가한 다음 실온으로 가온하였다. 2시간 후 포화 탄산수소나트륨 수용액(150 mL)을 가하고, 아세트산에틸(100 mL)로 추출하였다. 유기층을 물(100 mL), 포화 염수(50 mL)로 세정한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 2-아세틸-3-(4-페리딜)프로피온산에틸에스테르 1.34 g(18%)이 담황색 유상물로서 얻어졌다.

<443> 이어서, 2-아세틸-3-(4-페리딜)프로피온산에틸에스테르(1.20 g, 4.81 mmol)에 6 N 염산(8 mL)을 가하여, 1.5시간 가열 환류하였다. 감압 농축 후 2-프로판올(10 mL)을 가하여, 다시 감압 농축하였다. 생성된 고체에 아세트산에틸을 가하여 여과 수취하자, 4-(4-페리딜)-2-부타논 0.79 g(89%)이 담황색 고체로서 얻어졌다.

<444> 이어서, 4-(4-페리딜)-2-부타논(736 mg, 3. 96 mmol)에 물(12 mL), 테트라하이드로푸란(1.2 mL)을 가하여, 실온에서 교반하였다. 탄산나트륨(483 mg, 4.56 mmol)과 히드록실아민염산염(358 mg, 5.15 mmol)을 가하여, 1.5시간 교반한 후 아세트산에틸(50 mL)을 가하여 회석하였다. 탄산수소나트륨을 가하여 분액한 후 포화 염수(10 mL)로 세정하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압 농축하였다. 생성된 결정에 시클로헥산을 가하여 여과 수취하자, 4-(4-페리딜)-2-부타논옥심 584 mg(90%)이 담황색 결정으로서 얻어졌다.

<445> 이어서, 질소 분위기하에서, 수소화리튬알루미늄(257 mg, 6.77 mmol)에 무수에테르(19 mL)를 가하여, 빙냉하에 교반하였다. 4-(4-페리딜)-2-부타논옥심(556 mg, 3.38 mmol)의 에테르(15 mL) 용액을 7분 동안 떨어뜨리고 실온으로 가온하여 밤새 교반하였다. 또한 2일간 가열 환류한 후 빙냉하에 교반하였다. 아세트산에틸을 천천히 가한 후 1 N 수산화나트륨 수용액(처음에는 천천히, 전체 20 mL)을 가하였다. 클로로포름(80 mL)을 가하여 불용물을 세라이트로 여과 제거하고, 분액 후 클로로포름을 감압 농축하였다. 잔류물과 수층을 합하고, 여기에 테트라하이드로푸란(20 mL)을 가하여, 실온에서 교반하였다. 탄산디-t-부틸에스테르(1.48 g, 6.78 mmol)를 가하여 하룻반 교반하였다. 클로로포름(50 mL)을 가하여 추출한 후 무수 황산마그네슘으로 건조하여 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하였다. 잔류물에 4 N 염화수소아세트산에틸 용액(3 mL)과 에탄올(1 mL)을 가하여 실온에서 교반하였다. 3시간 후 감압 농축하여, 잔류물에 클로로포름(5 mL), 메탄올(5 mL), 트리에틸아민(1 mL)을 가하고 감압 농축한 후, 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 표적 화합물 161 mg(32%)이 다색 유상물로서 얻어졌다.

<446> IR(neat) : 3354, 3280, 2958, 2925, 2866, 1602 cm^{-1}

<447> 제조예 15와 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

<448> * 1,2-디메틸-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 15-2)

<449> IR(neat) : 3360, 3287, 2963, 2930, 2876, 1602 cm^{-1}

<450> * 1-에틸-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 15-3)

<451> IR(neat) : 3357, 2963, 2934, 2875, 1605 cm^{-1}

<452> 제조예 16

<453> * 2,2-디메틸-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 16-1)

<454> 질소 분위기하, 디이소프로필아민(10.0 mL , 71.5 mmol)의 테트라히드로푸란(150 mL) 용액을 -78°C 로 냉각시키고, 부틸리튬의 헥산 용액(1.6 N)을 10분에 걸쳐 떨어뜨렸다. 냉수로 20분간 냉각시킨 후, 재차 -78°C 로 냉각시켜, 이소부티로니트릴(3.03 mL , 33.3 mmol)을 5분에 걸쳐 떨어뜨렸다. 또, 4-페리딘카르복시알데히드(3.18 mL , 33.3 mmol)를 5분에 걸쳐 떨어뜨려, 1시간 20분 교반하였다. 물(100 mL)을 가하고, 연속 추출 장치를 사용하여 반응 혼합물을 아세트산에틸(200 mL)로 3일간 추출하였다. 얻어진 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압하에 농축하여, 생성된 고체를 디에틸에테르로 여과 수취하자, 3-히드록시-2,2-디메틸-3-(4-페리딜)프로피오니트릴 4.20 g(71.6%)이 무색 고체로서 얻어졌다.

<455> 실온에서, 3-히드록시-2,2-디메틸-3-(4-페리딜)프로피오니트릴(1.00 g, 5.67 mmol)의 디클로로메탄(20 mL) 용액에 트리에틸아민(1.57 mL , 11.3 mmol)을 가하였다. 또한, 염화 p-톨루엔설포닐(1.30 g, 6.80 mmol)을 가하여, 50°C에서 3일간 가열 교반하였다. 방냉 후, 반응 혼합물을 감압 농축하여, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 2,2-디메틸-3-(4-페리딜)-3-(p-톨릴설포닐옥시)프로피오니트릴 699 mg(37.4%)이 담황색 고체로서 얻어졌다.

<456> 질소 분위기하에서 냉수로 냉각하면서 수소화리튬알루미늄(345 mg, 9.10 mmol)에 무수 디에틸에테르(10 mL)를 떨어뜨렸다. 이어서 2,2-디메틸-3-(4-페리딜)-3-(p-톨릴설포닐옥시)프로피오니트릴(600 mg, 1.82 mmol)의 테트라히드로푸란(10 mL) 용액을 떨어뜨렸다. 실온에서 밤새 교반하고, 냉수 냉각하에 반응 혼합물을 세게 교반하면서, 물(324 μL), 15% 수산화나트륨 수용액(324 μL), 물(972 μL)을 순차로 가하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후 감압 농축하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 표적 화합물(83.0 mg, 0.505 mmol , 28%)이 담황색 유상물로서 얻어졌다.

<457> IR(neat) : 3290, 3074, 2960, 1652, 1602, 1417 cm^{-1}

<458> 제조예 17

<459> * (RS)-2-메틸-3-(4-페리딜)프로판올(중간체 17-1)

<460> 제조예 11의 합성 과정에서 얻어진 2-메틸-3-(4-페리딜)프로파온산(136 g, 0.676 mol)을 테트라히드로푸란(1500 mL)에 용해하여, 냉수 냉각하에, 수소화붕소나트륨(56.2 g, 1.49 mol)을 가하였다. 30분 후, 요오드(85.8 g, 0.338 mol), 테트라히드로푸란(500 mL)의 혼합액을 냉수 냉각하에 떨어뜨려, 실온으로 가온하였다. 2시간 후 냉수 냉각으로 하여, 포화 탄산수소나트륨 수용액(100 mL)을 떨어뜨렸다. 포화 염화나트륨 수용액(900 mL), 물(400 mL)을 가하고, 이를 클로로포름(1 $\text{L} \times 2$)으로 추출하였다. 유기층을 0.01% 티오황산나트륨 수용액(1 L), 포화 염화나트륨 수용액(500 mL)의 순으로 세정한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조하여 감압 농축하자, 표적 화합물 127.1 g(정량적)이 황색 유상물로서 얻어졌다.

<461> IR(neat) : 3292, 2928, 1606, 1558, 1419 cm^{-1}

<462> 제조예 18

<463> * 3-(t-부틸디페닐실릴옥시)-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 18-1)

<464> -80°C 에서, 부틸리튬/헥산 용액(10.5 mL , 16.8 mmol)의 무수 테트라히드로푸란(20 mL) 용액에 디이소프로필아민(1.98 g, 19.6 mmol)을 5분에 걸쳐 떨어뜨리고, 0°C로 온도를 올려 30분간 교반하였다. 다시 -80°C 로 냉각시킨 후에, 아세토니트릴(573 mg, 14.0 mmol)을 7분에 걸쳐 떨어뜨리고, 또한 20분 후, 4-페리딘카르복시알데히드(758 mg, 7.08 mmol)를 10분에 걸쳐 떨어뜨렸다. 50분 후, 포화 염화암모늄 수용액(20 mL)을 가하여 실온으로 복귀시켰다. 반응액을 4일간 연속 추출(아세트산에틸, 물)하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 3-히드록시-3-(4-페리딜)

프로피오니트릴(666 mg, 무색 결정, 63.5%)을 얻을 수 있었다.

<465> 이어서, 얻어진 3-히드록시-3-(4-페리딜)프로피오니트릴(1.00 g, 6.75 mmol)에 이미다졸(4.60 g, 67.5 mmol), N,N-디메틸포름아미드(30 mL)를 가하여, 실온에서 교반하였다. t-부틸디페닐클로로실란(2.23 g, 8.10 mmol)을 가하여 밤새 교반한 후, 외온 50°C에서 3시간 더 교반하였다. 아세트산에틸(50 mL), 에테르(50 mL)를 가하고, 물(20 mL) 3회, 포화 염수(30 mL)의 순으로 세정한 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 3-(t-부틸디페닐실록시)-3-(4-페리딜)프로피오니트릴 2.58 g(98.9%)이 무색 유상물로서 얻어졌다.

<466> 질소 분위기하에서, 수소화리튬알루미늄(299 mg, 7.87 mmol)을 무수 디에틸에테르(10 mL)에 혼탁시키고, 빙냉하에 교반하면서, 얻어진 3-(t-부틸디페닐실록시)-3-(4-페리딜)프로피오니트릴(1.00 g, 2.59 mmol)의 무수 디에틸에테르(15 mL) 용액을 8분에 걸쳐 떨어뜨린 후, 실온으로 가온하여 75분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 얼음으로 냉각시켜 아세트산에틸(15 mL)을 가하고 나서, 물(0.28 mL), 15% 수산화나트륨 수용액(0.28 mL), 물(0.85 mL)을 순서대로 가한 후, 실온으로 되돌려 10분간 교반하였다. 반응액에 무수 황산마그네슘을 가하여 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 표적 화합물(180.0 mg, 황색 유상물 17.8%)을 얻을 수 있었다.

<467> IR(neat) : 3286, 3071, 2932, 2858, 1601, 1428 cm^{-1}

<468> 제조예 18과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

* 3-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-(4-페리딜)프로필아민(중간체 18-2)

<470> 제조예 19

* N-[2-(1-아다만틸)에틸]-2-부티닐아민(중간체 19-1)

<472> 2-부틴-1-올(3.0 mL, 40 mmol)에 디메틸설폭시드(60 mL)와 트리에틸아민(8.4 mL, 60 mmol)을 가하여, 빙수 냉각하에 교반하였다. 삼산화황페리딘 착체(4.2 g, 26 mmol)를 가하고 15분 후, 다시 삼산화황페리딘 착체(5.1 g, 32 mmol)를 가하여 1.5시간 교반하였다. 반응 용액에 물(40 mL)을 가하여, 염화메틸렌(40 mL)으로 2회 추출하고, 1 N 염산(30 mL) 2회, 물(40 mL) 2회의 순으로 세정한 후, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하자, 2-부티날 1.0 g(37%)이 갈색 유상물로서 얻어졌다.

<473> 이어서, 2-(1-아다만틸)에틸아민염산염(2.0 g, 9.3 mmol)을 클로로포름(30 mL)과 1 N 수산화나트륨 수용액(40 mL)으로 분배하여, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조, 감압 농축함으로써 얻어진 2-(1-아다만틸)에틸아민에 메탄올(15 mL), 트리에틸아민(2.6 mL, 19 mmol)을 가하여, 실온에서 교반하였다. 다음에 전반응에서 얻어진 2-부티날(0.80 g, 12 mmol)의 메탄올(10 mL) 용액을 가하고, 3시간 후 빙수 냉각하에서 수소화붕소나트륨(1.9 g, 50 mmol)을 가하였다. 1시간 후 물(40 mL)을 가하고, 클로로포름(60 mL)으로 추출한 후 포화 염수(40 mL)로 세정하여, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 표적 화합물 0.48 g(22%)이 갈색 유상물로서 얻어졌다.

<474> IR(neat) : 3302, 2902, 2846, 2279, 2244 cm^{-1}

<475> [B] 본 화합물의 제조

<476> 실시예 1

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-1)

<478> 중간체 2-1의 4-(3-아미노프로필)페리딘(285 mg, 2.09 mmol)의 테트라히드로푸란(10 mL) 용액에 1,1'-카르보닐 디이미다졸(427 mg, 2.63 mmol)을 가하여, 실온에서 20분간 교반하였다. 중간체 1-1의 2-(1-아다만틸)-N-펜틸에틸아민염산염(571 mg, 2.00 mmol)을 가하여, 1시간 가열 환류하였다. 이 반응 혼합물을 아세트산에틸(50 mL)로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액(50 mL), 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 세정한 후, 황산마그네슘을 가하여 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하여, 석출한 고체를 디이소프로필에테르로 세정한 후 여과 수취하자, 표적 화합물 606 mg(73%)을 얻을 수 있었다.

<479> IR(KBr) : 2900, 2845, 1618, 1534 cm^{-1}

<480> mp : 124.0-124.7°C

<481> 실시예 1과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-파리딜)-2-프로페닐]우레아(화합물 1-2)

<483> IR(neat) : 3339, 2902, 2846, 1626, 1530 cm^{-1}

<484> * N-[3-(4-파리딜)프로필]-1-파페리딘카르복스아미드(화합물 1-3)

<485> IR(neat) : 3339, 2934, 2854, 1621, 1538 cm^{-1}

<486> * N-[3-(4-파리딜)프로필]-1,2,3,6-테트라하이드로파리딘-1-카르복스아미드(화합물 1-4)

<487> IR(neat) : 3337, 2922, 2858, 1624, 1537, 1414 cm^{-1}

<488> * N-[3-(4-파리딜)프로필]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카르복스아미드(화합물 1-5)

<489> IR(KBr) : 3342, 2925, 1614, 1543, 1489 cm^{-1}

<490> mp : 76.0-79.0°C

<491> * N-[3-(4-파리딜)프로필]-4-모르폴린카르복스아미드(화합물 1-6)

<492> IR(KBr) : 3347, 2968, 1626, 1546, 1115 cm^{-1}

<493> mp : 94.0-98.0°C

<494> * N-[3-(4-파리딜)프로필]-1-호모파페리진카르복스아미드(화합물 1-7)

<495> IR(neat) : 3343, 2927, 1625, 1537 cm^{-1}

<496> * 1,1-디알릴-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-8)

<497> IR(neat) : 3350, 2928, 1628, 1603, 1535 cm^{-1}

<498> * N-[3-(4-파리딜)프로필]-2-데카하이드로이소퀴놀린카르복스아미드(화합물 1-9)

<499> IR(neat) : 3343, 2855, 2622, 1621, 1539 cm^{-1}

<500> * 1,1-디부틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-10)

<501> IR(neat) : 3347, 2957, 2872, 1626, 1537 cm^{-1}

<502> * 1,1-디헥실-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-11)

<503> IR(neat) : 3348, 2928, 2857, 1626, 1532 cm^{-1}

<504> * 1,1-디이소펜틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-12)

<505> IR(neat) : 3344, 2955, 2869, 1626, 1533 cm^{-1}

<506> * 1,1-디데실-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-13)

<507> IR(neat) : 3346, 2925, 2854, 1626, 1537 cm^{-1}

<508> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-벤질옥시카르보닐-N-메틸아미노)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-14)

- <509> IR(neat) : 3360, 2902, 2846, 1772, 1699, 1634, 1532 cm^{-1}
- <510> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(디메틸아미노)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-15)
- <511> IR(KBr) : 3322, 2900, 2845, 1621, 1526 cm^{-1}
- <512> mp : 104.0-106.5°C
- <513> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-프로필-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-16)
- <514> IR(KBr) : 3331, 2901, 2846, 1622, 1602, 1534 cm^{-1}
- <515> mp : 99.0-103.0°C
- <516> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-프로파닐)-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-17)
- <517> IR(KBr) : 3322, 3204, 2899, 2845, 2112, 1626, 1605, 1543, 1444 cm^{-1}
- <518> mp : 152.0-154.0°C
- <519> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-메톡시에틸)-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-18)
- <520> IR(KBr) : 3321, 2900, 2846, 1625, 1602, 1534, 1451 cm^{-1}
- <521> mp : 101.5-104.5°C
- <522> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-시클로프로필-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-19)
- <523> IR(KBr) : 3365, 2900, 1633 cm^{-1}
- <524> mp : 108.0-115.5°C
- <525> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-시아노메틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-20)
- <526> IR(neat) : 3350, 2903, 2247, 1644 cm^{-1}
- <527> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-시클로펜틸메틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-21)
- <528> IR(KBr) : 3328, 2906, 2845, 1615, 1450 cm^{-1}
- <529> mp : 155.0-158.0°C
- <530> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-시클로프로필메틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-22)
- <531> IR(KBr) : 3328, 2900, 2845, 1618, 1534 cm^{-1}
- <532> mp : 123.0-125.0°C
- <533> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-알릴-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-23)
- <534> IR(KBr) : 3329, 2900, 1625, 1538 cm^{-1}
- <535> mp : 99.0-102.0°C
- <536> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)우레아(화합물 1-24)
- <537> IR(KBr) : 3310, 2900, 2847, 1622, 1543 cm^{-1}
- <538> mp : 107.5-109.0°C

- <539> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-부테닐)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-25)
- <540> IR(KBr) : 3328, 2900, 1619 cm^{-1}
- <541> mp : 89.5-93.5°C
- <542> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-26)
- <543> IR(neat) : 3350, 2903, 2846, 1694, 1633, 1537 cm^{-1}
- <544> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]-1-(2-티에닐)메틸우레아(화합물 1-27)
- <545> IR(KBr) : 3328, 2900, 2845, 1626, 1544 cm^{-1}
- <546> mp : 142.5-144.5°C
- <547> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-벤질옥시-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-28)
- <548> IR(neat) : 3444, 3350, 2902, 2846, 1666, 1517 cm^{-1}
- <549> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-헥실-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-29)
- <550> IR(KBr) : 3354, 2901, 2845, 1619, 1538 cm^{-1}
- <551> mp : 119.5-121.5°C
- <552> * 1-(1-아다만틸)메틸-1-프로필-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-30)
- <553> IR(neat) : 3350, 2902, 1626 cm^{-1}
- <554> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(3-메틸-2-부테닐)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-31)
- <555> IR(KBr) : 3358, 2900, 2845, 1622, 1526 cm^{-1}
- <556> mp : 93.0-96.0°C
- <557> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-페닐-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-32)
- <558> IR(KBr) : 3340, 2924, 2846, 1626, 1602, 1534 cm^{-1}
- <559> mp : 75.0-76.0°C
- <560> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-페닐-2-프로페닐)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-33)
- <561> IR(KBr) : 3336, 2905, 2846, 1624, 1544 cm^{-1}
- <562> mp : 108.0-109.0°C
- <563> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-신나밀-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-34)
- <564> IR(KBr) : 3374, 2899, 2844, 1619, 1534 cm^{-1}
- <565> mp : 130.0-134.5°C
- <566> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-프로필-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-35)
- <567> IR(neat) : 3349, 2901, 1626, 1536 cm^{-1}

- <568> * 1-(1-아다만틸)메틸-1-펜틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-36)
- <569> IR(neat) : 3349, 2903, 1625, 1531 cm^{-1}
- <570> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-메틸티아졸-4-일)메틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-37)
- <571> IR(neat) : 3337, 2901, 1632, 1536 cm^{-1}
- <572> * 1,1-디펜틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-38)
- <573> IR(neat) : 3347, 2929, 2859, 1626, 1537 cm^{-1}
- <574> * 1-펜틸-1-(2-피페리디노에틸)-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-39)
- <575> IR(neat) : 3350, 2933, 2856, 1640, 1533 cm^{-1}
- <576> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-메틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-40)
- <577> IR(KBr) : 3334, 2901, 2846, 1626, 1604, 1534 cm^{-1}
- <578> mp : 99.0-109.0°C
- <579> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-에틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-41)
- <580> IR(KBr) : 3324, 2901, 2845, 1622, 1540 cm^{-1}
- <581> mp : 106.0-115.0°C
- <582> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-푸르푸릴-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-42)
- <583> IR(KBr) : 3331, 2900, 2846, 1618, 1538 cm^{-1}
- <584> mp : 128.0-130.0°C
- <585> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-벤질-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-43)
- <586> IR(KBr) : 3335, 2901, 2847, 1619, 1538 cm^{-1}
- <587> mp : 130.5-135.0°C
- <588> * 1-(2-시클로헥실에틸)-1-펜틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-44)
- <589> IR(neat) : 3345, 2923, 1625, 1603, 1531 cm^{-1}
- <590> * 1-펜틸-1-펜에틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-45)
- <591> IR(neat) : 3345, 3063, 2929, 1625, 1533 cm^{-1}
- <592> * 1-부틸-1-(2-시클로헥실에틸)-3-(4-피리딜)메틸우레아(화합물 1-46)
- <593> IR(neat) : 3342, 2922, 2851, 1629, 1602, 1563, 1530, 1448 cm^{-1}
- <594> * 1-(2-시클로헥실에틸)-1,3-비스[(4-피리딜)메틸]우레아(화합물 1-47)
- <595> IR(neat) : 3337, 3029, 2922, 2850, 1633, 1602, 1534, 1445 cm^{-1}
- <596> * 1-(2-시클로헥실에틸)-3-(4-피리딜)메틸-1-(2-티에닐)메틸우레아(화합물 1-48)

<597> IR(neat) : 3342, 2921, 2850, 1631, 1602, 1562, 1536, 1415, 1267, 1227 cm^{-1}

* 1-[2-(t-부톡시카르보닐)에틸]-1-(2-시클로헥실에틸)-3-(4-파리딜)메틸우레아(화합물 1-49)

<599> IR(neat) : 3347, 2977, 2923, 2851, 1727, 1633, 1602, 1563, 1531, 1449 cm^{-1}

* 1-(2-시클로헥실에틸)-1-[2-(메톡시카르보닐)에틸]-3-(4-파리딜)메틸우레아(화합물 1-50)

<601> IR(neat) : 3348, 2923, 2850, 1737, 1633, 1603, 1563, 1532, 1437 cm^{-1}

* 1-(2-카르바모일에틸)-1-(2-시클로헥실에틸)-3-(4-파리딜)메틸우레아(화합물 1-51)

<603> IR(neat) : 3324, 2922, 2850, 1673, 1632, 1606, 1563, 1530, 1448 cm^{-1}

* 1-(2-시클로헥실에틸)-1-펜틸-3-(4-파리딜)메틸우레아(화합물 1-52)

<605> IR(KBr) : 3313, 2925, 1627, 1602, 1527, 1410 cm^{-1}

<606> mp : 64.7-65.8°C

<607> * 1-(2-시클로헥실에틸)-1-(2-디메틸아미노에틸)-3-(4-파리딜)메틸우레아(화합물 1-53)

<608> IR(KBr) : 3346, 2922, 2850, 2778, 1635, 1562, 1533, 1448 cm^{-1}

* 1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-1-(2-시클로헥실에틸)-3-(4-파리딜)메틸우레아(화합물 1-54)

<610> IR(neat) : 3338, 2976, 2924, 2851, 1694, 1633, 1602, 1563, 1531, 1484, 1450 cm^{-1}

* 1-펜틸-1-[2-(2-파리딜)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-55)

<612> IR(neat) : 3350, 2929, 2859, 1633, 1602, 1537 cm^{-1}

* 1,1-비스[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-56)

<614> IR(neat) : 3358, 2901, 2845, 1625, 1530 cm^{-1}

<615> mp : 80°C

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-부틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-57)

<617> IR(KBr) : 3315, 2901, 1618, 1534 cm^{-1}

<618> mp : 109.5-118.0°C

* 1,1-비스(2-히드록시프로필)-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아 염산염(화합물 1-58)

<620> IR(neat) : 3350, 1688, 1638, 1538 cm^{-1}

* 1-[비스(t-부톡시카르보닐아미노메틸]메틸-1-이소펜틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-59)

<622> IR(neat) : 3326, 2960, 1698, 1631, 1525 cm^{-1}

* 1-시클로헥실(페닐)메틸-1-(3-페닐프로필)-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-60)

<624> IR(KBr) : 3352, 2931, 1619, 1522 cm^{-1}

<625> mp : 107.0-112.0°C

- <626> * 1,1-디시클로헥실-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-61)
- <627> IR(KBr) : 3304, 2930, 2848, 1638, 1602, 1533 cm^{-1}
- <628> mp : 143.0-145.5°C
- <629> * 1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-1-펜에틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-62)
- <630> IR(neat) : 3350, 1694, 1633, 1532, 1166 cm^{-1}
- <631> * 1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-63)
- <632> IR(neat) : 3350, 1694, 1632, 1537, 1167 cm^{-1}
- <633> * 1-[2-(N-벤질옥시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-1-펜에틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-64)
- <634> IR(neat) : 3350, 1698, 1632, 1531 cm^{-1}
- <635> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-펜틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-65)
- <636> IR(KBr) : 3333, 2901, 2844, 1623, 1602, 1543 cm^{-1}
- <637> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-펜틸-1-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-66)
- <638> IR(KBr) : 3370, 3322, 2903, 2846, 1618, 1534 cm^{-1}
- <639> mp : 47.0-50.0°C
- <640> * 3-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(t-부톡시카르보닐)에틸]-1-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-67)
- <641> IR(neat) : 3348, 2902, 2846, 1726, 1627, 1538, 1367, 1152 cm^{-1}
- <642> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-이소프로필-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-68)
- <643> IR(KBr) : 3330, 2903, 2845, 1614, 1533 cm^{-1}
- <644> mp : 132.0-134.0°C
- <645> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(t-부톡시카르보닐)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-69)
- <646> IR(KBr) : 3356, 2903, 1720, 1622, 1538, 1156 cm^{-1}
- <647> mp : 124.5-127.0°C
- <648> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-시클로펜틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-70)
- <649> IR(KBr) : 3297, 2906, 2844, 1618, 1544 cm^{-1}
- <650> mp : 135.5-137.5°C
- <651> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(t-부톡시카르보닐아미노)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-71)
- <652> IR(neat) : 3231, 2903, 1732, 1650 cm^{-1}
- <653> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-(2-페리딜)메틸우레아(화합물 1-72)
- <654> IR(KBr) : 3333, 2900, 2844, 1625, 1535 cm^{-1}
- <655> mp : 87.5-92.0°C

<656> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-(3-피리딜)메틸우레아(화합물 1-73)

<657> IR(KBr) : 3328, 2901, 2846, 1622, 1530 cm^{-1}

<658> mp : 88.5-101.5°C

<659> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-(4-피리딜)메틸우레아(화합물 1-74)

<660> IR(KBr) : 3331, 2900, 2845, 1626, 1538 cm^{-1}

<661> mp : 96.5-108.0°C

<662> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[2-(2-피리딜)에틸]우레아(화합물 1-75)

<663> IR(KBr) : 3346, 2904, 2845, 1622, 1539 cm^{-1}

<664> mp : 80.0-100.0°C

<665> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[2-(3-피리딜)에틸]우레아(화합물 1-76)

<666> IR(KBr) : 3334, 2900, 2845, 1618, 1541 cm^{-1}

<667> mp : 112.5-114.5°C

<668> * 1-(2-시클로헥실에틸)-1-(2-메톡시에틸)-3-(4-피리딜)메틸우레아(화합물 1-77)

<669> IR(neat) : 3350, 2922, 2850, 1633, 1603, 1534 cm^{-1}

<670> * 1-[2-(N-벤질옥시카르보닐-N-메틸아미노)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-78)

<671> IR(neat) : 3358, 2930, 1701, 1633, 1534 cm^{-1}

<672> * 1-에틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]-1-(3,4,5-트리메톡시펜에틸)우레아(화합물 1-79)

<673> IR(neat) : 3350, 2936, 1026, 1590, 1530, 1239 cm^{-1}

<674> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[2-(4-피리딜)에틸]우레아(화합물 1-80)

<675> IR(KBr) : 3346, 2901, 2844, 1622, 1538 cm^{-1}

<676> mp : 107-118°C

<677> * 1-[2-(1H-5-이미다졸릴)에틸]-1-이소펜틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-81)

<678> IR(neat) : 3117, 2954, 1606, 1537 cm^{-1}

<679> * 1-시클로헥실-1-(3,4-디메톡시펜에틸)-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-82)

<680> IR(neat) : 3353, 2931, 1621, 1515, 1236, 1029 cm^{-1}

<681> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(2-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-83)

<682> IR(KBr) : 3324, 2900, 2845, 1622, 1538 cm^{-1}

<683> mp : 84.4-85.7 °C

<684> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(3-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-84)

<685> IR(KBr) : 3355, 2902, 2845, 1615, 1526 cm^{-1}

<686> mp : 99.9-105.2°C

* 1-시클로프로필-3-[3-(4-페리딜)프로필]-1-(3,4,5-트리메톡시펜에틸)우레아(화합물 1-85)

<688> IR(neat) : 3400, 2938, 1644, 1590, 1510, 1239, 1128 cm^{-1}

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-(4-디메틸아미노)펜에틸-1-펜틸우레아(화합물 1-86)

<690> IR(KBr) : 3341, 2900, 2845, 1619, 1526 cm^{-1}

<691> mp : 115.8-118.1°C

<692> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[4-(4-페리딜)부틸]우레아(화합물 1-87)

<693> IR(KBr) : 3354, 2900, 2844, 1618, 1538 cm^{-1}

<694> mp : 74.1-78.1°C

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-(t-부톡시카르보닐)-1-펜틸-3-[2-(4-페리딜)옥시에틸]우레아(화합물 1-88)

<696> IR(neat) : 2903, 2847, 1704, 1590 cm^{-1}

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[3-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]프로필]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-89)

<698> IR(neat) : 3350, 2903, 2847, 1694, 1632, 1531 cm^{-1}

* 1-시클로헥실(페닐)메틸-1-[3-(4-메톡시페녹시)프로필]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-90)

<700> IR(neat) : 3369, 2930, 1626, 1510, 1231 cm^{-1}

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-퀴놀릴)프로필]우레아(화합물 1-91)

<702> IR(KBr) : 3354, 2902, 2845, 1622, 1534 cm^{-1}

<703> mp : 80.2-102.0°C

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(1-օ)미다졸릴카르보닐]-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-92)

<705> IR(neat) : 3366, 2902, 2846, 1695, 1635, 1604, 1531 cm^{-1}

* 1-디페닐메틸-1-(3-페닐프로필)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-93)

<707> IR(KBr) : 3334, 3026, 2927, 1621, 1522 cm^{-1}

<708> mp : 123.0-124.8°C

* 1,1-디-(5-헥세닐)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-94)

<710> IR(neat) : 3350, 3074, 2930, 2859, 1621, 1538 cm^{-1}

* 1,1-디-(7-옥테닐)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 1-95)

<712> IR(neat) : 3349, 3074, 2927, 2856, 1625, 1537 cm^{-1}

* 4-[2-[3-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-펜틸]우레이도에틸]벤젠설폰산아미드(화합물 1-96)

- <714> IR(KBr) : 3423, 2906, 2847, 1598, 1540, 1161 cm^{-1}
- <715> mp : 85.0-120.7°C
- <716> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-(1-이미다졸릴)프로필-1-펜틸우레아(화합물 1-97)
- <717> IR(KBr) : 3340, 2902, 2845, 1618, 1534 cm^{-1}
- <718> mp : 97.0-100.0°C
- <719> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-(4-히드록시펜에틸)-1-펜틸우레아(화합물 1-98)
- <720> IR(KBr) : 3392, 2902, 2845, 1614, 1535, 1515 cm^{-1}
- <721> mp : 96.3-99.4°C
- <722> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(3-t-부틸-1-메틸우레이도)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-99)
- <723> IR(neat) : 3310, 2903, 1632, 1537 cm^{-1}
- <724> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-100)
- <725> IR(KBr) : 3347, 2957, 2902, 2846, 1621, 1604, 1539 cm^{-1}
- <726> mp : 105.3-112.3°C
- <727> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(1-메틸-3-프로필우레이도)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-101)
- <728> IR(neat) : 3316, 2902, 1631, 1537 cm^{-1}
- <729> * 1-펜틸-1-(3-페닐프로필)-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-102)
- <730> IR(neat) : 3348, 2929, 1625, 1537 cm^{-1}
- <731> * 1-[2-(아세틸아미노)에틸]-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-103)
- <732> IR(neat) : 3291, 2902, 2846, 1632, 1556, 753 cm^{-1}
- <733> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-파리딜)부틸]우레아(화합물 1-104)
- <734> IR(KBr) : 3346, 2901, 2845, 1618, 1601, 1539 cm^{-1}
- <735> mp : 93.0-98.0°C
- <736> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]-1-(4,4,4-트리플루오로부틸)우레아(화합물 1-105)
- <737> IR(KBr) : 3317, 2901, 2846, 1618, 1538, 1255, 1123 cm^{-1}
- <738> mp : 142.6-145.0°C
- <739> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]-1-(5,5,5-트리플루오로펜틸)우레아(화합물 1-106)
- <740> IR(KBr) : 3333, 2900, 2846, 1618, 1534, 1259, 1140 cm^{-1}
- <741> mp : 116.9-118.9°C
- <742> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-107)

<743> IR(neat) : 3350, 2902, 2846, 1694, 1672, 1633, 1603, 1537 cm^{-1}

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[2-(4-피리딜메틸)부틸]우레아(화합물 1-108)

<745> IR(KBr) : 3347, 2900, 2845, 1622, 1538 cm^{-1}

<746> mp : 72.0-77.0°C

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-벤질-3-(4-피리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-109)

<748> IR(KBr) : 3329, 2902, 2846, 1622, 1544 cm^{-1}

<749> mp : 111.0-116.0°C

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2,2-비스(4-피리딜메틸)에틸]-1-펜틸우레아(화합물 1-110)

<751> IR(KBr) : 3330, 2905, 2845, 1619, 1602, 1534 cm^{-1}

<752> mp : 124.0-136.0°C

* (Z)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-피리딜)-2-프로페닐]우레아(화합물 1-111)

<754> IR(neat) : 3338, 2901, 2846, 1625, 1596, 1530 cm^{-1}

* (E)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-피리딜)-2-프로페닐]우레아(화합물 1-112)

<756> IR(KBr) : 3315, 2900, 2845, 1623, 1526 cm^{-1}

<757> mp : 90-118°C

* 1-이소펜틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)우레아(화합물 1-113)

<759> IR(neat) : 3342, 2956, 1628, 1604, 1539 cm^{-1}

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-피리딜)프로필]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)우레아(화합물 1-114)

<761> IR(KBr) : 3346, 2901, 2847, 1630, 1604, 1544, 1145, 1108 cm^{-1}

<762> mp : 106.2-107.3°C

* 3-[2-메틸-3-(4-피리딜)프로필]-1-펜틸-1-펜에틸우레아(화합물 1-115)

<764> IR(KBr) : 3352, 2927, 2858, 1622, 1530, 1496, 1453, 1416, 1276 cm^{-1}

<765> mp : 49.0-50.0°C

* 1,1-디부틸-3-[2-메틸-3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-116)

<767> IR(neat) : 3347, 2957, 2929, 1624, 1534 cm^{-1}

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-메틸-3-(4-피리딜)프로필]-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)우레아(화합물 1-117)

<769> IR(KBr) : 3354, 2901, 2847, 1626, 1540 cm^{-1}

<770> mp : 81.1-84.1°C

* 1-(2-시클로헥실에틸)-3-[2-메틸-3-(4-피리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-118)

<772> IR(neat) : 3346, 2923, 2852, 1625, 1533 cm^{-1}

- <773> * 1-(3-시클로헥실프로필)-1-프로필-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-119)
- <774> IR(neat) : 3346, 2922, 1626, 1537 cm^{-1}
- <775> * (-)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-메틸-3-(4-피리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-120)
- <776> IR(KBr) : 3337, 2900, 1616, 1526 cm^{-1}
- <777> mp : 103.0-104.0°C
- <778> [α]_D²⁰ : -4.6° (MeOH, C1.0)
- <779> * (+)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-메틸-3-(4-피리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-121)
- <780> IR(KBr) : 3336, 2900, 1616, 1526 cm^{-1}
- <781> mp : 102.9-103.5°C
- <782> [α]_D²⁰ : +4.2° (MeOH, C1.0)
- <783> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-부틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-122)
- <784> IR(KBr) : 3323, 2954, 2904, 2846, 1624, 1603, 1548 cm^{-1}
- <785> mp : 79.8-80.4°C
- <786> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-3-[3-(4-피리딜)프로필]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)우레아(화합물 1-123)
- <787> IR(KBr) : 3355, 2902, 2848, 1627, 1605, 1545, 1145, 1112 cm^{-1}
- <788> mp : 88.9-90.0°C
- <789> * 1-[4-(1-아다만틸)부틸]-1-에틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-124)
- <790> IR(KBr) : 3352, 2897, 2847, 1626, 1604, 1539 cm^{-1}
- <791> mp : 92.7-93.7°C
- <792> * 1-[4-(1-아다만틸)부틸]-1-프로필-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-125)
- <793> IR(KBr) : 3343, 2900, 2847, 1625, 1604, 1544 cm^{-1}
- <794> mp : 110.0-110.5°C
- <795> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[2-(4-피리딜아미노)에틸]우레아(화합물 1-126)
- <796> IR(KBr) : 3301, 2904, 2848, 1628, 1602, 1527 cm^{-1}
- <797> mp : 133.9-134.5°C
- <798> * (+)-1-[3-(1-아다만틸)프로필]-3-[2-메틸-3-(4-피리딜)프로필]-1-프로필우레아(화합물 1-127)
- <799> IR(neat) : 3350, 2902, 2846, 1625, 1534 cm^{-1}
- <800> [α]_D²⁰ : +4.2° (MeOH, C0.51)
- <801> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-프로필-3-(4-피리딜)메틸우레아(화합물 1-128)

- <802> IR(KBr) : 3319, 2902, 1630, 1604, 1537 cm^{-1}
- <803> mp : 96.0-98.0°C
- <804> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-프로필-3-[2-(4-파리딜)에틸]우레아(화합물 1-129)
- <805> IR(neat) : 3345, 2901, 1634, 1538 cm^{-1}
- <806> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-에틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-130)
- <807> IR(KBr) : 3345, 2969, 2905, 2845, 1622, 1605, 1535 cm^{-1}
- <808> mp : 97.5-98.2°C
- <809> * 1-[2-(1-아다만틸옥시)에틸]-1-프로필-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-131)
- <810> IR(neat) : 3344, 2911, 2853, 1642, 1603, 1534 cm^{-1}
- <811> * 1-(1-아다만틸)아미노카르보닐메틸-1-프로필-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-132)
- <812> IR(KBr) : 3335, 3261, 2910, 2853, 1662, 1622, 1543 cm^{-1}
- <813> mp : 132.0-132.5°C
- <814> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-프로필-3-[4-(4-파리딜)부틸]우레아(화합물 1-133)
- <815> IR(neat) : 3350, 2901, 1623, 1532 cm^{-1}
- <816> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-134)
- <817> IR(neat) : 3347, 2902, 2846, 1696, 1632, 1603, 1534, 1167 cm^{-1}
- <818> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2,2-디메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-135)
- <819> IR(KBr) : 3338, 2905, 1620, 1600, 1541 cm^{-1}
- <820> mp : 82.5-84.9°C
- <821> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-3-[3-(4-파리딜)프로필]-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)우레아(화합물 1-136)
- <822> IR(neat) : 3349, 2902, 1628, 1538 cm^{-1}
- <823> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[1-메틸-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-137)
- <824> IR(KBr) : 3338, 2902, 2847, 1615, 1533 cm^{-1}
- <825> mp : 128.5-129.0°C
- <826> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-(4-파리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-138)
- <827> IR(neat) : 3355, 2904, 2849, 1628, 1600, 1532, 1099 cm^{-1}
- <828> * (+)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[2-메틸-3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 1-139)
- <829> IR(KBr) : 3345, 2910, 2848, 1693, 1622, 1602, 1538, 1248 cm^{-1}

<830> mp : 122.7-123.7°C

<831> [α]_D²⁰ : +2.8° (MeOH, C1.0)

<832> * 1-[2-(1-아다만틸)아미노에틸]-1-프로필-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-140)

<833> IR(neat) : 3275, 2908, 2849, 1636, 1536 cm⁻¹

<834> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-부티닐)-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 1-141)

<835> IR(neat) : 3351, 2903, 2847, 2290, 2221, 1630, 1605, 1538 cm⁻¹

<836> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[1,2-디메틸-3-(4-피리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-142)

<837> IR(neat) : 3354, 2904, 2847, 1623, 1604, 1525 cm⁻¹

<838> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[1-에틸-3-(4-피리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-143)

<839> IR(neat) : 3352, 2904, 2847, 1622, 1605, 1529 cm⁻¹

<840> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(t-부틸디페닐실릴옥시)-3-(4-피리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 1-144)

<841> IR(neat) : 3360, 3072, 3050, 2903, 2849, 1634, 1602, 1532, 1428 cm⁻¹

<842> 실시예 2

<843> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-프로필아미드(화합물 2-1)

<844> 중간체 1-6의 2-(1-아다만틸)-N-프로필에틸아민(0.37 g, 1.7 mmol), 중간체 5-1의 5-(4-피리딜)발레르산(0.30 g, 1.7 mmol)에 N,N-디메틸포름아미드(8.4 mL)를 가하여, 실온에서 교반하였다. N-메틸모르폴린(0.27 mL, 2.5 mmol), 이어서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(0.38 g, 2.0 mmol)을 가하여 밤새 교반하였다. 반응 용액을 감압 농축하고, 잔류물에 아세트산에틸(20 mL)을 가하여, 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 mL), 포화 염수(5 mL)의 순으로 세정하였다. 황산나트륨으로 건조시킨 후 아세트산에틸을 감압 증류 제거하였다. 잔류물을 염기성 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하자, 효적 화합물 0.21 g(33%)이 무색 유상물로서 얻어졌다.

<845> IR(neat) : 2092, 2846, 1644, 1602 cm⁻¹

<846> 실시예 2와 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

<847> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-(1-아다만틸)메틸-N-프로필아미드(화합물 2-2)

<848> IR(neat) : 3067, 2903, 2847, 1644, 1602 cm⁻¹

<849> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-(1-아다만틸)메틸-N-펜틸아미드(화합물 2-3)

<850> IR(neat) : 2903, 2847, 1644, 1601, 1454 cm⁻¹

<851> * 5-(4-피리딜)발레르산 N,N-디부틸아미드(화합물 2-4)

<852> IR(neat) : 2958, 2932, 1641, 1602 cm⁻¹

<853> * 5-(4-피리딜)발레르산 N,N-디이소펜틸아미드(화합물 2-5)

<854> IR(neat) : 2956, 2870, 1639, 1603 cm⁻¹

<855> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-(2-부테닐)아미드(화합물 2-6)

- <856> IR(neat) : 2903, 2847, 1642, 1602 cm^{-1}
- <857> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-N'-메틸아미노]에틸]아미드(화합물 2-7)
- <858> IR(neat) : 2904, 2847, 1695, 1644, 1602 cm^{-1}
- <859> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[3-(1-아다만틸)프로필]-N-프로필아미드(화합물 2-8)
- <860> IR(neat) : 2902, 2846, 1643, 1602 cm^{-1}
- <861> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-펜틸-N-펜에틸아미드(화합물 2-9)
- <862> IR(neat) : 2930, 2860, 1642, 1602 cm^{-1}
- <863> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-(2-디메틸아미노에틸)아미드(화합물 2-10)
- <864> IR(neat) : 2903, 2847, 1639, 1605 cm^{-1}
- <865> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-(2-시클로헥실에틸)-N-펜틸아미드(화합물 2-11)
- <866> IR(neat) : 2924, 2853, 1644, 1601 cm^{-1}
- <867> * 5-(4-피리딜)발레르산 N,N-비스[2-(1-아다만틸)에틸]아미드(화합물 2-12)
- <868> IR(neat) : 2901, 2846, 1643, 1602 cm^{-1}
- <869> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)아미드(화합물 2-13)
- <870> IR(neat) : 2904, 2848, 1647, 1602 cm^{-1}
- <871> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 2-14)
- <872> IR(neat) : 2903, 2847, 1736, 1643, 1602 cm^{-1}
- <873> * 3-(4-피리딜메틸티오)프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 2-15)
- <874> IR(neat) : 2903, 1643, 1599 cm^{-1}
- <875> * 2-메틸-3-(4-피리딜메틸티오)프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 2-16)
- <876> IR(neat) : 2903, 1639, 1600 cm^{-1}
- <877> * 2-(t-부톡시카르보닐)아미노-3-(4-피리딜메틸티오)프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 2-17)
- <878> IR(neat) : 32841 2903, 1705, 1644 cm^{-1}
- <879> * 2-[2-(4-피리딜)에틸티오]아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 2-18)
- <880> IR(neat) : 2902, 1635, 1602 cm^{-1}
- <881> * (2R)-2-(t-부톡시카르보닐)아미노-3-[2-(4-피리딜)에틸티오]프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 2-19)
- <882> IR(neat) : 3287, 2903, 1705, 1644, 1602 cm^{-1}

<883> $[\alpha]_D^{20}$: -19.0° (MeOH, C0.43)

<884> * 6-(4-페리딜)카프로산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 2-20)

<885> IR(neat) : 2903, 1644, 1602 cm^{-1}

<886> * 4-(4-페리딜)부티르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 2-21)

<887> IR(neat) : 2903, 1644, 1602 cm^{-1}

<888> 실시예 3

<889> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-메틸아미노에틸)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 이염산염(화합물 3-1)

<890> 화합물 1-26의
1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(0.30 g, 0.60 mmol)에 메탄올(4.4 mL)을 가하고, 용기에 염화칼슘 판을 부착시켜 실온에서 혼합물을 교반하였다. 10% 염화수소 메탄올 용액(4.4 mL)을 가하고 밤새 교반한 후 감압 농축하자, 표적 화합물 0.30 g(정량적)이 담황색 비결정성 분말로서 얻어졌다.

<891> IR(neat) : 3351, 2904, 2846, 1634, 1538 cm^{-1}

<892> 실시예 3과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

<893> * 1-(2-시클로헥실에틸)-1-(2-메틸아미노에틸)-3-(4-페리딜)메틸우레아 이염산염(화합물 3-2)

<894> IR(neat) : 3323, 2923, 2850, 1638, 1529, 1449 cm^{-1}

<895> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-아미노-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 이염산염(화합물 3-3)

<896> IR(KBr) : 3410, 2902, 1637 cm^{-1}

<897> mp : 약 100°C

<898> * 2-아미노-3-(4-페리딜메틸티오)프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 이염산염(화합물 3-4)

<899> IR(neat) : 3402, 2901, 1638, 1608, 1503 cm^{-1}

<900> * 5-(4-페리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-(2-메틸아미노에틸)아미드(화합물 3-5)

<901> IR(neat) : 3312, 2902, 2846, 1643, 1602, 1450, 1416 cm^{-1}

<902> * (2R)-2-아미노-3-[2-(4-페리딜)에틸티오]프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 이염산염(화합물 3-6)

<903> IR(KBr) : 3423, 2902, 1638, 1609 cm^{-1}

<904> $[\alpha]_D^{20}$: -4.9° (H₂O, C0.52)

<905> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[2-(4-페리딜)옥시에틸]우레아(화합물 3-7)

<906> IR(neat) : 3246, 2903, 2846, 1698, 1604 cm^{-1}

<907> 실시예 4

<908> * 4-[3-[3-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-펜틸우레이도]프로필]-1-메틸페리디늄 요오드염(화합물 4-1)

<909> 실온에서, 화합물 1-1의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(0.30 g, 0.73 mmol)의

아세톤(1.5 mL) 용액에 요오드화메틸(90 μ L, 1.5 mmol)을 가하여 밤새 교반하였다. 반응액으로부터 감압하에 용매를 중류 제거한 후, 아세트산에틸로 석출한 결정을 여과 수취하자 표적 화합물 389 mg(96%)을 얻을 수 있었다.

<910> IR(KBr) : 3374, 2926, 2900, 1616, 1526 cm^{-1}

<911> mp : 168.0-171.0°C

<912> 실시예 4와 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

<913> * 4-[3-[3-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]우레이도]프로필]-1-메틸파리디늄 요오드염(화합물 4-2)

<914> IR(neat) : 3342, 2903, 2846, 1682, 1644, 1520, 1235, 1166 cm^{-1}

<915> * 4-[3-[3-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[2-[N-(t-부톡시카르보닐)아미노]에틸]우레이도]프로필]-1-벤질파리디늄 브롬염(화합물 4-3)

<916> IR(KBr) : 3312, 2907, 2846, 1714, 1694, 1625, 1534, 1246, 1171 cm^{-1}

<917> mp : 97°C

<918> 실시예 5

<919> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸카르밤산 3-(4-파리딜)프로필에스테르(화합물 5-1)

<920> 실온에서, 4-파리딘프로판올(528 mg, 3.85 mmol)을 아세토니트릴(20 mL)에 용해시키고, 이어서 트리에틸아민(1.61 mL, 11.6 mmol)을 가하였다. 또한, 탄산 N,N'-디숙신이미딜에스테르(1.48 g, 5.87 mmol)를 가하여, 2.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여, 잔류물에 아세트산에틸(100 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액(50 mL)을 가하여 분액한 후, 얻어진 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조하여, 용매를 감압 중류 제거하였다. 잔류물을 감압 건조시킨 후, 무수 염화메틸렌(10 mL)에 용해하였다. 그 후 중간체 1-1의 2-(1-아다만틸)-N-펜틸에틸아민염산염(1.32 g, 4.62 mmol)과 트리에틸아민(0.80 mL, 5.7 mmol)의 염화메틸렌(90 mL) 용액을 가하여, 1.5시간 교반하였다. 반응 혼합물을, 포화 탄산수소나트륨 수용액(50 mL), 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 순차 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 중류 제거하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 표적 화합물 1.54 g(97%)이 유상물로서 얻어졌다.

<921> IR(neat) : 2903, 2847, 1742, 1698 cm^{-1}

<922> 실시예 5와 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

<923> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-시클로헥실옥시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레이도(화합물 5-2)

<924> IR(neat) : 3350, 2904, 2847, 1682, 1633, 1604, 1531 cm^{-1}

<925> * N-[3-(1-아다만틸)프로필]-N-프로필카르밤산 3-(4-파리딜)프로필에스테르(화합물 5-3)

<926> IR(neat) : 2901, 2846, 1740, 1695, 1645, 1602, 1451, 1423 cm^{-1}

<927> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-(3,3,3-트리플루오로프로필)카르밤산 3-(4-파리딜)프로필에스테르(화합물 5-4)

<928> IR(neat) : 2903, 2847, 1705, 1603, 1482, 1451, 1425 cm^{-1}

<929> * N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-[2-[N'-(t-부톡시카르보닐)-N'-메틸아미노]에틸]카르밤산 3-(4-파리딜)프로필에스테르(화합물 5-5)

<930> IR(neat) : 2903, 2847, 1699, 1603, 1480, 1424 cm^{-1}

* N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸카르박산 2-메틸-3-(4-파리딜)프로필에스테르(화합물 5-6)

<932> IR(neat) : 2904, 2847, 1701, 1602, 1450, 1424, 1381 cm^{-1}

<933> 실시예 6

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]헥사히드로-2,4-파리미딘디온 염산염(화합물 6-1)

<935> 화합물 1-69의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(t-부톡시카르보닐)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(0.23 g, 0.49 mmol)에 4 N 염화수소 1,4-디옥산 용액(2.5 mL)을 가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 후 감압 농축하고, 잔류물에 1 N 수산화나트륨 수용액(20 mL)과 아세트산에틸(30 mL)을 가하여 분액하였다. 아세트산에틸총을 물(20 mL), 포화 염화나트륨 수용액(20 mL)으로 순차 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축 후 얻어진 유상물을 디에틸에테르(20 mL)에 용해시키고 4 N 염화수소 아세트산에틸 용액(0.50 mL, 2.00 mol)을 빙냉하에 가한 후 감압 농축하여, 석출한 고체를 아세트산에틸로 여과 수취하자, 표적 화합물 0.17 g(79%)을 얻을 수 있었다.

<936> IR(KBr) : 2902, 2437, 1710, 1666 cm^{-1}

<937> mp : 177.0-178.5°C

<938> 실시예 6과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

* 1-[2-(시클로헥실)에틸]-3-(4-파리딜)메틸헥사히드로-2,4-파리미딘디온 염산염(화합물 6-2)

<940> IR(KBr) : 2925, 2850, 1718, 1671, 1600, 1493, 1450 cm^{-1}

<941> mp : 64.0-74.5°C

<942> * 3-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[3-(4-파리딜)프로필]헥사히드로-2,4-파리미딘디온 염산염(화합물 6-3)

<943> IR(KBr) : 2906, 2845, 1716, 1696, 1658, 1486 cm^{-1}

<944> mp : 170°C

<945> 실시예 7

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]티오우레아(화합물 7-1)

<947> 질소 분위기하에서 1,1'-티오카르보닐디이미다졸(0.31 g, 1.8 mmol)에 중간체 2-1의 4-(3-아미노프로필)파리딘(0.24 g, 1.8 mmol)의 무수 테트라히드로푸란(10 mL) 용액을 가하여 실온에서 교반하였다. 1시간 후, 중간체 1-1의 2-(1-아다만틸)-N-펜틸에틸아민 염산염(0.50 g, 1.8 mmol)의 무수 테트라히드로푸란(10 mL) 용액을 가하여 2.5시간 가열 환류하였다. 방냉 후 반응액에 아세트산에틸(50 mL)과 포화 탄산수소나트륨 수용액(50 mL)을 가하여 분액하였다. 아세트산에틸총을 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 세정한 후 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 표적 화합물 0.18 g(24%)을 얻을 수 있었다.

<948> IR(neat) : 3304, 2902, 2846, 1603, 1530, 1345 cm^{-1}

<949> 실시예 7과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

* 1-(2-히드록시에틸)-1-펜에틸-3-[3-(4-파리딜)프로필]티오우레아(화합물 7-2)

<951> IR(KBr) : 3022, 2920, 2876, 1606, 1585 cm^{-1}

<952> mp : 105.6-107.1°C

<953> 실시예 8

<954> * 1-펜에틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]-2-이미다졸리딘티온(화합물 8-1)

<955> 화합물 7-2의 1-(2-히드록시에틸)-1-펜에틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]티오우레아(601 mg, 1.75 mmol), 트리페닐 포스핀(913 mg, 3.49 mmol)에 무수 테트라하이드로푸란(2.5 mL)을 가하여, 얼음/메탄올 냉각하에서 교반하였다. 아조디카르복실산디이소프로필에스테르(710 mg, 3.49 mmol)의 무수 테트라하이드로푸란 용액을 떨어뜨리고, 10분 후 아세트산에틸(100 mL)을 가하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액(40 mL), 포화 염수(40 mL)의 순으로 세정하고 황산나트륨으로 건조시킨 후, 유기층을 감압 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 얻어진 고체를 헥산으로 여과 수취하자 표적 화합물 107 mg(19%)이 결정으로서 얻어졌다.

<956> IR(KBr) : 3064, 3018, 2926, 2858, 1601, 1560, 1498, 1456 cm^{-1}

<957> mp : 99.5-104.0°C

<958> 실시예 9

<959> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]헥사하이드로페리미딘-2-온(화합물 9-1)

<960> 1-아다만탄아세트산(1.50 g, 7.72 mmol)의 무수 염화메틸렌(30.0 mL) 용액에 1-히드록시벤조트리아졸(1.15 g, 8.49 mmol), β -알라닌에틸에스테르염산염(1.30 g, 8.49 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(1.63 g, 8.49 mmol), N-메틸모르폴린(2.05 mL, 18.7 mmol)을 빙냉하에 가한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축하여, 잔류물에 아세트산에틸(50 mL)을 가하였다. 10% 시트르산 수용액(50 mL), 물(50 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액(50 mL), 물(50 mL), 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)의 순으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 농축하자, 3-[1-(아다만틸)메틸카르복스아미드]프로피온산에틸에스테르 2.48 g(정량적)이 백색 고체로서 얻어졌다.

<961> 이어서, 3-[(1-아다만틸)메틸카르복스아미드]프로피온산에틸에스테르(2.40 g, 8.18 mmol)를 에탄올(5 mL)에 용해시키고, 2 N 수산화나트륨 수용액(4.50 mL, 9.00 mmol)을 빙냉하에 가한 후 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 용액에 빙냉하에 2 N 염산(15 mL)을 가하여 약산성으로 한 후, 아세트산에틸(70 mL)을 가하여 추출하였다. 유기 층을 물(50 mL), 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 순차 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 농축한 후 석출되는 고체를 디에틸에테르를 이용하여 여과 수취하자, 3-[(1-아다만틸)메틸카르복스아미도]프로피온산 1.43 g(70.1%)을 얻을 수 있었다.

<962> 이어서, 3-[(1-아다만틸)메틸카르복스아미도]프로피온산(1.4 g, 5.6 mmol)의 무수 염화메틸렌(10 mL) 용액에 1-히드록시벤조트리아졸(0.83 g, 6.2 mmol), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드염산염(1.2 g, 6.2 mmol), 중간체 2-1의 4-(3-아미노프로필)페리딘(0.80 g, 5.9 mmol), N-메틸모르폴린(0.68 mL, 6.2 mmol)을 빙냉하에 가한 후, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 감압하에 농축하고, 잔류물에 아세트산에틸(50 mL)을 가하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액(30 mL), 물(30 mL), 포화 염화나트륨 수용액(30 mL)의 순으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 농축하여 석출한 고체를 디에틸에테르를 이용하여 여과 수취하자, 3-[(1-아다만틸)메틸카르복스아미도]프로피온산 3-(4-페리딜)프로필아미드 1.9 g(88%)를 얻을 수 있었다.

<963> 수소화리튬알루미늄(0.45 g, 12 mmol)에 빙냉하에 무수 디에틸에테르(20 mL)를 가하였다. 이어서 얻어진 3-[(1-아다만틸)메틸카르복스아미도]프로피온산 3-(4-페리딜)프로필아미드(0.50 g, 1.3 mmol)의 무수 테트라하이드로푸란(10 mL) 용액을 15분간 떨어뜨려, 실온에서 밤새 교반하고, 또한 4.5시간 가열 환류한 후, 반응 용액에 빙냉하에 2 N 수산화나트륨 수용액(30 mL) 및 아세트산에틸(30 mL)을 조심스럽게 가한 후 분액하였다. 아세트산에틸층을 물(30 mL) 및 포화 염화나트륨 수용액(30 mL)으로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하 농축 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N'-[3-(4-페리딜)프로필]-1,3-프로판디아민 0.05 g(10%)을 얻을 수 있었다.

<964> 얻어진 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N'-[3-(4-페리딜)프로필]-1,3-프로판디아민(80 mg, 0.23 mmol)의 무수 염화메틸렌(10 mL) 용액과 1,1'-카르보닐디이미다졸(40 mg, 0.26 mmol)의 무수 염화메틸렌(10 mL) 용액을 무수 염화메틸렌(50 mL)에 20분에 걸쳐 실온에서 교반하면서 동시에 떨어뜨렸다. 밤새 교반한 후 감압하 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 화합물 8.0 mg(9.4%)을 얻었다.

<965> IR(neat) : 3400, 2902, 2846, 1625, 1531, 1451 cm^{-1}

<966> 실시예 10

<967> 1-[아세틸아미노]-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-1)

<968> 실온에서, 화합물 3-3의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-아미노-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 이염산염(0.20 g, 0.47 mmol)에 페리딘(2.0 mL)과 무수 아세트산(1.0 mL)을 가하여, 15분간 교반하였다. 반응액으로부터 감압하에 용매를 증류 제거한 후, 아세트산에틸(10 mL)과 물(10 mL)로 분배하였다. 유기층을 포화 탄산수소나트륨 수용액(10 mL)과 포화 염수(10 mL)로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표적 화합물 0.11 g(58%)을 얻었다.

<969> IR(KBr) : 3374, 3163, 2907, 1694, 1638 cm^{-1}

<970> mp : 140.0-146.0°C

<971> 실시예 10과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다. 또, 필요에 따라서 산염화물을 이용하였다.

<972> * 1-[2-(N-아세틸-N-메틸아미노)에틸]-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-2)

<973> IR(neat) : 3337, 2902, 1632, 1535, 1492 cm^{-1}

<974> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-아세틸아미노)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-3)

<975> IR(neat) : 3350, 2902, 2846, 1633, 1531, 1450, 1408 cm^{-1}

<976> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-메틸-N-(메틸설포닐)아미노)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-4)

<977> IR(KBr) : 3319, 2902, 2845, 1616, 1540, 1326, 1142 cm^{-1}

<978> mp : 164.9-167.2°C

<979> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-메틸-N-(p-톨릴설포닐)아미노)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-5)

<980> IR(neat) : 3358, 2902, 2846, 1633, 1603, 1531, 1343, 1161 cm^{-1}

<981> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-(3,3-디메틸부티릴)-N-메틸아미노)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-6)

<982> IR(KBr) : 3325, 2906, 2845, 1652, 1616, 1534 cm^{-1}

<983> mp : 101.4-102.4°C

<984> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-에톡시카르보닐-N-메틸아미노)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-7)

<985> IR(neat) : 3350, 2902, 2846, 1698, 1633, 1532 cm^{-1}

<986> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-(t-부톡시카르보닐)-N-메틸아미노)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-8)

<987> IR(KBr) : 3312, 2905, 2845, 1710, 1637, 1606, 1534, 1269, 1249, 1174 cm^{-1}

<988> mp : 158.0-160.5°C

<989> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-(t-부톡시카르보닐)-N-에틸아미노)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 10-9)

<990> IR(neat) : 3349, 2902, 2846, 1693, 1667, 1633, 1603, 1531, 1452, 1416 cm^{-1}

- <991> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 10-10)
- <992> IR(neat) : 3359, 2903, 2846, 1707, 1636, 1603, 1534 cm^{-1}
- <993> mp : 47.0-52.0°C
- <994> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(1,1-디메틸프로포시카르보닐)-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 10-11)
- <995> IR(neat) : 3349, 2972, 2902, 2846, 1695, 1631, 1603, 1534, 1226, 1159 cm^{-1}
- <996> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-이소프로포시카르보닐-N-메틸아미노)에틸]-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 10-12)
- <997> IR(neat) : 3350, 2903, 2846, 1696, 1632, 1603, 1530 cm^{-1}
- <998> * (-)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-멘톡시카르보닐-N-메틸아미노)에틸]-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 10-13)
- <999> IR(neat) : 3350, 2904, 2847, 1694, 1633, 1603, 1530 cm^{-1}
- <1000> $[\alpha]_D^{20}$: -27.5° (MeOH, C1.0)
- <1001> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(3,3-디메틸부티릴)-N-메틸아미노]에틸]-3-[2-메틸-3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 10-14)
- <1002> IR(neat) : 3324, 2902, 2846, 1633, 1537 cm^{-1}
- <1003> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-[2-(N'-이소프로포시카르보닐-N'-메틸아미노)에틸]아미드(화합물 10-15)
- <1004> IR(neat) : 3553, 2978, 2903, 2847, 1697, 1646 cm^{-1}
- <1005> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-[2-(N'-멘질옥시카르보닐-N'-메틸아미노)에틸]아미드(화합물 10-16)
- <1006> IR(neat) : 3387, 3030, 2903, 2847, 1701, 1646, 1602, 1453, 1422 cm^{-1}
- <1007> * 5-(4-피리딜)발레르산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-[2-[N'-(3,3-디메틸부티릴)-N'-메틸아미노]에틸]아미드(화합물 10-17)
- <1008> IR(neat) : 3501, 2903, 2847, 1645, 1603, 1455, 1417 cm^{-1}
- <1009> 실시예 11
- <1010> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1,3-디메틸-3-[3-(4-피리딜)프로필]우레아(화합물 11-1)
- <1011> 질소 분위기하에서, 트리포스젠 190 mg, 0.640 mmol)의 디클로로메탄(6.0 mL) 용액을 실온에서 교반하였다. 중간체 3-1의 2-(1-아다만틸)-N-메틸에틸아민(330 mg, 1.71 mmol)과 디이소프로필에틸아민(0.357 mL, 2.05 mmol)의 디클로로메탄(6.0 mL) 용액을, 17분 동안 떨어뜨렸다. 8분 후, 중간체 3-3의 N-메틸-3-(4-피리딜)프로필아민(264 mg, 1.78 mmol)과 디이소프로필에틸아민(0.357 mL, 2.05 mmol)의 디클로로메탄(5.1 mL) 용액을 한번에 가하여, 20시간 교반하였다. 디에틸에테르(40 mL)로 희석하여, 포화 탄산수소나트륨 수용액(40 mL)으로 2회, 이어서 포화 염화나트륨 수용액(40 mL)으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 중류제거하여, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 표적 화합물 335 mg(54%)이 얻어졌다.

<1012> IR(neat) : 2903, 2846, 1638, 1602, 1492 cm^{-1}

<1013> 실시예 12

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-히드록시-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(화합물 12-1)

<1015> 화합물 1-28의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-벤질옥시-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(438 mg, 0.978 mmol)의 메탄 올(9.78 mL) 용액에 2 N 염산(4.0 mL)을 가하여, 질소 가스를 통기하였다. 10% 탄소상 팔라듐(43 mg)을 가하여, 1기압 수소하에서 3일간 교반하였다. 탄소상 팔라듐을 여과 제거하여, 여과액을 감압 농축한 후, 디에틸에테르(30 mL)로 흐석하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액(30 mL), 포화 염화나트륨 수용액(30 mL)으로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 감압 증류 제거하여, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 표적 화합물 119 mg(34%)을 얻을 수 있었다.

<1016> IR(KBr) : 3438, 3152, 2903, 2847, 1650 cm^{-1}

<1017> mp : 101.0-102.5°C

<1018> 실시예 13

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 염산염(화합물 13-1)

<1020> 화합물 1-1의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(200 mg, 0.486 mmol)의 클로로포름(0.3 mL) 용액에, 4 N 염화수소아세트산에틸 용액(0.400 mL, 1.60 mmol)을 가하였다. 용매를 감압 증류 제거하여, 석출한 고체를 아세트산에틸로 세정하여 여과 수취하였다. 얻어진 거친 결정을 2-부타논(5.0 mL)으로부터 재결정화하여 표적 화합물 94 mg(43%)을 얻을 수 있었다.

<1021> IR(KBr) : 3322, 3050, 2902, 2496, 1621, 1534, 1450 cm^{-1}

<1022> mp : 157.0-158.0°C

<1023> 실시예 13과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-프로필-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 염산염(화합물 13-2)

<1025> IR(neat) : 3338, 2901, 2845, 1620, 1450 cm^{-1}

* 1-(2-시클로헥실에틸)-3-(4-페리딜)메틸-1-(2-티에닐)메틸우레아 염산염(화합물 13-3)

<1027> IR(KBr) : 3296, 2923, 1635, 1599, 1518 cm^{-1}

<1028> mp : 161.8-164.4°C

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-부틸-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 염산염(화합물 13-4)

<1030> IR(neat) : 3331, 2901, 2845, 1754, 1636, 1537 cm^{-1}

* 1,1-비스[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 염산염(화합물 13-5)

<1032> IR(KBr) : 3289, 2900, 2844, 1637, 1560 cm^{-1}

<1033> mp : 120.0-122.5°C

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-아미노에틸)-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 이염산염(화합물 13-6)

<1035> IR(neat) : 3358, 2902, 2846, 1634, 1538, 756 cm^{-1}

* 2-[2-(4-페리딜)에틸아미노]아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 이염산염(화합물 13-7)

<1037> IR(KBr) : 3424, 2902, 1651 cm^{-1}

<1038> mp : 133.7-137.0°C

<1039> * 3-[N'-메틸-N'-(4-페리딜메틸)아미노]프로파온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-페닐아미드 이염산염(화합물 13-8)

<1040> IR(KBr) : 3424, 2901, 2846, 1641 cm^{-1}

<1041> * 1,1-디이소페닐-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 염산염(화합물 13-9)

<1042> IR(KBr) : 3082, 2956, 2869, 2614, 1626, 1526 cm^{-1}

<1043> mp : 120.5-131.7°C

<1044> * 1-[3-(1-아다만틸)프로필]-1-프로필-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아 인산염(화합물 13-10)

<1045> IR(KBr) : 3517, 3423, 1642, 1594, 1539, 1508 cm^{-1}

<1046> mp : 148.0-149.0°C

실시예 14

<1048> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-히드록시-3-(4-페리딜)프로필]-1-페닐우레아(화합물 14-1)

<1049> 화합물 1-138의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(t-부틸디메틸실릴옥시)-3-(4-페리딜)프로필]-1-페닐우레아(136 mg, 0.250 mmol)의 10% 염화수소-메탄을 용액(2.3 mL)을 실온에서 3일간 교반하였다. 용매를 감압 증류 제거한 후, 아세트산에틸(50 mL), 물(30 mL), 1 N 수산화나트륨 수용액(20 mL)으로 분배하여, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(40 mL)으로 세정하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 감압 증류 제거하여 그 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 표적 화합물(59.2 mg, 무색 비결정성 분말, 55.3%)을 얻을 수 있었다.

<1050> IR(neat) : 3339, 2904, 2847, 1622, 1605, 1532 cm^{-1}

실시예 15

<1052> * cis-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-페닐-3-[2-(4-페리딜)시클로프로필메틸]우레아(화합물 15-1)

<1053> 질소 분위기 빙냉하에서, 화합물 1-111의 (Z)-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-페닐-3-[3-(4-페리딜)-2-프로페닐]우레아(0.25 g, 0.61 mmol)의 무수 1,2-디클로로에탄(3 mL) 용액에, 디에틸아연 1.0 M 헥산 용액(3.1 mL, 3.1 mmol)과 클로로요오드메탄(0.44 mL, 6.1 mol)을 가하여, 1시간 교반하였다. 빙냉하에 반응액에 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)을 가하여, 20분간 실온에서 교반한 후, 아세트산에틸(20 mL)과 포화 염화암모늄 수용액(10 mL)으로 분배하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(10 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 표적 화합물 9.0 mg(3.5%)을 무색 결정으로서 얻었다.

<1054> IR(KBr) : 3340, 3025, 2903, 2847, 1617, 1603, 1525 cm^{-1}

<1055> mp : 128.0-130.0°C

실시예 16

<1057> * 4-[3-[3-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-페닐우레이도]프로필]페리딘 N-옥사이드(화합물 16-1)

<1058> 실온에서 질소 분위기하에, 화합물 1-1의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-페닐-3-[3-(4-페리딜)프로필]우레아(3.0 g, 7.3 mmol)의 무수 디클로로메탄(24 mL) 용액에 m-클로로파렌조산(2.5 g, 15 mmol)을 가하여, 봄새 교반하였다. 반응액을 클로로포름(20 mL)과 1 N 수산화나트륨 수용액(60 mL)으로 분배하였다. 유기층을 물(10 mL)과 포화 염화나트륨 수용액(10 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써, 표적 화합물 2.92 g(94.2%)을 얻을 수 있었다.

<1059> IR(KBr) : 3346, 2902, 2845, 1622, 1538, 1217, 1178 cm^{-1}

<1060> mp : 97.8-127.0°C

<1061> 실시예 17

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-[N-(2-메톡시에틸)-N-메틸아미노]에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 17-1)

<1063> 실온에서, N,N-디메틸포름아미드(20 mL)에 화합물 3-1의 유리 염기체인 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-메틸아미노에틸)-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(1.50 g, 3.76 mmol), 탄산칼륨(1.56 g, 11.3 mmol), 요오드화나트륨(1.69 g, 11.3 mmol)을 가하고, 이어서 2-클로로에틸메틸에테르(412 μl , 4.51 mmol)를 가하여, 80°C로 가열하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물에 디에틸에테르(50 mL), 물(100 mL)을 가하고 추출하여, 얻어진 유기층을 물(100 mL), 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 표적 화합물 552 mg(32.1%)이 담황색 유상물로서 얻어졌다.

<1064> IR(neat) : 3350, 2901, 1643, 1602, 1531 cm^{-1}

<1065> 실시예 18

* 2-[2-(4-파리딜)에틸아미노]아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 18-1)

브로모아세트산(0.50 g, 3.6 mmol)을 무수테트라히드로푸란(20 mL)에 용해하여, 질소 분위기하 -15°C에서 교반하였다. 이것에 N-메틸모르폴린(0.40 mL, 3.6 mmol), 클로로탄산이소부틸(0.45 mL, 3.5 mmol)을 가하였다. 계속해서 중간체 1-1인 2-(1-아다만틸)-N-펜틸에틸아민염산염(1.0 g, 3.5 mmol)의 유리 염기체의 무수 테트라히드로푸란(20 mL) 용액을 떨어뜨렸다. 0°C에서 1.5시간 교반한 후, 반응액에 포화 탄산수소나트륨 수용액(70 mL)과 아세트산에틸(70 mL)을 가하여 분배하였다. 아세트산에틸층을 물(70 mL), 포화 염화나트륨 수용액(70 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축하자 2-브로모아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 1.3 g(정량적)이 유상물로서 얻어졌다.

<1068> 이어서, 2-브로모아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(1.3 g, 3.5 mmol)를 무수 N,N-디메틸포름아미드(30 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(1.5 g, 11 mmol), 요오드화메틸(1.6 g, 11 mmol), 4-(2-아미노에틸)파리딘(0.43 g, 3.5 mmol)을 가하여, 외온 75°C에서 밤새 교반하였다. 반응액에 물(100 mL), 디에틸에테르(100 mL)를 가하여 분배하고, 디에틸에테르층을 물(70 mL)로 2회, 포화 염화나트륨 수용액(120 mL)으로 1회 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축하여, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 표적 화합물 0.6 g(40%)이 유상물로서 얻어졌다.

<1069> IR(neat) : 3312, 2902, 2846, 1651, 1602, 1454 cm^{-1}

<1070> 실시예 18과 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

* 3-[N'-메틸-N'-(4-파리딜메틸)]아미노프로파온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 18-2)

<1072> IR(neat) : 2902, 2846, 1643 cm^{-1}

* 2-[2-(4-파리딜)에톡시]아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 18-3)

<1074> IR(neat) : 2902, 2846, 1650, 1602, 1451, 1113 cm^{-1}

<1075> 실시예 19

<1076> (R)-1-[2-(4-파리딜)에틸]-2-파롤리딘카르복실산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 염산염(화합물 19-1)

<1077> N-t-부톡시카르보닐-L-프롤린(1.7 g, 8.0 mmol)을 무수 테트라히드로푸란(20 mL)에 용해하여, 질소 분위기하 -15°C에서 교반하였다. 이것에 N-메틸모르폴린(0.90 mL, 8.0 mmol), 클로로탄산이소부틸(1.0 mL, 8.0 mmol)을 가하였다. 10분 후 중간체 1-1의 유리 염기체(2.0 g, 8.0 mmol)의 무수 테트라히드로푸란(20 mL) 용액을 5분간에 거쳐 떨어뜨렸다. 0°C에서 45분간 교반한 후, 실온으로 되돌려 밤새 교반하였다. 반응액에 포화 탄산수소나

트룹 수용액(50 mL)과 아세트산에틸(50 mL)을 가하여 분배하였다. 아세트산에틸층을 10% 시트르산 수용액(50 mL), 물(50 mL), 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축하여, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 표적 화합물인 (R)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘카르복실산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 1.9 g(52%)이 유상물로서 얻어졌다.

<1078> 이어서, (R)-1-(t-부톡시카르보닐)-2-피롤리딘카르복실산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(1.8 g, 4.0 mmol)에 빙냉하에 4 N 염화수소/디옥산(20 mL, 81 mmol)을 가한 후, 실온으로 되돌려 1.5시간 교반하였다. 감압 농축하자 (R)-2-피롤리딘카르복실산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 염산염 1.5 g(정량적)이 무정형 고체로서 얻어졌다.

<1079> 이어서, (R)-2-피롤리딘카르복실산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 염산염(1.4 g, 3.7 mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드(40 mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(2.6 g, 19 mmol), 요오드화메틸(1.7 g, 11 mmol), 4-(2-클로로에틸)파리딘염산염(0.70 g, 3.7 mmol)을 가한 후 외온 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응액에 2 N 수산화나트륨 수용액(70 mL), 디에틸에테르(70 mL)를 가하여 분배하고, 디에틸에테르층을 물(70 mL), 포화 염화나트륨 수용액(70 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축하여, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 표적 화합물 0.80 g(47%)이 유상물로서 얻어졌다.

<1080> IR(neat) : 2902, 2846, 1644 cm^{-1}

[α] $^{20}_D$: -48.1° (MeOH, C1.0)

<1082> 실시예 19와 같은 조작을 하여, 이하의 화합물을 얻을 수 있었다.

* (S)-1-[2-(4-파리딜)에틸]-2-피롤리딘카르복실산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 염산염(화합물 19-2)

<1084> IR(neat) : 2902, 2846, 1644, 1601 cm^{-1}

[α] $^{20}_D$: +41.6° (MeOH, C1.0)

<1086> 실시예 20

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-[2-(N-에틸아미노)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 20-1)

<1088> 질소 분위기하에서, 수소화리튬알루미늄(890 mg, 23.5 mmol)을 무수 디에틸에테르(10 mL)에 혼탁시켜, 빙냉하에서 교반하면서 화합물 1-103의 1-[2-(아세틸아미노)에틸]-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(4.86 g, 11.4 mmol)의 무수 테트라히드로푸란(60 mL) 용액을 2시간에 걸쳐 떨어뜨리고, 실온으로 되돌려 70시간 교반하였다. 빙냉하에서 아세트산에틸(25 mL)을 가하고 나서 1 N 수산화나트륨 수용액(25 mL)을 가하여, 세라이트 여과로 불용물을 제거하였다. 여과액을 아세트산에틸(25 mL), 물(25 mL)로 분배하여, 그 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(20 mL)으로 세정하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 중류 제거하여 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 표적 화합물(2.33 g, 무색 결정, 49.8%)을 얻을 수 있었다.

<1089> IR(KBr) : 3309, 2901, 2845, 1615, 1534 cm^{-1}

mp : 96.8-104.9°C

<1091> 실시예 21

* 3-(4-파리딜메틸리텐아미노)프로파온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 23-1)

<1093> 3-(t-부톡시카르보닐아미노)프로파온산(1.0 g, 5.3 mmol)을 무수 테트라히드로푸란(15 mL)에 용해시키고 N-메틸 모르폴린(0.6 mL, 5.5 mmol)을 가하고 -15°C에서 교반하여, 클로로탄산이소부틸(0.7 mL, 5.4 mmol)을 가하였다. 이어서 중간체 1-1의 2-(1-아다만틸)-N-펜틸에틸아민염산염(1.5 g, 5.3 mmol)의 유리 염기체인 무수 테트라히드로푸란(15 mL) 용액을 -18°C에서 가하였다. 0°C에서 1.5시간 교반한 후, 아세트산에틸(100 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액(100 mL)을 가하여 분배하였다. 10% 시트르산 수용액(100 mL), 물(100 mL), 포화 염화나트륨 수용액(100 mL)으로 순서대로 세정하여 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압 농축하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 3-(t-부톡시카르보닐아미노)프로파온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드 1.9 g(85%)

이 유상물로서 얻어졌다.

<1094> 3-(t-부톡시카르보닐아미노)프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(1.9 g, 4.4 mmol)에 빙냉하에서 4.0 N 염화수소/1,4-디옥산 용액(22 mL, 88 mmol)을 가한 후, 실온으로 되돌려 1시간 15분 교반하였다. 감압 농축하자 목적물인 염산염 1.4 g(89%)을 얻을 수 있었다. 이것에 1 N 수산화나트륨 수용액(80 mL)을 가하여 클로로포름(80 mL)으로 추출하였다. 클로로포름층을 포화 염화나트륨 수용액(80 mL)으로 세정하고, 무수 황산마그네슘을 이용하여 건조시켰다. 감압 농축하자 3-아미노프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드가 유상물로 얻어졌다.

<1095> 3-아미노프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(1.3 g, 3.9 mmol)를 무수 테트라히드로푸란(10 mL)에 용해하여, 빙냉하에 교반하였다. 이것에 4-페리딘카르복시알데히드(0.42 mL, 4.3 mmol)를 가한 후 실온에서 3시간 교반하였다. 감압 농축하자 표적 화합물 1.7 g(정량적)이 유상물로서 얻어졌다.

<1096> IR(neat) : 2901, 1713, 1644, 1454 cm^{-1}

실시예 22

• 3-(4-페리딜메틸아미노)프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 22-1)

화합물 21-1의 3-(4-페리딜메틸리덴아미노)프로피온산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(1.6 g, 3.9 mmol)를 메탄올에 용해하여, 촉매량의 10% 탄소상 팔라듐을 가하여 1기압 수소하에 7시간 실온에서 교반하였다. 10% 탄소상 팔라듐을 여과 제거한 후, 감압 농축하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자 표적 화합물 0.58 g(36%)이 유상물로서 얻어졌다.

<1100> IR(neat) : 3313, 2902, 2846, 1636, 1451 cm^{-1}

실시예 23

• 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-시아노)페리딜]프로필]-1-펜틸우레아(화합물 23-1)

실온 질소 분위기하에서, 화합물 16-1의 4-[3-[3-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-펜틸우레이도]프로필]페리딘 N-옥사이드(1.0 g, 2.3 mmol)의 무수 아세토니트릴(1.5 mL) 용액에 시안화트리메틸실릴(1.2 mL, 9.4 mmol)과 트리에틸아민(0.65 mL, 4.7 mmol)을 가하여, 밤새 가열 환류하였다. 반응액을 클로로포름(40 mL)과 포화 탄산수소나트륨 수용액(40 mL)으로 분배하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(10 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔류물을 디이소프로필에테르로 결정을 여과 수취함으로써, 표적 화합물 730 mg(73.0%)을 얻을 수 있었다.

<1104> IR(KBr) : 3334, 2900, 2845, 2234, 1621, 1534 cm^{-1}

<1105> mp : 112.0-123.0°C

실시예 24

• 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-아미노메틸)페리딜]프로필]-1-펜틸우레아(화합물 24-1)

실온 질소 분위기하에서, 화합물 23-1의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-시아노)페리딜]프로필]-1-펜틸우레아(0.20 g, 0.46 mmol)의 메탄올(2.0 mL) 용액에 촉매량의 10% 탄소상 팔라듐을 가하여, 수소 분위기하에서 밤새 교반하였다. 반응액을 세라이트 여과한 후 감압하에 용매를 증류 제거하여, 얻어진 잔류물을 디에틸에테르(50 mL)와 물(50 mL)로 분배하였다. 수층에 2 N 수산화나트륨 수용액(10 mL)을 가한 후, 또 디에틸에테르(50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(10 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 증류 제거하여 얻어진 잔류물을 디이소프로필에테르로 결정을 여과 수취함으로써, 표적 화합물 151 mg(74.4%)을 얻을 수 있었다.

<1109> IR(KBr) : 3346, 2901, 2845, 1621, 1538 cm^{-1}

<1110> mp : 88.0-95.0°C

실시예 25

<1112> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-카르복시)파리딜]프로필]-1-펜틸우레아(화합물 25-1)

<1113> 실온에서, 화합물 23-1의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-시아노)파리딜]프로필]-1-펜틸우레아(0.20 g, 0.46 mmol)에 6 N 염산(1.5 mL, 9.2 mmol)을 가하여, 밤새 가열 환류하였다. 반응액으로부터 감압하에 용매를 중류 제거하여, 아세톤으로 결정을 여과 수취하였다. 클로로포름(40 mL)에 용해시켜, 물(40 mL)과 포화 염화나트륨 수용액(10 mL)으로 세정하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압하에 용매를 중류 제거함으로써, 표적 화합물 132 mg(63.0%)을 얻을 수 있었다.

<1114> IR(KBr) : 3326, 2905, 2848, 1704, 1621, 1539 cm^{-1}

<1115> mp : 130°C

<1116> 실시예 26

<1117> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-히드록시메틸)파리딜]프로필]-1-펜틸우레아(화합물 26-1)

<1118> 질소 분위기 빙냉하에서, 화합물 25-1의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-카르복시)파리딜]프로필]-1-펜틸우레아(0.10 g, 0.22 mmol)의 무수 테트라하이드로푸란(0.7 mL) 용액에, 보란-테트라하이드로푸란 착체 1.0 M 테트라하이드로푸란 용액(0.66 mL, 0.66 mmol)을 가하고, 실온에서 4.5시간 교반하였다. 빙냉하에 반응액에 물(3 mL)을 가한 후, 아세트산에틸(15 mL)과 0.1% 수산화나트륨 수용액(10 mL)으로 분배하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(10 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에서 용매를 중류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 표적 화합물인 보란 착염 53 mg을 유상물로서 얻었다.

<1119> IR(neat) : 3342, 2904, 1630, 1531 cm^{-1}

<1120> 실시예 27

<1121> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-메틸)파리딜]프로필]-1-펜틸우레아(화합물 27-1)

<1122> 실온에서, 화합물 26-1의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-[4-(2-히드록시메틸)파리딜]프로필]-1-펜틸우레아(50 mg, 0.11 mmol)와 트리에틸아민(20 μL , 0.13 mmol)의 무수 디클로로메탄(1.0 mL) 용액에, 염화 p-톨루엔설포닐(23 mg, 0.12 mmol)을 가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 클로로포름(9 mL)과 물(10 mL)로 분배하여, 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 중류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 얻어진 p-톨루엔설포닐체의 메탄올(1 mL) 용액에 촉매량의 10% 탄소상 팔라듐을 가하여, 수소 분위기하에서 7일간 교반함으로써 표적 화합물 18 mg(38%)을 유상물로서 얻었다.

<1123> IR(neat) : 3345, 2903, 2847, 1624, 1534 cm^{-1}

<1124> 실시예 28

<1125> * 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-(2-아미노에틸)-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(화합물 28-1)

<1126> 빙냉하에서, 화합물 1-103의 1-[2-(아세틸아미노)에틸]-1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-(4-파리딜)프로필]우레아(1.02 g, 2.39 mmol)의 메탄올(10 mL) 용액에 6 N 염산(15 mL)을 가하고 나서 90°C에서 3일간 가열, 교반하였다. 반응액을 1 N 수산화나트륨 수용액(10 mL)으로 중화하여, 클로로포름(50 mL), 물(10 mL)을 가하여 분배하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(50 mL)으로 세정하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 중류 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하자, 표적 화합물 200 mg(21.7%)이 유상물로 얻어졌다.

<1127> IR(neat) : 3306, 2902, 2846, 1629, 1605, 1537, 753 cm^{-1}

<1128> 실시예 29

<1129> * 4-[2-[N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸카르보닐메톡시]에톡시]파리딘 N-옥사이드(화합물 29-1)

<1130> 빙냉하에, 디글리콜릴클로라이드(0.31 mL, 2.6 mmol)와 트리에틸아민(0.70 mL, 5.1 mmol)의 무수 디클로로메탄(6 mL) 용액에, 중간체 1-1의 2-(1-아다만틸)-N-펜틸에틸아민 염산염(0.50 g, 1.7 mmol)을 가하여, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 메탄올(5 mL)을 가하여 3시간 교반하였다. 감압하에 용매를 중류 제거한 후, 아세트산

에틸과 물(각 15 mL)로 분배하고, 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(5 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 중류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 2-메톡시카르보닐메톡시아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸아미드 0.39 g(60%)을 유상물로서 얻었다.

<1131> 이어서, 냉장하에서, N-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸아미드(0.37 g, 0.96 mmol)의 메탄올(3 mL) 용액에, 수소화 봉소나트륨(0.18 g, 4.8 mmol)을 가하여, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 물(10 mL)을 가하여 10분 교반한 후, 물(20 mL)과 아세트산에틸(30 mL)을 가하여 분배하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(10 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 용매를 중류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제함으로써 2-(2-히드록시에톡시)아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸아미드 74 mg(22%)을 유상물로서 얻었다.

<1132> 이어서, 실온에서, 2-(2-히드록시에톡시)아세트산 N-[2-(1-아다만틸)에틸]-1-펜틸아미드(60 mg, 0.17 mmol)의 N,N-디메틸포름아미드(0.4 mL) 용액에, 4-나트로페리딘 N-옥사이드(24 mg, 0.17 mmol)와 탄산칼륨(28 mg, 0.20 mmol)을 가하여, 60°C에서 2일 교반하였다. 반응액으로부터 감압하에 용매를 중류 제거하여, 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써 표적 화합물 39 mg을 유상물로서 얻었다.

<1133> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.93(m, 3H), 1.20-1.40(m, 6H), 1.47-1.60(m, 8H), 1.61-1.67(m, 3H), 1.68-1.76(m, 3H), 1.97(brs, 3H), 3.10-3.19(m, 2H), 3.25-3.36(m, 2H), 3.94-3.98(m, 2H), 4.20-4.27(m, 4H), 6.81-6.86(m, 2H), 8.10-8.15(m, 2H)

실시예 30

* 2-[2-(4-페리딜옥시)에톡시]아세트산N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸아미드(화합물 30-1)

<1136> 질소 분위기 실온에서, 화합물 29-1의 4-[2-[N-[2-(1-아다만틸)에틸]-N-펜틸카르보닐메톡시]에톡시]페리딘 N-옥사이드(39 mg, 0.088 mmol)와 무수 아세트산(20 μl , 0.18 mmol)의 메탄올(0.4 mL)과 아세트산(0.1 mL)의 혼합 용액에, 촉매량의 10% 탄소상 팔라듐을 가하고, 수소 분위기하 4일간 교반하였다. 세라이트 여과 후, 반응액으로부터 감압하에서 용매를 제거하여, 아세트산에틸(20 mL)과 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 mL)으로 분배하였다. 유기층을 포화 염화나트륨 수용액(10 mL)으로 세정하여, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매 중류 제거에 의해 얻어진 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써 표적 화합물 16 mg(42%)을 유상물로서 얻었다.

<1137> IR(neat) : 2903, 1651, 1592 cm^{-1}

실시예 31

* 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-옥소-3-(4-페리딜)프로필]-1-펜틸우레아(화합물 31-1)

<1140> 냉장하에서, 화합물 14-1의 1-[2-(1-아다만틸)에틸]-3-[3-히드록시-3-(4-페리딜)프로필]-1-펜틸우레아(100 mg, 0.234 mmol)의 무수 디클로로메탄(2 mL) 용액에 1,1,1-트리아세톡시-1,1-디히드로-1,2-벤즈요오독솔-3(1H)-온(221 mg, 0.520 mmol)을 가하여, 실온으로 되돌려 1시간 교반하였다. 다시 냉장하로 하여, 아세트산에틸(10 mL), 포화 아황산나트륨 수용액(5 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액(5 mL)을 가하여 15분간 교반하였다. 반응액을 아세트산에틸(50 mL), 물(10 mL)로 분배하여, 유기층을 포화 아황산나트륨 수용액(5 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액(5 mL), 포화 염화나트륨 수용액(25 mL)의 순으로 세정하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압 중류 제거하자, 표적 화합물이 87.3 mg(87.8%) 무색 결정으로 얻어졌다.

<1141> IR(KBr) : 3328, 2901, 2847, 1710, 1619, 1540 cm^{-1}

<1142> mp : 103.5-104.0°C

[C] 제제예

<1144> 본 화합물의 경구제 및 주사제로서의 일반적인 제제예를 이하에 나타낸다.

<1145> 1) 정제

<1146> 처방 1(100 mg 중)

- <1147> 본 화합물 1 mg
- <1148> 젖당 66.4 mg
- <1149> 옥수수 전분 20 mg
- <1150> 카르복시메틸셀룰로스칼슘 6 mg
- <1151> 히드록시프로필셀룰로스 4 mg
- <1152> 스테아르산마그네슘 0.6 mg
- <1153> 상기 처방의 정제에, 코팅제(예컨대, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 매크로골, 실리콘 수지 등 통상의 코팅제) 2 mg/정제를 이용하여 코팅하여, 원하는 코팅된 정제를 얻는다(이하의 처방의 정제에도 동일하게 적용됨). 또, 본 화합물 및 첨가물의 양을 적절하게 변경함으로써, 원하는 정제를 얻을 수 있다.
- <1154> 2) 캡슐제
- <1155> 처방 1(150 mg 중)
- <1156> 본 화합물 5 mg
- <1157> 젖당 145 mg
- <1158> 본 화합물과 젖당의 혼합비를 적절하게 변경함으로써, 원하는 캡슐제를 얻을 수 있다.
- <1159> 3) 주사제
- <1160> 처방 1(10 mL 중)
- <1161> 본 화합물 10~100 mg
- <1162> 염화나트륨 90 mg
- <1163> 수산화나트륨 적량
- <1164> 염산 적량
- <1165> 감균 정제수 적량
- <1166> 본 화합물과 첨가물의 혼합비를 적절하게 변경함으로써, 원하는 주사제를 얻을 수 있다.
- <1167> [D] 약리 시험
- <1168> Tsuji 등의 방법[Inflamm. res. 46(1997) 193-198]에 준하여, 리포폴리사카라이드(LPS) 자극에 의해 야기된 TNF-α의 생산에 대한 억제 효과를 생체내 시험으로 검토하였다.
- <1169> 시험 동물로서 체중 약 200 g, 8주령 전후의 암컷 래트(1군 5마리)를 사용하였다. 살모넬라균에서 유래하는 LPS를 생리 염수에 용해하여 LPS 용액(1 mg/mL)을 조제하였다. 각 피검 물질을 1% 메틸셀룰로스 수용액에 용해 또는 균일하게 혼탁하여, 피검 물질 조제액을 얻었다.
- <1170> 래트의 발바닥에 상기 LPS 용액(0.5 mL/kg)을 투여하였다. LPS 투여후 즉시, 피검 물질 조제액(피검 물질 10 mg/kg 또는 3 mg/kg을 포함함)을 경구 투여하였다. LPS 투여 2시간 후, 복부 대동맥보에서 채혈하여, 이것을 4 °C, 3000 rpm으로 10분간 원심 분리하였다. 얻어진 혈장 중의 TNF-α 레벨을 래트 TNF-α 특이 ELISA 키트로 측정하였다. 또, LPS-비투여군(대조군)에서는 혈장 중에 TNF-α의 생산이 관찰되지 않았다.
- <1171> 피검 물질의 TNF-α의 생산 억제율은 하기의 식에 의해 구하였다.
- <1172> 억제율(%) = [(A-B)/A] × 100
- <1173> A : 피검 물질 비투여군의 혈장 중의 TNF-α 레벨
- <1174> B : 피검 물질 투여군의 혈장 중의 TNF-α 레벨
- <1175> (결과)
- <1176> 피검 물질(10 mg/kg 또는 3 mg/kg)을 래트에게 경구 투여했을 때의 TNF-α의 생산 억제율(%)을 산출한 바, 본

화합물의 대부분은 높은 생산 억제율을 나타냈다. 10 mg/kg 경구 투여시의 대표적인 시험 결과를 표 1에, 또한 3 mg/kg 경구 투여시의 대표적인 시험 결과를 표 2에 각각 나타낸다.

표 1

피검 물질	억제율(%)	피검 물질	억제율(%)
화합물 1-1	92.1	화합물 1-42	86.7
화합물 1-18	78.9	화합물 1-43	67.6
화합물 1-20	60.0	화합물 1-44	93.7
화합물 1-22	87.0	화합물 1-45	91.1
화합물 1-24	95.8	화합물 1-55	78.1
화합물 1-25	89.0	화합물 1-66	79.4
화합물 1-26	95.5	화합물 1-68	79.0
화합물 1-27	81.3	화합물 1-70	87.9
화합물 1-28	90.4	화합물 1-120	95.1
화합물 1-31	92.6	화합물 1-139	94.1
화합물 1-32	62.4	화합물 2-1	91.5
화합물 1-34	70.8	화합물 2-3	51.8
화합물 1-35	82.5	화합물 6-1	50.5
화합물 1-37	84.3	화합물 7-1	71.5
화합물 1-38	92.3	화합물 11-1	50.8

표 2

피검 물질	억제율(%)	피검 물질	억제율(%)
화합물 1-10	60.0	화합물 4-1	42.8
화합물 1-78	61.5	화합물 5-3	49.4
화합물 1-84	35.5	화합물 5-4	62.6
화합물 1-95	70.8	화합물 5-5	42.8
화합물 1-111	85.1	화합물 5-6	41.7
화합물 1-137	82.1	화합물 10-16	62.8
화합물 2-7	78.7	화합물 10-17	53.8
화합물 2-9	84.5	화합물 14-1	36.3
화합물 2-11	53.5	화합물 15-1	73.8
화합물 2-14	87.3	화합물 16-1	74.3
화합물 2-15	68.1	화합물 18-1	55.7
화합물 2-18	87.3	화합물 18-3	56.6
화합물 2-20	82.1	화합물 27-1	68.6
화합물 3-4	76.1	화합물 31-1	46.8

산업상 이용 가능성

약리 시험 결과에서 분명히 알 수 있듯이, 본 화합물은 우수한 TNF- α 생산 저해 작용을 갖기 때문에, TNF- α 가 관여하는 질환, 예컨대 만성 관절류마티즘, 크론병, 전신홍반성 루푸스 등의 자가면역성 질환, 악액질, 급성 감염증, 알레르기, 발열, 빈혈, 당뇨병 등의 치료제로서 널리 의약 용도에 적용할 수 있다.