(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 403/12

(11) 공개번호 특2002-0083533
(43) 공개일자 2002년11월02일

(21) 출원번호 10-2002-7012917
(22) 출원일자 2002년09월28일
번역문 제출일자 2002년09월28일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2001/02822
(86) 국제출원출원일자 2001년03월30일
(87) 국제공개번호 WO 2001/72710
(87) 국제공개일자 2001년10월04일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구아바부다, 코스타리카, 도미니카연방, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 그레나다, 가나, 크로아티아, 인도, 유고슬라비아, 짐바브웨, 감비아, 인도네시아, 시에라리온, 모잠비크,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 짐바브웨, 감비아, 모잠비크, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스, 터어키,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 JP-P-2000-00098874 2000년03월31일 일본(JP)
JP-P-2000-00336464 2000년11월02일 일본(JP)

(71) 출원인 니뽄 신야쿠 가부시키가이샤
일본 교토후601 교토시 미나미쿠 깃쇼인니시노쇼몬구치쵸 14

(72) 발명자 오카노마사히코
일본교토후나가오카쿄시카이덴1-8-17니뽄신야쿠가부시키가이샤나가오카료
모리카즈야
일본교토후교토시나카쿄쿠니시노쿄시마노우치쵸22-1코포호주707

(74) 대리인 신정건
안성탁
이광현

심사청구 : 없음

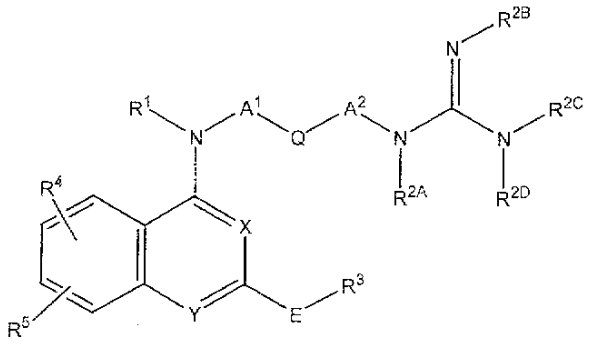
(54) 복소환 유도체 및 의약

요약

본 발명은 노시셉틴 수용체에 작용하여, 만성 동통나 헤르페스 대상포진에 수반되는 알로디니아 등에도 유효한 폭넓은 진통 작용을 갖는 우수한 신규 진통제를 제공한다.

본 발명은 하기 화학식 (1)의 화합물 또는 그 염에 관한 것이다:

화학식 1



상기 식에서,

X 및 Y는 동일하거나 또는 다르며, 각각 질소 원자 또는 CH를, R^1은 수소 원자 또는 알킬 등을, A^1 및 A^2는 동일하거나 또는 다르며 단일결합 또는 2가의 지방족 탄화수소기를, Q는 단일결합, 시클로알킬렌 등을, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자 또는 알킬 등을, E는 에테닐렌 등을, R^3은 페닐 또는 복소환기를, R^4, R^5는 동일하거나 또는 다르며 수소 원자 또는 알킬 등을 각각 나타낸다.

명세서

기술분야

본 발명은 의약으로서 유용한 신규의 복소환 유도체 또는 그 염 및 그것을 활성 성분으로서 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

진통제로서 마약성 진통제(모르핀 등), 비마약성 진통제(아스피린, 인도메타신 등), 마약 길항성 진통제(펜타조신 등)가 이용되고 있다. 마약성 진통제는 주로 중추에서 동통성 흥분 전달을 억제함으로써 진통 작용을 나타낸다. 비마약성 진통제는 주로 말초에서 발통 물질의 생성을 억제함으로써 진통 작용을 나타낸다. 또, 마약 길항성 진통제는 마약성 진통제과 유사한 기작에 의해 진통 작용을 나타낸다.

그러나, 모르핀에 의해서도 억제되지 않는 만성 동통이나 헤르페스 대상 포진에 수반되는 알로디니아, 통각 과민 등에 유용한 진통제는 없어, 우수한 진통제의 개발이 요망되고 있었다.

노시셉틴은 생체내의 통각을 비롯한 여러 가지 신경 활동에 관련되는 신경 펩티드이다. 일본 특허 공개 평10-212290호에는, 노시셉틴 작동물질 및/또는 길항물질은 정신 장해, 신경 장해 및 생리학적 장해의 치료, 특히, 불안 및 스트레스 장해, 우울, 외상성 장해, 알츠하이머병 또는 다른 치매증에 의한 기억 상실, 간질 및 경련의 증후, 급성 및/또는 만성 동통 증상, 약물 과용에서 오는 금단 증상, 수분 밸런스의 제어, Na^+ 배설, 동맥 혈압 장해 및 비만증과 같은 식이 장해의 개선에 있어서 유용할 것이라고 기재되어 있다.

노시셉틴 수용체에 작용하는 비(非)펩티드성 화합물로서, 로펜타닐(lofentanil), 날록손벤조일히드라존(naloxonebenzoylhydrazone), 2-옥소이미다졸 유도체(국제 공개 공보 WO9854168호) 등이 알려져 있다. 그러나, 이들 화합물은 아직 기초 연구의 단계에 있으며, 시판에 이르고 있지는 못하다.

본 발명의 화합물의 복소환 유도체 중의 퀴나졸린 유도체와 유사한 화합물로서는 여러 가지 화합물이 알려져 있다(국제 공개 공보 WO9307124호, 일본 특허 공보 제2923742호, 국제 공개 공보 WO9720821호, 국제 공개 공보 WO9850370호, 국제 공개 공보 WO9909986호, 일본 특허 공개 소47-2927호, 국제 공개 공보 WO9817267호 등). 이들 중에서, 국제 공개 공보 WO9720821호에는 2-아실아미노퀴나졸린 유도체가 신경 펩티드 Y(NPY)의 수용체 서브타입-Y5 저해 작용을 지니며, 진통이나 기억 장해 개선에 유용하다는 것이 기재되어 있다.

발명의 상세한 설명

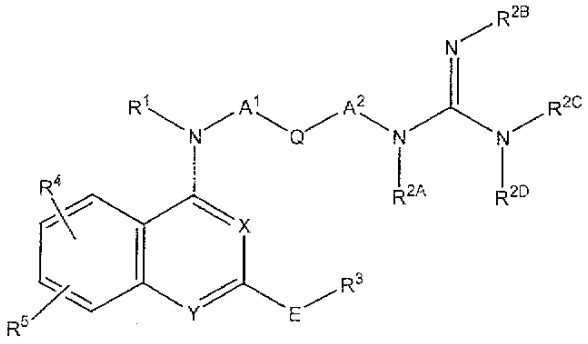
발명의 개시

본 발명의 목적은 우수한 진통 작용을 갖는 신규 화합물을 제공하는 데에 있다. 특히, 노시셉틴 수용체에 작용하여, 만성 동통이나 헤르페스 대상 포진에 동반되는 알로디니아 등에도 유효한 폭넓은 진통 작용을 갖는 신규 진통제를 제공하는 데에 있다.

본 발명자들은 상기 목적을 달성하기 위해서, 여러 가지 화합물을 합성하여, 검토하는 과정에서, 하기 화학식 (1)의 화합물이 노시셉틴 수용체의 작동물질 및/또는 길항물질로서, 우수한 진통 작용을 보유하고 있음을 확인하고 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

본 발명은 하기 화학식 (1)의 화합물 또는 그 염에 관한 것이다:

화학식 1



상기 식에서,

X 및 Y는 동일하거나 또는 다르며, 각각 질소 원자 또는 CH를 나타내고;

R^1 은 수소 원자 또는 알킬을 나타내고;

A^1 및 A^2 는 동일하거나 또는 다르며, 각각 (1) 단일결합 또는 (2) 치환되어 있더라도 좋고, 또 임의의 위치에 1 3개의 불포화 결합을 포함하고 있더라도 좋은 2가의 지방족 탄화수소기(이러한 지방족 탄화수소기는 -NH-, O 또는 S로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1개 함유하고 있더라도 좋음)를 나타내고;

Q는 (1) 단일결합, (2) 치환되어 있더라도 좋은 3 8원의 시클로알킬렌기, (3) 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기, (4) 치환되어 있더라도 좋은 4 8원의, 2가의 복소환기를 나타내고;

R^{2A} , R^{2C} 및 R^{2D} 는 동일하거나 또는 다르며, 수소 원자, 알칼리 또는 페닐을 나타내고, R^{2B} 는 수소 원자, 알킬, 시아노, 니트로 또는 페닐을 나타내거나, 또는 구아니디노기의 2개의 질소 원자가 그 치환기인 R^{2B} , R^{2C} 또는 R^{2D} 중의 하나 또는 2개와 함께 포화 또는 불포화인 5원 또는 6원의 고리를 형성하거나;

또는 함께 -N(R^1)-A^1-Q-A2-N(R^{2A})-로서 5 7원의 고리를 형성하고;

E는 (1) 에테닐렌, (2) -NRCO-, (3) -NRCONH-, (4) -CONR-, (5) 에티닐렌, (6) -NRSO$_2$- 또는 (7) 아미노알킬렌(식 중, R은 수소 또는 치환되어 있더라도 좋은 알킬을 나타냄)을 나타내고;

R^3 은 치환되어 있더라도 좋은 페닐기 또는 복소환기를 나타내고;

R^4 및 R^5 는 (1) 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아르알킬옥시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 알콕시카르보닐, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $-CONR^6R^7$ (식 중, R^6 및 R^7 은 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자 또는 알킬을 나타냄)을 나타내거나, 또는 (2) 인접하는 R^4 와 R^6 은 함께 $-O(CH_2)_nO-$ (식 중, n은 1 또는 2의 정수) 또는 -CH=CH-CH=CH-를 형성한다.

바람직하게는, 화학식 (1)에서

X 및 Y 각각은 질소 원자 또는 CH를 나타내고;

R^1 은 수소 원자 또는 알킬을 나타내고;

A^1 및 A2는 동일하거나 또는 다르며, 각각 (1) 단일결합 또는 (2) 알킬, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 히드록시, 알콕시 또는 트리플루오로메틸로 치환되어 있더라도 좋으며, 또한 임의의 위치에 1 3개의 불포화 결합을 갖고 있더라도 좋은 알킬렌을 나타내고;

Q는 (1) 단일결합, (2) 알킬, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일 또는 알콕시로 치환되어 있더라도 좋은 3 8원의 시클로알킬렌기, (3) 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 설파모일, 모노알킬설파모일, 디알킬설파모일, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 할로겐, 시아노 또는 트리플루오로메틸로 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기, 또는 (4) 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노로 치환되어 있더라도 좋은 4 8원의, 2가의 복소환기를 나타내고;

R^{2A}, R^{2C} 및 R^{2D} 는 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬 또는 페닐을 나타내고, R^{2B} 는 수소 원자, 알킬, 시아노기, 니트로기 또는 페닐을 나타내거나, 또는 구아니디노기의 2개의 질소 원자가 그 치환기인 R^{2B}, R^{2C} 또는 R^{2D} 중의 하나 또는 2개와 함께 고리화되어 포화 또는 불포화인 5원 또는 6원의 고리를 형성하거나;

또는 함께 -N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})- 로서 5 7원의 고리를 형성하고;

E는 (1) 에테닐렌, (2) -NRCO-, (3) -NRCONH-, (4) -CONR-, (5) 에티닐, (6) -NRSO$_2$- 또는 (7) 아미노알킬렌(식 중, R은 수소 또는 치환되어 있더라도 좋은 알킬을 나타냄)을 나타내고;

R^3 은 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 설파모일, 모노알킬설파모일, 디알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, N-(알킬)알킬설포닐아미노, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 할로겐, 시아노, 히드록시 또는 트리플루오로메틸로 치환되어 있더라도 좋은, 페닐기 또는 복소환기를 나타내고;

R^4 및 R^5 는 (1) 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아르알킬옥시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 알콕시카르보닐, -NR^6R^7, -NR^6COR^7, -$NR^6SO_2R^7$, -$CONR^6R^7$ (식 중, R^6 및 R^7 은 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자 또는 알킬을 나타냄)을 나타내거나, 또는 (2) 인접하는 R^4 와 R^5 가 함께 -O(CH_2)$_n$O- (식 중, n은 1 또는 2의 정수를 나타냄) 또는 -CH=CH-CH=CH- 를 형성한다.

더욱 바람직하게는, 화학식 (1)에서, X 및 Y가 질소 원자, R^1 이 수소 원자 또는 알킬, A^1 및 A^2 가 동일하거나 또는 다르며, 각각 (1) 단일결합 또는 (2) 치환되어 있더라도 좋은 알킬렌, Q가 (1) 단일결합, (2) 치환되어 있더라도 좋은 4 8원의 시클로알킬렌기, (3) 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기, 또는 (4) 치환되어 있더라도 좋은 5 7원의, 2가의 복소환기, R^{2A}, R^{2B}, R^{2B} 및 R^{2D} 가 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬 또는 페닐이거나, 또는 함께 -N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})- 로서 5 7원의 고리를 형성하고, E가 (1) 에테닐렌, (2) -NRCO- 또는 (3) -CONR-, R^4 및 R^5 가 (1) 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아르알킬옥시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 알콕시카르보닐을 나타내거나, 또는 (2) 인접하는 R^4 와 R^5 가 함께 -O(CH_2)$_n$O- (식에서, n은 1 또는 2의 정수) 또는 -CH=CH-CH=CH- 를 형성한다.

특히 바람직하게는, 화학식 (1)에 있어서 X 및 Y가 질소 원자, R^1 이 수소 원자, A^1 및 A^2 가 동일하거나 또는 다르며, 각각 (1) 단일결합 또는 (2) 치환되어 있더라도 좋은 알킬렌, Q가 (1) 단일결합, (2) 치환되어 있더라도 좋은 5 7원의 시클로알킬렌기 또는 (3) 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C} 및 R^{2D} 가 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬 또는 페닐, E가 (1) 에테닐렌 또는 (2) -NRCO-, R^4 및 R^5 가 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아르알킬옥시, 할로겐 또는 니트로이다.

나아가서는, 이들 화합물 또는 그 염을 활성 성분으로 하는 약학 조성물, 그 중에서도 진통제에 관한 것이다.

본 발명의 화합물의 구조상의 특징은 퀴나졸린 또는 퀴놀린 골격의 4 위치 또는 이소퀴놀린 골격의 1 위치에 있는 치환기, -N(R^1)-A^1-Q-A^2- 의 말단에 구아니디노기를 갖거나, 또는 구아니니노기의 2개의 NH가 그 치환기와 함께 고리를 형성하는 점에 있다.

상기 구조상의 특징을 갖는 본 발명의 화합물은 문헌에 기재되지 않은 신규 화합물이다. 본 발명의 화합물은 노시셉틴 수용체에 작용하여, 우수한 진통 작용을 갖는다.

이하, 본 발명을 상세히 기술한다.

본 발명에서 「알킬」로는 직쇄 또는 분지형의 탄소수 1 6개인 것, 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 5-이소펜틸, n-헥실, 이소헥실 등을 들 수 있다. 특히, 탄소수 1 4개인 것이 바람직하다.

「알콕시」로는 직쇄 또는 분지형의 탄소수 1 6개인 것, 예컨대, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, n-펜틸옥시, 이소벤틸옥시, n-헥실옥시, 이소헥실옥시 등을 들 수 있다. 특히, 탄소수 1 4개인 것이 바람직하다.

「아르알킬옥시」로는 탄소수 7 10개인 것, 예컨대, 벤질옥시, 페네틸옥시 등을 예로 들 수 있다. 특히, 벤질옥시가 바람직하다.

「2가의 지방족 탄화수소기」로는 직쇄 또는 분지형의 탄소수 1 6개인 알킬렌(예컨대, 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 2-에틸트리메틸렌, 1-메틸테트라메틸렌), 직쇄 또는 분지형의 탄소수 2 6개의 알케닐렌(예컨대, 비닐렌, 프로페닐렌) 또는 직쇄 또는 분지형의 탄소수 2 6개의 알킬렌(예컨대, 에티닐렌)을 들 수 있다. 이러한 지방족 탄화수소기는 NH, O 또는 S로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1개 함유하고 있더라도 좋다.

「아미노알킬렌」의 알킬렌으로는 「2가의 지방족 탄화수소기」에 열거한 알킬렌을 들 수 있다.

「시클로알킬렌」으로는 탄소수 3 8ro인 것, 예컨대, 시클로프로필렌, 시클로부틸렌, 시클로펜틸렌, 시클로헥실렌, 시클로헵틸렌, 시클로옥틸렌을 들 수 있다. 이러한 시클로알킬렌은 1 2개의 치환기를 갖고 있더라도 좋고, 이러한 치환기로서는 알킬, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일 또는 알콕시를 예로 들 수 있다. 또한, 불포화 결합을 포함하고 있더라도 좋고, 이러한 불포화 결합을 포함하는 것으로서, 시클로헥세닐렌, 시클로헵테닐렌, 시클로옥테닐렌 등을 예로 들 수 있다.

「할로겐」으로는 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자를 들 수 있다.

「복소환기」, 「2가의 복소환기」에서, 복소환으로는 NH, O 또는 S로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자 1 2개를 포함하며, 1 4개의 불포화 결합을 갖고 있더라도 좋은, 4 8원의 단환 또는 축합환을 들 수 있다. R^3으로는 예컨대, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 2-파라지닐, 3-피라지닐을 들 수 있다. 이러한 복소환은 1 2개의 치환기를 갖고 있더라도 좋으며, 치환기로는 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 설파모일, 모노알킬설파모일, 디알킬설파모일, 알킬설포닐아미노, N-(알킬)알킬설포닐아미노, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 할로겐, 시아노, 히드록시 또는 트리플루오로메틸을 들 수 있다. 복소환기 Q에서, 복소환으로는 피리딘, 피리미딘, 피페라진, 호모피페라진, 푸란, 티오펜 등을 들 수 있다. 복소환기 Q는 1 2개의 치환기를 갖고 있더라도 좋고, 이러한 치환기로서는, 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노 등을 예로 들 수 있다.

「페닐렌기」는 1 2개의 치환기를 갖고 있더라도 좋고, 이러한 치환기로는 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 설파모일, 모노알킬설파모일, 디알킬설파모일, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 히드록시, 니트로, 할로겐, 시아노 또는 트리플루오로메틸을 예로 들 수 있다.

-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-로 나타내는 고리로는 5 7원의, 포화 고리, 예컨대, 피페라지노 또는 호모피페라지노를 들 수 있다.

본 발명에 포함되는 화학식 (1)의 「염」으로는 예컨대, 염산, 황산, 질산, 인산, 불화수소산, 브롬화수소산 등의 무기산의 염, 또는 초산, 타르타르산, 젖산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 호박산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 톨루엔술폰산, 나프탈렌술폰산, 캄파술폰산 등의 유기산의 염을 예로 들 수 있다.

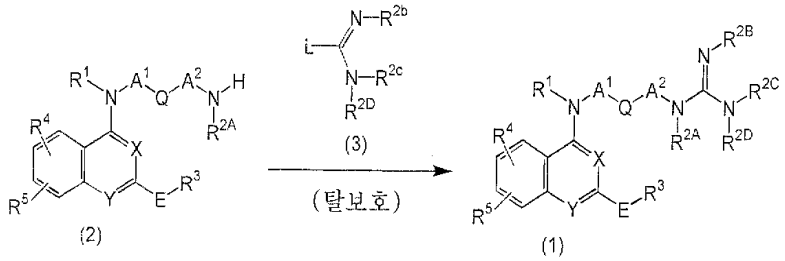
특히 바람직한 화합물로서는 (1S,2R)-N-아미디노-2-{[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노}시클로헥실아민 이염산염, N-아미디노-2-[6-메톡시-4-{2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노에틸]페닐에틸아민 삼염산염, 시스-4-구아니디노메틸-시스-2-메틸-N-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민 삼염산염, N-아미디노-N'-{6-메틸-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼염산염, (1S,2R)-시스-N-아미디노-2-{[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노}시클로헥실아민 이염산염 및 N-아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼염산염을 들 수 있다.

본 발명의 화합물에는 시스(Z체), 트랜스(E체) 이성질체가 존재하는데, 각각의 이성질체 및 이들의 혼합물도 본 발명에 포함되는 것이다.

본 발명의 화합물 중에는 비대칭 탄소를 갖는 것도 존재하지만, 각각의 광학 이성질체 및 이들의 라세미체의 어느 것이나 본 발명에 포함되는 것이다. 광학 이성질체는 예컨대, 상기한 바와 같은 식으로 얻어진 라세미체로부터, 그 염기성을 이용하여 광학 활성인 산(타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 10-캄포르술폰산 등)을 이용하여 공지의 방법에 의해 광학 분할하거나, 미리 조제한 광학 활성의 화합물을 원료로 이용하여 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물 (1)은 예컨대, 다음의 방법에 의해 제조할 수 있다.

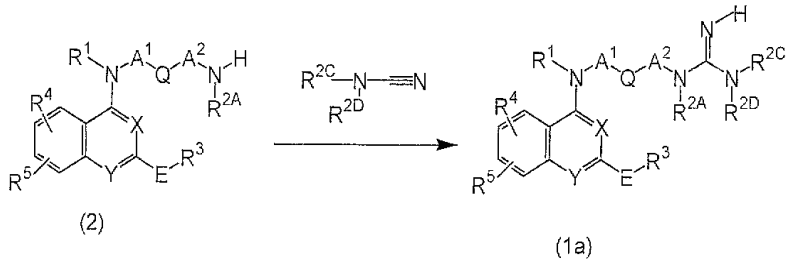
제법 A



(식 중, X, Y, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 E는 상기와 동일함. R^{2b} 및 R^{2c}는 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬, 페닐, 시아노, 니트로 또는 보호기를 나타냄. L은 이탈기를 나타냄)

보호기로는 tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 벤질 등을 예로 들 수 있다. 이탈기로서는 피라졸-1-일, 메틸티오, 메톡시, 할로겐 등을 예로 들 수 있다. 화합물 (2)와 1당량 과잉량의 화합물 (3)을 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소계 용매, 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, 클로로포름, 염화메틸렌, 1,2-디클로로에탄 등의 할로겐계 용매, N,N-디메틸포름아미드 등의 용매 중에서, 0℃ 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시키고, 또한 R^{2b} 및 R^{2c}가 보호기인 경우, 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (1)을 얻을 수 있다. 그 중에서도, 화합물 (3)의 이탈기 L로서 피라졸-1-일, 보호기로서 tert-부톡시카르보닐, 용매로서 1,2-디클로로에탄을 이용하여, 실온에서 1 48시간 반응시킨 후, 염산으로 탈보호를 하는 것이 바람직하다.

제법 B(화합물 (1)에서, R^{2B} 가 수소 원자인 경우)

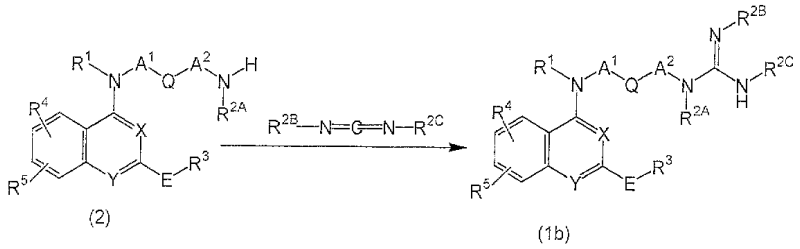


(2) (1a)

(식 중, X, Y, R^1, R^{2A}, R^{2C}, R^{2D}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 E는 상기와 동일함)

화합물 (1a)는 화합물 (2)와 R^{2C} R^{2D} N-CN을 공지의 방법(J. Med. Chem.18, 90, 1975 등)에 따라 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

제법 C(화합물 (1)에서, R^{2D} 가 수소 원자인 경우)

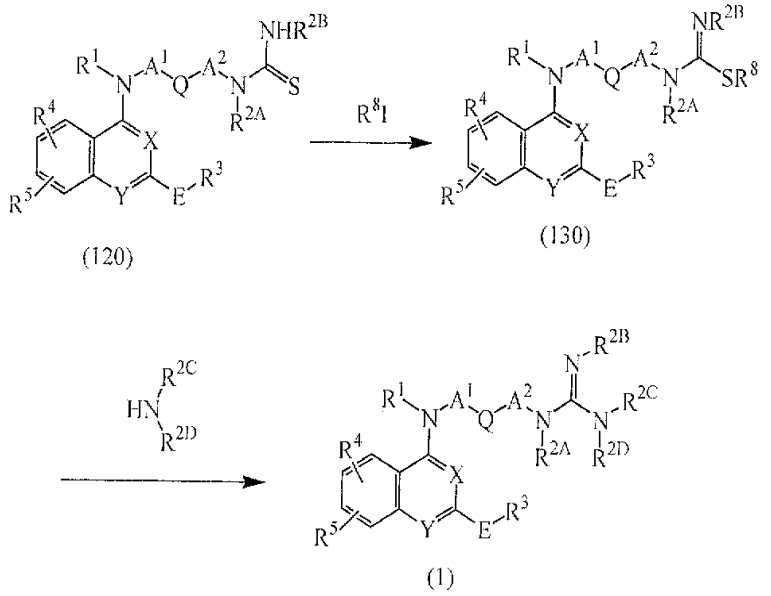


(2) (1b)

(식 중, X, Y, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 E는 상기와 동일함)

화합물 (1b)는 화합물 (2)와 R^{2B} -N=C=N-R^{2C} 를 공지의 방법(J. Am. Chem. Soc., 3673, 1962 등)에 따라 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

제법 D

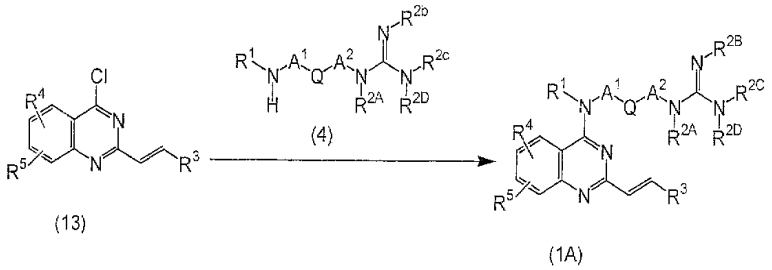


(식 중, X, Y, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 E는 상기와 동일함. R^8은 알킬을 나타냄)

화합물 (1)은 화합물 (120)으로부터 공지의 방법(Synthesis,6, 460, 1988 등)에 따라 제조할 수 있다. R^8로서의 알킬은 탄소수 1 4개인 것이 바람직하고, 그 중에서도 메틸이 바람직하다.

제법 E

화합물 (1) 중 E가 에테닐렌, X 및 Y가 둘다 N인 화합물 (1A)는 하기 반응 공정에 의해서도 제조할 수 있다.

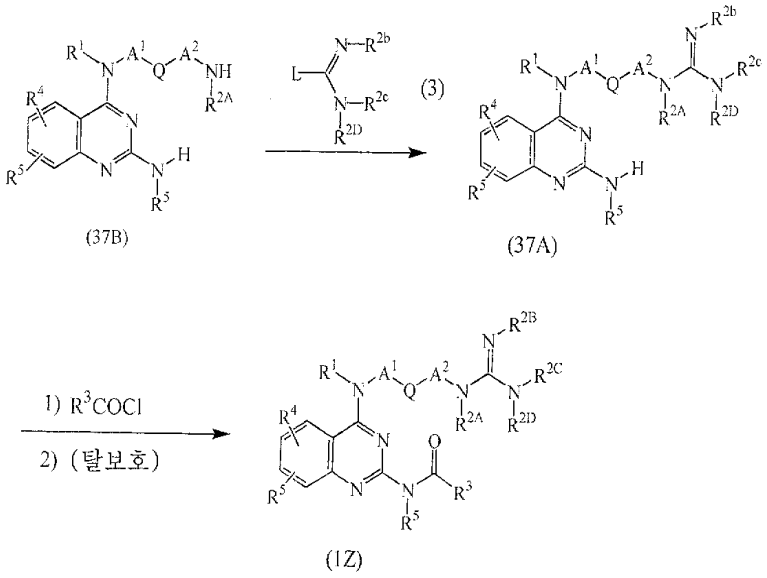


(식 중, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, R^{2b}, R^{2c} 및 Q는 상기와 동일함)

화합물 (13)과 1당량 과잉량의 아민 (4)을 수소화나트륨, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기 존재하에, 1-펜타놀, N,N-디메틸포름아미드 또는 페놀 등의 고비등점 용매 중에서, 50℃ 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시키고, 또한 R^{2b} 및 R^{2c}가 보호기인 경우는 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (1A)를 얻을 수 있다. 바람직하게는 페놀 중에서, 150℃ 180℃에서 5 24시간, 염산으로 탈보호함으로써 화합물 (1A)를 얻을 수 있다.

제법 F

화합물 (1) 중 E가 -NRCO-, X 및 Y가 둘다 N인 화합물 (1Z)는 하기 반응 공정에 의해서도 제조할 수 있다.



(식 중, R, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C}, R^{2D}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, R^{2b}, R^{2c} 및 Q는 상기와 동일함)

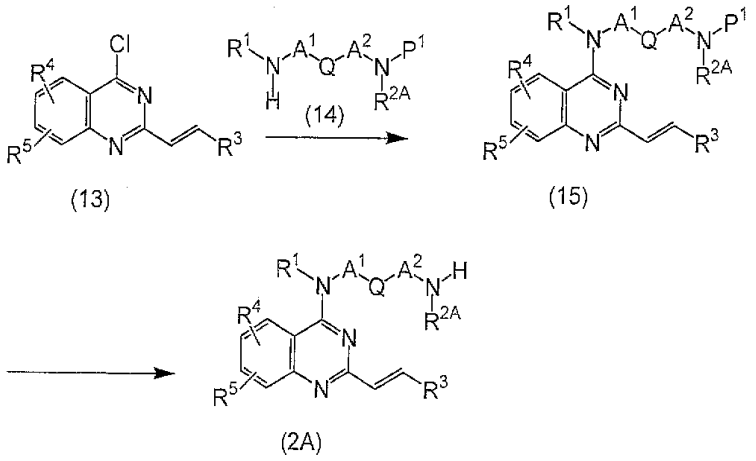
화합물 (37B)와 1당량 과잉량의 화합물 (3)을 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소계 용매, 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, 클로로포름, 염화메틸렌, 1,2-디클로로에탄 등의 할로겐계 용매, N,N-디메틸포름아미드 등의 용매 중에서, 0℃ 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시킴으로써 화합물 (37A)를 얻을 수 있다. 그 중에서도, 화합물 (3)의 이탈기 L로서 피라졸-1-일, 보호기로서 tert-부톡시카르보닐, 용매로서 1,2-디클로로에탄을 이용하는 것이 바람직하다.

화합물 (37A)와 1당량 과잉량의 산염화물을 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소계 용매, 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, 염화메틸렌, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐계 용매 중에서, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피라진 등의 염기 존재하에, 필요에 따라 4-디메틸아미노피리딘 등의 촉매를 가하여, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시키고, 또한 R^{2b}, R^{2c} 가 보호기인 경우는 자체 공지의 방법에 의해 탈보호함으로써 화합물 (1Z)을 얻을 수 있다.

이렇게 생성된 화합물 (1)은 그 자체 공지의 수단, 예컨대 농축, 액성 변환, 전용(轉溶), 용매 추출, 결정화, 재결정, 분류, 크로마토그래피 등에 의해 분리 정제할 수 있다.

원료 화합물 (2)는 하기의 반응식에 따라서, 제조할 수 있다.

(a) 화합물 (2) 중 E가 에테닐렌, X 및 Y가 둘다 N인 경우.

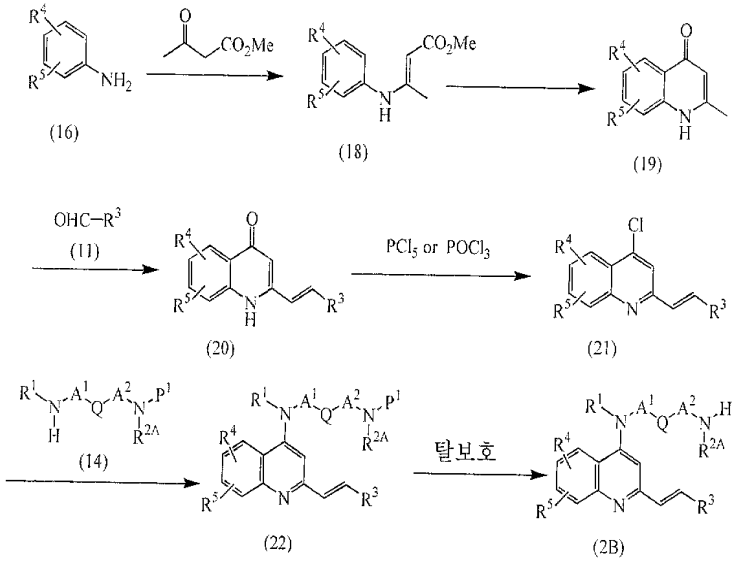


(식 중, R^1, R^{2A}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2 및 Q는 상기와 동의. P^1은 보호기를 나타냄)

보호기로서는 tert-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐 등을 들 수 있다.

화합물 (13)(국제 공개 공보 WO9909986 p13-15와 같은 식으로 취득)과 1당량 과잉량의 아민(14)를 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소계 용매, 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜계 용매, N,N-디메틸포름아미드 등의 유기 용매 중에서, 필요에 따라 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기 존재하에, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시키고, 또한 염산, 트리플루오로초산, 또는 팔라듐-카본 존재하에서, 수소 첨가하여 탈보호함으로써 화합물 (2A)를 얻을 수 있다. 그 중에서도, 화합물 (13)과 P^1이 tert-부톡시카르보닐인 아민(14) 1 2당량을 톨루엔 용매 중에서, 트리에틸아민 (TEA) 존재하에 100℃ 130℃에서 24 48시간 반응시킨 후, 염산으로 탈보호를 하는 것이 바람직하다.

(b) 화합물 (2) 중 E가 에테닐렌, X가 CH, Y가 N인 경우.



(식 중, R^1, R^{2A}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 P^1은 상기와 동일함)

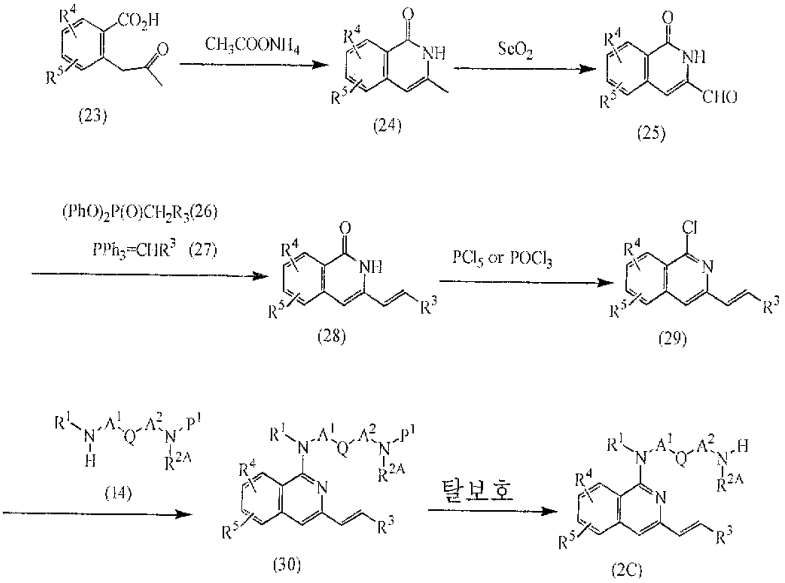
화합물 (16)으로부터 공지의 방법(JACS 70,4065(1948); JACS 70,2402(1948); JOC 12,456(1947) 등 참조)으로 화합물 (19)를 제조한다.

화합물 (19)와 알데히드(11)을 무수 초산, 초산 또는 트리플루오로초산 등의 용매 중에서, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 1 48시간, 바람직하게는 무수 초산 용매 중에서, 80℃ 100℃에서 5 24시간 반응시킴으로써 화합물 (20)을 얻을 수 있다. 알데히드(11)는 시판되고 있거나 또는 공지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

화합물 (20)을 무용매, 또는 톨루엔, 크실렌, 1,2-디클로로에탄 등의 용매 중에서, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 무용매인 경우는 실온 사용된 염소화제의 비등점 범위의 온도에서 옥시염화인, 오염화인 등의 클로로화제로 1 24시간 반응시킴으로써 화합물 (21)을 얻을 수 있다. 이 때, 필요에 따라 디메틸아닐린, 트리에틸아민 등의 삼급 아민을 공존시키더라도 좋다.

화합물 (21)과 1당량 과잉량의 아민(14)를 상기 (a)와 같은 식으로 반응시키고, 필요에 따라, 또한 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (2B)을 얻을 수 있다. 그 중에서도 화합물 (21)과 P^1이 tert-부톡시카르보닐인 아민(14) 1 2당량을 톨루엔 용매 중에, 트리에틸아민 존재 하에서, 100℃ 130℃에서 24 48시간 반응시켜, 생성된 화합물 (22)를 염화메틸렌 중, 트리플루오로초산으로 탈보호를 하는 것이 바람직하다.

(c) 화합물 (2) 중 E가 에테닐렌, X가 N, Y가 CH인 경우.



(식 중, R^1, R^{2A}, R^3, R4, R^5, A^1, A^2, Q 및 P^1은 상기와 동의. Ph는 페닐을 나타냄)

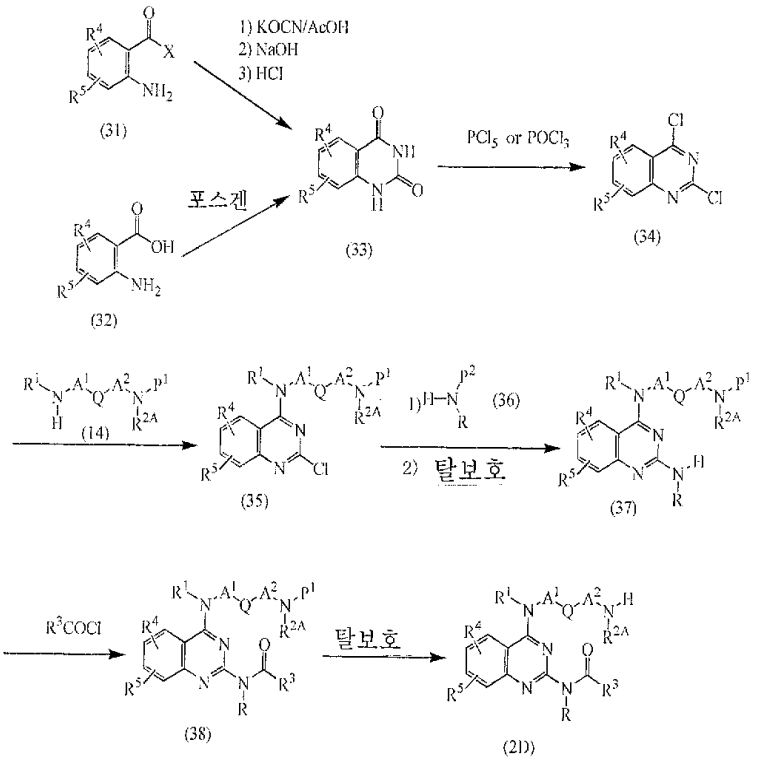
화합물 (23)으로부터 공지의 방법(J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1990, 1770)에 따라 화합물 (24)를 제조할 수 있다.

화합물 (24)와 1 3당량의 이산화셀렌을 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, 또는 에탄올, 이소프로판올 등의 알콜계 용매 중에, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간, 바람직하게는 디옥산 중, 50℃ 100℃에서 5 48시간 반응시킴으로써 화합물 (25)를 얻을 수 있다.

화합물 (25)와 화합물 (26) 또는 화합물 (27)을 디옥산, 테트라히드로푸란 등, 반응에 관여하지 않는 용매 중, n-부틸리튬, 수소화나트륨, 나트륨헥사메틸디실라지드 등의 염기 존재하에, -78℃ 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간, 바람직하게는 테트라히드로푸란 중, -20℃에서부터 실온에서 1 5시간 반응시킴으로써 화합물 (28)을 얻을 수 있다.

상기 (b)와 같은 식으로 하여, 화합물 (28)을 옥시염화인, 오염화인 등의 염소화제로 1 24시간 반응시켜 화합물 (29)를 얻을 수 있다. 화합물 (29)와 1당량 과잉량의 아민(14)를 상기 (a)와 같은 식으로 반응시키고, 필요에 따라, 또한 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (2C)를 얻을 수 있다.

(d) 화합물 (2) 중 E가 -NRCO-, X 및 Y가 둘다 N인 경우.



(식 중, R, R^1, R^{2A}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 P^1은 상기와 동일함. X는 히드록시기 또는 아미노기를 나타냄. P^2는 수소 원자, 또는 보호기(예컨대, 벤질, 4-메톡시벤질)를 나타냄)

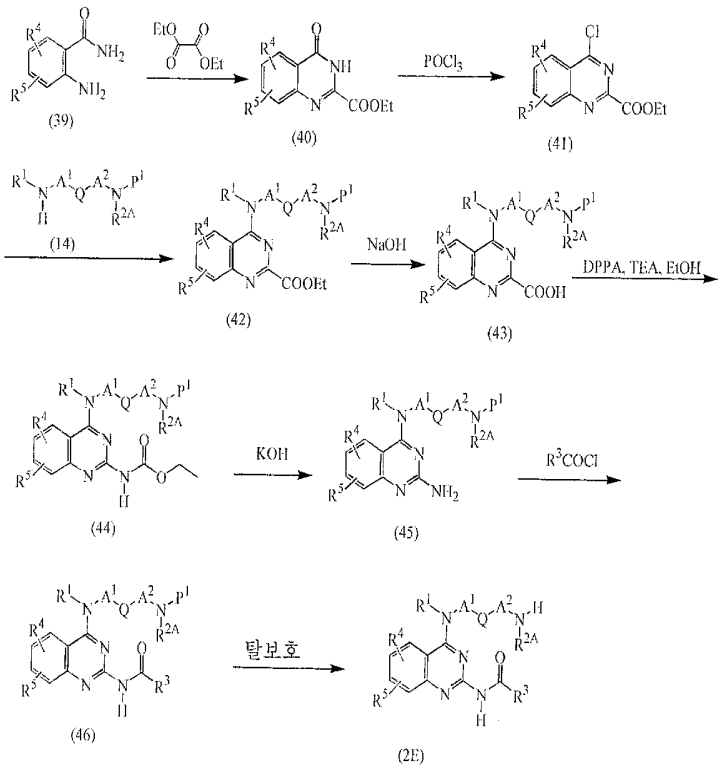
화합물 (34)는 화합물 (31), (32)로부터 공지의 방법(일본 특허 제2923742호 참조)에 따라서 제조할 수 있다.

화합물 (34)와 1당량 과잉량의 아민(14)를 상기 (a)와 같은 용매 중에서, 필요에 따라 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기 존재하에, 0℃ 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간, 바람직하게는 트리에틸아민 존재하에 실온에서 5 48시간 반응시킴으로써 화합물 (35)를 얻을 수 있다.

화합물 (35)와 1당량 과잉량의 아민(36)을 페놀, 디페닐에테르 등의 고비점 용매 중에서, 필요에 따라 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기 존재하에, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시키거나, 또는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등의 탄화수소계 용매, 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매 중, 초산팔라듐 등의 금속 촉매 및 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 등의 배위자, tert-부톡시나트륨 등의 염기 존재하에, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시켜, P^2가 보호기인 경우, P^1에 영향을 주지 않는 방법으로 탈보호하여 화합물 (37)을 얻을 수 있다.

화합물 (37)과 1당량 과잉량의 산염화물을 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소계 용매, 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, 염화메틸렌, 1,2-디클로로에탄, 클로로포름 등의 할로겐계 용매 중, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 염기 존재하에, 필요에 따라 4-디메틸아민피리딘 등의 촉매를 가하여, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시킴으로써 화합물 (38)을 얻을 수 있다. 화합물 (38)을 자체 공지의 방법에 의해 탈보호하여 화합물 (2D)를 얻을 수 있다. 그 중에서도, 염화메틸렌을 용매로서 이용하여, 트리에틸아민 존재하에, 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 가하여, 실온에서, 24 48시간 반응을 수행하는 것이 바람직하다. 산염화물은 시판되고 있거나 또는 공지의 방법에 의해 제조할 수 있다.

(e) 화합물 (2) 중 E가 -NHCO-, X 및 Y가 둘다 N인 경우.



(식 중, R^1, R^{2A}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 P^1은 상기와 동일함)

화합물 (39)에서부터 공지의 방법(JOC 27,4672(1962) 참조)에 따라서 화합물 (41)을 제조할 수 있다.

화합물 (41)과 1당량 과잉량의 아민(14)를 상기 (a)와 같은 식으로 반응시킴으로써 화합물 (42)를 얻을 수 있다. 그 중에서도 화합물 (41)과 아민(14) 1 2당량을 톨루엔 용매 중에, 트리에틸아민(TEA) 존재하에서, 100℃ 130℃에서 24 48시간 반응시키는 것이 바람직하다.

화합물 (42)를 자체 공지의 방법을 이용하여 가수분해함으로써 화합물 (43)을 얻을 수 있다. 그 중에서도 화합물 (42)를 에탄올 중, 1N-수산화나트륨 수용액 존재하에, 실온 60℃에서 1 3시간 반응시키는 것이 바람직하다.

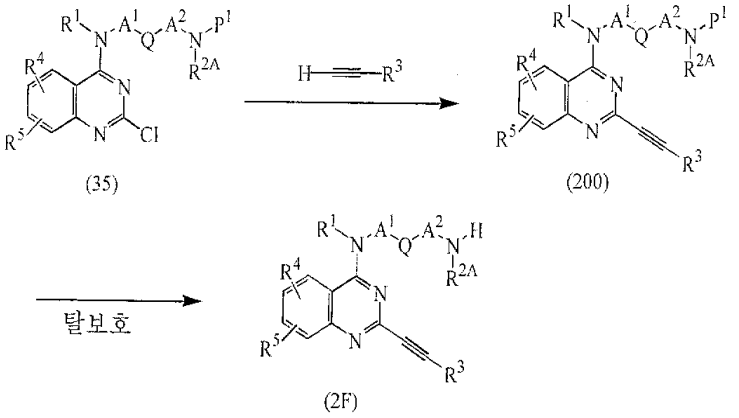
화합물 (43)을 에탄올, 벤질알콜 등의 알콜 용매 중에, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기 존재하에, 디페닐인산아지드(DPPA)와 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시킴으로써 화합물 (44)를 얻을 수 있다. 그 중에서도 화합물 (43)을 환류 에탄올 중에서, 트리에틸아민 존재하에, 24 48시간 반응시키는 것이 바람직하다.

화합물 (44)를 P^1에 영향을 미치지 않는 자체 공지의 방법을 이용하여, 가수분해함으로써 화합물 (45)를 얻을 수 있다. 그 중에서도 화합물 (44)를 메탄올 중에서, 수산화칼륨 존재하에, 실온 60℃에서 1 3시간 반응시키는 것이 바람직하다.

화합물 (45)와 1당량 과잉량의 산염화물을 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소계 용매, 디옥산, 테트라히드로푸란 등의 에테르계 용매, 염화메틸렌, 1,2-디클로로에탄 등의 할로겐계 용매 중에, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 염기 존재하에, 필요에 따라 4-디메틸아미노피리딘 등의 촉매를 가하여, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시킴으로써 화합물 (46)을 얻을 수 있다. 그 중에서도, 염화메틸렌을 용매로서 이용하여, 트리에틸아민 존재하에, 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 가하여, 실온에서 24 48시간 반응을 행하는 것이 바람직하다.

화합물 (46)을 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (2E)을 제조할 수 있다. P^1이 tert-부톡시카르보닐인 경우, 염화메틸렌 중에, 실온에서, 트리플루오로초산을 1 5시간 반응시키는 것이 바람직하다. P^1이 벤질옥시카르보닐인 경우, 메탄올 중, 5%의 팔라듐-탄소 존재하에, 실온에서 상압으로 수소 첨가하는 것이 바람직하다.

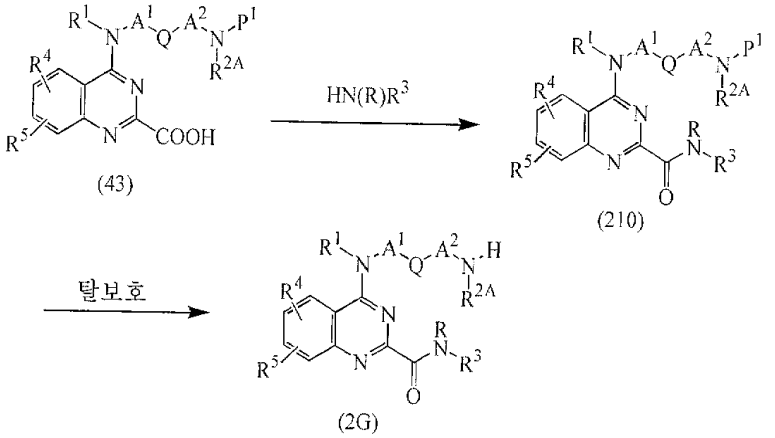
(f) 화합물 (2) 중 E가 에티닐렌, X 및 Y가 둘다 N인 경우.



(식 중, R^1, R^{2A}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 P^1은 상기와 동일함)

화합물 (35)에서부터 공지의 방법(Heterocycles 24, 2311(1986) 등)에 따라 화합물 (200)을 제조할 수 있다. 화합물 (200)을 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (2F)를 얻을 수 있다.

(g) 화합물 (2) 중 E가 -CONR-, X 및 Y가 둘다 N인 경우.

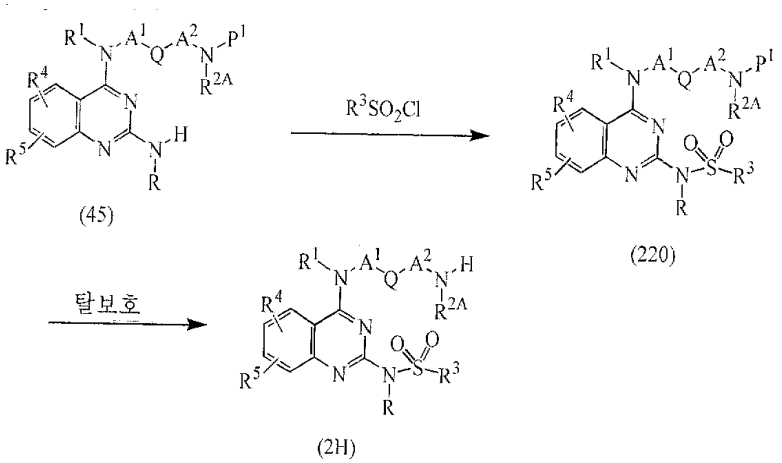


(43) (210) (2G)

(식 중, R, R^1, R^{2A}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 P^1은 상기와 동일함)

화합물 (43)으로부터 자체 공지의 아미드화 방법에 따라서 화합물 (210)을 제조할 수 있다. 또한 화합물 (210)을 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (2G)를 얻을 수 있다.

(h) 화합물 (2) 중 E가 $-NRSO_2-$, X 및 Y가 둘다 N인 경우

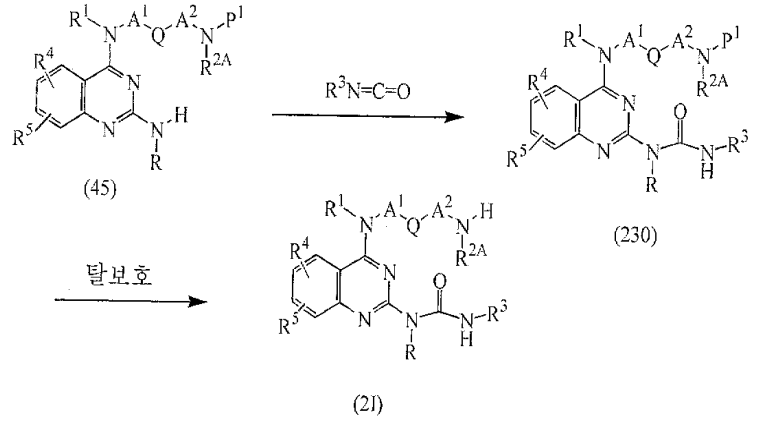


(45) (220) (2H)

(식 중, R, R^1, R^{2A}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 P^1은 상기와 동일함)

화합물 (45)로부터 자체 공지의 술폰아미드화 방법에 따라서 화합물 (220)을 제조할 수 있다. 또한, 화합물 (220)을 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (2H)를 얻을 수 있다.

(i) 화합물 (2) 중 E가 -NRCONH-, X 및 Y가 둘다 N인 경우.

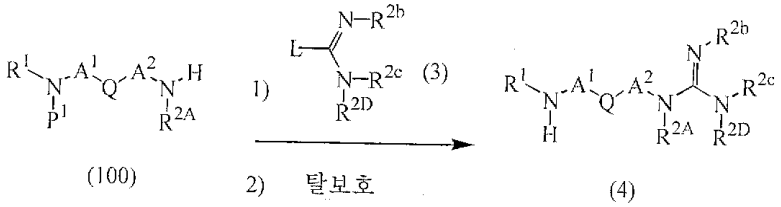


(식 중, R, R^1, R^{2A}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, Q 및 P^1은 상기와 동일함)

화합물 (45)로부터 자체 공지의 방법으로 이소시아네이트와 반응시켜 화합물 (230)을 제조할 수 있다. 또한, 화합물 (230)을 자체 공지의 방법을 이용하여 탈보호함으로써 화합물 (21)을 얻을 수 있다.

원료 화합물 (3)은 공지의 방법(J. Org. Chem.34, 616, 1969; Synthesis6, 460, 1988 등) 에 따라서 제조할 수 있다.

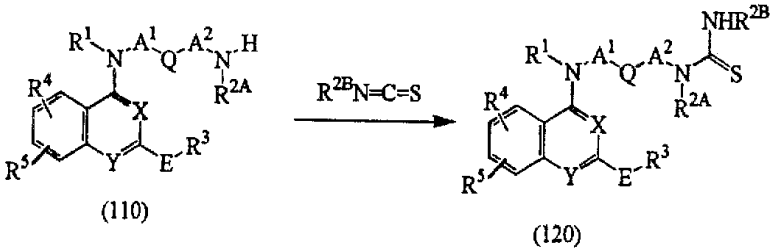
원료 화합물 (4)는 하기의 반응식에 따라서 제조할 수 있다.



(식 중, R^1, R^{2A}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2D}, A^1, A^2, Q, L 및 P^1은 상기와 동일함)

화합물 (100)을 상기 제조법 A와 같이 반응시켜 원료 화합물 (4)를 제조할 수 있다. 이 원료 화합물 (100)은 시판되는 것을 이용하거나, 또는 자체 공지의 방법에 의해서 제조할 수 있다.

원료 화합물 (120)은 하기의 반응식에 따라서 제조할 수 있다.



(식 중, R^1, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, R^5, A^1, A^2, E, Q, X 및 Y는 상기와 동일함)

화합물 (110)과 1당량 과잉량의 $R^{2B}N=C=S$를 상기 제조법 A와 같은 식의 용매 중에, 필요에 따라 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민 등의 염기 존재하에, 실온 사용된 용매의 비등점 범위의 온도에서 수시간 수일간 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 그 중에서도, 염화메틸렌 중, 실온에서 1 24시간 반응시키는 것이 바람직하다.

상기한 제조법에 있어서, 아미노기나 수산기는 필요에 따라, 통상 이용되는 보호기로 보호하여, 상기 반응을 수행한 후, 적당한 단계에서 산 처리, 알칼리 처리, 접촉 환원 등 자체 공지의 방법에 의해 탈보호할 수 있다. 아미노기의 보호기로서는 예컨대, 벤질, 벤질옥시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 트리플루오로아세틸을 이용할 수 있다. 수산기의 보호기로서는 메톡시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 메틸티오메틸, 테트라히드로피라닐, tert-부틸, 벤질, 트리메틸실릴, tert-부틸디메틸실릴 등을 이용할 수 있다.

본 발명의 화합물 (1)의 염은 자체 공지의 방법에 의해 제조할 수 있다. 예컨대, 본 발명의 화합물 (1)의 염산염은 본 발명의 화합물 (1)을 염화수소의 알콜 용액 또는 에틸에테르 용액으로 처리하여, 석출 결정을 여과하여 수집하거나, 결정이 석출되지 않는 경우는 용액을 농축하여 결정을 석출시킨 후, 여과하여 수집함으로써 얻을 수 있다.

화학식 (1)의 본 발명에 따른 화합물은 후술하는 시험예에 나타내는 바와 같이 노시셉틴 수용체와 결합하여, 작동물질 작용 또는 길항물질 작용을 나타내기 때문에, 진통제, 항염증제, 이뇨제, 마취제, 항혈압제, 항불안제, 항비만제, 청각제어제, 항우울제, 항치매제, 마약성 진통제 내성 극복제로서 유용하다.

본 발명의 화합물을 의약으로서 투여하는 경우, 본 발명의 화합물은 그대로 또는 의약적으로 허용되는 무독성 또한 불활성의 담체 중에, 예컨대, 0.1% 99.5%, 바람직하게는 0.5% 90%의 농도로 함유되는 약학 조성물로서, 사람을 포함하는 포유 동물에게 투여한다.

담체로는 고형, 반고형, 또는 액상의 희석제, 충전제 및 그 밖의 약물 제제용 보조제 1종 이상이 이용된다. 약학 조성물은 투여 단위 형태로 투여하는 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물은 물에 녹기 때문에, 고형제 외에, 액제(예컨대, 정맥내 투여용 주사제, 방광 주입제, 경구 투여용 시럽제)로서 이용할 수 있다. 약학 조성물은 조직내 투여, 경구 투여, 국소 투여(경피 투여 등) 또는 직장을 거치는 식으로 투여할 수 있다. 이들 투여 방법에 알맞은 제형으로 투여하는 것은 물론이다. 예컨대, 경구 투여 또는 정맥내 투여가 바람직하다. .

진통제로서의 용량은 연령, 체중, 통증의 성질, 정도 등의 환자의 상태, 투여 경로를 고려한 뒤에 조정하는 것이 바람직

하지만, 통상은 성인에 대하여 본 발명의 활성 성분량으로서, 경구 투여의 경우 1일당, 1 mg 1,000 mg/성인의 범위, 바람직하게는 1 mg 500 mg/성인의 범위, 정맥 투여의 경우 1일당, 1 mg 100 mg/성인의 범위, 바람직하게는 1 mg 50 mg/성인의 범위이다. 경우에 따라서는, 이것 이하라도 족하고, 또 반대로 이 이상의 용량을 필요로 하는 경우도 있다. 통상, 1일 1회 또는 수회로 나눠 투여하거나 또는 하루 1 24시간에 걸쳐 정맥내에 연속 투여할 수 있다.

조직내 투여는 피하·근육내, 방광내 또는 정맥내 주사용으로 했을 때의 액상 용량 단위 형태, 예컨대 용액이나 현탁제의 형태를 이용함으로써 행할 수 있다. 이들은 화합물의 일정량을, 주사 목적에 적합한 비독성의 액상 담체, 예컨대, 수성이나 유성의 매체에 현탁하거나 또는 용해하고, 이어서 상기 현탁액 또는 용액을 멸균함으로써 제조된다. 또는, 화합물의 일정량을 바이알에 넣고, 그 후 상기 바이알과 그 내용물을 멸균하여 밀폐하더라도 좋다. 투여 직전에 용해하거나 또는 혼합하기 위해서, 분말 또는 동결 건조한 활성 성분에 더하여, 예비적인 바이알이나 담체를 준비하더라도 좋다. 주사액을 등장(等張)으로 하기 위해 비독성 염이나 염 용액을 첨가하더라도 좋다. 또한 안정제, 보존제, 유화제와 같은 것을 병용할 수도 있다.

경구 투여는 고형 또는 액상의 용량 단위, 예컨대, 말제, 산제, 정제, 당의제, 캡슐제, 과립제, 현탁제, 액제, 시럽제, 드롭제, 설하정, 좌제, 그 밖의 제형에 따라서 행할 수 있다. 말제는 활성 물질을 적당한 미세함으로 함으로써 제조된다. 산제는 활성 물질을 적당한 미세함으로 만들고, 이어서 마찬가지로 미세하게 한 의약용 담체, 예컨대 전분, 만니톨과 같은 가식성 탄수화물 및 기타와 혼합함으로써 제조된다. 필요에 따라서 풍미제, 보존제, 분산제, 착색제, 향료 및 기타를 혼합하더라도 좋다.

캡슐제는 우선 상술한 바와 같은 식으로 하여 분말형으로 된 말제나 산제 또는 정제 부분에서 설명한 바와 같이 과립화한 것을, 예컨대 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐 외피 속에 충전함으로써 제조된다. 활택제나 유동화제, 예컨대 콜로이드형의 실리카, 탈크, 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 고형의 폴리에틸렌글리콜과 같은 것을 분말 상태인 것에 혼합하고, 그러한 후에 충전 조작을 할 수도 있다. 붕괴제나 가용화제, 예컨대 카르복시메틸셀룰로즈, 카르복시메틸셀룰로즈칼슘, 저치환도 히드록시프로필셀룰로즈, 크로스카르멜로즈나트륨, 카르복시전분나트륨, 탄산칼슘, 탄산나트륨을 첨가하면, 캡슐제가 섭취되었을 때의 의약의 유효성을 개선할 수 있다.

또, 본 발명의 화합물 또는 그 염의 미세한 분말을 식물유, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 계면 활성제 중에 현탁 분산하여, 이것을 젤라틴 시트로 둘러싸 연질 캡슐제로 할 수 있다. 정제는 분말 혼합물을 만들어, 과립화 또는 슬러그화하고, 이어서 붕괴제 또는 활택제를 가한 후 타정함으로써 제조된다. 분말 혼합물은 적당히 분말화된 물질을 전술한 희석제나 베이스와 혼합하고, 필요에 따라 결합제(예컨대, 카르복시메틸셀룰로즈나트륨, 히드록시프로필셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 젤라틴, 폴리비닐피롤리든, 폴리비닐알콜 등), 용해 지연화제(예컨대, 파라핀, 왁스, 경화피마자유 등), 재흡수제(예컨대, 4급염)이나 흡착제(예컨대 벤토나이트, 카올린, 인산디칼슘 등)도 병용하더라도 좋다. 분말 혼합물은 우선 결합제, 예컨대 시럽, 전분 풀, 아라비안 고무, 셀룰로즈 용액 또는 고분자 물질 용액으로 적시고, 이어서 체를 강제로 통과시켜 과립으로 할 수 있다. 이와 같이 분말을 과립화하는 대신에, 우선 타정기에 건 후, 생성되는 불완전한 형태의 슬러그를 파쇄하여 과립으로 하는 것도 가능하다.

이와 같이 하여 만들어지는 과립은 활택제로서 스테아린산, 스테아린산염, 탈크, 미네랄 오일 및 기타를 첨가함으로써, 서로 부착되는 것을 막을 수 있다. 이와 같이 활택화된 혼합물을 이어서 타정한다.

이렇게 해서 제조한 소정(素錠)에 필름 코팅이나 당의를 실시할 수 있다.

또 약품은, 상술한 바와 같이 과립화나 슬러그화의 공정을 거치지 않고서, 유동성의 불활성 담체와 혼합한 후에 직접 타정하더라도 좋다. 쉘락의 밀폐 피막으로 이루어지는 투명 또는 반투명의 보호 피복, 당이나 고분자 재료의 피복 및 왁스로 이루어지는 마상(磨上)피복처럼도 이용할 수 있다.

다른 경구 투여 제형, 예컨대 용액, 시럽, 엘릭시르 등도 또 그 일정량이 약품의 일정량을 함유하도록 용량 단위 형태로 할 수 있다. 시럽은 화합물을 적당한 향미 수용액에 용해하여 제조되며, 또한 엘릭시르는 비독성의 알콜성 담체를 이용함으로써 제조된다. 현탁제는 화합물을 비독성 담체 중에 분산시킴으로써 처방된다. 가용화제나 유화제(예컨대, 에톡시화된 이소스테아릴알콜류, 폴리옥시에틸렌솔비톨에스테르류), 보존제, 풍미 부여제(예컨대, 페파민트 오일, 사카린) 및 그 밖의 것도 또한 필요에 따라 첨가할 수 있다.

필요하면, 경구 투여를 위한 용량 단위 처방은 마이크로캡슐화하더라도 좋다. 상기 처방은 또 피복을 하거나, 고분자·왁스 등 중에 메워넣거나 함으로써 작용 시간의 연장이나 지속 방출을 가져올 수도 있다.

직장 투여는 화합물을 저융점의 물에 가용이나 또는 불용의 고체, 예컨대 폴리에틸렌글리콜, 카카오지, 고급 에스테르류(예컨대 팔미틴산밀리스틸에스테르) 및 그 혼합물을 섞은 좌제를 이용함으로써 행할 수 있다.

실시예

다음에, 대표적인 원료 화합물의 제조예(참고예), 본 발명의 화합물의 제조예(실시예), 제제예, 시험예를 들어 본 발명을 더욱 자세히 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것이 아니다. 한편, 비선광도는 20℃에서 측정했다.

참고예 1

N-tert-부톡시카르보닐-1,6-헥산디아민

1,6-헥산디아민 5.9 g의 테트라히드로푸란 30 ml 용액에 2% 수산화나트륨 수용액 30 ml를 가하여, 0℃로 냉각했다. 이것에 디-tert-부틸-디-카르보네이트 4.46 g의 테트라히드로푸란 30 ml 용액을 적가하고, 서서히 실온으로 올리면서 15시간 교반했다. 반응 용액에 물을 가하여, 초산에틸로 추출한 후, 황산나트륨으로 건조하여, 농축했다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물 3.1 g을 얻었다.

참고예 1과 같은 식으로 하기 화합물을 제조했다.

N-tert-부톡시카르보닐-1,2-에틸렌디아민

N-tert-부톡시카르보닐-1,3-프로판디아민

N-tert-부톡시카르보닐-1,4-부탄디아민

N-tert-부톡시카르보닐-1,5-펜타디아민

N-tert-부톡시카르보닐-1,7-헵탄디아민

N-tert-부톡시카르보닐-1,8-옥탄디아민

N-tert-부톡시카르보닐피페라진

시스-N-tert-부톡시카르보닐-1,2-시클로헥산디아민

트랜스-N-tert-부톡시카르보닐-1,2-시클로헥산디아민

시스-N-tert-부톡시카르보닐-1,3-시클로헥산디아민

트랜스-N-tert-부톡시카르보닐-1,3-시클로헥산디아민

시스-N-tert-부톡시카르보닐-1,4-시클로헥산디아민

트랜스-N-tert-부톡시카르보닐-1,4-시클로헥산디아민

참고예 2

(1S,2R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실아민

공정 1

(1R,2R)-N-tert-부톡시카르보닐-2-벤질옥시시클로헥실아민

(1R,2R)-2-벤질옥시시클로헥실아민 3.0 g의 테트라히드로푸란 30 ml 용액에 2% 수산화나트륨 수용액 30 ml를 가하여, 0℃로 냉각했다. 이것에 디-tert-부틸-디-카르보네이트 4.46 g의 테트라히드로푸란 30 ml 용액을 적가하고, 서서히 실온으로 올리면서 15시간 교반했다. 반응 용액에 물을 가하여, 초산에틸로 추출했다. 황산마그네슘으로 건조한 후, 농축하여 목적 화합물 4.45 g을 얻었다.

공정 2

(1R,2R)-N-tert-부톡시카르보닐-2-히드록시시클로헥실아민

(1R,2R)-N-tert-부톡시카르보닐-2-벤질옥시시클로헥실아민 3.0 g의 메탄올 100 ml 용액에 5% 탄소상 팔라듐 300 mg을 가하여, 실온, 상압에서 수소 첨가했다. 48시간후, 탄소상 팔라듐를 여과하여, 농축했다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(n-헥산:초산에틸=2:1)로 정제하여 목적 화합물 2.0 g을 얻었다.

공정 3

(1R,2S)-N-tert-부톡시카르보닐-2-프탈이미노시클로헥실아민

아르곤 분위기하에서 (1R,2R)-N-tert-부톡시카르보닐-2-히드록시시클로헥실아민 500 mg의 무수 테트라히드로푸란 20 ml 용액에, 트리페닐포스핀 913 mg, 프탈이미드 513 mg을 가하고, 빙냉하에서, 아조디카르복실산디에틸에스테르의 40% 톨루엔 용액 1.58 ml를 적가하고, 서서히 실온으로 되돌리면서, 24시간 교반했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:초산에틸=2:1)로 정제하여 목적 화합물 550 mg을 얻었다.

공정 4

(1S,2R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노시클로헥실아민

(1R,2S)-N-tert-부톡시카르보닐-2-프탈이미노시클로헥실아민 2.50 g의 에탄올 80 ml 용액에 하이드라진 수화물 1.82 g을 가하여, 3시간 환류했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사에 10% 수산화나트륨 수용액을 가하여, 클로로포름으로 추출했다. 농축후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 정제하여 목적 화합물 1.60 g을 얻었다.

참고예 2와 같은 식으로 하기 화합물을 제조했다.

(1R,2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노시클로헥실아민

(1R,2S)-2-tert-부톡시카르보닐아미노시클로펜틸아민,

(1S,2R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노시클로펜틸아민,

4-아미노-N-tert-부톡시카르보닐피페리딘

참고예 3

1-tert-부톡시카르보닐아미노-6-아미노헵탄

공정 1

6-tert-부톡시카르보닐아미노-1-헥사놀

6-아미노-1-헥사놀 5.1 g의 클로로포름 100 ml 용액에 디-tert-부틸-디-카르보네이트 10.4 g을 적가하고 12시간 교반했다. 반응액을 농축하고, 잔사를 n-헥산으로 세정하여 목적 화합물 9.40 g을 백색 결정으로서 얻었다.

공정 2

6-tert-부톡시카르보닐아미노헥사놀

6-tert-부톡시카르보닐아미노-1-헥사놀 1.0 g의 염화메틸렌 20 ml 용액에 4Å 분자체 3 g, N-메틸모르폴린-N-옥사이드 808 mg 및 촉매량의 과루테늄산테트라프로필암모늄을 가하여 24시간 교반했다. 반응액을 셀라이트 여과하여, 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:초산에틸=2:1)로 정제하여 목적 화합물 660 mg을 얻었다.

공정 3

1-tert-부톡시카르보닐아미노-6-히드록시헵탄

아르곤 분위기하에서, 6-tert-부톡시카르보닐아미노헥사놀 650 mg의 무수 테트라히드로푸란 10 ml 용액을 -78℃로 냉각하여, 브롬화메틸마그네슘(1.0M 테트라히드로푸란 용액) 6.8 ml를 적가하였다. 2시간후, 반응액에 물을 가하여, 초산에틸로 추출, 건조했다. 농축후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:초산에틸=2:1)로 정제하여 목적 화합물 280 mg을 얻었다.

공정 4

1-tert-부톡시카르보닐아미노-6-프탈이미노헵탄

아르곤 분위기하에서, 1-tert-부톡시카르보닐아미노-6-히드록시헵탄 270 mg의 무수 테트라히드로푸란 7 ml 용액에, 트리페닐포스핀 367 mg, 프탈이미드 258 mg을 가하고, 빙냉하에서, 아조디카르복실산디에틸에스테르의 40% 톨루엔 용액 0.80 ml를 적가하고, 서서히 실온으로 되돌리면서, 24시간 교반했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:초산에틸=4:1)로 정제하여 목적 화합물 321 mg을 얻었다.

공정 5

1-tert-부톡시카르보닐아미노-6-아미노헵탄

1-tert-부톡시카르보닐아미노-6-프탈이미노헵탄 321 mg의 에탄올 10 ml 용액에 하이드라진 수화물 89 mg을 가하여, 4시간 가열 환류했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사에 10% 수산화나트륨 수용액을 가하여, 클로로포름으로 추출했다. 황산나트륨으로 건조, 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 정제하여 목적 화합물 202 mg을 얻었다.

참고예 4

시스-4-트리플루오로아세틸아미노메틸시클로헥실아민

공정 1

시스-4-아미노시클로헥산카르복실산메틸에스테르 염산염

시스-4-아미노시클로헥산카르복실산 2.0 g의 메탄올 20 ml 용액에 염화티오닐 3.57 ml를 가하여, 3시간 교반했다. 반응 용액을 농축하고, 잔사를 에틸에테르로 세정하여 목적 화합물 2.64 g을 무색 결정으로서 얻었다.

공정 2

시스-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥산카르복실산메틸에스테르

시스-4-아미노시클로헥산카르복실산메틸에스테르 염산염 2.64 g의 클로로포름 30 ml 용액에 트리에틸아민 1.52 g을 가하고, 이것에 디-tert-부틸-디-카르보네이트 3.27 g을 적가하였다. 3시간후, 반응액에 물을 가하여 클로로포름으로 추출한 후, 황산마그네슘으로 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름)로 정제하여 목적 화합물 3.62 g을 얻었다.

공정 3

시스-N-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시메틸시클로헥실아민

아르곤 분위기하에서, 수소화리튬알루미늄 1.29 g의 무수 에틸에테르 40 ml 현탁액에 빙냉하에서, 시스-4-(tert-부톡시카르보닐아미노)시클로헥산카르복실산메틸에스테르 5.80 g의 무수 에틸에테르 20 ml 용액을 적가하고, 서서히 실온으로 되돌리면서 3시간 교반했다. 반응액을 0℃로 냉각하고, 소량의 물을 가하여, 과잉의 수소화리튬알루미늄을 분해했다. 불용물을 셀라이트로 여과하여, 농축한 후, 잔사를 n-헥산으로 세정하여 목적 화합물 3.60 g을 무색 결정으로서 얻었다.

공정 4

시스-N-(tert-부톡시카르보닐)-4-프탈이미노메틸시클로헥실아민

아르곤 분위기하에서, 시스-N-(tert-부톡시카르보닐)-4-히드록시메틸시클로헥실아민 3.60 g의 무수 테트라히드로푸란 50 ml 용액에, 트리페닐포스핀 4.12 g, 프탈이미드 2.31 g을 가하고, 빙냉하에서, 아조디카르복실산디에틸에스테르의 40% 톨루엔 용액 6.84 ml를 적가하고, 서서히 실온으로 되돌리면서, 15시간 교반했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름)로 정제하여 목적 화합물 3.45 g을 얻었다.

공정 5

시스-N-(tert-부톡시카르보닐)-4-트리플루오로아세틸아미노메틸시클로헥실아민

시스-N-(tert-부톡시카르보닐)-4-프탈이미노메틸시클로헥실아민 3.45 g의 에탄올 35 ml 용액에 하이드라진 수화물 0.72 g을 가하여, 5시간 가열 환류했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사에 10% 수산화나트륨 수용액을 가하여, 클로로포름으로 추출했다. 농축후, 잔사인 메탄올 25 ml 용액에 트리에틸아민 1.17 g, 트리플루오로초산에틸에스테르 1.64 g을 가하여, 15시간 교반했다. 반응액을 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=40:1)로 정제하여 목적 화합물 2.50 g을 얻었다.

공정 6

시스-4-트리플루오로아세틸아미노메틸시클로헥실아민

시스-N-(tert-부톡시카르보닐)-4-트리플루오로아세틸아미노메틸시클로헥실아민 0.53 g의 염화메틸렌 용액에 트리플루오로초산 2 ml를 가하여 2시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소나트륨 용액을 가하여 알칼리성으로 한 후, 클로로포름으로 추출했다. 황산나트륨으로 건조한 후, 농축하여 목적 화합물 0.19 g을 담황색 유상물로서 얻었다.

참고예 4와 같은 식으로 하기 화합물을 제조했다.

시스-2-트리플루오로아세틸아미노메틸시클로헥실아민

참고예 5

트랜스-N-tert-부톡시카르보닐-1,4-비스(아미노메틸)시클로헥산

공정 1

트랜스-1,4-시클로헥산디카르복실산디메틸에스테르

빙냉하에서, 메탄올 25 ml에 티오닐클로리드 6 ml를 적가하고, 1시간 교반했다. 이것에 트랜스-1,4-시클로헥산디카르복실산 3.44 g을 가하여, 실온에서 20시간 교반했다. 반응액을 농축한 후, 잔사에 얼음을 가하고, 10% 수산화나트륨 수용액을 가하여 알카리성으로 만들었다. 클로로포름으로 추출, 건조한 후, 농축했다. 잔사를 n-헥산으로 세정하여, 목적 화합물 3.9 g을 얻었다.

공정 2

트랜스-1,4-비스(히드록시메틸)시클로헥산

아르곤 기류하에, 수소화리튬알루미늄 2.96 g의 무수 테트라히드로푸란 100 ml의 현탁액에, -20℃에서 트랜스-1,4-시클로헥산디카르복실산디메틸에스테르 3.9 g의 무수 테트라히드로푸란 용액을 적가하고, 2시간 30분 교반했다. 반응액에 얼음물을 가하여 반응을 종료하고, 불용물을 셀라이트 여과했다. 황산마그네슘으로 건조한 후, 잔사를 농축하여 목적 화합물 2.80 g을 얻었다.

공정 3

트랜스-1,4-비스(프탈이미노메틸)시클로헥산

트랜스-1,4-비스(히드록시메틸)시클로헥산 1.60 g의 톨루엔 200 ml 용액에 트리페닐포스핀 6.98 g을 가하고, 빙냉하에서, 프탈이미드 3.92 g 및 아조디카르복실산디에틸에스테르의 40% 톨루엔 용액 11.58 ml를 적가하고, 실온에서 18시간 교반했다. 잔사에 물을 가하여 클로로포름으로 추출한 후, 건조, 농축했다. 잔사를 에틸에테르 및 메탄올로 세정하여, 목적 화합물 3.53 g을 얻었다.

공정 4

트랜스-N,N'-디-tert-부톡시카르보닐-1,4-비스(아미노메틸)시클로헥산

트랜스-1,4-비스(프탈이미노메틸)시클로헥산 3.50 g의 에탄올 50 ml 현탁액에 하이드라진 수화물 4.35 g을 가하여, 2시간 가열 환류했다. 반응액을 농축한 후, 10% 수산화나트륨 수용액 20 ml 및 1,4-디옥산 30 ml를 가하여, 빙냉하에, 디-tert-부틸-디-카르보네이트 6.50 g을 적가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 클로로포름으로 추출한 후, 건조, 농축했다. 잔사를 n-헥산으로 세정, 건조하여 목적 화합물 2.80 g을 얻었다.

공정 5

트랜스-N-tert-부톡시카르보닐비스-1,4-(아미노메틸)시클로헥산

트랜스-N,N'-디-tert-부톡시카르보닐-1,4-비스(아미노메틸)시클로헥산 2.75 g의 염화메틸렌 용액 40 ml에 4N 염화수소초산에틸 용액 5 ml를 가하여, 실온에서 2시간 교반한 후, 반응액을 농축했다. 이것에 10% 수산화나트륨 수용액 40 ml 및 1,4-디옥산 20 ml를 가하고, 빙냉하에, 디-tert-부틸-디-카르보네이트 0.90 g을 적가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 클로로포름으로 추출한 후, 건조, 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=20:1)로 정제하여 목적 화합물 0.25 g을 얻었다.

참고예 5와 같은 식으로 하기 화합물을 제조했다.

시스-N-tert-부톡시카르보닐-1,4-비스(아미노메틸)시클로헥산

실시예 1

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

공정 1

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

4-클로로-2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린 391 mg, 시스-2-(tert-부톡시카르보닐)아미노시클로헥실아민 379 mg 및 트리에틸아민 358 mg의 톨루엔 용액 20 ml에 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 가하여, 20시간 가열 환류했다. 반응 용액을 증류 제거한 후, 잔사에 물을 가하여, 클로로포름으로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조, 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=50:1)로 정제하여 목적 화합물 580 mg을 얻었다.

공정 2

시스-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 520 mg의 메탄올 10 ml 용액에 4N 염화수소초산에틸 용액 5 ml를 가하여, 50℃에서 24시간 반응했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사에 10% 수산화나트륨 수용액을 가하여 알카리성으로 만들고, 클로로포름으로 추출했다. 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 정제하여 목적 화합물 378 mg을 얻었다.

공정 3

시스-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

시스-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 400 mg의 디클로로에탄 5 ml 및 N,N-디메틸포름아미드 1 ml 용액에 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복시아미딘 273 mg을 가하여, 실온에서 15시간 교반했다. 반응액에 물을 가하여, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 또한 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조했다. 농축후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=30:1)로 정제하여 목적 화합물 580 mg을 얻었다.

공정 4

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

시스-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 570 mg의 메탄올 8 ml 및 클로로포름 8 ml 용액에 4N 염화수소초산에틸 용액 5 ml를 가하여, 50 ℃에서 48시간 반응했다. 농축후, 초산에틸로 결정화시켜 목적 화합물 310 mg을 담황색 결정으로서 얻었다.

양이온 FAB-MS m/z: 451[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{27}N_6ClO \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$로서)

계산치(%) C:51.48 H:5.94 N:15.01

실측치(%) C:51.75 H:5.64 N:15.01

실시예 2

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

공정 1

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-(2-에톡시카르보닐-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민

4-클로로-2-에톡시카르보닐-6-메톡시퀴나졸린 1.96 g의 톨루엔 70 ml 용액에 시스-2-tert-부톡시카르보닐아미노시클로헥실아민 1.58 g, 트리에틸아민 0.74 g을 가하여 15시간 가열 환류했다. 농축후, 물을 가하여 클로로포름으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름)로 정제하여 목적 화합물 2.70 g을 얻었다.

공정 2

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-(2-카르복시-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-(2-에톡시카르보닐-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민 1.70 g의 메탄올 5 ml 용액에 1N 수산화나트륨 수용액 5 ml를 가하여 실온에서 3시간 교반했다. 반응 용액에 1N 황산수소칼륨 수용액을 가하여 pH=5로 한 후, 클로로포름으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 정제하여 목적 화합물 1.10 g을 얻었다.

공정 3

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-(2-에톡시카르보닐아미노-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-(2-카르복시-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민 1.03 g의 테트라히드로푸란 10 ml 용액에 디페닐인산아지드 0.82 g, 에탄올 1.14 g 및 트리에틸아민 0.3 g을 가하여, 80℃에서 72시간 반응했다. 반응액을 농축한 후, 얼음을 가하여 클로로포름으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=50:1)로 정제하여 목적 화합물 800 mg을 얻었다.

공정 4

시스-2-(2-아미노-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노-N-tert-부톡시카르보닐시클로헥실아민

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-(2-에톡시카르보닐아미노-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민 300 mg의 메탄올 10 ml 용액에 분말 수산화칼륨 50 mg을 가하여, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액을 가하여 중화한 후, 클로로포름으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 정제하여 목적 화합물 250 mg을 얻었다.

공정 5

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

4-클로로벤조일클로라이드 68 mg 및 디이소프로필에틸아민 200 mg의 염화메틸렌 8 ml 용액에 시스-2-(2-아미노-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노-N-tert-부톡시카르보닐시클로헥실아민 150 mg을 가하여, 실온에서 15시간 교반했다. 반응 용액에 물을 가하여, 클로로포름으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=30:1)로 정제하여 목적 화합물 120 mg을 얻었다.

공정 6

시스-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

시스-N-tert-부톡시카르보닐-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 120 mg의 염화메틸렌 5 ml 용액에 트리플루오로초산 2 ml 가하여 실온에서 1시간 반응했다. 반응 용액에 포화 탄산수소나트륨 용액을 가하여 알카리성으로 만들고, 클로로포름으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=30:1)로 정제하여 목적 화합물 80 mg을 얻었다.

공정 7

시스-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

시스-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 80 mg의 디클로로에탄 5 ml 및 N,N-디메틸포름아미드 1 ml 용액에 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복시아미딘 58 mg을 가하여, 실온에서 15시간 교반했다. 반응액에 물을 가하여, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 또한 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조했다. 농축후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=30:1)로 정제하여 목적 화합물 120 mg을 얻었다.

공정 8

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

시스-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 120 mg의 메탄올 5 ml 및 클로로포름 5 ml 용액에 4N 염화수소초산에틸 용액 3 ml를 가하여, 50℃에서 72시간 반응했다. 농축후, 메탄올-에틸에테르로 처리하여 목적 화합물 22 mg을 담황색 분말로서 얻었다.

양이온 FAB-MS m/z: 468[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{26}ClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$로서)

계산치(%) C:46.43 H:5.76 N:16.48

실측치(%) C:46.45 H:5.55 N:16.25

실시예 3

시스-N-아세트이미드-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

시스-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 50 mg의 에탄올 8 ml 용액에 에틸아세토이미데이트 76 mg, 트리에틸아민 123 mg을 가하여, 3시간 가열 환류했다. 반응액을 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:암모니아수=100:10:1)로 정제했다. 생성된 시스-N-아세트이미드-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 50 mg의 메탄올 3 ml 용액에 4N 염산초산에틸 용액 1 ml를 가하여 30분간 교반했다. 농축후, 에틸에테르로 결정화하여 목적 화합물 45 mg을 담황색 결정으로서 얻었다.

원소 분석치 ($C_{25}H_{28}ClN_5O \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$로서)

양이온 FAB-MS m/z: 450[M+H] $^{+}$

계산치(%) C:65.28 H:6.14 N:12.18

실측치(%) C:65.23 H:5.92 N:12.12

실시예 4

시스-4-구아니디노메틸-N-{2-[2-(2-피리딜)에테닐]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민 삼염산염

공정 1

시스-4-트리플루오로아세틸아미노메틸-N-{2-[2-(2-피리딜)에테닐]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민

시스-4-트리플루오로아세틸아미노메틸시클로헥실아민 140 mg의 톨루엔 15 ml 용액에 4-클로로-6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린 180 mg, 트리에틸아민 500 mg 및 4-디메틸아미노피리딘 20 mg을 가하여 15시간 가열 환류했다. 반응 용액을 증류 제거한 후, 잔사에 물을 가하여, 클로로포름으로 추출했다. 황산마그네슘으로 건조, 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=30:1)로 정제하여 목적 화합물 140 mg을 얻었다.

공정 2

시스-4-아미노메틸-N-{2-[2-(2-피리딜)에테닐]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민

시스-4-트리플루오로아세틸아미노메틸-N-{2-[2-(2-피리딜)에테닐]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민의 메탄올 45 ml 및 물 5 ml 용액에 탄산칼륨 414 mg을 가하여 실온에서 15시간 교반했다. 반응액에 물을 가하여, 클로로포름으로 추출한 후, 황산나트륨으로 건조, 농축했다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:암모니아수=100:10:1)로 정제하여 목적 화합물 120 mg을 얻었다.

공정 3

시스-4-구아니디노메틸-N-{2-[2-(2-피리딜)에테닐]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민 삼염산염

시스-4-아미노메틸-N-{2-[2-(2-피리딜)에테닐]-6-메톡시퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민 120 mg의 디클로로에탄 15 ml 및 N,N-디메틸포름아미드 3 ml 용액에 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복시아미딘 150 mg을 가하여, 실온에서 15시간 교반했다. 반응액에 물을 가하여, 초산에틸로 추출했다. 유기층을 또한 물, 포화 식염수로 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조했다. 농축후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=30:1)로 정제했다. 이것을 메탄올 3 ml에 용해하고, 4N 염화수소초산에틸 용액 3 ml를 가하여, 50℃에서 24시간 반응시켰다. 반응액을 농축한 후, 메탄올-에틸에테르로 처리하여 목적 화합물 84 mg을 얻었다.

양이온 FAB-MS m/z: 416[M+H] $^{+}$

성상: 황색 분말

실시예 5

N-2-(2-이미다졸리닐)-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,4-시클로헥산디아민 이염산염

N-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,4-시클로헥산디아민 100 mg의 메탄올 10 ml에 1-tert-부톡시카르보닐-2-메틸티오-2-이미다졸린 82 mg을 가하여 10시간 가열 환류했다. 반응액을 농축하여 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=20:1)로 정제하고, 이것에 4N 염화수소초산에틸 용액 7 ml를 가하여, 50℃에서 24시간 반응했다. 농축후, 메탄올-에틸에테르로 처리하여 목적 화합물 80 mg을 얻었다.

성상: 백색 분말

원소 분석치 ($C_{26}H_{29}ClN_6 \cdot 3HCl \cdot 2.5H_2O$로서)

계산치(%) C:50.75 H:6.06 N:13.66

실측치(%) C:51.15 H:5.70 N:13.47

실시예 1과 같은 식으로, 하기 실시예 6 48, 52 59, 61, 64 68의 화합물을 제조했다.

실시예 6

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)퀴나졸린-4-일]-1,4-부탄디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 395[M+H] $^{+}$

성상: 담황색 결정

실시예 7

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)퀴나졸린-4-일]-1,5-펜탄디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 409[M+H] $^{+}$

성상: 담황색 분말

원소 분석치 ($C_{22}H_{25}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$로서)

계산치(%) C:51.93 H:5.94 N:16.52

실측치(%) C:51.99 H:5.76 N:16.25

실시예 8

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 437[M+H] $^{+}$

성상: 백색 분말

실시예 9

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)퀴나졸린-4-일]-1,3-프로판디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 381[M+H] $^{+}$

성상: 담홍색 분말

원소 분석치 ($C_{20}H_{21}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:50.91 H:5.34 N:17.82

실측치(%) C:50.79 H:5.07 N:18.30

실시예 10

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,4-부탄디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 409[M+H] $^{+}$

성상: 담황색 분말

실시예 11

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,5-펜탄디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 423[M+H] $^{+}$

성상: 백색 분말

실시예 12

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 435[M+H]$^{+}$

성상: 황색 분말

원소 분석치 ($C_{24}H_{27}ClN_6 \cdot 3HCl$로서)

계산치(%) C:52.96 H:5.55 N:15.44

실측치(%) C:52.60 H:5.73 N:15.77

실시예 13

(1R,2S)-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 435[M+H]$^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{27}ClN_6 \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$로서)

계산치(%) C:52.13 H:6.20 N:15.20

실측치(%) C:52.40 H:5.80 N:15.43

비선광도 〔α〕$_D^{20}$ = +87.6° (c=1.0, 메탄올)

실시예 14

(1S,2R)-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 435[M+H]$^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{27}N_6Cl \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$로서)

계산치(%) C:53.00 H:6.12 N:15.45

실측치(%) C:52.95 H:5.95 N:15.40

비선광도 〔α〕$_D^{20}$ = -86.7° (c=1.1, 메탄올)

실시예 15

N-아미디노-N'-[6-tert-부틸-2-(4-클로로스티릴)퀴나졸린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

성상: 담홍색 분말

실시예 16

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 453[M+H] $^{+}$

성상: 담황색 분말

원소 분석치 ($C_{24}H_{29}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:53.00 H:6.12 N:15.45

실측치(%) C:52.73 H:5.99 N:15.64

실시예 17

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6,7-디메틸퀴나졸린-4-일]-1,5-펜탄디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 437[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{29}ClN_6 \cdot 3HCl$로서)

계산치(%) C:52.76 H:5.90 N:15.38

실측치(%) C:52.45 H:6.12 N:15.10

실시예 18

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-이소프로필퀴나졸린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 465[M] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{26}H_{33}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 1.4H_2O$로서)

계산치(%) C:55.45 H:6.77 N:14.92

실측치(%) C:55.50 H:6.61 N:14.82

실시예 19

시스-N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,4-시클로헥산디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 435[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{27}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:53.00 H:6.11 N:14.45

실측치(%) C:53.60 H:6.08 N:14.92

실시예 20

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6,7-디메틸퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 449[M+H] $^{+}$

실시예 21

시스-N-아미디노-3-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 435[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{27}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$로서)

계산치(%) C:53.00 H:6.12 N:15.45

실측치(%) C:52.52 H:5.79 N:15.23

실시예 22

트랜스-N-아미디노-3-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 435[M+H] $^{+}$

실시예 23

N-아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 이염산염

성상: 황색 결정

양이온 FAB-MS m/z: 420[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{29}N_7O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$로서)

계산치(%) C:47.39 H:6.57 N:16.82

실측치(%) C:47.32 H:6.29 N:16.89

실시예 24

(1R,2S)-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 451[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{27}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$로서)

계산치(%) C:54.09 H:5.67 N:15.77

실측치(%) C:53.71 H:5.60 N:15.65

비선광도〔α〕$_D^{20}$ = +81.7° (c=1.1, 메탄올)

실시예 25

(1S,2R)-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 451[M+H]$^+$

원소 분석치 ($C_{24}H_{27}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:53.19 H:5.77 N:15.51

실측치(%) C:53.37 H:5.54 N:16.61

비선광도〔α〕$_D^{20}$ = -77.6° (c=0.6, 메탄올)

실시예 26

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)퀴나졸린-4-일]-1,4-비스(아미노메틸)시클로헥산 이염산염

성상: 담홍색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 449[M+H]$^+$

원소 분석치 ($C_{25}H_{29}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:55.62 H:6.16 N:15.56

실측치(%) C:55.64 H:6.16 N:15.02

실시예 27

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)벤조[g]퀴나졸린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 473[M+H]$^+$

성상: 오렌지색 분말

원소 분석치 ($C_{27}H_{29}ClN_6 \cdot 3HCl \cdot 0.5H_2O$로서)

계산치(%) C:54.84 H:5.62 N:14.21

실측치(%) C:55.11 H:5.65 N:14.37

실시예 28

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-이소프로필퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 464[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{26}H_{31}ClN_6 \cdot 2.0HC1 \cdot 2H_2O$로서)

계산치(%) C:54.60 H:6.52 N:14.69

실측치(%) C:54.82 H:6.20 N:14.85

실시예 29

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,4-비스(아미노메틸)시클로헥산 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 463[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{26}H_{31}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$로서)

계산치(%) C:55.47 H:6.45 N:14.93

실측치(%) C:55.81 H:6.52 N:14.72

실시예 30

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-히드록시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

성상: 담록색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 437[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{25}ClN_6O \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$로서)

계산치(%) C:48.40 H:5.30 N:14.37

실측치(%) C:48.18 H:5.45 N:14.66

실시예 31

시스-N-아미디노-2-{6-메틸-2-[2-(4-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노시클로헥실아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 402[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{27}N_7 \cdot 3HCl \cdot 6H_2O$로서)

계산치(%) C:44.63 H:6.84 N:15.84

실측치(%) C:45.00 H:6.59 N:15.65

실시예 32

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로벤조일아민)-6-메틸퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 452[M+H] $^{+}$

실시예 33

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-에톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 465[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{29}ClN_6O \cdot 3HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:51.19 H:5.86 N:13.90

실측치(%) C:50.69 H:5.79 N:14.19

실시예 34

시스-N-아미디노-2-{6-메톡시-2-[2-(3-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노시클로헥실아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 418[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{27}N_7O \cdot 3HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:50.70 H:5.92 N:18.00

실측치(%) C:50.57 H:5.85 N:17.98

실시예 35

(1R,2S)-시스-N-아미디노-2-{6-메톡시-2-[2-(3-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노시클로헥실아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 418[M+H] $^{+}$

실시예 36

(1S,2R)-시스-N-아미디노-2-{6-메톡시-2-[2-(3-피리딜)에테닐)퀴나졸린-4-일}아미노시클로헥실아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 418[M+H] $^{+}$

실시예 37

(1R,2S)-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클록펜틸아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 437[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{25}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:52.33 H:6.54 N:15.92

실측치(%) C:52.72 H:5.24 N:16.07

비선광도 〔α〕$_D^{20}$ = -52.3° (c=1.0, 메탄올)

실시예 38

(1S,2R)-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로펜틸아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 437[M+H]$^+$

원소 분석치 ($C_{23}H_{25}ClN_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:52.33 H:5.54 N:15.92

실측치(%) C:52.42 H:5.34 N:15.98

실시예 39

시스-N-아미디노-2-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노시클로헥실아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 418[M+H]$^+$

원소 분석치 ($C_{23}H_{27}N_7O \cdot 3HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:50.70 H:5.92 N:18.00

실측치(%) C:50.58 H:5.75 N:18.10

실시예 40

(1R,2S)-시스-N-아미디노-2-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노시클로헥실아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 418[M+H]$^+$

실시예 41

(1S,2R)-시스-N-아미디노-2-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노시클로헥실아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 418[M+H]$^+$

실시예 42

시스-N-아미디노-2-{6-메톡시-2-[2-(4-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노시클로헥실아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 418[M+H] $^{+}$

실시예 43

시스-N-아미디노-2-[6-메톡시-2-(2-메톡시스티릴)퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 447[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{30}N_6O_2 \cdot 3HCl$로서)

계산치(%) C:54.01 H:5.98 N:15.12

실측치(%) C:54.11 H:6.22 N:15.14

실시예 44

시스-N-아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,4-비스(아미노메틸)시클로헥산 삼염산염

성상: 오렌지색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 446[M+H] $^{+}$

실시예 45

트랜스-N-아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,4-비스(아미노메틸)시클로헥산 삼염산염

성상: 오렌지색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 446[M+H] $^{+}$

실시예 46

N-아미디노-N'-{6-메틸-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼연산염

양이온 FAB-MS m/z: 404[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{29}N_7 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$로서)

계산치(%) C:50.33 H:6.61 N:17.86

실측치(%) C:50.93 H:6.69 N:17.26

실시예 47

N-아미디노-N'-{6-메틸-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,8-옥탄디아민 삼염산염

성상: 황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 432[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{33}N_7 \cdot 3HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:53.72 H:6.85 N:17.54

실측치(%) C:53.83 H:7.03 N:17.03

실시예 48

N-아미디노-6-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노헵틸아 삼염산염

성상: 황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 434[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{31}N_7O \cdot 3HCl \cdot 1.5H_2O$로서)

계산치(%) C:65.28 H:6.14 N:12.18

실측치(%) C:65.23 H:5.92 N:12.12

실시예 49

N-[2-(4-클로로스티릴)퀴나졸린-4-일]-N'-(2-피리미딜)피페라진 이염산염

실시예 3과 같은 식으로 표제 화합물을 담황색 분말로서 얻었다.

양이온 FAB-MS m/z: 429[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{24}H_{21}ClN_6 \cdot 3HCl$로서)

계산치 (%) C:56.33 H:6.47 N:11.43

실측치 (%) C:56.05 H:6.31 N:11.36

실시예 50

시스-N-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]-2-구아니디노메틸시클로헥실아민 이염산염

실시예 4와 같은 식으로 표제 화합물을 얻었다.

양이온 FAB-MS m/z: 465[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{29}ClN_6O \cdot 3HCl$로서)

계산치(%) C:52.28 H:5.62 N:14.63

실측치(%) C:52.24 H:5.66 N:14.27

실시예 51

N-2-(2-이미다졸리닐)-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

실시예 5와 같은 식으로 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었다.

융점: 305℃

실시예 52

N-[2-(4-클로로스티릴)퀴나졸린-4-일]-1,2-에탄디아민 이염산염

성상: 담홍색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 367[M+H]$^+$

원소 분석치 ($C_{19}H_{19}ClN_6 \cdot 2HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:49.85 H:5.06 N:18.36

실측치(%) C:49.97 H:4.97 N:18.26

실시예 53

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)퀴나졸린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

성상: 백색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 423[M+H]$^+$

실시예 54

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴나졸린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 436[M+H]$^+$

원소 분석치 ($C_{25}H_{30}ClN_5 \cdot 2HCl \cdot 0.7H_2O$로서)

계산치(%) C:57.58 H:6.45 N:13.43

실측치(%) C:57.48 H:6.32 N:13.34

실시예 55

N-아미디노-N'-[2-(4-클로로스티릴)퀴놀린-4-일]-1,6-헥산디아민 이염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 422[M+H] $^{+}$

실시예 56

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메틸퀴놀린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

성상: 백색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 434[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{28}ClN_5 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$로서)

계산치(%) C:56.24 H:6.23 N:13.12

실측치(%) C:56.14 H:6.02 N:13.08

실시예 57

시스-N-아미디노-2-[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴놀린-4-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 450[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{28}ClN_5O \cdot 3HCl \cdot H_2O$로서)

계산치(%) C:52.01 H:5.76 N:12.13

실측치(%) C:52.00 H:5.59 N:12.01

실시예 58

시스-N-아미디노-2-[3-(4-클로로스티릴)이소퀴놀린-1-일]아미노시클로헥실아민 이염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 420[M+H] $^{+}$

실시예 59

N-아미디노-4-{6-메틸-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노메틸-벤질아민 삼염산염

성상: 백색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 424[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{25}N_7 \cdot 3HCl \cdot 2H_2O$로서)

계산치(%) C:52.78 H:5.66 N:17.23

실측치(%) C:53.28 H:5.36 N:17.09

실시예 60

N-(N-이소부틸-N'-페닐)아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼염산염

공정 1

N-[6-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노]헥실-N'-페닐-티오우레아

N-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 135 mg의 염화메틸렌 용액에 페닐이소티오시아네이트 58 mg을 가하여, 실온에서 2시간 교반했다. 반응액을 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=50:1)로 정제하여 목적 화합물 174 mg을 얻었다.

공정 2

N-[6-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노]헥실-N'-페닐-S-메틸이소티오우레아

10 mg의 염화메틸렌 3 ml 용액에 과잉량의 요드화메틸을 가하여, 15시간 교반했다. 반응액을 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:암모니아수=10:1:0.1)로 정제하여 목적 화합물 11 mg을 얻었다.

공정 3

N-(N-이소부틸-N'-페닐)아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼염산염

11 mg의 에탄올 3 ml 용액에 과잉량의 이소부틸아민을 가하여, 15시간 가열 환류했다. 반응액을 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올:암모니아수=10:1:0.1)로 정제한 후, 4N 염화수소초산에틸 용액으로 처리하여 목적 화합물 13 mg을 얻었다.

양이온 FAB-MS m/z: 552[M+H] $^{+}$

실시예 60과 같은 식으로 하기 실시예 62, 실시예 63의 화합물을 제조했다.

실시예 61

2-구아니디노에톡시-N-{6-메틸-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}에틸아민 삼염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 392[M+H] $^{+}$

실시예 62

N-(N-메틸-N'-페닐)아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 510[M+H] $^{+}$

실시예 63

N-(N-에틸-N'-메틸)아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼염산염

양이온 FAB-MS m/z: 462[M+H] $^{+}$

실시예 64

2-구아니디노프로필옥시-N-{6-메틸-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}에틸아민 삼염산염

성상: 황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 406[M+H] $^{+}$

실시예 65

3-구아니디노에톡시-N-{6-메틸-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}프로필아민 삼염산염

성상: 담황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 406[M+H] $^{+}$

실시예 66

N-아미디노-2-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노에틸-페닐에틸아민 삼염산염

성상: 황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 468[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{27}H_{29}N_7O \cdot 3HCl$로서)

계산치(%) C:56.21 H:5.59 N:16.99

실측치(%) C:55.92 H:5.59 N:16.28

실시예 67

트랜스-4-구아니디노메틸-시스-2-메틸-N-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민 삼염산염

성상: 황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 446[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{31}N_7O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O$로서)

계산치(%) C:49.31 H:6.62 N:16.10

실측치(%) D:49.60 H:6.42 N:16.01

실시예 68

시스-4-구아니디노메틸-시스-2-메틸-N-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민 삼염산염

성상: 황색 분말

양이온 FAB-MS m/z: 446[M+H] $^{+}$

원소 분석치 ($C_{25}H_{31}N_7O \cdot 3HCl \cdot 2.5H_2O$로서)

계산치(%) C:50.05 H:6.55 N:16.34

실측치(%) C:49.87 H:6.30, N:16.22

실시예 69

(1R,2S)-N-아미디노-2-(2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민 이염산염

공정 1

(1R,2S)-N-tert-부톡시카르보닐-2-(2-클로로-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아마노시클로헥실아민

2,4-디클로로-6-메톡시퀴나졸린 710 mg의 염화메틸렌 20 ml 용액에 트리에틸아민 471 mg 및 (1S,2R)-2-tert-부톡시카르보닐아미노시클로헥실아민 750 mg을 가하여 실온에서 48시간 교반했다. 농축후, 물을 가하여 염화메틸렌으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=20:1)로 정제하여 목적 화합물 1.20 g을 얻었다.

공정 2

(1R,2S)-N-tert-부톡시카르보닐-2-[2-(4-메톡시벤질아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

아르곤 분위기하에서, (1R,2S)-N-tert-부톡시카르보닐-2-(2-클로로-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민 1.75 g 및 4-메톡시벤질아민 1.47 g의 무수 톨루엔 용액 100 ml에 초산팔라듐 97 mg, 2,2'-비스(디페닐포스핀)-1,1'-비나프틸 268 mg 및 tert-부톡시나트륨 1.03 g을 가하여, 70℃에서 5시간 교반했다. 반응 용매를 농축한 후, 물을 가하여 클로로포름으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=20:1)로 정제하여 목적 화합물 1.62 g을 얻었다.

공정 3

(1R,2S)-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-[2-(4-메톡시벤질아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

(1R,2S)-N-tert-부톡시카르보닐-2-[2-(4-메톡시벤질아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 1.70 g의 염화메틸렌 30 ml 용액에 빙냉하에서, 트리플루오로초산 10 ml를 가하여 2시간 교반했다. 반응 용액을 포화 탄산수소나트륨 용액으로 중화하여, 염화메틸렌으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사인 염화메틸렌 30 ml 용액에 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복시아미딘 1.18 g을 가하여, 실온에서 15시간 교반했다. 반응액에 물을 가하여 염화메틸렌으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=20:1)로 정제하여 목적 화합물 1.86 g을 얻었다.

공정 4

(1R,2S)-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-(2-아미노-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민

(1R,2S)-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-[2-(4-메톡시벤질아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 1.76 g의 염화메틸렌 80 ml 용액에 N-메틸모르폴린-N-옥사이드 3.17 g, 과루테늄산테트라프로필암모늄 95 mg을 가하여 9시간 교반했다. 반응 용액에 물을 가하여, 염화메틸렌으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=10:1)로 정제하여 목적 화합물 0.95 g을 얻었다.

공정 5

(1R,2S)-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)아미디노-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민

N,N-디이소프로필에틸아민 366 mg의 염화메틸렌 10 ml 용액에 4-디메틸아미노피리딘 60 mg, 4-클로로벤조일클로리드 0.156 ml를 가했다. 이것에 (1R,2S)-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-(2-아미노-6-메톡시퀴나졸린-4-일)아미노시클로헥실아민 500 mg의 염화메틸렌 10 ml 용액을 적가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 용액에 물을 가하여, 염화메틸렌으로 추출, 건조했다. 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(클로로포름:메탄올=30:1)로 정제하여 목적 화합물 560 mg을 얻었다.

공정 6

(1R,2S)-N-아미디노-2-{[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노}시클로헥실아민 이염산염

(1R,2S)-N-[N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)]아미디노-2-[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노시클로헥실아민 450 mg의 메탄올 5 ml 및 클로로포름 5 ml 용액에 4N 염화수소초산에틸 용액 5 ml를 가하여, 50℃에서 72시간 반응했다. 농축후, 메탄올-에틸에테르로 처리하여 목적 화합물 260 mg을 무색 분말로서 얻었다.

양이온 FAB-MS m/z: 468[M+H]$^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{26}ClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 1.5H_2O$로서)

계산치(%) C:48.64 H:5.50 N:17.26

실측치(%) C:48.87 H:5.38 N:17.29

비선광도 $[\alpha]^{20}_{D}$ = +64.97(c=1.0, 메탄올)

실시예 69와 같은 식으로 하기 실시예 70의 화합물을 제조했다.

실시예 70

(1S,2R)-N-아미디노-2-{[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노}시클로헥실아민 이염산염

양이온 FAB-MS m/z: 468$[M+H]^{+}$

원소 분석치 ($C_{23}H_{26}ClN_7O_2 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$로서)

계산치(%) C:46.43 H:5.76 N:16.48

실측치(%) C:46.41 H:5.56 N:16.50

비선광도 $[\alpha]^{20}_{D}$ = -65.98° (c=1.0, 메탄올)

시험예 1: 노시셉틴 수용체 결합 분석

인간 노시셉틴 발현 세포로부터 얻은 세포막 현탁액을 트리스 완충액 [50 mM Tris·HCl(pH 7.8), 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0.1% BSA]에서 막 단백량이 5 10 μg/ml가 되도록 조제했다. 이것에 [^{3}H]노시셉틴(트리스 완충액으로 최종 농도 0.08 nM으로 희석), 및 테스트 물질을 혼합하여, 25℃에서 60분 항온처리하였다. 세포 수집기 및 세정액 [50 mM Tris·HCl(pH 7.8), 4℃]을 이용하고, 0.3% PEI로 전처리한 GF/B 필터 상에 막을 회수하고, 추가로 4회 세정했다. 필터를 바이알에 옮겨, 섬광제를 첨가하고, 액체 섬광 계수기를 이용하여 방사능 활성을 측정했다. 한편, 비특이적 결합은 10 μM 노시셉틴 존재하에서의 결합으로 하고, 전체 결합과 비특이적 결합과의 차를 특이적 결합으로 했다. 또한, 피검 물질 존재하의 결합 저해율로부터 IC_{50} 값을 구해, 이것과 [^{3}H]노시셉틴의 Kd 값으로부터 피검 물질의 Ki 값을 산출했다. 결과를 표 1에 나타냈다.

테스트한 물질 (실시예 번호)	노시셉틴 수용체의 친화도 K_i (μM)
2	0.006
4	0.008
16	0.009
23	0.003
44	0.007
46	0.003
66	0.004
68	0.003

시험예 2: μ-수용체 결합 실험

인간 μ 수용체 발현 세포 막 조제물(Receptor Biology)을 트리스 완충액 [50 mM Tris·HCl(pH 7.8), 5 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0.1% BSA]에서 막 단백량이 8.5 μg/ml이 되도록 조제했다. 이것에 [^{3}H]디프레노르핀(트리스 완충액으로 최종 농도 0.13 nM로 희석) 및 테스트 물질을 혼합하여, 25℃에서 90분 항온처리하였다. 세포 수집기 및 세정액[50mM Tris·HCl(pH 7.8), 4℃]를 이용하여, 0.3% PEI로 전처리한 CF/B 필터 상에 막을 회수하고, 추가로 4회 세정했다. 필터를 바이알에 옮겨, 섬광제를 첨가하고, 액체 섬광 계수기를 이용하여 방사능 활성을 측정했다. 한편, 비특이적 결합은 100 μM 날록손 존재하에서의 결합으로 하고, 전체 결합과 비특이적 결합과의 차를 특이적 결합으로 했다. 또한, 피검 물질 존재하의 결합 저해율로부터 IC_{50} 값을 구하고, 이것과 [^{3}H]디프레노르핀의 Kd치로부터 피검 물질의 Li 값을 산출했다. 결과를 표 2에 나타냈다.

테스트한 물질 (실시예 번호)	μ-수용체의 친화도 K_i (μM)
2	0.193
4	0.063
16	0.038
23	0.019
44	0.030
46	0.023
66	0.022
68	0.032

표 1 및 표 2의 결과로부터 명백히 확인할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 노시셉틴 수용체에 대하여 선택적인 결합 작용을 보유하였다.

시험예 3: 마우스 초산 라이징 테스트

수컷 마우스(Slc:ddY, 4-5주령)를 1군당 10 마리 사용했다. 무마취하에서 마우스 등 피부를 가로 방향으로 3 cm 정도 절개하여, 30분 이상 순응시킨 후, 마이크로 주사기에 접속한 실리콘 튜브 끝에 부착한 27G 바늘을, L3·L4 부근에 삽입하여, 약물을 5 μℓ 주입하여 척수 지주막하강 내에 투여했다. 테스트 약물은 생리적 식염수에 용해하여, 10 nmol/동물 투여했다. 대조군으로서 생리적 식염수를 같은 식으로 투여했다.

실험 전날부터 절식한 마우스를 관찰용 게이지(20×20×15 cm)에 넣어, 30분 이상 걸어 순화시킨 후, 0.6% 초산 용액을 체중 10 g당 100 μℓ, 27G의 주사 바늘로 복강 내에 투여했다. 복부를 늘려 괴로워 뒤트는(라이징) 반응의 횟수를, 초산 투여후, 20분간 측정했다. 얻어진 데이터는 평균치 ±표준 오차로 나타냈다. 스크리닝 데이터에 한하여, 의미 있는 차의 검정은 대조군과 테스트 물질 투여군 사이에서 2군인 경우는 t 검정, 많은 군인 경우는 일원 배치 분산 분석을 행한 후, Dunnett의 다중 비교에 의해 행하여, $P < 0.05$인 경우를 의미 있는 차가 있다고 판정했다. 결과를 표 3에 나타냈다.

마우스에서의 아세트산-라이징 테스트(라이징의 수)

척수강내 투여 동물번호	염수	Ex.4 10 nmol,	Ex.23 10 nmol,	Ex.46 10 nmol,	Ex.48 10 nmol
1	0	12	18	0	6
2	19	11	28	4	16
3	30	0	0	0	1
4	18	1	3	0	14
5	18	13	0	9	12
6	23	18	14	0	7
7	4	12	0	13	0
8	27	10	0	6	0
9	16	0	0	3	0
10	0	2	6	10	0
11	32				
12	0				
13	25				
14	20				
15	33				
평균 표준 오차	17.67 3.00	7.90 2.06	6.90 3.11	4.50 1.52	5.60 2.02

표 3으로부터 분명한 바와 같이 본 발명의 화합물은 의미 있는 라이징 횟수를 감소시켜, 진통 작용을 보유하고 있음이 확인되었다.

제제예 1

실시예 70의 화합물 100 g, D-만니톨 292 g, 옥수수 전분 120 g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로즈 28 g을 유동층 조립(造粒) 건조기(STREA; 파우레크)에 투입하여, 5% 히드록시프로필셀룰로즈 수용액을 소정량 분무하여 조립한다. 건조후, 분쇄 · 정립기(코밀; 파우레크)에 의해 정립을 행하여, 혼합기(보레콘테나믹서 MC20형; 고토부키기술연구소)로 소정량의 스테아린산 · 마그네슘과 혼합한 후, 로타리 타정기(고레쿠토 12HUK; 기쿠수이)에 의해 직경 7 mm, 140 mg/정으로 성형하여, 본 약물 25 mg을 함유하는 정제를 얻는다.

제제예 2

실시예 70의 화합물 75 g, 젖당 180 g, 옥수수 전분 75 g, 카르멜로스칼슘 18 g을 교반 조립기(버티컬 그라뉼레이터 VG-01형)에 투입하여, 5% 히드록시프로필메틸셀룰로즈 수용액을 소정량 가하여 조립한 후, 유동층 조립 건조기(STREA; 파우레크)에 의해 건조하여, 분쇄·정립기(코밀; 파우레크 제조)로 정립한다. 정립물을 캡슐 충전기(캡슐 필러; 시오노기쿠오리카프스)에 의해 3호 캡슐에 120 mg을 충전하여, 본 약물 25 mg을 함유하는 캡슐제를 얻는다.

제제예 3

실시예 70의 화합물 2.5 g 및 염화나트륨 4.5 g을 저울로 재어 취하고, 주사용수 450 ml를 가해 교반 용해하여, 0.1 mol/l 염산 또는 0.1 mol/L 수산화나트륨으로 pH를 6.5로 조정한다. 그 후 주사용수를 가하여, 전량 500 ml로 한다. 조정액을 멤브란 필터(구멍 직경 0.22 ㎛)를 이용하여 가압 여과한다. 다음에 멸균된 5 mL 갈색 앰플에 무균적으로 5.3 ml 충전하여, 본 발명의 약물 25 mg을 함유하는 주사제를 얻는다. 또 조제에서부터 충전까지 무균 조작법에 의해 제조한다.

제제예 4

우이테프졸 H-15(휴스사 제조) 99.75 g을 45℃에서 용융한 후, 실시예 70의 화합물 0.25 g을 첨가하여, 뒤섞어 분산시킨다. 이것을, 따뜻할 때에 침강에 주의하면서 1 g 좌제형으로 주입하고, 고화시킨 후 틀에서 분리하여 본 약물 25 mg을 함유하는 좌제를 얻는다.

산업상 이용 가능성

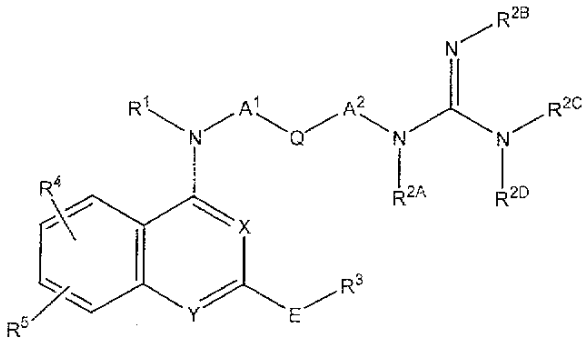
본 발명의 화합물은 우수한 노시셉틴 수용체 결합 작용을 갖기 때문에, 동통, 편두통, 만성 류마티즘, 신경통 등 통증을 수반하는 질환에 대한 치료제 또는 모르핀 등에 의한 내성 극복약으로서 장기간, 안전하게 이용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 (1)의 화합물 또는 그 염:

화학식 1



상기 식에서,

X 및 Y는 동일하거나 또는 다르며, 각각 질소 원자 또는 CH를 나타내고;

R^1 은 수소 원자 또는 알킬을 나타내고;

A^1 및 A^2 는 동일하거나 또는 다르며, 각각 (1) 단일결합 또는 (2) 치환되어 있더라도 좋고, 또 임의의 위치에 1 3개의 불포화 결합을 갖고 있더라도 좋은 2가의 지방족 탄화수소기(이러한 지방족 탄화수소기는 -NH-, O 및 S로 이루어지는 군에서 선택되는 헤테로 원자를 1개 함유하고 있더라도 좋음)를 나타내고;

Q는 (1) 단일결합, (2) 치환되어 있더라도 좋은 3 8원의 시클로알킬렌기, (3) 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기, 또는 (4) 치환되어 있더라도 좋은 4 8원의, 2가의 복소환기를 나타내고;

R^{2A} , R^{2C} 및 R^{2D} 는 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬 또는 페닐을 나타내고, R^{2B} 는 수소 원자, 알킬, 시아노, 니트로 또는 페닐을 나타내거나, 또는 구아니디노기의 2개의 질소 원자가 그 치환기인 R^{2B} , R^{2C} 및 R^{2D} 중의 하나 또는 2개와 함께 고리화되어 포화 또는 불포화의 5원 또는 6원의 고리를 형성하거나;

또는 함께 $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$ 로서 5 7원의 고리를 형성하고;

E는 (1) 에테닐렌, (2) -NRCO-, (3) -NRCONH-, (4) -CONR-, (5) 에티닐렌, (6) $-NRSO_2-$ 또는 (7) 아미노알킬렌(식 중, R은 수소 또는 치환되어 있더라도 좋은 알킬을 나타냄)을 나타내고;

R^3 은 치환되어 있더라도 좋은 페닐기 또는 복소환기를 나타내고;

R^4 및 R^5 은 (1) 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아르알킬옥시, 할로겐, 니트로, 히드록시, 알콕시카르보닐, $-NR^6R^7$, $-NR^6COR^7$, $-NR^6SO_2R^7$, $-CONR^6R^7$ (식 중, R^6 및 R^7 은 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자 또는 알킬을 나타냄)을 나타내거나, 또는 (2) 인접하는 R^4 와 R^5 가 함께 $-O(CH_2)_nO-$ (식 중, n은 1 또는 2의 정수) 또는 $-CH=CH-CH=CH-$ 를 형성한다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 A^1 및/또는 A^2 가 알킬, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 히드록시, 알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은 알킬렌인 화합물 또는 그 염.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 A^1 및/또는 A^2 가 알킬, 히드록시, 알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은 알킬렌인 화합물 또는 그 염.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 Q가 알킬, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일 및 알콕시로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은 4 8원의 시클로알킬렌기인 화합물 또는 그 염.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 Q가 알킬, 알콕시카르보닐 및 알콕시로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은 5 7원의 시클로알킬렌기인 화합물 또는 그 염.

청구항 6.

제1항에 있어서, 상기 Q가 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 설파모일, 모노알킬설파모일, 디알킬설파모일, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 할로겐, 시아노 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기인 화합물 또는 그 염.

청구항 7.

제1항에 있어서, 상기 Q가 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 할로겐, 시아노 또는 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기인 화합물 또는 그 염.

청구항 8.

제1항에 있어서, 상기 Q가 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 할로겐, 시아노 또는 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기인 화합물 또는 그 염.

청구항 9.

제1항에 있어서, 상기 Q가 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 아미노, 모노알킬아미노 또는 디알킬아미노로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은 4 8원의, 2가의 복소환기인 화합물 또는 그 염.

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 R^3이 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르바모일, 모노알킬카르바모일, 디알킬카르바모일, 설파모일, 모노알킬설파모일, 디알킬설파모일, 알킬술포닐아미노, N-(알킬)알킬술포닐아미노, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 할로겐, 시아노, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은, 페닐기 또는 복소환기인 화합물 또는 그 염.

청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 R^3이 알킬, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미노, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 니트로, 할로겐, 시아노, 히드록시 및 트리플루오로메틸로 이루어지는 군에서 선택되는 치환기로 치환되어 있더라도 좋은, 페닐기 또는 복소환기인 화합물 또는 그 염.

청구항 12.

제1항에 있어서, 상기 $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$이 5 7원의 고리인 화합물 또는 그 염.

청구항 13.

제1항에 있어서, 화학식 (1)의 X 및 Y가 질소 원자, R^1이 수소 원자 또는 알킬, A^1 및 A^2가 동일하거나 또는 다르며, 각각 (1) 단일결합 또는 (2) 치환되어 있더라도 좋은 알킬렌, Q가 (1) 단일결합, (2) 치환되어 있더라도 좋은 4 8원의 시클로알킬렌기, (3) 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기, 또는 (4) 치환되어 있더라도 좋은 5 7원의, 2가의 복소환기, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C} 및 R^{2D}가 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬 또는 페닐이거나, 또는 함께 $-N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-$로서 5 7원의 고리를 형성하고, E가 (1) 에테닐렌, (2) -NRCO- 또는 (3) -CONR-, R^4 및 R^5가 (1) 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아르알킬옥시, 할로겐, 니트로, 히드록시 또는 알콕시카르보닐이거나, 또는 (2) 인접하는 R^4 및 R^5가 함께 $-O(CH_2)_nO-$(식 중, n은 1 또는 2의 정수) 또는 -CH=CH-CH=CH-를 형성하는 것인 화합물 또는 그 염.

청구항 14.

제1항에 있어서, 화학식 (1)의 X 및 Y가 질소 원자, R^1이 수소 원자, A^1 및 A^2가 동일하거나 또는 다르며, 각각 (1) 단일결합 또는 (2) 치환되어 있더라도 좋은 알킬렌, Q가 (1) 단일결합, (2) 치환되어 있더라도 좋은 5 7원의 시클로알킬렌기, 또는 (3) 치환되어 있더라도 좋은 페닐렌기, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C} 및 R^{2D}가 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬 또는 페닐, E가 (1) 에테닐렌 또는 (2) -NRCO-, R^4 및 R^5가 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아르알킬옥시, 할로겐 또는 니트로인 화합물 또는 그 염.

청구항 15.

제1항에 있어서, 화학식 (1)의 X 및 Y가 각각 질소 원자, R^1이 수소 원자, A^1 및 A^2가 동일하거나 또는 다르며, 각각 단일결합 또는 치환되어 있더라도 좋은 알킬렌, Q가 단일결합 또는 치환되어 있더라도 좋은 5 6원의 시클로알킬렌기, R^{2A}, R^{2B}, R^{2C} 및 R^{2D}가 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자 또는 알킬, 또는 함께 -N(R^1)-A^1-Q-A^2-N(R^{2A})-로서 5 6원의 고리를 형성하고, E가 에테닐렌 또는 -NRCO-, R^4 및 R^5가 동일하거나 또는 다르며, 각각 수소 원자, 알킬 또는 알콕시인 화합물 또는 그 염.

청구항 16.

제1항에 있어서, 상기 화합물이

(1S,2R)-N-아미디노-2-{[2-(4-클로로벤조일아미노)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노}시클로헥실아민 이염산염,

N-아미디노-2-[6-메톡시-4-{2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}아미노에틸]페닐에틸아민 삼염산염,

시스-4-구아니디노메틸-시스-2-메틸-N-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}시클로헥실아민 삼염산염,

N-아미디노-N'-{6-메틸-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼염산염,

(1S,2R)-시스-N-아미디노-2-{[2-(4-클로로스티릴)-6-메톡시퀴나졸린-4-일]아미노}시클로헥실아민 이염산염 및

N-아미디노-N'-{6-메톡시-2-[2-(2-피리딜)에테닐]퀴나졸린-4-일}-1,6-헥산디아민 삼염산염

으로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 화합물 또는 그 염.

청구항 17.

제1항의 화학식 (1)의 화합물 또는 그 염을 활성 성분으로 하는 약학 조성물.

청구항 18.

제1항의 화학식 (1)의 화합물 또는 그 염을 활성 성분으로 하는 진통제.