

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C07C 281/18

C07C 243/20

C07C 337/08

(45) 공고일자 1999년06월15일

(11) 등록번호 10-0203234

(24) 등록일자 1999년03월23일

(21) 출원번호 10-1991-0007285

(65) 공개번호 특 1991-0019964

(22) 출원일자 1991년05월06일

(43) 공개일자 1991년12월19일

(30) 우선권주장 1538/90-2 1990년05월07일 스위스(CH)

(73) 특허권자 노바티스 아게 더블류 하링, 지 보이를

스위스 4002 바셀

(72) 발명자 야로슬라프 슈탄에크

스위스연방 4144 아를레샤임 향스트라세 9

외르크 프라이

스위스연방 4434 훌슈타인 뷔흐링 36

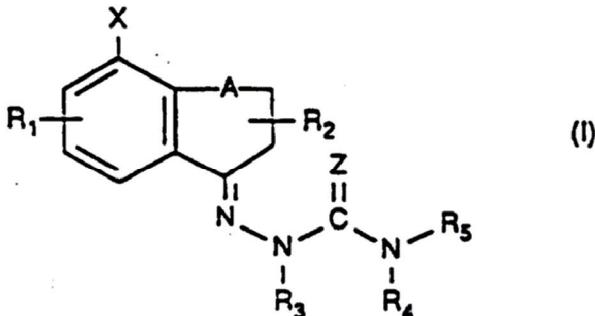
지오르기오 카라파티

스위스연방 4103 보르밍겐 비른바움베크 13

(74) 대리인 이병호, 최달용

**심사관 : 박창희****(54) 하이드라존, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물****요약**

일반식(I)의 화합물은 유용한 약제학적 특성을 가지며 중앙치료에 특히 효과적이다. 이들은 공지된 방법 자체로 제조된다.



상기식에서,

A는 직접 결합이거나  $-(\text{CH}_2)_n-$  (여기서, n은 1,2 또는 3이다) 이고

X는 라디칼  $-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}_6\text{R}_7$ 이며;

Y는  $\text{NR}_8$ , 산소 또는 황이고;

Z는  $\text{NR}_9$ , 산소 또는 황이며;

$\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 수소 이외의

하나 이상의 치환체이고;

라디칼  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$ ,  $\text{R}_8$  및  $\text{R}_9$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며;

$\text{R}_5$  및  $\text{R}_7$ 는 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬, 하이드록시, 에테르화되거나 에스테르화된 하이드록시 또는 비치환 되거나 일- 또는 이치환된 아미노이다.

**명세서**

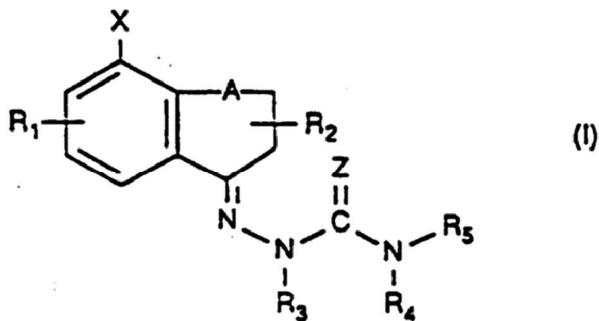
[발명의 명칭]

하이드라존, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

### [발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머(tautomer) 및 이의 염, 이를 화합물의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 사람 또는 동물을 치료하기 위한 이들 화합물의 용도 및 약제학적 조성물을 제조하기 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

### 화학식 1



상기식에서,

A는 직접 결합이거나  $-(CH_2)-n-$ (여기서, n은 1, 2 또는 3이다)이고;

X는 라디칼  $-C(=Y)-NR_6R_7$ 이며;

Y는  $NR_8$ , 산소 또는 황이며;

Z는  $NR_9$ , 산소 또는 황이며;

$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 수소 이외의 하나 이상의 치환체이고;

라디칼  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며;

$R_5$  및  $R_7$ 는 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 하이드록시, 에테르화되거나 에스테르화된 하이드록시 또는 비치환되거나 일- 또는 이치환된 아미노이다.

토오토머는 예를 들어,  $Z$ 가  $NR_9$ 이고  $R_3$  및/또는  $R_4$  및/또는  $R_5$ 가 수소인 경우 존재할 수 있다.

일반식(I)에서  $-N(R_3)-C(-Z)-NR_4R_5$ 인 상응하는 구아닐 라디칼은 예를 들어, 토오토머형  $-N=C(-ZH)-NR_4R_5$ ,  $-N(R_3)-C(-ZH)=NR_5$  또는  $-N(R_3)-C(-ZH)=NR_4$ 로 존재할 수 있다. 추가의 예: Y가  $NR_8$ 이고  $R_6$  및/또는  $R_7$ 이 수소인 경우, 일반식(I)에서 X가  $-C(C=Y)-NR_6R_7$ 으로 정의된 상응하는 아미딘 구조가 토오토머형  $-C(-YH)=NR_7$  또는  $-C(-YH)=NR_6$ 으로 존재할 수 있다. 이들 및 유사한 토오토머의 존재는 본 분야의 숙련가에게는 친숙하다. 모든 이들 토오토머는 일반식(I)에 의해 포함된다.

A가 그룹  $-(CH_2)-n-$ 이고  $R_2$ 가 수소가 아닌 경우에, 라디칼  $R_2$ 에 상응하는 치환체(들)은 또한 그룹  $-(CH_2)-n-$ 의 탄소 원자에 결합될 수 있다.

$R_2$ 는 예를 들어 수소 또는 수소 이외의 1개 내지 4개의 치환체이고, 특히 수소 또는 수소 이외의 1개 또는 2개의 치환체이며, 더욱 특히 수소 또는 수소 이외의 하나의 치환체이다.

$R_1$ 은 예를 들어 수소 또는 수소 이외의 1개 내지 3개의 치환체이고, 특히 수소 또는 수소 이외의 1개 또는 2개의 치환체이다.

상기 및 하기에서 사용하는 일반적인 용어는 바람직하게는 본원의 문맥에서 하기 의미를 갖는다.

저급 “이란 용어는 탄수소 7 이하, 특히 4 이하의 라디칼이다.

저급 알킬은 예를 들어, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸, 바람직하게는 에틸, 특히 메틸이다.

수소 이외의 치환체는 예를 들어, 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 사이클로알킬, 아릴-저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 아릴-저급 알콕시, 아릴옥시; 아실옥시(예: 저급 알카노일옥시); 할로겐, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노; 아실아미노(예: 저급 알카노일아미노); 니트로, 저급 알카노일, 아릴카보닐, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일( $-CONH_2$ ), N-저급 알킬카바모일, N,M-디-저급 알킬카바모일, N-아릴카바모일, 시아노, 머캅토, 저급 알킬티오, 저급 알킬설포닐, 설파모일( $-SO_2 NH_2$ ), N-저급 알킬설파모일 또는 N,N-디-저급 알킬설파모일이다.

아릴은 예를 들어, 페닐 또는 나프틸(예: 1-또는 2-나프틸)이다. 페닐 및 나프틸 라디칼은 비치환되거나, 특히 페닐에 대해 하기에 나타난 바와 같이 치환될 수 있다. 아릴은 바람직하게는 비치환되거나, 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 저급 알카노일옥시, 니트로, 아미노, 할로겐, 트리플루오로메틸,

카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일, N-저급 알킬카바모일, N,N-디-저급 알킬카바모일, 시아노, 저급 알카노일, 아릴카보닐, 저급 알킬설포닐, 설파모일, N-저급 알킬설파모일 및 N,N-디-저급 알킬설파모일로 이루어진 그룹 중에서 하나 이상, 특히 하나 또는 2개의 치환체로 치환된 페닐이다. 아릴은 특히 비치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸로 치환된 페닐이고, 더욱 특히 페닐이다.

아릴카보닐은 예를 들어, 비치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸로 치환된 벤조일이고, 특히 벤조일이다.

아릴-저급 알킬은 예를 들어, 페닐-저급 알킬이고, 특히 벤질이다.

할로겐은 특히 염소 및 브롬이지만, 또한 불소 또는 요오드일 수도 있다.

저급 알카노일은 예를 들어, 포밀, 아세틸, 프로피오닐 또는 피발로일이다.

사이클로알킬은 바람직하게는 C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub> 및 특히 C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub> 사이클로알킬이고, 이는 3 내지 8 및 5 또는 6원 탄소환을 각각 함유함을 지칭하는 것이다. 그러나, 또한 예를 들어 저급 알킬로 치환될 수 있다.

에테르화 하이드록시는 예를 들어, 저급 알콕시이다. 에스테르화 하이드록시는 예를 들어, 저급 알카노일옥시이다. 일치환된 아미노는 예를 들어, 저급 알킬아미노이다. 이치환된 아미노는 예를 들어, 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬렌아미노(예: C<sub>4</sub>–C<sub>7</sub> 및 특히 C<sub>4</sub>–C<sub>5</sub>-알킬렌아노미(예: 피페리디노)), 또는 옥사-, 티아-, 또는 아자-저급 알킬렌아미노(예: 모르풀리노, 티오모르풀리노, 피페라지노 또는 4-저급 알킬피레파지노)이다.

본 발명에 따른 화합물의 염은 약제학적으로 허용되는 비독성 염이다. 예를 들어, 염기성 그룹을 갖는 일반식(I)의 화합물은 예를 들어 무기산(예: 염산, 황산 또는 인산) 또는 적합한 유기 카복실산 또는 살포산(예: 아세트산, 푸마르산 또는 메탄설포산), 또는 예를 들어 아미노산(예: 아르기닌 또는 라이신)과의 산부가염을 형성할 수 있다. 수개의 염기성 그룹이 존재할 경우, 모노- 또는 폴리-염이 형성될 수 있다. 산성 그룹(예: 카복시) 및 염기성 그룹(예: 아미노)을 갖는 일반식(I)의 화합물은 예를 들어, 쪼비터이온 형태인 내부염 형태로 존재할 수 있거나, 분자중 일부가 내부염 형태로 존재할 수 있고 다른 일부가 통상의 염 형태로 존재할 수 있다.

분리 또는 정제하기 위해 약제학적으로 허용되지 않는 염(예: 피크레이트 또는 퍼클로페이트)을 또한 사용할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 비독성 염만이 치료학적으로 사용되므로 이들이 바람직하다.

구조적 배열에 따라 본 발명의 화합물은 이성체 혼합물의 형태 또는 순수한 이성체의 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, R<sub>2</sub> 가 수소 이외의 치환체인 경우, 상응하는 일반식(I)의 화합물은 라세미체 또는 순수한 에난티오머의 형태로 존재할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 유용한, 특히 약리학적으로 허용되는 특성을 갖는다. 특히, 이들은 효소 S-아데노실 메티오닌 데카복실라제(S-adenosylmethionine decarboxylase) (SAMDC)에 대해 강한, 특이적 억제 작용을 갖는다. SAMDC는 사람을 비롯한 거의 모든 포유 동물의 세포에서 일어나는 폴리아민 합성에 중요한 역할을 하는 주 효소(key enzyme)이다. 세포중 폴리아민 농도는 SAMDC에 의해 조절된다. SAMDC 효소의 억제는 폴리아민 농도를 감소시킨다. 폴리아민 농도의 감소가 세포 성장을 억제하므로, SAMDC-억제 물질을 투여함으로써 진핵세포 및 원핵세포 모두의 성장을 억제하고 심지어 세포를 죽이거나 세포 분화의 개시를 억제할 수 있다.

SAMDC 효소의 억제는 예를 들어 문헌 「참조: H. G. Williams-Ashmann and A. Schenone, Biochem. Biophys. Res. Commun., 46, 288 (1972)」의 방법을 사용하여 입증할 수 있다. 본 발명의 화합물은 IC<sub>50</sub> 값의 최소치가 약 0.005 μM이다.

본 발명에 따른 화합물의 추가 잇점은 SAMDC에 대한 강한 억제 작용과 비교한 결과 디아민 옥시다제(diamine oxidase)에 대한 억제 작용은 미미하여 이를 화합물은 내성이 크다는 사실이다. 문헌 「참조: J. Jaenne and D.R. Morris, Biochem. J. 218, 974 (1984)」에 따라, 디아민 옥시다제의 억제는 푸트레신의 축적 및 간접적인 SAMDC 활성화를 초래할 수 있으므로 불리하다.

그러므로, 일반식(I)의 화합물은 예를 들어, 양성 및 악성 종양의 치료에 유용하다. 이들은 종양을 퇴치시킬 수 있고, 또한 종양 세포의 확산 및 미세전이체(micrometastase)의 성장을 방지할 수 있다. 더욱이, 이들은 예를 들어 원생동물 감염 [예: 트리파노소병(trypansomiasis), 말라리아 또는 뉴모사이스티스 카리나이(Pneumocystis carinii)에 의해 발생된 폐렴] 치료에 사용할 수 있다.

선택적인 SAMDC-억제제로서, 일반식(I)의 화합물은 단독으로 또는 다른 약리학적 활성물질과의 배합물로 사용할 수 있다. 가능한 배합물은 예를 들어, (a) 폴리아민 생합성의 기타 효소의 억제제(예: 오르니틴 데카복실라제 억제제), (b) 프로테인 키나제 C(protein kinase C)의 억제제, (c) 티로신 프로테인 키나제의 억제제, (d) 사이토킨, (e) 네가티브 성장 조절제, (f) 아로마타제 억제제, (g) 항-오에스트로겐 또는 (h) 전형적인 세포 증식 억제제 활성 성분과의 배합물이다.

본 발명은 바람직하게는 A가 직접 결합이거나 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(여기서, n은 1 또는 20이다)이고; X가 라디칼 –C(=Y)-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>-이며; Y가 NR<sub>8</sub>, 산소 또는 황이고; Z가 NR<sub>9</sub>, 산소 또는 황이며; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 가 각각 서로 독립적으로 수소, 또는 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 사이클로알킬, 아릴-저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 아릴-저급 알콕시, 아릴옥시, 저급 알카노일옥시, 할로겐, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 니트로, 저급 알카노일, 아릴카보닐, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일, N-저급 알킬카바모일, N,N-디-저급 알킬카바모일, N-아릴카바모일, 시아노, 머캅토, 저급 알킬티오, 저급 알킬설포닐, 설파모일, N-저급 알킬설파모일 및 N,N-디-저급 알킬설파모일(여기서, 아릴은 비치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸로 치환된 페닐이다)

로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 또는 2개의 치환체이고; 라디칼  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_8$  및  $R_9$ 가 각각 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며;  $R_5$  및  $R_7$ 이 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬렌아미노 또는 옥사-, 티아- 또는 아자-저급 알킬렌아미노인 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 및 이의 염에 관한 것이다.

A가 직접 결합이거나  $-(CH_2)_n-$  (여기서, n은 1 또는 2이다)이고; X가 라디칼  $-C(=Y)-NR_6R_7$ 이며; Y가 NH, 산소 또는 황이고; Z가 NH, 산소 또는 황이며,  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 서로 독립적으로 수소, 또는 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 페닐-저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 또는 2개의 치환체이고; 라디칼  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_6$ 가 수소이며;  $R_5$  및  $R_7$ 이 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 하이드록시 또는 아미노인 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 및 이의 염이 특히 바람직하다.

A가 직접 결합이거나  $-CH_2-$ 이고; X가 라디칼  $-C(=Y)-NR_6R_7$ 이며; Y가 NH 또는 황이고; Z가 NH이며;  $R_1$ 이 수소, 또는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 또는 2개의 치환체이고;  $R_2$ 가 수소 또는 저급 알킬이며; 라디칼  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_6$ 이 수소이고;  $R_5$  및  $R_7$ 이 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 하이드록시인 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 더욱 바람직하다.

A가 직접 결합이고; X가 라디칼  $-C(=NH)-NH_2$ 이며; Z가 NH이고;  $R_1$ 이 수소, 또는 저급 알킬, 하이드록시 및 저급 알콕시로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 또는 2개의 치환체이며; 라디칼  $R_2$ ,  $R_3$  및  $R_4$ 가 수소이고;  $R_5$ 가 수소 또는 하이드록시인 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 매우 특히 바람직하다.

특별한 언급은 일반식(I)의 화합물의 그룹 중 하기의 부그룹 각각으로 이루어져야 한다:

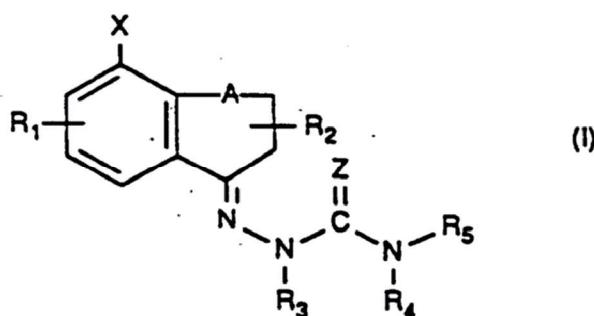
- (a) A가 직접 결합인 일반식(I)의 화합물;
- (b) X가 라디칼  $-C(=NH)-NH_2$ 인 일반식(I)의 화합물;
- (c) Z가 NH이고,  $R_4$ 가 수소이며  $R_5$ 가 수소 또는 하이드록시인 일반식(I)의 화합물; 및
- (d)  $R_1$  및  $R_2$ 가 수소인 일반식(I)의 화합물.

본 발명은 특히 실시예에 기술한 특정 화합물 및 이의 염에 관한 것이다.

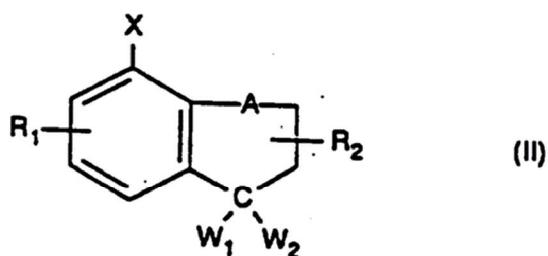
일반식(I)의 화합물은 자체 공지된 방법으로, 예를 들어,

- (a) 일반식(II)의 화합물을 일반식(III)의 아민과 축합 반응시키거나,
- (b) 일반식(IV)의 화합물에서 라디칼  $W_3$ 를 그룹 X로 전환시키고, 경우에 따라, 수득한 일반식(I)의 화합물을 일반식(I)의 상이한 화합물로 전환시키고/시키거나, 경우에 따라, 수득한 염을 유리 화합물 또는 상이한 염으로 전환시키고/시키거나, 경우에 따라, 염-형성 특성을 갖는 수득한 일반식(I)의 유리 화합물을 염으로 전환시킴으로써 제조할 수 있다.

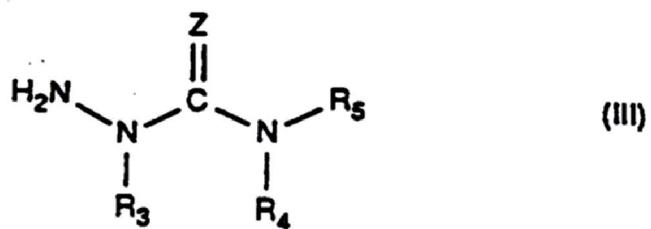
## 화학식 2



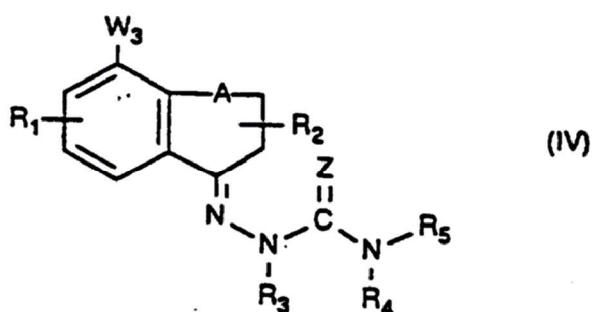
## 화학식 3



## 화학식 4



## 화학식 5



상기식에서,

그룹 CW<sub>1</sub>W<sub>2</sub>는 카보닐, 작용성 개질된 카보닐 또는 보호된 카보닐이고,

A, X, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 상기 일반식(I)에 대해서 정의한 바와 같으며,

W<sub>3</sub>는 일반식(I)중 그룹 X로 전환될 수 있는 라디칼이다.

방법 a) 내지 b)의 하기 더욱 상세한 설명에서, 기호 A, X, Y, Z 및 R 내지 R<sub>9</sub> 각각은 달리 언급되지 않는 한 일반식(I)에 대해서 정의한 바와 같다.

방법 (a):

언급할 수 있는 작용성 개질되거나 보호된 카보닐 CW<sub>1</sub>W<sub>2</sub>의 예는 디-저금 알콕시메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌디옥시메틸, 디할로메틸, 디-저금 알킬티오메틸 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 알킬렌디티오메틸이다.

일반식(II)의 화합물에서 그룹 CW<sub>1</sub>W<sub>2</sub>는 바람직하게는 유리 카보닐 형태이다.

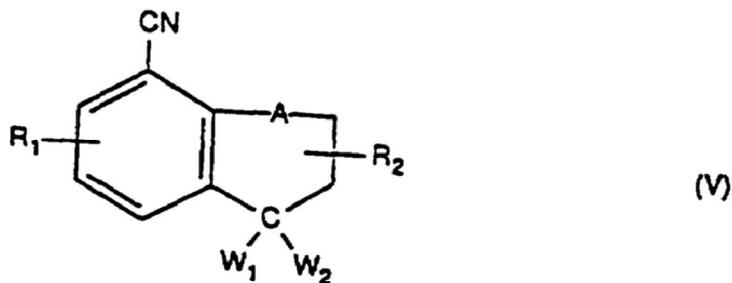
방법(a)에 따른 축합반응은 하이드라존 형성에 대해 자체 공지된 조건하에 수행한다. 반응을 바람직하게는 산-촉매화한다. 일반식(II)의 화합물에서, 적합한 보호된 카보닐 그룹 CW<sub>1</sub>W<sub>2</sub>는 축합반응조건하에 유리 카보닐로 전환되는 그룹이다.

R<sub>5</sub>가 아미노인 일반식(I)의 화합물을 제조하기 위해 일반식(III)의 화합물을 과량 사용하는 것이 적당하

다.

라디칼 X중의 Y가 NH인 일반식(II)의 중간체는 예를 들어, 처음에 일반식(V)의 화합물을 황화수소로 처리하여 상응하는 티오카복스아미드 [-C(=S)-NH<sub>2</sub>]로 전환시킴으로써 수득된다.

### 화학식 6



또한, 티오카복스아미드 [-C(=S)-NH<sub>2</sub>]는 카복스아미드 [-C(=O)-NH<sub>2</sub>] 유사체로부터 출발하는 상이한 방법, 예를 들어 라웨슨(Lawesson) 시약[2,4-비스-(4-메톡시페닐)-2,4-디티옥소-1,3,2,4-디티아디포스페тан]과 반응시켜 수득할수 있다. 티오카복스아미드는 예를 들어, 저급 알킬 요오다이드 또는 트리-저급 알킬옥소늄 테트라플루오로보레이트로 S-알킬화시킴으로써 각각 이미노-저급 알킬티오에스테르 하이드로요오다이드 [-C(=NH)-S-알킬 · HI] 또는 테트라플루오로보레이트로 전환되는데, 이는 쉽게 암모니아 또는 일반식 NHR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>의 아민과 반응하여 목적하는 일반식(II)의 카복스아미드 아미드로 전환될 수 있다[참조: S. Patai (Ed.), The Chemistry of amidines and imidates, Wiley, London etc. 1975, p 303-304].

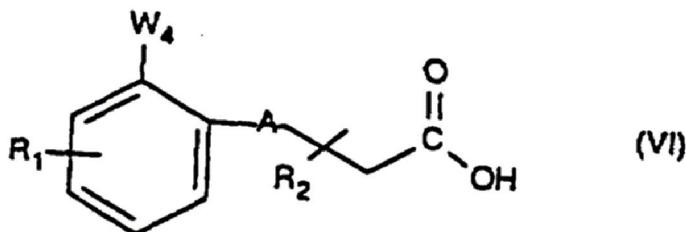
일반식(V)의 시아노 화합물로부터 일반식(II)의 카복스아미드의 제조는 방법(b)하에 후술한 일반식(IV)의 시아노 화합물로부터 일반식(I)의 카복스아미드의 제조와 유사하게 진행시키며 방법(b)에서 상세히 기술된다.

일반식(II)의 화합물을 제조하는 추가의 가능한 방법에 있어서, 그룹 CW<sub>1</sub>W<sub>2</sub>가 일반식(II)에 대해 정의한 바와 같은 일반식(V)의 화합물을 예를 들어, 클로로포름 또는 디에틸에테르중 예를 들어 에탄올 및 염산으로 처리하여, 예를 들어 암모니아 또는 일반식 NHR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>의 1급 또는 2급 아민, 및 예를 들어, 메탄올과 반응하여 목적하는 일반식(II)의 카복스아미드 아미드로 전환될수 있는 상응하는 이미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드를 형성시킨다. 그러나, 일부 경우에 있어서, 이 방법은 그룹 A 및 R1에 의한 입체 장애의 결과로서 적용할 수 없다.

일반식(V)의 출발 화합물은 자체 공지되거나 공지된 화합물과 유사하게 제조된다.

일반식(V)의 화합물은 예를 들어, 일반식(VI)의  $\omega$ -페닐-저급 알카노산 또는 이의 산 유도체(예: 산 클로라이드 또는 산 무수물)의 분자내 프리델-크래프츠(Friedel-Crafts)아실화 반응에 의해 제조할 수 있다.

### 화학식 7



상기식에서,

W<sub>4</sub>는 시아노 또는 시아노 전구체이다.

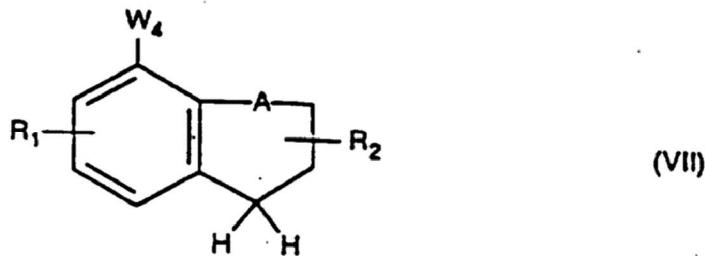
유리산의 경우에 있어서 사용한 촉매는 예를 들어 폴리인산일 수 있고, 산 클로라이드 또는 무수물의 경우에 있어서 촉매는 예를 들어 AlCl<sub>3</sub>일 수 있다.

이 반응에 있어서 W<sub>4</sub>가 시아노가 아니라 시아노 전구체, 예를 들어 할로겐, 특히 브롬 또는 보호된 아미노(예: 아세틸아미노)인 일반식(VI)의 화합물을 사용하는 것이 바람직하다. 폐환반응 단계 후, 시아노 전구체는 이어서 자체 공지된 방법, 예를 들어, 브롬의 경우 구리(I) 시아나이드와의 반응, 또는 아세틸 아미노의 경우 아세틸 보호그룹의 제거, 디아조화 반응 및 구리(I) 시아나이드와의 반응에 의해 시아노

로 전환될 수 있다.

그룹  $CW_1W_2$ 가 카보닐인 일반식(V)의 화합물은 또한, 예를 들어 일반식(VII)의 상응하는 비-카보닐 화합물로부터 예를 들어 삼산화크롬( $CrO_3$ )으로 산화반응시켜 제조할 수 있다.

### 화학식 8



상기식에서,

$W_4$ 는 상기 정의된 바와 같은 시아노 또는 시아노 전구체이다.

시아노 전구체가 사용될 경우, 예를 들어 상기와 같이 산화 반응이 종료된 후 다시 시아노로 전환시켜야 한다.

그룹  $CW_1W_2$ 가 카보닐인 일반식(V)의 화합물을 제조하는 추가로 가능한 방법에서, X가 수소인 일반식(II)의 화합물을 출발물질로서 사용하고 시아노그룹은 예를 들어, 니트로화 반응, 니트로 그룹의 아미노로의 환원 반응, 디아조화 반응 및 구리(I) 시아나이드와의 반응[샌드마이어(Sandmeyer) 반응]으로 구성된 미합중국 특허 제 3,956,363호, 실시예 10과 유사한 반응 순서를 사용하여 도입한다.

일반식(III)의 아미노구아니딘, 아미노우레아 및 아미노 티오우레아의 제조는 자체 공지되어 있다. 아미노(티오)우레아[스세미(티오)카바자이드]를 예를 들어 상응하는 단순(티오)우레아와 유사한 방법으로 제조한다. 예를 들어, 일반식  $H_2N-NHR_3$ 의 상응하는 하이드라진을 아민 대신에 사용하고, 예를 들어, 일반식  $R_4 N=C=O$  또는  $R_5 N=C=O$ 의 이소시아네이트, 일반식  $R_4 N=C=S$  또는  $R_5 N=C=S$ 의 이소티오시아네이트, 일반식  $R_4R_5 N-COCl$ 의 카바모일 클로라이드 또는 일반식  $R_4R_5 N-CSCl$ 의 티오카바모일 클로라이드와 반응시킨다. 더욱이, 예를 들어 일반식  $H_2N-NHR_3$ 의 하이드라진을 아실이소티오시아네이트(예: 아세틸이소티오시아네이트)와 반응시킨 후 산 가수분해할 수도 있다.

Z가  $NR_9$ 이고  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_9$ 가 일반식(I)에 대하여 정의한 바와 같은 일반식(III)의 아미노구아니딘은 자체 공지되어 있으며, 예를 들어 상응하는 일반식(III)의 아미노-티오우레아를 예를 들어, 알킬 토실레이트 또는 할라이드로 알킬화시켜 상응하는 S-알킬이소티오우로늄 염으로 전환시킨 후, 이를 일반식  $NHR_4R_5$ 의 아민과 반응시킴으로써 상응하는 일반식(III)의 아미노티오우레아로부터 제조할 수 있다.

방법(b):

일반식(IV)의 중간체에서,  $W_3$ 는 예를 들어 유리 또는 작용성 개질된 카복시, 특히 할로카보닐, 시아노, 이미노-저급 알콕시카보닐 또는 이미노-저급 알킬티오카보닐이다.

일반식(I)의 아미딘( $Y\triangle NR_8$ )을 제조하기 위해, 일반식(IV)의 화합물에서 그룹  $W_3$ 는 예를 들어, 이미노-저급 알킬에스테르( $\triangle$  이미노-저급 알킬 에테르) 또는 이미노-저급 알킬티오 에스테르[예:  $-C(=NH)-OC_2H_5 \cdot HCl$  또는  $-C(=NH)-SC_2H_5 \cdot HI$ ] 또는 시아노의 산부가염일 수 있다.

일반식(IV)의 이미노-저급 알킬 에스테르(영 형태)와 암모니아 또는 1급 또는 2급 아민의 반응은 일반식(I)의 비치환되거나 일- 또는 이치환된 아미딘을 생성한다. 일반식(IV)의 시아노 화합물은 예를 들어, 알칼리 금속 아미드(예:  $KNH_2$ )와의 반응, 또는 1급 또는 2급(DI-) 저급 알킬암모늄 할라이드(예:  $\text{NH}_3CH_3Cl$ )와의 반응에 의해 일반식(I)의 비치환되거나 일- 또는 이치환된 아미딘으로 전환시킬 수 있다.

일반식(I)의 카바모일 화합물( $Y\triangle O$ )을 제조하기 위해, 일반식(IV)의 화합물에서 그룹  $W_3$ 는 예를 들어 카복시, 할로카보닐(예:  $-COCl$ ), 저급 알콕시 카보닐 또는 시아노일 수 있다. 암모니아 또는 1급 또는 2급 아민과의 반응에 의한  $W_3$  가 카복시, 할로카보닐 또는 저급 알콕시카보닐인 상응하는 일반식(IV)의 중간체로부터의 비치환되거나 일- 또는 이치환된 카바모일 화합물의 형성은 자체 공지되어 있다.  $W_3$  가 시아노인 일반식(IV)의 중간체는 예를 들어 그래프-리터(Graf-Ritter) 반응의 방법으로 부분 가수분해에 의해, 또는 카복실산 에스테르 이미드 염에 의해 일반식(I)의 비치환되거나 일- 또는 이치환된 카바모일 화합물로 전환시킬 수 있다. 시아노 중간체의 가수분해 조건은 반응이 아미드 단계에서 차단되지 않도록 선택할 수 있다. 이러한 목적에 특히 적합한 것은 예를 들어 80% 황산(가열하면서), 폴리인산(110 내지 150. °C에서), 브롬화 수소/빙초산(포름산의 존재하 또는 추가의 용매 부재하, 실온에서) 또는 에

테르성 용액중 HCl 기체와 같은 산을 이용한 가수분해 후 물 또는 수성 염산의 첨가 또는 봉소 할라이드 와의 반응이다.

그래프-리터 반응을 사용하여, 또한 일반식(IV)의 니트릴로부터 N-치환된 아미드를 제조할 수 있다. 이러한 목적을 위해 니트릴을 강산, 특히 85 내지 90% 황산, 또는 선택적으로 폴리인산, 포름산, 삼불화붕소 또는 염화알루미늄이 아닌 기타 루아스산의 존재하에 산성 매질중 카베늄 이온을 형성할 수 있는 화합물, 즉, 예를 들어 올레핀(예: 프로필렌) 또는 알코올(예: 에탄올)과 반응시킨다.

카복실산 에스테르 이미드는 예를 들어, 일반식(IV)의 니트릴에 알코올을 산-촉매 첨가시켜 수득한다. 아미드는 약 80°C 이상의 온도에서 에스테르 이미드 염의 열분해에 의한 핀너(Pinner) 절단 반응 방법으로 에스테르 이미드로부터 수득한다.

$W_3$  가 시아노인 일반식(IV)의 화합물은 예를 들어, 일반식(V)의 화합물을 일반식(III)의 화합물과 방법 a)에 따라 반응시켜 제조할 수 있다.  $W_3$  가 시아노인 일반식(IV)의 화합물로부터  $W_3$  가 유리 카복시 또는 어떤 다른 방법으로 작용성 개질된 카복시인 일반식(IV)의 기타 화합물을 자체 공지된 방법으로 또는 상기와 같이 제조할 수 있다.

일반식(I)의 화합물은 일반식(I)의 상이한 화합물로 전환할 수 있다.

예를 들어, X가 라디칼  $-C(=S)-NH$  인 일반식(I)의 화합물은 예를 들어 트리-저급 알킬옥소늄 테트라플루오로보레이트로 S-알킬화시킨 후, 암모니아 또는 일반식  $NHR_6R_7$ 의 아민, 또는 특히 이의 상응하는 암모늄 염과 반응시켜, X가 라디칼  $-C(=NH)-NR_6R_7$ 인 일반식(I)의 화합물로 전환할 수 있다.

X가 N-하이드록시아미디노 라디칼  $-C(=NH_2)-NH_2$ 인 일반식(I)의 화합물은 예를 들어, 철 펜타카보닐[ $Fe(CO)_5$ ]과 반응시켜 X가 아미디노 라디칼 유사체  $-C(=NR_8)-NH_2$ 인 일반식(I)의 기타 화합물로 전환시킬 수 있다[참조: J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975. 761].

염 형성 특성을 갖는 이 방법에 따라 수득가능한 일반식(I)의 유리 화합물은 자체 공지된 방법으로 이의 염으로 전환시킬 수 있다; 염기성 특성을 갖는 화합물은 예를 들어, 산 또는 이의 적합한 유도체로 처리하여 이의 염으로 전환시킬 수 있으며, 산성 특성을 갖는 화합물은 예를 들어, 염기 또는 이의 적합한 유도체로 처리하여 이의 염으로 전환시킬 수 있다.

유리형태 및 염 형태의 일반식(I)의 화합물 사이의 밀접한 관계의 결과로서, 상기 및 하기에서 유기 화합물 도는 이의 염에 관한 언급을 각각 상응하는 염 또는 유리 화합물을 포함하여, 적절하고, 편의하게 이해해야 한다.

이의 염을 포함한 화합물은 또한 수화물 형태로 수득할 수 있거나, 이의 결정은 결정화에 사용한 용매를 함유할 수 있다.

본 발명에 따라 수득가능한 이성체의 혼합물을 자체 공지된 방법에 따라 개개의 이성체로 분리할 수 있다; 라세미체는 예를 들어, 광학적으로 순수한 염-형성 시약을 사용한 염의 형성 및 예를 들어 분별 결정에 의해 수득 가능한 부분입체 이성체 혼합물의 분리에 의해 분리할 수 있다.

상기 언급한 반응은 용매 또는 희석제, 바람직하게는 용매 또는 사용한 시약에 대해 불활성이고 이에 대한 용매인 희석제의 부재 또는 통산 존재하, 촉매, 축합제 또는 중화제의 부재 또는 존재하 및 반응 및/또는 반응물의 특성에 좌우되어 감온, 상온 또는 승온에서, 예를 들면 약 -70°C 내지 약 190°C, 바람직하게는 약 -20°C 내지 약 150°C의 온도 범위에서, 예를 들어 사용한 용매의 비점에서 대기압하 또는 밀폐된 용기에서, 경우에 따라 가압하, 및/또는 불활성 대기하, 예를 들어 질소 대기하에서와 같은 자체 공지된 반응조건하에 수행할 수 있다.

본 발명의 방법에서 특히 유용한 것으로 처음에 기재된 화합물을 생성하는 출발물질을 사용하는 것이 바람직하다.

또한, 본 발명은 본 방법의 특정 단계에서 중간체로 수득가능한 화합물을 출발물질로서 사용하고 남은 방법 단계를 수행하거나 출발물질을 반응조건하 형성하거나 이의 유도체, 예를 들어 이의 염의 형태로 사용하는 방법의 유형에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 활성 성분으로서 일반식(I)의 악리학적으로 활성인 화합물중 하나를 함유하는 악제학적 조성물에 관한 것이다. 장내, 특히 경구, 및 비경구투여용 조성물이 특히 바람직하다. 조성물은 활성 성분을 그 자체로 함유하거나 바람직하게는 악제학적으로 허용되는 담체와 함께 함유한다. 활성 성분의 용량은 치료할 질병 및 종, 이의 나이, 체중 및 개개의 상태, 또한 투여 기전에 좌우된다.

악제학적 조성물은 약 0.1% 내지 약 95%의 활성 성분을 함유하며, 1회용 용량 형태는 바람직하게는 약 1%내지 약 90%의 활성 성분을 함유하며, 1회용이 아닌 용량 형태는 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 20%의 활성성분을 함유한다. 당의정, 정제 또는 캡슐제와 같은 단위 용량 형태는 약 1mg 내지 약 500mg의 활성 성분을 함유한다.

본 발명의 악제학적 조성물은 자체 공지된 방법, 예를 들어 통상의 혼합, 과립화, 제과, 용해 또는 동결건조 방법에 의해 제조한다. 예를 들어, 경구용 악제학적 조성물은 활성 성분을 하나 이상의 고체 담체와 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물을 과립화하며, 경우에 따라 혼합물 또는 과립을 필요한 경우 추가부형제를 가하면서 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 형성함으로써 수득할 수 있다.

적합한 담체는 특히 당(예: 락토오스, 사카로스, 만니톨 또는 솔비톨), 세룰로오스 제제 및/또는 인산칼슘(예: 인산삼 칼슘, 또는 인산수소칼슘)과 같은 충전제, 또한 전분(예: 옥수수, 밀, 쌀 또는 강자전분), 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제, 및/또는 경우에 따라, 상기 전분, 또한 카복시메틸 전분, 가교결합된

폴리비닐피롤리돈, 알긴산 또는 이의 염(염: 나트륨 알기네이트)과 같은 불해제이다.

추가 부형제는 특히 유동 조절제 및 윤활제 [예: 규산, 활석, 스테아르산 또는 이의 염(아그네슘 또는 칼슘 스테아레이트) 및/또는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 이의 유도체]이다.

당의정 코어는 적합한 임의의 장용피(그중에서도 특히 아라비아검, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄을 함유할 수 있는 당 농축 용액이 사용된다) 또는 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물중 피복 용액, 또는 장용피 제조에 적합한 셀룰로오스 제제 용액(예: 아세틸셀룰로오스 프탈레이트 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트)으로 제공될 수 있다. 착색제 또는 색소는 예를 들어, 확인 목적으로 또는 상이한 용량의 활성 성분을 나타내기 위해 정제 또는 당의정 피복제에 가할 수 있다.

또한, 경구투여용 약제학적 조성물은 젤라틴으로 구성된 건조-총전 캡슐제, 및 또한 젤라틴 및 가소제(예: 글리세롤 또는 솔비톨)로 구성된 연질밀봉 캡슐제를 포함한다. 건조-총전된 캡슐제는 과립형 활성 성분을, 예를 들어 총전제(예: 옥수수 전분), 결합제 및/또는 활주제(예: 활석 또는 마그네슘 스테아레이트), 및 임의로 안정화제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 연질 캡슐제에서 활성 성분을 바람직하게는, 적합한 액체 부형제(예: 지방 오일, 파라핀 오일 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜)에 용해시키거나 혼탁시키고, 또한 안정화제를 이에 가할 수 있다.

기타 경구 용량 형태는 예를 들어, 혼탁된 형태로 약 0.1% 내지 10%, 바람직하게는 약 1%, 또는 적합한 1회 용량, 예를 들어 5 또는 10ml의 양으로 투여할 경우 제공하는 유사한 농도로서의 활성 성분을 함유하는 통상의 방법으로 제조한 시럽이다. 또한, 쉐이크, 예를 들어 우유중의 쉐이크를 제조하기 위한 분말 또는 액체 농축물이 적합하다. 이러한 농축물은 또한 1회용 양으로 총전시킬 수 있다.

적합한 직장 투여용 약제학적 조성물은 예를 들어, 활성 성분 및 좌제기제의 배합물로 구성된 좌제이다. 적합한 좌제기제는 예를 들어, 천연 또는 합성 트리글리세라이드, 파라핀 탄화수소, 폴리에티렌 글리콜 또한 고급 알칸올이다.

수용성 형태, 예를 들어 수용성 염의 형태의 활성성분의 수용액, 또는 점증제(예: 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 솔비톨 및/또는 덱스트란) 및 경우에 따라 안정화제를 함유하는 수성 주사 혼탁액이 비경구 투여에 특히 적합하다. 활성 성분은, 임의로 부형제와 함께 동결건조물의 형태로 존재할 수도 있고 적합한 용매를 가함으로써 비경구 투여 이전의 용액으로 제조할 수 있다.

예를 들어, 비경구 투여용으로 사용한 용액은 또한 주입 용액으로서 사용할 수 있다.

또한, 본 발명은 상기 언급한 병리학적 상태를 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 예방 학적으로 또는 치료학적으로, 바람직하게는 약제학적 조성물의 형태로 투여할 수 있다. 체중이 약 70kg인 개인의 경우, 일일 투여량은 본 발명의 화합물이 경구 투여시 약 1mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 25 내지 100mg이고, 비경구 투여시 약 2 내지 50mg이다.

하기 실시예는 본 발명을 기술한다; 온도는 °C이다. 하기 악어는 다음과 같이 사용한다:

DMF=N,N-디메틸포름아미드; 에테르=디에틸 에테르;

THF=테트라하이드로푸란; MS(FAB)=질량 스펙트럼 (“Fast Atom Bombardment”).

#### [실시예 1]

##### 4-아미디노-1-인단온-2-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

물 200ml 및 2N 염산 14.7ml 중 탄산수소 아미노구아니딘 3.8g(27.9mmol) 용액을 60°로 가열하고, 교반하면서 메탄올 200ml 중 4-아미디노-1-인단온 하이드로클로라이드 5.85g(27.8mmol) 용액을 이에 30분내 가한다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류하 비등시키고 냉각후 증발로 농축한다. 잔사를 에탄올 50ml에 혼탁시키고, 여과하여 에탄올 및 에테르로 세척하고 건조시켜 1mol의 결정수를 함유하는 표제 화합물을 수득한다. 융점 > 330°; MS(FAB): (M+H)<sup>+</sup> = 231; <sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O): δ = 8.08(d, 1H); 7.75(d, 1H); 7.58(t, 1H); 3.35(m, 2H); 2.96(m, 2H).

출발 화합물은 하기와 같이 제조한다:

###### (a) 4-티오카바모일-1-인단온

피리딘 220ml 및 트리에틸아민 10.6ml(77mmol) 중 4-시아노-1-인단온[참조: Coll. Czechoslov. Chem. Commun. 43. 3227 (1978)] 12.1g(77mmol) 용액을 40°에서 3시간 동안 황화수소로 포화시키고 이어서 동일 온도에서 추가로 16시간 동안 교반한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 증발로 농축건조시킨 후 물 300ml를 잔사에 가한다. 결정화된 황색 생성물을 흡인여과하여 물로 세척하고 건조하여 에틸 아세트이트로부터 재결정화한 후 출발 화합물(a)를 수득한다. 융점 197°(분해)

###### (b) 4-아미디노-1-인단온 하이드로클로라이드

트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 10.8g(54mmol)을 실온에서 아르곤하 무스 메틸렌 클로라이드 500ml 중 4-티오카바모일-1-인단온 9.8g(51.3mmol) 용액에 가한다. 16시간 후 탄산 칼륨 4.2g 및 물 4.2ml의 혼합물을 반응 용액에 가한다. 혼합물을 이어서 간단히 교반하고 여과하여 여액을 물로 세척한다. 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조하고 여과하여 증발로 농축한다. 수득한 조 에틸티오이미노 에테르를 무수 에탄올 160ml에 용해시킨다; 염화 암모늄 3.3g(60mmol)을 가하고 혼합물을 20시간동안 환류하 가열한다. 냉각후, 반응 혼합물을 증발로 농축건조한다. 출발 화합물(b)를 앰버라이트(Amberlite<sup>®</sup>) ER-180 수지 1000ml 상에서(용출제로서 물) 크로마토그래피로 정제하고 에탄올/에테르로부터 재결정화한다. 융점 215 내지 218°(분해)

## [실시예 2]

## 4-아미디노-1-인단온-2(N-하이록시아미디노)-하이드라존 디하이드로클로라이드

물 6ml 및 2N 염산 0.75ml(1.5mmol)중 1-아미노-3-하이드록시구아니딘-4-톨루엔설포네이트 394mg(1.5mmol) 용액에 메탄올 7ml중 4-아미디노-1-인단온 하이드로클로라이드(실시예 1b) 316mg(1.5mmol) 용액에 가하고 혼합물을 2시간 동안 환류하 가열하여 16시간 동안 실온에서 교반한다. 반응 혼합물을 증발로 농축하고 잔사를 실리카겔 OPTI-UP C<sub>12</sub>(용출제로서 물, 5ml 분획, 유속 27.5ml/h) 상에서 크로마토그래피(Pharmacia column SR-28-100)로 정제한다. 분획 58 내자 78의 내용물을 합하여 증발로 농축하여, 잔사를 에탄올로부터 결정화하여 표제 화합물을 왁스형 결정 형태로 수득한다.

MS(FAB): (M+H)<sup>+</sup>=247; <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O): δ=8.06(d, 1H); 7.73(d, 1H); 7.58(t, 1H); 3.36(m, 2H); 2.98(m, 2H).

## [실시예 3]

## 5-아미디노-1-테트랄론-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

5-아미디노-1-테트랄론 하이드로클로라이드 0.675g(3mmol)를 0.1N 염산 31.5ml 중 탄산수소 아미노구아니딘 0.41g(3mmol) 용액에 가하고 이 혼합물을 72시간동안 환류하 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 증발로 농축 건조하고 표제 화합물을 메탄올/에테르로부터 재결정화한다. 융점 > 250.;

MS(FAB): (M+H)<sup>+</sup>=245; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ=11.3(s, 1H); 9.5(m, 4H); 8.65(d, 1H); 7.92(m, 3H); 7.52(d, 1H); 7.46(t, 1H); 2.7-2.85(m, 4H); 1.9(m, 4H).

출발 화합물을 하기와 같이 제조한다:

## (a) 5-시아노-테트랄론

구리(I) 시아니아드 0.41g(4.5mmol)을 DMF 1.3ml중 5-브로모-1-테트랄론 「참조: J. Org. Chem. 49, 4226 (1984)】 1.0g(4.4mmol) 용액에 가하고 6시간 동안 160°에서 교반한다. 반응 혼합물을 이어서 80°로 냉각하고 물 2.5ml 및 농염산 0.44ml 중 염화철(III) 6수화물 1.6g 용액을 가한다. 반응 혼합물을 45분간 교반하여 냉각하고 물로 희석하여 툴루엔으로 추출한다. 유기상을 물로 세척하고 황산 마그네슘상에서 건조하여 여과하고 증발로 농축하여, 출발 화합물(a)를 등황색 결정형태로 수득한다.

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2220, 1690cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ=8.26(q, 1H); 7.81(q, 1H); 7.43(t, 1H); 3.21(t, 2H); 2.72(t, 2H); 2.23(m, 2H).

## (b) 5-티오카바모일-1-테트랄론

실시예 1(a)와 유사하게, 피리дин 200ml 및 트리에틸아민 8.6ml 중 5-시아노-1-테트랄론 10.6g(62mmol)을 황화수소로 처리하고 후처리하여 출발 화합물(b)를 황색 결정형태로 수득한다. 융점 200 내지 205. .

## (c) 5-아미디노-1-테트랄론 하이드로클로라이드

실시예 1(b)와 유사하게, 5-티오카바모일-1-테트랄론 8.6g (42mmol)을 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 8.8g (44mmol) 및 염화암모늄 2.6g(49mmol)로 처리하여 출발 화합물(c)을 연분홍색 결정형태로 수득한다.

MS(FAB): (M+H)<sup>+</sup>=189.

## [실시예 4]

## 4-티오카바모일-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 하이드로클로라이드

탄산 수소 아미노구아니딘 1.36g(10mmol) 및 2N 염산 10ml를 에탄올 50ml 중 4-티오카바모일-1-인단온 「실시예 1(a)」 1.9g(10mmol) 용액에 가하고 이 혼합물을 24시간 동안 환류하 가열한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 증발로 농축 건조하여 표제 화합물을 수득한다.

## [실시예 5]

## 4-아미디노-1-인단온-2-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 1(b)와 유사하게, 4-티오카바모일-1-인단온-2-아미디노하이드라존 하이드로클로라이드(실시예 4)를 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 및 염화암모늄과 반응시켜 표제 화합물을 수득한다, 융점 > 330.;

MS(FAB): (M+H)<sup>+</sup>=231; <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O): δ=8.08(d, 1H); 7.75(d, 1H); 7.58(t, 1H); 3.35(m, 2H); 2.92(m, 2H).

## [실시예 6]

## 4-아미디노-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

메탄올 중 1N 나트륨 메톡사이드 용액 1.2ml를 무수 메탄올 5ml중 4-시아노-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 하이드로클로라이드 0.26g(1mmol)용액에 가하고 혼합물을 16시간 동안 환류하 가열한다. 냉각 후, 고체 염화암모늄 0.16g(3mmol)을 반응 혼합물에 가한 후 1시간 동안 60°에서 교반한다. 반응 혼합물을 이어서 증발로 농축하고 잔사를 희 에탄올로부터 결정화하여 표제 화합물을 수득한다.

용점 > 330. .

출발 화합물을 하기와 같이 제조한다 :

(a) 4-시아노-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 하이드로클로라이드

실시예 1과 유사하게, 4-시아노-1-인단온 314mg(2mmol)을 메탄올 20ml에 용해시킨다; 물 9ml 및 2N 염산 1ml중 탄산수소 아미노구아니딘 272mg(2mmol) 용액을 가하고 혼합물을 4일간 환류하 교반한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 증발로 농축 건조하고 잔사를 물로부터 결정화하여 출발 화합물(a)를 수득한다. 용점 > 230. ;

<sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) : δ = 8.16(d, 1H); 7.9(d, 1H); 7.55(t, 1H); 3.28(m, 2H); 2.9(m, 2H); IR(Nujol) : 2190cm<sup>-1</sup> (CN).

[실시예 7]

4-(N-하이드록시아미디노)-1-인단온-2'-아미디노하이드라존디하이드로클로라이드

하이드록시아민 하이드로클로라이드 0.2g(3mmol)을 무수 에탄올 1ml에 혼탁시키고 에탄올중 1N 나트륨 에톡사이드 용액 2ml를 가한다. 이 혼합물을 1시간 동안 교반하고 여과한다. 물 2ml중 4-시아노-1-인단온-2'-아미디노-하이드라존 하이드로클로라이드[실시예 6(a)] 0.26g(1mmol) 용액을 여액에 가하고 혼합물을 6시간 동안 환류하 가열한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 증발로 농축하고 표제 화합물을 물로부터 결정화한다.

용점 > 250. ; <sup>1</sup> H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) : δ = 8.12(m, 1H); 7.55(m, 2H); 3.22(m, 2H); 2.83(m, 2H).

[실시예 8]

4-아미디노-2-메틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 1과 유사하게, 표제 화합물을 4-시아노-2-메틸-1-인단온으로부터 제조한다(참조: 미합중국 특허 제 3,956,363호)

[실시예 9]

5-아미디노-6-메톡시-1-테트랄론-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 1과 유사하게, 표제 화합물을 5-시아노-6-메톡시-1-테트랄론으로부터 제조한다[참조: Chem. Pharm. Bull. 31, 2329 (1983)].

[실시예 10]

4-아미디노-6-메틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 3과 유사하게, 표제 화합물을 4-브로모-6-메틸-1-인단온으로부터 제조한다[참조: Bull. Soc. Chim. France 1964, 3103].

[실시예 11]

4-아미디노-6-메톡시-7-메틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 3과 유사하게, 표제 화합물을 4-브로모-6-메톡시-7-메틸-1-인단온으로부터 제조한다[참조: J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1974, 1911].

[실시예 12]

4-아미디노-6,7-디메틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 3과 유사하게, 표제 화합물을 4-브로모-6,7-디메틸-1-인단온으로부터 제조한다[참조: J. Het. Chem. 24, 677 (1987)].

[실시예 13]

4-아미디노-7-하이드록시-3-메틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 3과 유사하게, 표제 화합물을 4-브로모-7-하이드록시-3-메틸-1-인단온으로부터 제조한다[참조: Indian J. Chem. Sect. B 24B, 1061 (1985)].

[실시예 14]

4-(메틸아미디노)-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 1(b)와 유사하게, 4-티오카바모일-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 하이드로클로라이드(실시예 4)를 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 및 메틸암모늄 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물을 수득 한다.

[실시예 15]

4-아미디노-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

4-아미디노-1-인단온 하이드로클로라이드[참조: 실시예 1(b)] 9.45g(44.9mmol)을 물 100ml 및 1N 염산 46ml중 탄산수소 아미노구아니딘 6.12g(45mmol) 용액에 가하고 혼합물을 24. 에서 24시간 동안 교반한

다. 결정화된 생성물을 흡인여과하여 소량의 물로 세척하고 물 300mL로부터 재결정화하여, 결정수 1mol을 함유하는 표제 화합물을 수득한다. 융점 > 330. ;

MS(FAB): ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 231; <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O): δ = 8.08(d, 1H); 7.75(d, 1H); 7.58(t, 1H); 3.35(m, 2H); 2.96(m, 2H).

#### [실시예 16]

##### 4-아미디노-2-메틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

0.5N 염산 10mL 중 4-아미디노-2-메틸-1-인단온 하이드로클로라이드 1.0g(5.0mmol) 및 탄산수소 아미노구아이дин 0.68g(5.0mmol)의 용액을 25°에서 120시간동안 교반한다. 결정화된 생성물을 흡인여과하여 소량의 물로 세척하여 건조한후 표제 화합물을 수득한다. 융점 > 250. ;

MS(FAB): ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 245; <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O): δ = 7.95(d, 1H); 7.66(d, 1H); 7.48(t, 1H); 3.45(m, 2H); 2.85(d, 1H); 1.12(d, 3H).

출발 화합물을 하기와 같이 제조한다.

###### (a) 4-티오카바모일-2-메틸-1-인단온

실시예 1(a)와 유사하게, 피리딘 200mL 및 트리에틸아민 9.7mL 중 4-시아노-2-메틸-1-인단온[참조: 미합중국 특허 제3,956,363호] 11.1g(65mmol)을 황화수소로 처리하고 후처리하여, 출발 화합물(a)를 황색 결정 형태로 수득한다. 융점 195 내지 198. (분해); <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 9.61(s, 1H); 7.71(m, 2H); 7.48(m, 1H); 3.48(m, 1H); 2.81(m, 2H); 1.23(s, 3H); 1.19(s, 3H).

###### (b) 4-아미디노-2-메틸-1-인단온 하이드로클로라이드

실시예 1(b)와 유사하게, 출발 화합물 (a) 10.2g(50mmol)을 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 11.0g(55mmol) 및 염화암모늄 3.2g(60mmol)로 처리하여 출발 화합물(b)를 분홍색 결정 형태로 수득한다. 이를 즉시 추가 반응시킨다.

#### [실시예 17]

##### 4-아미디노-6,7-디메틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

실시예 1과 유사하게, 표제 화합물을 4-아미디노-6,7-디메틸-1-인단온 하이드로클로라이드로부터 제조한다. 융점 > 240°C:

MS(FAB): ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 259; <sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ = 7.43(s, 1H); 3.12(m, 2H); 2.75(m, 2H); 2.43(s, 3H); 2.24(s, 3H)

출발 화합물을 하기와 같이 제조한다:

###### (a) 4-시아노-6,7-디메틸-1-인단온

DMF 18mL 중 4-브로모-6,7-디메틸-1-인단온[참조: J. Het. Chem. 24, 677 (1987)] 17.8g(74.5mmol) 및 구리(I) 시아나이드 7.3g(82mmol)의 혼합물을 170°에서 6시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 이어서 100°로 냉각하고 톨루엔 200mL, 및 물 47mL 및 농염산 8.2mL 중 염화철(II) 6수화물 31.2g 용액을 이에 연속으로 가한다. 반응 혼합물을 70°에서 20분간 교반하여 냉각하고 톨루엔 및 물로 회석한다. 유기상을 분리하여 물로 세척하고 탄산수소나트륨 반포화 용액을 세척한 후 다시 물로 세척한 후, 건조시켜 증발로 농축한다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 에테르로부터 결정화하고 이는 출발 화합물(a)에 상응한다. 융점이 160 내지 163°인 베이지색 결정을 수득한다;

IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2220, 1710cm<sup>-1</sup>.

###### (b) 4-티오카바모일-6,7-디메틸-1-인단온

실시예 1(a)와 유사하게, 피리딘 200mL 및 트리에틸아민 7.5mL 중 출발화합물 (a) 10g(54.1mmol)을 황화수소로 처리하고 후처리하여 출발 화합물(b)를 황색 결정형태로 수득한다. 융점 207 내지 208°; <sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10.03(s, 1H); 9.49(s, 1H); 7.49(s, 1H); 3.12(m, 2H); 2.61(m, 2H); 2.54(s, 3H); 2.29(s, 3H).

###### (c) 4-아미디노-6,7-디메틸-1-인단온 하이드로클로라이드

실시예 1(b)와 유사하게, 출발 화합물(b) 4.4g(20mmol)을 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 4.26g(21mmol) 및 염화 암모늄 1.2g(24mmol)으로 처리하여 출발 화합물 (c)를 베이지색 결정형태로 수득한다.

#### [실시예 18]

##### 4-아미디노-6,7-디메톡시-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

4-아미디노-6,7-디메톡시-1-인단온 하이드로클로라이드 0.73g(2.7mmol)을 0.5N 염산 6mL 중 탄산수소 아미노구아이дин 0.4g(3mmol) 용액에 가하고 혼합물을 50°에서 24시간 동안 교반한다. 냉각 후, 결정화된 생성물을 흡인여과하여 소량의 물로 세척하고 건조하여 표제 화합물을 수득한다. 융점 > 220. ;

MS(FAB) :  $(M+H)^+$  = 291;  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$  :  $\delta$  = 7.45(s, 1H); 3.97(s, 6H); 3.27(m, 2H); 2.98(m, 2H).

출발 화합물을 하기와 같이 제조한다:

(a) 4-시아노-6,7-디메톡시-1-인단온

DMF 7mI 중 4-브로모-6,7-디메톡시-1-인단온[참조: Can. J. Chem. 57, 1603 (1979)] 6.57g(24.2mmol) 및 구리(I) 시아나이드 2.5g(28mmol)의 혼합물을 170°에서 5.75시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 이어서 100°로 냉각한 후 톨루엔 70mI, 및 물 15.6mI 및 농염산 3.5mI 중 염화철(III) 6수화물 9.7g(36mmol) 용액을 이에 연속으로 가한다. 반응 혼합물을 이어서 80°에서 30분간 교반하고 냉각시켜 톨루엔 및 물로 희석한다. 유기상을 분리하고 물로 세척하여 탄산수소 나트륨 반포화 용액으로 세척한 후 다시 물로 세척하여, 건조하고 증발로 농축한다. 잔사를 구관에서 150 내지 160° /0.1mbar 하 증류하고 이는 출발 화합물(a)에 상응한다. 융점 150°; IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 2220, 1710  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  = 7.33(s, 1H); 4.12(s, 3H); 3.90(s, 3H); 3.19(m, 2H); 2.76(m, 2H).

(b) 4-티오카바모일-6,7-디메톡시-1-인단온

실시예 1(a)와 유사하게, 피리딘 100mI 및 트리에틸아민 2.4mI 중 출발화합물(a) 3.7g(17mmol)을 황화수소로 처리하고 후처리하여, 출발 화합물(b)를 담황색 결정 형태로 수득한다. 융점 196 내지 199°;  $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  = 10.06(s, 1H); 9.50(s, 1H); 7.41(s, 1H); 3.84(s, 6H); 3.13(m, 2H); 2.63(m, 2H).

(c) 4-아미디노-6,7-디메톡시-1-인단온 하이드로클로라이드

실시예 1(b)와 유사하게, 출발 화합물(b) 3.3g(13mmol)을 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 2.8g(14mmol) 및 염화암모늄 0.8(15mmol)으로 처리하여, 출발 화합물(c)를 베이지색 결정형태로 수득한다. 융점 188°(분해);

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  = 9.4(s, 3H); 7.63(s, 1H); 3.92(s, 3H); 3.89(s, 3H); 3.18(m, 2H); 2.68(m, 2H).

[실시예 19]

4-아미디노-3-메틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

0.5N 염산 4mI 중 탄산수소 아미노구아니딘 300mg (2.3mmol)을 물 6mI 중 4-아미디노-3-메틸-1-인단온 하이드로클로라이드 300mg(1.3mmol) 용액에 가하고, 혼합물을 24시간 동안 80°에서 교반한다. 반응 혼합물을 냉각하여 증발로 농축하고 잔사를 용출제로서 물을 사용하여 앰버라이트® ER-180 수지상에서 크로마토그래피로 정제한다. 표제 화합물을 메탄올/에테르로부터 재결정화한다. 융점 > 250°;  $R_f$  = 0.18(실리카겔, 메틸렌 클로라이드/메탄올/농 암모니아 5:3:1); MS(FAB) :  $(M+H)^+$  = 245;  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$  :  $\delta$  = 7.97(d, 1H); 7.64(d, 1H); 7.49(t, 1H); 3.86(m, 1H); 3.17(q, 1H); 2.49(d, 1H); 1.24(d, 3H).

출발 화합물을 하기와 같이 제조한다:

(a) 4-시아노-3-메틸-1-인단온

DMF 2.5mI 중 4-브로모-3-메틸-1-인단온[참조: J. Org. Chem. 22, 1019 (1957)] 2.6g(11.5mmol) 및 구리(I) 시아나이드 1.14g(12.7mmol)의 혼합물을 6시간동안 170°에서 교반한다. 반응 혼합물을 이어서 100°로 냉각하고 톨루엔 50mI, 및 물 7mI 및 농염산 1.7mI 중 염화철(III) 6수화물 4.5g(16.5mmol) 용액을 이에 연속으로 가한다. 반응 혼합물을 20분간 70°에서 교반하여 냉각하고 톨루엔 및 물로 희석한다. 유기상을 분리하여 물로 세척하고, 탄산수소 나트륨 반포화 용액으로 세척한 후 다시 물로 세척하여 건조하고 증발로 농축한다. 잔사를 구관에서 100 내지 120° /0.05mbar 하 증류시키며 이는 출발 화합물(a)에 상응한다. 융점 109 내지 111°;

IR( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) : 2220, 1710  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$  :  $\delta$  = 7.92(m, 2H); 7.52(t, 1H); 3.73(m, 1H); 3.03(q, 1H); 2.40(q, 1H); 1.55(d, 3H).

(b) 4-티오카바모일-3-메틸-1-인단온

실시예 1(a)와 유사하게, 피리딘 25mI 및 트리에틸아민 1.2mI 중 출발 화합물 (a) 1.45g(8.47mmol)을 황화수소로 처리하고 후처리하여 출발 화합물 (b)를 담황색 결정 형태로 수득한다. 융점 198 내지 200°;

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  = 9.78(s, 1H); 7.65(m, 2H); 7.46(m, 1H); 3.98(m, 1H); 2.95(q, 1H); 2.26(q, 1H); 1.25(d, 3H).

(c) 4-아미디노-3-메틸-1-인단온 하이드로클로라이드

실시예 1(b)와 유사하게, 출발 화합물(b) 0.96g(4.68mmol)을 트리에틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 1.0g(4.93mmol) 및 염화암모늄 0.3g(6mmol)으로 처리하여 출발 화합물(c)를 베이지색 결정 형태로 수득한다,

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  :  $\delta$  = 9.59(s, 4H); 7.65(m, 2H); 7.46(m, 1H); 3.98(m, 1H); 2.95(q, 1H); 2.26(q, 1H); 1.25(d, 3H).

[실시예 20]

#### 4-아미디노-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

무수 THF 10ml중 4-(N-하이드록시아미디노)-1-인단온 2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드(실시예 7) 0.32g(1mmol), 트리에틸아민 0.36ml(2mmol) 및 철 펜타카보닐 0.2g(1mmol)의 혼합물을 16시간동안 환류하 비등시킨다. 반응 혼합물을 이어서 증발로 농축하고 잔사를 희 염산으로부터 결정화하여, 표제 화합물을 수득한다, 융점 > 330° .

#### [실시예 21]

#### 4-아미디노-2-에틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

3-(2-브로모페닐)-2-에틸프로피온산(독일연방공화국 특허 제2,733,868호)을 승온에서 폴리인산을 사용하여 폐환 반응시켜 상응하는 1-인단온을 형성하고, 실시예 3과 유사하게 표제 화합물로 전환시킨다.

#### [실시예 22]

#### 4-아미디노-2-n-부틸-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 디하이드로클로라이드

3-(2-브로모페닐)-2-n-부틸프로피온산(독일연방공화국 특허 제 2,733,868호)을 승온에서 폴리인산을 사용하여 폐환 반응시켜 상응하는 1-인단온을 형성하고, 실시예 3과 유사하게 표제 화합물로 전환시킨다.

#### [실시예 23]

활성 성분, 예를 들어 실시예 1 내지 22중 한가지 화합물 0.25g을 함유하는 캡슐제를 하기와 같이 제조 할 수 있다:

##### 조성물 (5000개 캡슐제에 대한)

활성 성분	1250g
활석	180g
밀 전분	120g
마그네슘 스테아레이트	80g
락토오스	20g

분쇄 물질은 메쉬 크기가 0.6mm인 체에 통과시켜 함께 혼합한다. 혼합물 0.33g 분획을 캡슐제-총전기를 사용하여 젤라틴 캡슐내에 도입시킨다.

#### [실시예 24]

10,000개 정제를 제조하고, 이들 각각의 정제는 활성 성분, 예를 들어 실시예 1 내지 22에 따라 제조한 한가지 화합물 5mg을 함유한다:

##### 조성물

활성 성분	50.00g
락토오스	2535.00g
옥수수 전분	125.00g
폴리에틸렌 글리콜 6000	150.00g
마그네슘 스테아레이트	40.00g

##### 정제수

적당량

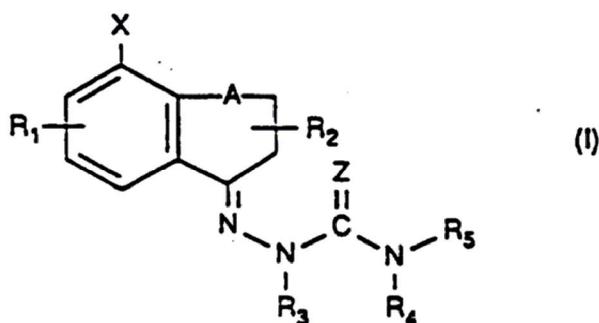
##### 과정

모든 분쇄 성분을 메쉬 크기가 0.6mm인 체에 통과시킨다. 이어서 활성성분, 락토오스, 마그네슘 스테아레이트 및 1/2의 전분을 적합한 혼합기로 함께 혼합시킨다. 나머지 1/2의 전분을 물 65ml에 혼탁시키고 수득한 혼탁액을 물 260ml중 폴리에틸렌 글리콜의 비등 용액에 가한다. 수득한 페이스트를 분말 혼합물에 가하고 필요할 경우 더 많은 물을 가하면서 과립화시킨다. 과립을 밤새 35°C에서 건조시켜 메쉬 크기가 1.2mm인 체에 통과시키고 압착시켜 파단 노치(breaking notch)를 갖는 정제를 형성한다.

#### (57) 청구의 범위

##### 청구항 1

일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머(tautomer) 또는 이의 염.



상기식에서,

A는 직접 결합이거나  $-\text{CH}_2-$ 이고; X는 라디칼  $-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}_6\text{R}_7$ 이며; Y는  $\text{NR}_8$ , 산소 또는 황이고; Z는  $\text{NR}_9$ , 산소 또는 황이며;  $\text{R}_1$  및  $\text{R}_2$ 는 각각 서로 독립적으로 수소이거나, 또는 저급 알킬, 트리플루오로메틸, 사이클로알킬, 아릴-저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 아릴-저급 알콕시, 아릴옥시, 저급 알카노일옥시, 할로겐, 아미노, N-저급 알킬아미노, N,N-디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 니트로, 저급 알카노일, 아릴카보닐, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일, N-저급 알킬카바모일, N,N-디-저급 알킬카바모일, N-아릴카바모일, 시아노, 머캅토, 저급 알킬티오, 저급 알킬설포닐, 설파모일, N-저급 알킬설파모일 및 N,N-디-저급 알킬설파모일(여기서, 아릴은 비치환되거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 하이드록시, 할로겐 또는 트리플루오로메틸로 치환된 페닐이다)로 이루어진 그룹 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환체이고; 라디칼  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이며;  $\text{R}_5$  및  $\text{R}_7$ 은 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬렌아미노 또는 옥사-, 티아- 또는 아자-저급 알킬렌아미노이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, A가 직접 결합이거나  $-\text{CH}_2-$ 이고; X가 라디칼  $-\text{C}(=\text{Y})-\text{NR}_6\text{R}_7$ 이며; Y가 NH 또는 황이고; Z가 NH이며;  $\text{R}_1$ 이 수소이거나, 또는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 그룹 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환체이고;  $\text{R}_2$ 가 수소 또는 저급 알킬이며; 라디칼  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  및  $\text{R}_6$ 이 수소이고;  $\text{R}_5$  및  $\text{R}_7$ 이 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 하이드록시인 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, A가 직접 결합이고; X가 라디칼  $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ 이며; Z가 NH이고;  $\text{R}_1$ 이 수소이거나, 또는 저급 알킬, 하이드록시 및 저급 알콕시로 이루어진 그룹 중에서 선택된 1개 또는 2개의 치환체이며; 라디칼  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 가 수소이고;  $\text{R}_5$ 가 수소 또는 하이드록시인 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 4-아미디노-1-인단온-2'-아미디노하이드라존 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 4-아미디노-1-인단온-2'-(N-하이드록시아미디노)-하이드라존 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

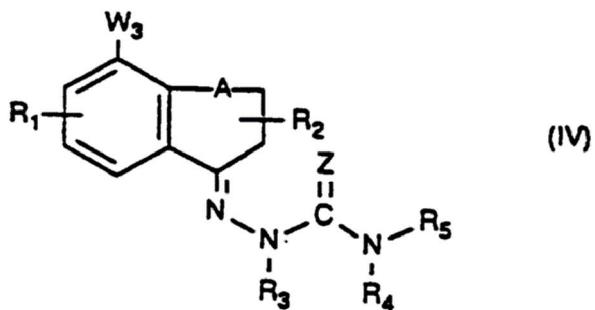
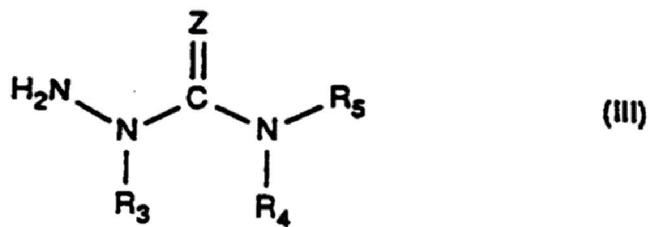
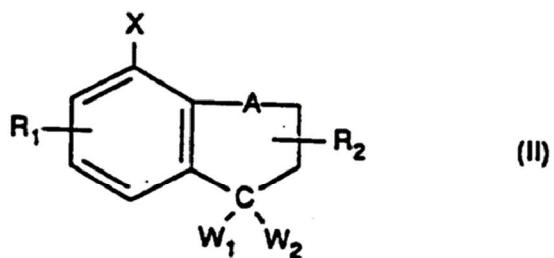
#### 청구항 6

제1항 및 제2항 내지 제5항 중 어느 항에 따른 일반식(I)의 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 함유하는, 효소 S-아데노실메티오닌 데카복실라제의 억제에 대해 반응성인 질병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

(a) 일반식(II)의 화합물을 일반식(III)의 아민과 축합 반응시키거나, (b) 일반식(IV)의 화합물에서 라디칼  $\text{W}_3$ 을 그룹 X로 전환시킴을 포함하여, 제1항에 따른 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 방

법.



상기식에서, 그룹  $CW_1W_2$ 는 카보닐, 작용성 개질된 카보닐 또는 보호된 카보닐이고, A, X, Z, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 제1항에서 정의한 바와 같으며, W<sub>3</sub>는 일반식(I)의 그룹 X로 전환될 수 있는 라디칼이다.

#### 청구항 8

종양 또는 원생동물성 감염에 따른 질병(들)의 예방학적 또는 치료학적 유효량의 제1항에 따른 일반식(I)의 화합물 또는 이의 염을 함유하는, 종양 또는 원생동물성 감염에 따른 질병(들)을 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물.