(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
C07D 241/44
A61K 31/495

(45) 공고일자 2005년02월28일
(11) 등록번호 10-0462337
(24) 등록일자 2004년12월08일

(21) 출원번호	10-1998-0701511	(65) 공개번호	10-1999-0044275
(22) 출원일자	1998년02월27일	(43) 공개일자	1999년06월25일
번역문 제출일자	1998년02월27일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1996/003644	(87) 국제공개번호	WO 1997/08155
국제출원일자	1996년08월19일	국제공개일자	1997년03월06일

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 알바니아, 오스트레일리아, 바르바도스, 불가리아, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 북한, 대한민국, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드,

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

(30) 우선권주장

2479/95	1995년08월31일	스위스(CH)
2734/95	1995년09월27일	스위스(CH)
2747/95	1995년09월28일	스위스(CH)
1213/96	1996년05월10일	스위스(CH)
1630/96	1996년06월28일	스위스(CH)

(73) 특허권자

노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

악크린, 피에르
스위스 체하-4127 비르스펠덴 암 스타우제 23

알가이어, 한스
독일 데-79541 뢰라흐 리히젠베그 20

아우베르존, 이페스
스위스 체하-4123 알쉬빌 쿠르쩨렝게베그 7아

비올라쯔, 미헬
스위스 체하-4102 빈닝엔 임 쿠겔팡 31

모레티, 로베르트
스위스 체하-1627 파울루쯔 한테멜레 393

오프너, 질피오
스위스 체하-4142 뮌헨스타인 하우프트스트라쎄 1

펜스트라, 지엠, 야곱
독일 데-79540 뢰라흐 레프백 28

(74) 대리인

김영
위혜숙

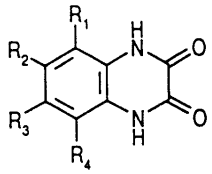
심사관 : 김희진

(54) 신규2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐유도체

명세서

본 발명은 AMPA, 카이네이트 및(또는) NMDA 수용체의 글리신 결합 부위의 차단에 응답하여 일어나는 병리학적인 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서 화학식 I의 2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살리닐 유도체 및 제약적으로 허용되는 그의 염의 용도 및 또한 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 그의 제조 방법 및 그를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

화학식 I



상기식에서, 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나는 기 R_5이고, 다른 하나는

화학식 Ia
$-CH(R_6)-$알크$-R_7$

화학식 Ib
$-$알크$-CH(R_6)-R_7$

화학식 Ic
$-$알크$-N(R_8)-X-R_7$

화학식 Id
$-$알크$-N^+(R_8)(R_9)-X-R_7A^-$

화학식 Ie
$-$알크$-O-X-R_7$

화학식 If
$-$알크$-S-X-R_7$

(R_6은 치환되지 않았거나 저급 알킬화 및(또는) 저급 알카노일화된 아미노이고,

R_7은 수소; 지방족, 시클로지방족 또는 헤테로시클로지방족 라디칼; 시아노; 탄산 또는 탄산의 세미에스테르 또는 세미아미드, 황산 또는 지방족 또는 방향족 술폰산 또는 인산 또는 포스폰산 에스테르로부터 유도된 아실; 치환되지 않았거나, 지방족 또는 아르지방족으로 치환되고(거나) 지방족, 아르지방족 또는 방향족 아실에 의해 치환된 아미노; 또는 방향족 또는 헤테로방향족 라디칼을 나타내고,

R_8은 수소; 지방족 또는 아르지방족 라디칼; 또는 지방족 또는 아르지방족 카르복실산 또는 탄산의 지방족 또는 아르지방족 세미에스테르로부터 유도된 아실이거나,

R_7 및 R_8은 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 치환되지 않았거나 치환된 모노- 또는 디-아자시클로알킬, 아족사시클로알킬, 아자티아시클로알킬 또는 임의로 산화되고 질소 원자를 통해 결합된 티아시클로알킬 라디칼을 형성하거나, 치환되지 않았거나 치환되고, 임의로 부분적으로 수소화된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼을 형성하고,

R_9는 지방족 또는 아르지방족 라디칼이거나,

R_7, R_8 및 R_9는 R_8, R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 프로톤산의 음이온인 A^-가 있는, 4차 질소 원자를 통해 결합된 치환되지 않았거나 치환된 4차 헤테로아릴 라디칼을 형성하고,

X (R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자, R_7 및 R_8과 함께 하지 않거나 R_8 , R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 하지 않는 경우, 언급된 고리 시스템 중 하나의 일부를 형성함)는 이가 지방족, 시클로지방족 또는 아르지방족 라디칼이거나 직접 결합이고,

알크는 저급 알킬렌을 나타냄)의 기이고,

R_3, R_4 및 R_5는 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 니트로이되,

단, R_1이 식 Ic의 기이고, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 불소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고 R_4가 수소인 화학식 I의 화합물에서 알크가 메틸렌, 에틸리덴 또는 프로필리덴일 경우, 기 $-N(R_8)-X-R_7$은 질소 원자를 통해 결합되고 임의로 벤조-융합되고(거나) 6개 이하의 탄소 원자를 가지는 알킬에 의해 치환되거나 식 $-N-(R_a)-R_b$ (여기서, R_a 및 R_b는 각각 서로 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 페닐-저급 알킬 또는 피리딜-저급 알킬이거나 그들을 결합시키는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, N'-저급 알킬피페라지노, 모르폴리노 또는 아제피노기를 형성함)의 기에 의해 ω-위치에서 치환된 5-원의 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라-아자헤테로아릴 라디칼 외의 다른 것이고,

R_1, R_3 및 R_4가 수소이고 R_2가 식 Ib의 기인 화학식 I의 화합물에서 알크가 메틸렌일 경우, R_6은 아미노 외의 다른 것이거나 R_7은 카르복시 외의 다른 것이고,

또한 R_1, R_3 및 R_4가 수소이고 R_2가 식 Ic의 기인 화학식 I의 화합물에서 알크가 메틸렌일 경우, 기 $-N(R_8)-X-R_7$은 1-이미다졸릴 외의 다른 것이고, 알크가 에틸렌일 경우, 기 $-N(R_8)-X-R_7$은 아미노, 디프로필아미노, N-(2-페닐에틸)-N-프로필-아미노 및 N'-(2-클로로페닐)-피페라지노 이외의 것이고,

끝으로 R_1이 식 Ic의 기이고, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 불소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고 R_4가 수소인 화학식 I의 화합물에서 알크가 메틸렌, 에틸리덴 또는 프로필리덴일 경우, 기 $-N(R_8)-X-R_7$은 질소 원자를 통해 결합되고 임의로 벤조-융합되고(거나) 6개 이하의 탄소 원자를 가지는 알킬에 의해 치환되거나 식 $-N-(R_a)-R_b$ (여기서, R_a 및 R_b는 각각 서로 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 페닐-저급 알킬 또는 피리딜-저급 알킬이거나 그들을 결합시키는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, N'-저급 알킬피페라지노, 모르폴리노 또는 아제피노기를 형성함)의 기에 의해 ω-위치에서 치환된 5-원의 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라-아자헤테로아릴 라디칼 외의 다른 것이다.

치환되지 않았거나 저급 알킬화 및(또는) 저급 알카노일화 아미노는 예를 들어 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, N-저급 알킬-N-저급 알카노일-아미노 또는 디-저급 알킬아미노이다.

지방족 라디칼은 예를 들어 저급 알킬, 아미노-저급 알킬, 저급 알킬아미노-저급 알킬, 디-저급 알킬아미노-저급 알킬, 저급 알카노일아미노-저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 저급 알카노일옥시-저급 알킬, 폴리할로-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 히드록시-저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬 또는 폴리할로-저급 알콕시-저급 알킬이다.

시클로지방족 라디칼은 예를 들어 치환되지 않았거나 유리 또는 지방족으로 에스테르화된 카르복시에 의해 치환되고(거나) 치환되지 않았거나 저급 알킬화 및(또는) 저급 알카노일화 아미노에 의해 치환된 3- 내지 8-원의, 특히 3- 내지 7-원의 시클로알킬 라디칼이고, 시클로알킬, 카르복시시클로알킬, 저급 알콕시카르보닐시클로알킬, 아미노시클로알킬 또는 모노- 또는 디-저급 알킬아미노시클로알킬, 즉 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 2-아미노시클로헥실, 4-카르복시시클로헥실, 3-카르복시시클로헥실 또는 2-카르복시시클로펜틸이 이에 해당한다.

헤테로시클로지방족 라디칼은 예를 들어 3 내지 8개를 포함하는, 특히 3 내지 6개의 치환되지 않았거나 옥소, 히드록시 및(또는) 유리 또는 지방족으로 에스테르화된 카르복시에 의해 치환된 고리 원을 가지는 모노- 또는 디-아자시클로알킬, 아족사시클로알킬 또는 아자티아시클로알킬 라디칼이고, 피롤리딘-1-일 (피롤리디노), 피롤리딘-2-일, 피페리딘-1-일 (피페리디노), 피페리딘-2-일, 모르폴리노, 티오모르폴리노 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬화되거나 저급 알카노일화된 피페라지노, 예를 들어 피롤리디노, 옥소피롤리디닐, 피페리디노, 카르복시피페리디노, 저급 알콕시카르보닐피페리디노, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노, 특히 모르폴리노, 5-옥소피롤리딘-2-일 또는 2-카르복시피롤리디노가 이에 해당한다.

탄산 또는 탄산의 세미에스테르 또는 세미아미드로부터 유도된 아실은 예를 들어 지방족 또는 아르지방족 세미에스테르 또는 치환되지 않았거나 지방족, 아르지방족 또는 방향족으로 치환된 탄산의 아미드로부터 유도되고, 예를 들어 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 저급 알콕시-카르보닐 또는 페닐-저급 알콕시카르보닐과 같은 지방족 또는 아르지방족으로 에스테르화된 카르복시, 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 폴리할로-저급 알콕시, 히드록시, 할로겐, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 페닐, 페닐옥시 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 카르바모일, 저급 알킬카르바모일, 디-저급 알킬카르바모일, 저급 알콕시 카르보닐-저급 알킬카르바모일, 카르복시-저급 알킬카르바모일, 카르바모일-저급 알킬카르바모일, N-카르바모일-저급 알킬-N-저급 알킬-카르바모일 또는 페닐카르바모일 또는 페닐-저급 알킬카르바모일과 같은 치환되지 않았거나 지방족, 아르지방족 또는 방향족으로 치환된 카르바모일로부터 유도된 것이다.

황산, 또는 지방족 또는 방향족 술폰산으로부터 유도된 아실은 예를 들어 술포, 저급 알칸술포닐, 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 카르복시 및(또는) 저급 알콕시카르보닐에 의해 치환된 벤젤술포닐, 또는 치환되지 않았거나 디-저급 알킬아미노에 의해 치환된 나프탈렌술포닐이다.

인산 또는 포스폰산 에스테르로부터 유도된 아실은 예를 들어 포스포노 또는 트리-저급 알킬포스포노이다.

치환되지 않았거나 지방족 또는 아르지방족으로 치환되고(거나) 지방족, 아르지방족 또는 방향족 아실에 의해 치환된 아미노는 예를 들어 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, 또는 페닐-저급 알킬-, 벤조일- 또는 나프토일-아미노, 또는 우레이도 또는 아미디노이다.

치환되지 않았거나 치환된 방향족 라디칼은 예를 들어 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, 저급 알콕시카르보닐아미노, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐 또는 나프틸이다.

치환되지 않았거나 치환된 헤테로방향족 라디칼은 푸릴, 예를 들어 4-메틸푸르-2-일과 같은 저급 알킬푸릴, 티에닐, 이미다졸-4-일과 같은 이미다졸릴, 옥사졸릴, 2,5-디히드로-3-옥소-1,2-옥사졸릴과 같은 카르복시-저급 알킬(옥소)옥사졸릴, 티아졸릴, 예를 들어 4,5-디히드로티아졸릴과 같은 디히드로티아졸릴, 예를 들어 4-카르복시메틸티아졸릴과 같은 카르복시-저급 알킬티아졸릴, 예를 들어 4-메톡시카르보닐메틸티아졸릴 또는 4-에톡시카르보닐메틸티아졸릴과 같은 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬티아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 인돌-3-일과 같은 인돌릴, 예를 들어 퀴놀린-4-일과 같은 퀴놀리닐, 벤자제피닐, 예를 들어 1-카르복시메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제피노와 같은 카르복시-저급 알킬-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제피노와 같은 5- 또는 6-원의 고리로 구성된 임의로 부분적으로 수소화되고, 5- 또는 6-원의 모노시클릭 헤테로아릴 또는 비시클릭 헤테로아릴이다.

아르지방족 라디칼은 예를 들어 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 것이다.

지방족 또는 아르지방족 카르복실산으로부터 유도된 아실은 예를 들어 저급 알카노일, 저급 알케노일, 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알카노일이다.

탄산의 지방족 또는 아르지방족 세미에스테르로부터 유도된 아실은 예를 들어 저급 알콕시카르보닐, 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알콕시카르보닐이다.

X, 및 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 R_7 및 R_8에 의해 형성되고 질소 원자를 통해 결합되는, 치환되지 않았거나 치환된 모노- 또는 디-아자시클로알킬, 아족사시클로알킬, 아자티아시클로알킬 또는 임의로 산화된 티아시클로알킬 라디칼은 예를 들어 3- 내지 7-원, 특히 5- 내지 7-원의 모노시클릭 모노- 또는 디-아자시클로알킬, 아족사시클로알킬, 아자티아시클로알킬 또는 임의로 산화된 티아시클로알킬 라디칼 또는 5- 및(또는) 6-원의 고리들로 아루어진 비시클릭 아자시클로알킬 라디칼, 바람직하게는 피롤리디노, 이미다졸리디노, 테트라히드로티아졸릴, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피레라지노, 호모피페리디노 또는 1-아자비시클로노닐이고, 이들은 치환되지 않았거나 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬과 같은 지방족, 아르지방족 또는 방향족 라디칼, 치환되지 않았거나 치환된 페닐-저급 알킬 또는 페닐 라디칼, 저급 알콕시카르보닐과 같은 유리, 에스테르화되거나 아미드화된 카르복시, 치환되지 않았거나 치환된 페닐카르바모일, 디-저급 알킬아미노 또는 저급 알카노일아미노와 같이 치환되지 않았거나 저급 알킬화되고(거나) 저급 알카노일화된 아미노, 2-옥소이미다졸리디노, 포스포노 또는 트리-저급 알킬포스포노와 같이 유리되거나 에스테르화된 포스포노, 저급 알카노일과 같은 지방족 또는 방향족 카르복실산으로부터 유도된 아실 또는 치환되지 않았거나 플루오로벤조일과 같은 치환된 벤조일, 히드록시, 옥소 및(또는) 저급 알콕시에 의해 치환되는데, 예를 들면, 피롤리디노, 저급 알킬피롤리디노, 2-카르복시피롤리디노와 같은 카르복시피롤리디노, 저급 알콕시카르보닐피롤리디노, 예를 들어 3-히드록시피롤리디노와 같은 히드록시피롤리디노, 2-히드록시메틸피롤리디노와 같은 히드록시-저급 알킬피롤리디노, 예를 들어 2-옥소피롤리디노 또는 2,5-디옥소피롤리디노와 같은 모노- 또는 디-옥소피롤리디노, 예를 들어 2-메틸-5-옥소-피롤리디노와 같은 저급 알킬(옥소)피롤리디노, 예를 들어 2-히드록시메틸-5-옥소-피롤리디노와 같은 히드록시-저급 알킬(옥소)피롤리디노, 예를 들어 5-카르복시-2-옥소-피롤리디노, 2-카르복시-4-히드록시-피롤리디노 또는 2-카르복시-3-히드록시-피롤리디노와 같은 카르복시(옥소)피롤리디노, 예를 들어 2-옥소-3-페닐이미다졸리디노와 같은 2-옥소이미다졸리디노, 예를 들어 테트라히드로티아졸-1-일과 같은 테트라히드로티아졸릴, 피페리디노, 예를 들어 4-메틸피페리디노, 3-메틸피페리디노 또는 4-부틸피페리디노와 같은 저급 알킬피페리디노, 예를 들어 2,6-디메틸피페리디노와 같은 저급 알킬피페리디노, 4-카르복시피페리디노, 2-카르복시피페리디노 또는 3-카르복시피페리디노와 같은 카르복시피페리디노, 4-에톡시카르보닐피페리디노 또는 2-에톡시카르보닐피페리디노와 같은 저급 알콕시카르보닐피페리디노,

예를 들어 3-페닐카르바모일피페리디노, 2-페닐카르바모일피페리디노 또는 4-페닐카르바모일피페리디노와 같은 페닐카르바모일피페리디노, 4-옥소피페리디노와 같은 옥소피페리디노, 예를 들어 2-벤질-4-옥소-피페리디노와 같이 3,6-옥소(페닐-저급 알킬)피페리디노와 같은 디옥소피페리디노, 디옥소피페리디노, 예를 들어 2-옥소-3-페닐피페리디노 또는 2-옥소-5-페닐-피페리디노와 같은 옥소(페닐)피페리디노, 예를 들어 4-히드록시피페리디노 또는 3-히드록시피페리디노와 같은 히드록시피페리디노, 예를 들어 2-벤질-4-히드록시-피페리디노와 같은 히드록시(페닐-저급 알킬)피페리디노, 예를 들어 2-카르복시-4-히드록시-피페리디노와 같은 카르복시(히드록시)피페리디노, 예를 들어 4-디메틸아미노피페리디노와 같은 디-저급 알킬아미노피페리디노, 예를 들어 4-아세틸아미노피페리디노와 같은 저급 알카노일아미노피페리디노, 예를 들어 4-아세틸-2-벤질-피페리디노와 같은 저급 알카노일아미노(페닐-저급 알킬)피페리디노, 예를 들어 4-아세틸아미노-2-페닐-피페리디노와 같은 저급 알카노일 아미노(페닐)피페리디노, 예를 들어 4-페닐피페리디노와 같은 페닐피페리디노, 예를 들어 4-메톡시피페리디노와 같은 저급 알콕시피페리디노, 예를 들어 4-메톡시-4-메틸-피페리디노와 같은 저급 알콕시(저급 알킬)피페리디노, 예를 들어 4,4-디메톡시피페리디노와 같은 디-저급 알콕시피페리디노, 예를 들어 2-벤질-4,4-디메톡시피페리디노와 같은 디-저급 (저급 알킬)-피페리디노, 예를 들어 4-에틸렌디옥시피페리디노와 같은 저급 알킬렌디옥시피페리디노, 예를 들어 2-(2-히드록시에틸)피페리디노, 2-히드록시메틸피페리디노, 4-(1-히드록시에틸)피페리디노, 4-히드록시메틸피페리디노와 같은 히드록시-저급 알킬피페리디노, 예를 들어 4-(4-플루오로벤조일)피페리디노와 같이 치환되지 않았거나 치환된 벤조일피페리디노, 예를 들어 4-아세틸피페리디노와 같은 저급 알카노일피페리디노, 또는 예를 들어 4-(2-옥소이미다졸리디노)피페리디노와 같은 옥소이미다졸리디노피페리디노, 호모피페리디노, 예를 들어 2-옥소호모피페리디노와 같은 옥소호모피페리디노, 예를 들어 1-아자비시클로노닐과 같은 아자비시클로노닐, 피페라지노, 예를 들어 4-메틸피페라지노와 같은 저급 알킬피페라지노, 예를 들어 3-옥소피페라지노와 같은 옥소피페라지노, 예를 들어 3,5-디옥소피페라지노와 같은 디옥소피페라지노, 예를 들어 4-(4-메톡시페닐)피페라지노와 같은 치환되지 않았거나 저급 알콕실화된 페닐피페라지노, 모르폴리노, 예를 들어 3,5-디메틸모르폴리노와 같은 디-저급 알킬모르폴리노, 또는 티오포르폴리노가 있다.

치환되지 않았거나 치환되고, 임의로 부분적으로 수소화되고 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 R_7 및 R_8에 의해 형성된 아릴 라디칼은 예를 들어, 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 할로겐, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐, 시클로헥사디에닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸 라디칼이고, 예를 들면 페닐, 4-히드록시페닐, 3-메톡시페닐, 3-카르복시페닐, 4-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 3,5-비스트리플루오로메틸페닐, 시클로헥사-1,3-디엔-5-일 또는 1,2,3,4-테트라히드로나프틸이 있다.

치환되지 않았거나 치환되고, 임의로 부분적으로 수소화되고 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 R_7 및 R_8에 의해 형성된 헤테로아릴 라디칼은 예를 들어, 치환되지 않았거나 피롤-1-일, 1,5-디히드로피롤-1-일, 예를 들어 2-카르복시피롤-1-일 또는 3-카르복시피롤-1-일과 같은 카르복시피롤릴, 예를 들어 3-메톡시카르보닐피롤-1-일, 3-에톡시카르보닐피롤-1-일 또는 3-부틸옥시카르보닐피롤-1-일과 같은 저급 알콕시카르보닐피롤릴, 예를 들어 3-아세틸피롤-1-일과 같은 저급 알카노일피롤릴과 같이 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 및(또는) 저급 알카노일에 의해 치환되고 임의로 부분적으로 수소화된 피롤릴; 예를 들어 푸르-2-일과 같은 푸릴; 예를 들어 티엔-2-일 또는 티엔-3-일과 같은 티에닐; 치환되지 않았거나 이미다졸-1-일, 예를 들어 4-메틸이미다졸-1-일, 2-메틸이미다졸-1-일 또는 2-에틸이미다졸-1-일과 같은 저급 알킬이미다졸릴, 2-에틸-4-메틸-이미다졸-1-일과 같은 디-저급 알킬이미다졸릴, 예를 들어 4-히드록시메틸이미다졸-1-일과 같은 히드록시-저급 알킬이미다졸릴, 예를 들어 카르복시메틸이미다졸-1-일과 같은 카르복시-저급 알킬이미다졸릴, 예를 들어 4-(3-t-부틸옥시카르보닐아미노프로프-1-일)-2-(2-카르복시에틸)-이미다졸-1-일과 같은 카르복시(저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬)이미다졸릴과 같이 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 카르복시, 카르복시-저급 알킬 및(또는) 저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬에 의해 치환된 이미다졸릴; 임의로 부분적으로 수소화되고 치환되지 않았거나 티아졸-2-일, 3,4-디히드로티아졸-2-일, 예를 들어 4-카르복시메틸티아졸-2-일과 같은 카르복시-저급 알킬티아졸릴, 예를 들어 4-에톡시카르보닐에틸티아졸-2-일과 같은 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬티아졸릴과 같이 카르복시-저급 알킬 및(또는) 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬에 의해 치환된 티아졸릴; 피라졸-1-일 또는 예를 들어 3,5-디메틸피라졸-1-일과 같이 치환되지 않았거나 저급 알킬로 치환된 피라졸릴; 1,2,4-트리아졸-1-일과 같은 트리아졸릴; 예를 들어 피리딘-2-일과 같은 피리디닐, 1,2,5,6-테트라히드로피리딘-1-일, 2-옥소-1,2-디히드로-피리딘-1-일과 같은 옥소디히드로피리디닐, 예를 들어 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-피리미딘-1-일과 같은 옥소테트라히드로피리디닐과 같이 치환되지 않았거나 옥소로 치환되고 임의로 부분적으로 수소화된 피리디닐; 예를 들어 피라진-2-일과 같은 피라지닐; 인돌-2-일, 예를 들어 2-카르복시인돌-1-일 또는 3-카르복시인돌-1-일과 같은 카르복시인돌릴, 예를 들어 3-메톡시카르보닐인돌-1-일 또는 2-부틸옥시카르보닐인돌-1-일과 같은 카르보닐인돌릴, 예를 들어 3-에톡시카르보닐메틸인돌-1-일과 같은 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬인돌릴, 예를 들어 3-시아노메틸인돌-1-일과 같은 시아노-저급 알킬인돌릴, 예를 들어 5-니트로인돌-1-일과 같은 니트로인돌릴과 같이 치환되지 않았거나 카르복시, 카르복시-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 시아노-저급 알킬 및(또는) 니트로에 의해 치환된 인돌; 예를 들어 벤조푸란-2-일과 같은 벤조푸라닐; 벤즈이미다졸릴, 5-니트로벤즈이미다졸-1-일 또는 6-니트로벤즈이미다졸-1-일과 같은 치환되지 않았거나 니트로로 치환된 벤즈이미다졸릴; 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-일과 같은 테트라히드로퀴놀리닐; 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일 또는 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일과 같이 치환되지 않았거나 옥소로 치환된 테트라히드로퀴놀리닐, 또는 2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제핀-1-일과 같은 테트라히드로벤자제피닐이다.

이가 지방족 라디칼 X는 예를 들어 저급 알킬렌, 저급 알킬리덴, 저급 알케닐렌, 카르보닐을 포함하는 옥소-저급 알킬렌, 옥소-저급 알킬리덴, 디옥소-저급 알킬렌, 옥소-저급 알케닐렌, 히드록시-저급 알킬리덴, 옥소(히드록시)-저급 알킬렌, 아미노-저급 알킬렌, 아미노-저급 알킬리덴, 카르복시-저급 알킬렌, 카르복시-저급 알킬리덴, 카르바모일-저급 알킬리덴, 저급 알콕시-카르보닐-저급 알킬리덴, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬렌 또는 ω-아자-α-옥소-저급 알킬렌 또는 ω-아자-α-옥소-저급 알케닐렌과 같이 치환되지 않았거나 옥소, 히드록시 및(또는) 아미노에 의해 치환된 저급 알킬렌, 저급 알케닐렌 및 저급 알킬리덴 라디칼이다.

이가 시클로지방족 라디칼 X는 시클로프로필리덴, 시클로부틸리덴 또는 시클로펜틸리덴과 같이 예를 들어 3- 내지 7-원의, 특히 3- 내지 5-원의 시클로알킬리덴 라디칼이다.

이가 아르지방족 라디칼 X는 예를 들어 치환되지 않았거나 저급 알킬-, 저급 알콕시-, 저급 알킬렌디옥시-, 저급 알킬리덴디옥시-, 히드록시-, 저급 알콕시카르보닐-, 카르복시-, 카르바모일-, 저급 알카노일-, 할로- 및(또는) 트리플루오로메틸로 치환된 페닐-저급 알킬리덴 또는 페닐-저급 알킬렌이다.

본 명세서에서 사용된 "저급" 라디칼 및 화합물이란 용어는 예를 들어 7개 이하, 특히 4개 이하의 탄소 원자를 함유하는 있는 것들로 이해되어야 한다.

아미노-저급 알킬은 예를 들어 아미노메틸, 2-아미노에틸, 3-아미노프로필 또는 4-아미노부틸과 같은 아미노-C_1-C_4알킬이다.

아미노-저급 알킬렌은 예를 들어 아미노메틸렌, 2-아미노에틸렌, 3-아미노프로필렌 또는 4-아미노부틸렌과 같은 아미노-C_1-C_4알킬렌이다.

아미노-저급 알킬리덴은 예를 들어 아미노메틸렌, 2-아미노에틸리덴, 3-아미노프로필리덴 또는 4-아미노부틸리덴과 같은 아미노-C_1-C_7알킬리덴이다.

카르바모일-저급 알킬카르바모일은 예를 들어 카르바모일메틸카르바모일, 2-카르바모일에틸카르바모일, 3-카르바모일프로필카르바모일 또는 4-카르바모일부틸카르바모일과 같은 카르바모일-C_1-C_4알킬카르바모일이다.

카르바모일-저급 알킬리덴은 예를 들어 카르바모일메틸렌, 2-카르바모일에틸리덴, 3-카르바모일프로필리덴, 4-카르바모일부틸리덴, 5-카르바모일펜틸리덴 또는 6-카르바모일헥실리덴과 같은 카르바모일-C_1-C_7알킬리덴이다.

N-카르바모일-저급 알킬-N-저급 알킬-카르바모일은 예를 들어 특히 N-카르복시메틸-N-메틸-카르바모일과 같은 N-카르바모일-C_1-C_4알킬-N-C_1-C_4 알킬-카르바모일이다.

카르복시-저급 알킬은 예를 들어 카르복시메틸, 1- 또는 2-카르복시에틸, 3-카르복시프로필 또는 4-카르복시부틸과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬이다.

카르복시-저급 알킬카르바모일은 예를 들어 카르복시메틸카르바모일, 2-카르복시에틸카르바모일, 3-카르복시프로필카르바모일 또는 4-카르복시부틸카르바모일과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬카르바모일이다.

카르복시-저급 알킬렌은 예를 들어 카르복시메틸렌, 1- 또는 2-카르복시에틸렌, 1,3-(1-카르복시)프로필렌, 1,3-(3-카르복시)프로필렌 또는 1,4-(4-카르복시)부틸렌이다.

카르복시-저급 알킬리덴은 예를 들어 카르복시메틸렌, 2-카르복시에틸리덴, 3-카르복시프로필리덴, 4-카르복시부틸리덴, 5-카르복시펜틸리덴 또는 6-카르복시헥실리덴과 같은 카르복시-C_1-C_7알킬리덴이다.

시아노-저급 알킬은 예를 들어 시아노메틸, 1- 또는 2-시아노-에틸, 3-시아노프로필 또는 4-시아노부틸과 같은 시아노-C_1-C_4알킬이다.

디-저급 알킬아미노시클로알킬은 예를 들어 디메틸아미노시클로알킬, 디에틸아미노시클로알킬, N-에틸-N-메틸-아미노시클로알킬, N-프로필-N-메틸-아미노시클로알킬, N-이소프로필-N-메틸-아미노시클로알킬 또는 N-부틸-N-메틸-아미노시클로알킬 (여기서, 시클로알킬은 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실)과 같은 디-C_1-C_4알킬아미노시클로알킬이다.

디-저급 알킬아미노는 예를 들어 디메틸아미노, 디에틸아미노, N-에틸-N-메틸-아미노, N-프로필-N-메틸-아미노, N-이소프로필-N-메틸-아미노 또는 N-부틸-N-메틸-아미노와 같은 디-C_1-C_4알킬아미노이다.

디-저급 알킬아미노-저급 알킬은 예를 들어 디메틸아미노메틸, 디에틸아미노메틸, N-에틸-N-메틸-아미노메틸, N-프로필-N-메틸-아미노메틸, N-이소프로필-N-메틸-아미노메틸 또는 N-부틸-N-메틸-아미노메틸과 같은 디-C_1-C_4알킬아미노-C_1 -C_4알킬이다.

디-저급 알킬카르바모일은 예를 들어 디메틸카르바모일, 디에틸아미노메틸, N-에틸-N-메틸-카르바모일, N-프로필-N-메틸-카르바모일, N-이소프로필-N-메틸-카르바모일 또는 N-부틸-N-메틸-카르바모일과 같은 디-C_1-C_4알킬카르바모일이다.

디옥소-저급 알킬렌은 예를 들어 1,2-디옥소에틸렌 (옥살로), 1,3-(1,2-디옥소)프로필렌, 1,3-(2,3-디옥소)프로필렌 또는 1,4-(1,2-디옥소)프로필렌과 같은 디옥소-C_2-C_4알킬렌이다.

할로겐은 염소, 불소 또는 브롬과 같이 원자 번호가 35 이하인 할로겐이다.

히드록시-저급 알콕시-저급 알킬은 예를 들어 2-히드록시에톡시메틸, 2-히드록시메톡시에틸, 2-(2-히드록시에톡시)에틸 또는 3-히드록시메톡시프로필과 같은 히드록시-C_1-C_4알콕시-C_1-C_4알킬이다.

히드록시-저급 알킬은 예를 들어 히드록시메틸, 2-히드록시에틸, 3-히드록시프로필 또는 4-히드록시부틸과 같은 히드록시-C_1-C_4알킬이다.

히드록시-저급 알킬리덴은 예를 들어 히드록시메틸렌, 2-히드록시프로필리덴, 2-히드록시에틸리덴, 3-히드록시프로필리덴 또는 4-히드록시부틸리덴과 같은 히드록시-C_1-C_4알킬리덴이다.

N-저급 알킬-N-저급 알카노일-아미노는 N-아세틸-N-메틸-아미노, N-프로피오닐-N-메틸-아미노, N-부티릴-N-메틸-아미노, N-이소부티릴-N-메틸-아미노 또는 N-피발로일-N-메틸-아미노와 같은 N-C_1-C_7알카노일-N-C_1-C_4알킬-아미노이다.

저급 알킬리덴디옥시는 예를 들어 메틸렌디옥시, 에틸리덴디옥시 또는 이소프로필리덴디옥시와 같은 C_1-C_4알킬리덴디옥시; 예를 들어 에틸렌디옥시 또는 1,3-프로필렌디옥시와 같은 C_1-C_4알킬렌디옥시이다.

저급 알카노일은 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴 또는 피발로일과 같은 C_1-C_7알카노일이다.

저급 알카노일아미노는 예를 들어 아세틸아미노, 프로피오닐아미노, 부티릴아미노, 이소부티릴아미노 또는 피발로일아미노와 같은 C_1-C_7알카노일아미노이다.

저급 알카노일아미노-저급 알킬은 예를 들어 아세틸아미노메틸, 프로피오닐아미노메틸, 부티릴아미노메틸 또는 이소부티릴아미노메틸과 같은 C_1-C_7알카노일아미노-C_1-C_4알킬 및 또는 피발로일아미노메틸이다.

저급 알카노일옥시-저급 알킬은 예를 들어 아세톡시메틸, 프로피오닐옥시메틸, 부티릴옥시메틸 또는 이소부티릴옥시메틸과 같은 C_1-C_7알카노일옥시-C_1-C_4알킬, 및 또한 피발로일옥시메틸이다.

저급 알케노일은 예를 들어 아크릴로일, 메타크릴로일, 크로토닐 또는 비닐아세틸과 같은 C_3-C_7알케노일이다.

저급 알케닐렌은 예를 들어 비닐렌, 1,3-프로프-2-에닐렌, 1,2-프로프-2-에닐렌, 1,4-부트-2-에닐렌, 1,2-부트-3-에닐렌, 1,2-펜트-4-에닐렌, 1,2-헥스-4-에닐렌 또는 1,2-헥스-5-에닐렌과 같은 C_2-C_7알케닐렌이다.

저급 알콕시는 예를 들어 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 프로필옥시, 이소프로필옥시 또는 부틸옥시와 같은 C_1-C_4알콕시이나, 또한 이소부틸옥시, sec-부틸옥시, t-부틸옥시 또는 펜틸옥시, 헥실옥시 또는 헵틸옥시기와 같은 C_1-C_7알콕시도 될 수 있다.

저급 알콕시카르보닐은 예를 들어 바람직하게는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로필옥시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐 또는 부틸옥시카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐이나, 또한 이소부틸옥시카르보닐, sec-부틸옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐 또는 펜틸옥시카르보닐, 헥실옥시카르보닐, 헥실옥시카르보닐 또는 헵틸옥시카르보닐기와 같은 C_1-C_7알콕시카르보닐도 될 수 있다.

저급 알콕시카르보닐아미노는 예를 들어 C_1-C_7알콕시카르보닐아미노, 바람직하게는 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, 프로필옥시카르보닐아미노, 이소프로필옥시카르보닐아미노 또는 부틸옥시카르보닐아미노와 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐아미노이다.

저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬은 예를 들어 C_1-C_7알콕시카르보닐아미노-C_1-C_4알킬, 바람직하게는 메톡시카르보닐아미노메틸, 에톡시카르보닐아미노메틸, 프로필옥시카르보닐아미노메틸, 이소프로필옥시카르보닐아미노메틸 또는 부틸옥시카르보닐아미노메틸과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐아미노-C_1-C_4알킬이다.

저급 알콕시카르보닐-저급 알킬카르바모일은 예를 들어 C_1-C_7알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬카르바모일, 바람직하게는 메톡시카르보닐메틸카르바모일, 에톡시카르보닐메틸카르바모일, 프로필옥시카르보닐메틸카르바모일, 이소프로필옥시카르보닐메틸카르바모일 또는 부틸옥시카르보닐메틸카르바모일과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬카르바모일이다.

저급 알콕시카르보닐시클로알킬은 예를 들어 C_1-C_7알콕시카르보닐시클로알킬, 바람직하게는 메톡시카르보닐시클로알킬, 에톡시카르보닐카르바모일시클로알킬, 프로필옥시카르보닐시클로알킬, 이소프로필옥시카르보닐시클로알킬 또는 부틸옥시카르보닐시클로알킬과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐시클로알킬 (여기서, 시클로알킬은 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실임)이다.

저급 알콕시카르보닐-저급 알킬은 예를 들어 C_1-C_7알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬, 바람직하게는 메톡시카르보닐메틸, 메톡시카르보닐에틸, 에톡시카르보닐메틸, 에톡시카르보닐에틸, 메톡시카르보닐프로필, 에톡시카르보닐프로필, 프로필옥시카르보닐메틸, 프로필카르보닐에틸, 이소프로필옥시카르보닐메틸, 이소프로필옥시카르보닐에틸 또는 부틸옥시카르보닐메틸과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4 알킬이다.

저급 알콕시카르보닐-저급 알킬렌은 예를 들어 C_1-C_7알콕시카르보닐-C_2-C_4알킬렌, 바람직하게는 1-메톡시카르보닐에틸렌, 1-에톡시카르보닐에틸렌, 1,3-(메톡시카르보닐)프로필렌, 1,3-(에톡시카르보닐)프로필렌, 1,3-(프로필옥시카르보닐)프로필렌, 1,3-(부틸옥시카르보닐)프로필렌, 1,3-(sec-부틸옥시카르보닐)프로필렌 또는 1,3-(t-부틸옥시카르보닐)프로필렌과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_2-C_4알킬렌이다.

저급 알콕시카르보닐-저급 알킬리덴은 예를 들어 메톡시카르보닐메틸렌, 에톡시카르보닐메틸렌, 2-메톡시카르보닐에틸리덴, 2-에톡시카르보닐에틸리덴, 3-메톡시카르보닐프로필리덴, 3-에톡시카르보닐프로필리덴, 4-메톡시카르보닐부틸리덴, 4-에톡시카르보닐부틸리덴, 5-메톡시카르보닐펜틸리덴, 5-에톡시카르보닐펜틸리덴, 6-메톡시카르보닐헥실리덴 또는 6-에톡시카르보닐헥실리덴과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_7알킬리덴이다.

저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬은 예를 들어 2-메톡시에톡시메틸, 2-에톡시에톡시메틸, 2-(2-메톡시에톡시)에틸 또는 2-(2-에톡시에톡시)에틸과 같은 C_1-C_4알콕시-C_1-C_4알콕시-C_1-C_4알킬이다.

저급 알콕시-저급 알킬은 예를 들어 2-메톡시에틸, 에톡시메틸, 2-메톡시에틸, 2-에톡시에틸, 3-메톡시프로필 또는 4-메톡시부틸과 같은 C_1-C_4알콕시-C_1-C_4알킬이다.

저급 알킬아미노시클로알킬은 예를 들어 메틸아미노시클로알킬, 에틸아미노시클로알킬, 프로필아미노시클로알킬, 이소프로필아미노시클로알킬 또는 부틸아미노시클로알킬과 같은 C_1-C_4알킬아미노시클로알킬 (여기서, 시클로알킬은 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실임)이다.

저급 알킬은 예를 들어 C_1-C_7알킬, 바람직하게는 특히 메틸 또는 이차 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 부틸과 같은 C_1-C_4알킬이나, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 또는 펜틸, 헥실 또는 헵틸기와 같은 C_5-C_7알킬기도 될 수 있다.

저급 알킬아미노는 예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노 또는 부틸아미노와 같은 C_1-C_4알킬아미노이다.

저급 알킬아미노-저급 알킬은 예를 들어 메틸아미노메틸, 에틸아미노메틸, 2-메틸아미노에틸, 2-에틸아미노에틸, 프로필아미노메틸, 이소프로필아미노메틸 또는 부틸아미노메틸과 같은 C_1-C_4알킬아미노-C_1-C_4알킬이다.

저급 알킬아미노카르바모일은 예를 들어 메틸아미노카르바모일, 에틸아미노카르바모일, 프로필아미노카르바모일, 이소프로필아미노카르바모일 또는 부틸아미노카르바모일과 같은 C_1-C_4알킬아미노카르바모일이다.

저급 알킬렌은 직쇄 또는 분지쇄이고 어떤 위치에도 결합될 수 있으며, 예를 들어 특히 메틸렌, 및 또한 1,2-에틸렌, 1,3- 또는 1,2-프로필렌 또는 1,4-, 1,3- 또는 2,3-부틸렌과 같은 직쇄 또는 분지된 C_1-C_4알킬렌이다.

저급 알킬리덴은 직쇄 또는 분지쇄이고 어떤 위치에서 쌍으로 결합될 수 있고, 예를 들어 특히 메틸렌, 1,1-에틸리덴, 1,1- 또는 2,2-프로필리덴 또는 1,1-부틸리덴과 같은 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_4알킬렌이다.

N-저급 알킬-N-저급 알카노일-아미노는 예를 들어 N-아세틸-N-메틸-아미노, N-프로피오닐-N-메틸-아미노, N-부티릴-N-메틸-아미노, N-이소부티릴-N-메틸-아미노 또는 N-피발로일-N-메틸-아미노와 같은 N-C_1-C_7알카노일-N-C_1-C_4 알킬-아미노이다.

저급 알칸술포닐은 예를 들어 메탄술포닐, 에탄술포닐 또는 프로판술포닐과 같은 C_1-C_4알칸술포닐이다.

옥소(히드록시)-저급 알킬렌은 예를 들어 1-옥소-2-히드록시-에틸렌, 1,3-(1-옥소-2-히드록시)프로필렌, 1,3-(1-옥소-3-히드록시)프로필렌, 1,3-(2-옥소-3-히드록시)프로필렌 또는 1,4-(1-옥소-2-히드록시)부틸렌과 같은 옥소(히드록시)-C_2-C_4알킬렌이다.

카르보닐을 포함하는 옥소-저급 알킬렌은 기 -N(R_8)- 또는 옥시 또는 바람직하게는 옥소기를 운반하는 탄소 원자를 통하는 티오기에 결합되고, 예를 들어 카르보닐 또는 1,2-(1-옥소)에틸렌과 같은 대응하는 옥소-C_1-C_4알킬렌, 및(또는) 1,3-(1-옥소)-프로필렌 또는 1,4-(1-옥소)부틸렌이다.

페닐-저급 알콕시카르보닐은 예를 들어 치환되지 않았거나 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 벤질옥실카르보닐 또는 1-페닐에톡시카르보닐과 같은 페닐-C_1-C_4알콕시카르보닐이다.

페닐-저급 알킬은 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 벤질, 1- 또는 2-페닐에틸, 3-페닐프로필 또는 4-페닐부틸과 같은 페닐-C_1-C_4알킬이다.

페닐-저급 알킬아미노는 예를 들어 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 1- 또는 2-페닐에틸아미노, 3-페닐프로필아미노 또는 4-페닐부틸아미노와 같은 페닐-C_1-C_4알킬아미노이다.

페닐-저급 알킬렌은 예를 들어 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 1- 또는 2-페닐프로필렌 또는 1- 또는 2-페닐부틸렌과 같은 페닐-C_2-C_4알킬렌이다.

페닐-저급 알킬리덴은 예를 들어 벤질리덴, 2-페닐에틸리덴, 3-페닐프로필리덴, 4-페닐부틸리덴, 5-페닐펜틸리덴 또는 6-페닐헥실리덴과 같은 페닐-C_1-C_7알킬리덴이다.

폴리할로-저급 알콕시-저급 알킬은 예를 들어 트리플루오로메톡시메틸, 2-트리플루오로메톡시에틸, 3-트리플루오로메톡시프로필 또는 4-트리플루오로메톡시부틸과 같은 트리플루오로메톡시-C_1-C_4알킬이다.

폴리할로-저급 알킬은 예를 들어 트리플루오로메틸이다.

트리-저급 알킬포스포노는 예를 들어 바람직하게는 특히 트리메틸포스포노와 같은 트리-C_1-C_4알킬-포스포노, 또는 이차 트리에틸포스포노, 트리프로필포스포노, 트리이소프로필포스포노 또는 트리부틸포스포노와 같은 트리-C_1-C_7알킬포스포노이다.

ω-아자-α-옥소-저급 알케닐렌은 예를 들어 1,3-(3-아자-1-옥소)프로프-2-에닐렌이다.

ω-아자-α-옥소-저급 알킬렌은 예를 들어 1,3-(3-아자-1-옥소)프로필렌이다.

산성 기를 가지는 화학식 I의 화합물은 염기에 의해 염을 형성할 수 있다. 또한 염기성 기를 가지는 화학식 I의 화합물은 산 부가염을 형성할 수 있고, 여기서 또한 하나 이상의 산성 기가 존재할 경우 내부 염을 형성할 수 있다.

화학식 I의 화합물 화합물 중 염기를 가진 염은 예를 들어 Ia, Ib, IIa 및 IIb족의 금속으로부터 유도된 무독성 금속염과 같이 제약적으로 허용되는 염기, 예를 들어 특히 나트륨 또는 칼륨염과 같은 알칼리 금속염, 특히 칼슘 또는 마그네슘염과 같이 알칼리 토금속염, 및 또한 암모니아 또는 유기 아민을 가진 암모늄염 또는 예를 들어 에탄올아민, 디에탄올아민 또는 트리에탄올아민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민 또는 2-히드록시-t-부틸아민과 같이 임의로 C-히드록실화된 지방족 아민, 특히 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민으로 예를 들어 메틸-, 에틸 또는 디에틸-아민, 모노-, 디- 또는 트리-(히드록시-저급 알킬)아민과 같은 4차 암모늄 염기, 또는 2-(디메틸아민)에탄올 또는 D-글루타민 또는 콜린과 같은 N-(히드록시-저급 알킬)-N,N-디-저급 알킬-아민 또는 N-(폴리히드록시-저급 알킬)-N-저급 알킬아민, 또는 예를 들어 테트라부틸암모늄 히드록시와 같은 4차 지방족 암모늄 히드록시드를 가진 염들이다.

화학식 I의 화합물의 산 부가염은 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 황산수소산염 또는 인산염과 같이 할로겐화수소산, 황산 또는 인산 등의 적합한 무기산과의 제약적으로 허용되는 염들, 아세트산, 글리콜산, 프로피온산, 락트산 또는 피발산과 같이 임의로 히드록실화된 저급 알칸산인 적합한 카르복실산의 염, 예를 들어 임의로 히드록실화되고(거나) 옥소-치환된 저급 알칸디카르복실산인 옥살산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 피루브산, 말산, 아스코르브산, 및 또한 방향족, 헤테로방향족 또는 아르지방족 카르복실산인 벤조산, 니코틴산 또는 만델산, 및 예를 들어 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 또는 N-시클로헥실술파메이트(시크라메이트)인 적합한 지방족 또는 방향족 술폰산 또는 N-치환된 술팜산의 염이다.

또한 전체 및 부분적인 염, 즉 화학식 I의 산의 1 몰 당 1, 2 또는 3, 바람직하게는 2 당량의 염기를 가진 염, 또는 화학식 I의 염기의 1 몰 당 1, 2 또는 3 당량, 바람직하게는 1 당량의 산을 가진 염을 포함한다.

단리 및 정제를 위해, 제약적으로 허용되지 않는 염을 사용하는 것도 또한 가능하다. 단지 제약적으로 허용되는 무독성 염들만이 치료용으로 사용되므로 이들이 바람직하다.

화학식 I의 화합물들은 귀중한 약리 특성을 가진다. 이들은 AMPA 수용체, 카이네이트 수용체 및(또는) NMDA 수용체의 글리신 결합 부위에 대해 고도의 결합력을 나타낸다. 상기된 수용체에 대한 친화도는 구조에 따라 전체적이거나 선택적이다. 화학식 I의 선택된 화합물들은 특히 AMPA 및 카이네이트 결합 부위에 대해 강력한 친화력을 나타내고 NMDA 수용체의 글리신 결합 부위에 대해 약한 친화력을 나타낸다.

본 발명에 따라 제조된 화합물 및 그들의 염의 결합력은 [^{3}H]-AMPA, [^{3}H]-카이네이트 또는 [^{3}H]-DCKA (5,7-디클로로키누렌산)의 치환에 관한 래트 (생쥐, 래트)의 뇌 멤브레인에서의 시험관내 방사선 촬영법으로 설명될 수 있고, 50% 치환 (IC_{50})을 위해 요구되는 농도를 여러 농도에 대해 결정된다.

AMPA 수용체에 대한 결합력을 측정하기 위해, 예를 들어 호너 티. (Honore T.), 라우리드젠 제이. (Lauridsen J.) 및 크로그스가드-라젠 (Krogsgaard-Larsen)의 방사선 수용체 분석을 사용하는 것이 가능하고, 화학식 I의 화합물은 약 0.05 내지 약 5 μM의 IC_{50} 값을 나타내었다 (문헌 [J. Neurochem. 38, 173-178]을 참조). 예를 들어 N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-2-티아졸린 히드로브로마이드에 있어서, IC_{50} 값이 0.3 μM/리터로 측정되었다. 예를 들어, 카이네이트 수용체에 대한 결합력은 사이몬 제이.알. (Simon J.R.), 콘트레아 제이.에프. (Contrera J.F.) 및 쿤 엠.제이. (Kuhn M.J.)의 방사선 수용체 분석을 사용하여 측정할 수 있고, 화학식 I의 화합물의 IC_{50} 값은 약 0.5 내지 약 5 μM을 나타내었다 (문헌 [J. Neurochem. 26, 141-147]을 참조).

NMDA 수용체의 글리신 결합 부위에 대한 화학식 I의 화합물의 결합력은 예를 들어 래트 피질 및 래트 해마상 융기 멤브레인 상에서 문헌 [Baron M.B, Siegel BW. 등, Eur. J. Pharmacol., Molec. Pharmacol. Section 206, pages 149-154 (1991)] 및 문헌 [Canton T., Doble A. 등, J. Pharm. Pharmacol. 44, pages 812-816 (1992)]에 따른 방사선 수용체 분석으로 결정할 수 있다. 이 실험 방법에서, 화학식 I의 화합물의 IC_{50}은 약 0.005 내지 약 5 μM의 범위에 놓인다. 예를 들어 N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-티에닐아세트아미드에 있어서, IC_{50} 값은 0.007 μM/리터로 측정되었다.

이러한 특성으로 인해, 화학식 I의 화합물들은 전기적 쇼크 또는 메트라졸에 의해 야기된 경련에 대한 그들의 명백한 보호 작용으로 볼 때 생체내, 예를 들어 생쥐에서 항경련 특성이 있는 것으로 판단되고, 예를 들어 문헌 [Schmutz 등, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 342, 61-66 (1990)]에 따른 양호하게 수립된 전기 쇼크 생쥐 모델 또는 메트라졸로 야기된 경련에 대한 생쥐 모델을 사용할 수 있다.

따라서 화학식 I의 화합물 및 제약적으로 허용되는 그의 염은 앞서 언급된 흥분성 아미노산 수용체의 하나 이상의 하부 유형을 차단함으로써 예를 들면 발작을 일으키는 것과 같은 신경변성질환, 저혈당증, 산소결핍 또는 뇌성마비 증후군; 뇌 빈혈과 같은 허혈성 뇌 장애, 카디오서저리 또는 심정지에서의 뇌 빈혈, 분만시 질식, 간질성 발작, 헌팅톤무도병, 알츠하이머씨병 및 파킨슨씨병, 근위축성측삭경화증, 척추 및 뇌 손상, 및 또한 신경 독성 물질 또는 약물 남용에 의한 중독 증후군; 및 눈에서의 허혈성 장애; 편두통 또는 국부적이거나 일반적인 경직성과 같은 혈관 및 근육 장애; 간질과 같은 경련; 및 삼차신경통과 같은 흥분 상태 및 통증의 예방 및 치료에 탁월하게 적합하다.

또한 구조적으로 보다 단순한 화학식 I (여기서, R_5 외의 다른 것인 라디칼 R_1 및 R_2은 예를 들어 아미노-저급 알킬 또는 히드록시-저급 알킬임)의 화합물은 보다 복잡한 구조의 측쇄를 가지는 화학식 I의 화합물의 제조에서 예를 들어, 통상적인 친핵 치환 방법을 사용하는 것과 같은 통상적인 방법으로 전자를 아미노 또는 히드록시기에서 치환함으로써 중간 생성물로서 사용될 수 있다.

본 발명은 특히 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은

<화학식 Ia>

$-CH(R_6)-$알크$-R_7$

<화학식 Ib>

-알크$-CH(R_6)-R_7$

<화학식 Ic>

-알크$-N(R_8)-X-R_7$

<화학식 Id>

-알크$-N^+(R_8)(R_9)-X-R_7A^-$

<화학식 Ie>

-알크$-O-X-R_7$

<화학식 If>

-알크$-S-X-R_7$

(R_6은 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, N-저급 알킬-N-저급 알카노일-아미노 또는 디-저급 알킬아미노이고,

R_7은 수소, 저급 알킬, 아미노-저급 알킬, 저급 알킬아미노-저급 알킬, 디-저급 알킬-아미노-저급 알킬, 저급 알카노일아미노-저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 저급 알카노일옥시-저급 알킬, 폴리할로-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 히드록시-저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬 또는 폴리할로-저급 알콕시-저급 알킬, 3- 내지 8-원의 시클로알킬, 카르복시시클로알킬, 저급 알콕시카르보닐시클로알킬, 아미노시클로알킬 또는 모노- 또는 디-저급 알킬아미노시클로알킬, 피롤리디노, 옥소피롤리디닐, 카르복시피롤리디노, 피페리디노, 카르복시피페리디노, 저급 알콕시카르보닐피페리디노, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알콕시카르보닐; 카르바모일, 시아노, 저급 알킬카르바모일, 디-저급 알킬카르바모일, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬카르바모일, 카르복시-저급 알킬카르바모일, 카르바모일-저급 알킬카르바모일, N-카르바모일-저급 알킬-N-저급 알킬-카르바모일; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 폴리할로-저급 알콕시, 히드록시, 할로겐, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 페닐, 페닐옥시 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐카르바모일; 술포, 저급 알칸술포닐; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐, 트리플루오로메틸, 카르복시 및(또는) 저급 알콕시카르보닐에 의해 치환된 벤질술포닐; 치환되지 않았거나 디-저급 알킬아미노로 치환된 나프탈렌술포닐, 포스포노, 트리-저급 알킬포스포노, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알킬아미노, 벤조일아미노 또는 나프토일아미노; 우레이도, 아미디노; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 술파모일, 저급 알콕시카르보닐아미노, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐 또는 나프틸; 푸릴, 저급 알킬푸릴, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸리닐 (디히드로옥사졸릴), 카르복시-저급 알킬(옥소)옥사졸리닐, 티아졸릴, 티아졸리닐 (디히드로티아졸릴), 카르복시-저급 알킬티아졸릴, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬-티아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 인돌릴, 퀴놀리닐, 벤자제피닐 또는 카르복시-저급 알킬-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제피닐이고,

R_8은 수소, 저급 알킬, 아미노-저급 알킬, 저급 알킬아미노-저급 알킬, 디-저급 알킬-아미노-저급 알킬, 저급 알카노일아미노-저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 저급 알카노일옥시-저급 알킬, 폴리할로-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 히드록시-저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬, 폴리할로-저급 알콕시-저급 알킬; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알킬; 저급 알카노일, 저급 알케노일; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알카노일; 저급 알콕시카르보닐, 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알킬리덴디옥시, 히드록시, 저급 알콕시카르보닐, 카르복시, 카르바모일, 저급 알카노일, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알콕시카르보닐이거나,

R_7 및 R_8은 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 치환되지 않았거나 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 치환되지 않았거나 치환된 페닐-저급 알킬 또는 페닐, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 치환되지 않았거나 치환된 페닐카르바모일, 디-저급 알킬-아미노, 저급 알카노일아미노, 2-옥소이미다졸리디노, 포스포노, 트리-저급 알킬포스포노, 테트라졸릴, 저급 알카노일, 치환되지 않았거나 치환된 벤조일, 히드록시, 옥소 및(또는) 저급 알콕시에 의해 치환된 피롤리디노, 이미다졸리디노, 테트라히드로티아졸릴, 피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지노, 호모피페리디노 또는 1-아자비시클로노닐; 치환되지 않았거나 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 및(또는) 저급 알카노일에 의해 치환되고 임의로 부분적으로 수소화된 피롤릴; 푸릴; 티에닐; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 카르복시, 카르복시-저급 알킬 및(또는) 저급 알콕시카르보닐아미노-저급 알킬에 의해 치환된 이미다졸릴; 치환되지 않았거나 카르복시-저급 알킬 및(또는) 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬에 의해 치환되고 임의로 부분적으로 수소화된 티아졸릴; 치환되지 않았거나 저급 알킬로 치환된 피라졸릴; 트리아졸릴; 치환되지 않았거나 옥소로 치환되고 임의로 부분적으로 수소화된 피리디닐; 치환되지 않았거나 옥소로 치환되고 임의로 부분적으로 수소화된 피리미디닐; 피라지닐; 치환되지 않았거나 카르복시, 카르복시-저급 알킬, 저급 알콕시카르보닐, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬, 시아노-저급 알킬 및(또는) 니트로에 의해 치환된 인돌릴; 벤조푸라닐; 치환되지 않았거나 니트로로 치환된 벤즈이미다졸릴; 테트라히드로퀴놀리닐; 치환되지 않았거나 옥소로 치환된 테트라히드로이소퀴놀리닐; 테트라히드로벤자제피닐; 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 할로겐, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐 및(또는) 트리플루오로메틸로 치환된 페닐, 시클로헥사디에닐, 나프틸 또는 테트라히드로나프틸을 형성하고,

R_9는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알킬이거나,

R_7, R_8 및 R_9는 R_8, R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 할로겐화수소산, 저급 알칸술폰산 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬- 또는 할로로 치환된 벤젠술폰산의 음이온인 A^-가 있는, 치환되지 않았거나 C_1-C_4알킬, 아미노, C_1-C_4알킬아미노 또는 디-C_1-C_4-알킬아미노에 의해 치환된 피리디늄 라디칼을 형성하고,

알크는 저급 알킬렌이고,

X (R_8과 X를 결합시키는 질소 원자, R_7 및 R_8과 함께 하지 않거나 R_8 , R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 하지 않는 경우, 언급된 고리 시스템 중 하나의 일부를 형성함)는 저급 알킬렌, 저급 알킬리덴, 저급 알케닐렌, 카르보닐을 포함하는 옥소-저급 알킬렌, 옥소-저급 알킬리덴, 디옥소-저급 알킬렌, 옥소-저급 알케닐렌, 히드록시-저급 알킬리덴, 옥소(히드록시)-저급 알킬렌, 아미노-저급 알킬렌, 아미노-저급 알킬리덴, 카르복시-저급 알킬렌, 카르복시-저급 알킬리덴, 카르바모일-저급 알킬리덴, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬리덴, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬렌, ω-아자-α-옥소-저급 알킬렌 또는 ω-아자-α-옥소-저급 알케닐렌, 3- 내지 7-원의 시클로알킬리덴이거나, 또는 치환되지 않았거나 저급 알킬-, 저급 알콕시-, 저급 알킬렌디옥시-, 저급 알킬리덴디옥시-, 히드록시-, 저

급 알콕시카르보닐-, 카르복시-, 카르바모일-, 저급 알카노일-, 할로- 및(또는) 트리플루오로메틸-치환된 페닐-저급 알킬리덴 또는 페닐-저급 알킬렌임)의 기이고,

R_3, R_4 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

예를 들어 본 발명은 한편으로 특히 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은

<화학식 Ib>

-알크-CH(R_6)-R_7

<화학식 Ic>

-알크-N(R_8)-X-R_7

<화학식 Ie>

-알크-O-X-R_7

<화학식 If>

-알크-S-X-R_7

(R_6은 아미노, 저급 알킬아미노, 저급 알카노일아미노, N-저급 알킬-N-저급 알카노일-아미노 또는 디-저급 알킬아미노이고, R_7은 카르복시, 저급 알콕시카르보닐; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알콕시카르보닐; 카르바모일; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 할로겐, 니트로, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 페닐, 페닐옥시 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐카르바모일; 포스포노, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬포스포노 또는 테트라졸릴이고,

R_8은 수소, 저급 알킬이거나, R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 피롤리디닐렌, 피페리디닐렌 또는 피페라지닐렌 라디칼을 형성하고,

알크는 저급 알킬렌이고,

X는 저급 알킬렌, 카르보닐을 포함하는 옥소-저급 알킬렌, 저급 알킬리덴, 아미노-저급 알킬리덴, 카르복시-저급 알킬리덴, 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬리덴, 카르바모일-저급 알킬리덴, 또는 기 N(R_8)과 함께 α-탄소 원자를 통해 결합된 ω-아자-α-옥소-저급 알킬렌 또는 ω-아자-α-옥소-저급 알케닐렌; 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-저급 알킬리덴이거나, 식 Ic에서 R_8, 및 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 피롤리디닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐 라디칼을 형성함) 중 하나의 기이고,

R_3, R_4 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로겐, 시아노 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

예를 들어 본 발명은 한편으로 특히 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은

<화학식 Ic>

-알크-N(R_8)-X-R_7

(R_7은 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시, 카르복시, 저급 알콕시카르보닐, 치환되지 않았거나 저급 알킬, 저급 알콕시-, 히드록시-, 할로- 및(또는) 트리플루오로메틸-치환된 페닐-저급 알콕시카르보닐, 카르바모일, 치환되지 않았거나 저급 알킬-, 저급 알콕시-, 히드록시-, 할로-, 니트로-, 카르복시-, 저급 알콕시카르보닐-, 페닐-, 페닐옥시- 및(또는) 트리플루오로메틸-치환된 페닐카르바모일, 시아노, 니트로, 할로겐 및(또는) 트리플루올메틸에 의해 치환된 페닐, 나프틸, 푸릴, 티에닐, 피리딜 또는 3- 내지 8-원의 시클로알킬 라디칼이거나, 저급 알킬, 아미노-저급 알킬, 저급 알킬아미노-저급 알킬, 디-저급 알킬아미노-저급 알킬, 저급 알카노일아미노-저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 저급 알카노일옥시-저급 알킬, 폴리할로-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알킬, 히드록시-저급 알콕시-저급 알킬, 저급 알콕시-저급 알콕시-저급 알킬 또는 폴리 할로-저급 알콕시-저급 알킬이고, R_8은 수소 또는 저급 알킬이고, 알크는 저급 알킬렌이고, X는 옥소-저급 알킬렌임)의 기이고,

R_3, R_4 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로겐, 시아노 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

본 발명은 특히 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나가 기 R_5이고, 다른 하나가

<화학식 Ia>

$-CH(R_6)-$알크$-R_7$

<화학식 Ib>

$-$알크$-CH(R_6)-R_7$

<화학식 Ic>

$-$알크$-N(R_8)-X-R_7$

<화학식 Id>

$-$알크$-N^+(R_8)(R_9)-X-R_7A^-$

<화학식 Ie>

$-$알크$-O-X-R_7$

<화학식 If>

$-$알크$-S-X-R_7$

(R_6은 아미노, C_1-C_4알킬아미노, C_1-C_4알카노일아미노, N-C_1-C_4알킬-N-C_1-C_4알카노일-아미노 또는 디-C_1-C_4알킬아미노이고,

R_7은 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 펜트-4-일, 헵트-4-일과 같은 C_1-C_7알킬, 2-히드록시에틸과 같은 히드록시-C_1-C_4알킬, 트리플루오로메틸과 같은 폴리할로-C_1-C_4알킬, 메톡시메틸 또는 2-메톡시에틸과 같은 C_1-C_4 알콕시-C_1-C_4알킬, 시클로프로필 또는 시클로헥실과 같은 3- 내지 6-원의 시클로알킬, 2-카르복시시클로펜틸 또는 3- 또는 4-카르복시시클로헥실과 같은 3- 내지 6-원의 카르복시시클로알킬, 2-아미노시클로헥실과 같은 3- 내지 6-원의 아미노시클로알킬, 피롤리디노, 2-카르복시피롤리디노와 같은 카르복시피롤리디노, 5-옥소피롤리딘-2-일과 같은 옥소피롤리디닐, 피페리디노, 카르복시피페리디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐과 같은 페닐-C_1-C_4알콕시카르보닐, 카르바모일, 시아노, 메틸카르바노일과 같은 C_1-C_4알킬카르바모일, 에톡시카르보닐메틸카르바모일 또는 2-에톡시카르보닐에틸카르바모일과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐카르바모일, 카르복시메틸카르바모일과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬카르바모일, 카르바모일-C_1-C_4알킬카르바모일, N-카르바모일-C_1-C_4알킬-N-C_1-C_4알킬카르바모일, N-카르복시메틸-N-메틸-카르바모일과 같은 N-카르복시-C_1-C_4알킬-N-C_1-C_4알킬-카르바모일, 카르바모일메틸카르바모일과 같은 카르바모일-C_1-C_4알킬카르바모일, 벤질카르바모일 또는 1-카르복시-3-페닐-프로필카르바모일과 같은 치환되지 않았거나 카르복시로 치환된 페닐-C_1-C_4알킬카르바모일; 페닐카르바모일, 4-트리플루오로메톡시페닐카르바모일, 4-메톡시페닐카르바모일, 2-메톡시페닐카르바모일, 4-에톡시카르보닐페닐카르바모일, 3-에톡시카르보닐페닐카르바모일, 4-페닐옥시페닐카르바모일 또는 4-니트로페닐카르바모일과 같이 치환되지 않았거나 C_1-C_4알콕시, 니트로, 폴리할로-C_1-C_4알콕시, 페닐옥시 또는 C_1-C_4알콕시카르보닐에 의해 치환된 페닐카르바모일; 술포닐, 메탄술포닐과 같은 C_1-C_4알칸술포닐; 벤젠술포닐, 톨루엔술포닐, 2-카르복시벤질술포닐 또는 4-메톡시벤젠술포닐과 같이 치환되지 않았거나 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시 및(또는) 카르복시에 의해 치환된 벤질술포닐; 5-디메틸아미노나프탈렌술포닐과 같이 치환되지 않았거나 디-C_1-C_4알킬-아미노로 치환된 나프탈렌술포닐, 포스포노, 아미노, C_1-C_4알킬아미노, 디메틸아미노와 같은 디-C_1-C_4알킬-아미노, 아세틸아미노와 같은 C_1-C_4알카노일아미노, 벤질아미노와 같은 페닐-C_1-C_4알킬아미노, 벤조일아미노, 나프토일아미노, 우레이도, 아미디노; 페닐, 나프틸, 2-메틸페닐, 3-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3,4,5-트리메톡시페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2-카르복시페닐, 3-카르복시페닐, 4-카르복시페닐 또는 8-카르복시나프틸, 4-술파모일페닐, 4-t-부틸옥시카르보닐아미노페닐, 2-t-부틸옥시카르보닐아미노페닐, 2-아세톡시페닐, 3,4-디히드록시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3,4-디플로로페닐 또는 3,5-비스트리플루오로메틸페닐과 같이 치환되지 않았거나 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4알킬렌디옥시, C_1-C_4알킬리덴디옥시, 카르복시, 술파모일, C_1-C_4알콕시-카르보닐아미노, C_1-C_4알카노일옥시, 히드록시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해

치환된 페닐 또는 나프틸; 2-푸릴과 같은 푸릴, 4-메틸푸르-2-일과 같은 C_1-C_4알킬푸릴, 티에닐, 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-4-일과 같은 이미다졸릴, 2,5-디히드로-3-옥소-1,2-옥사졸릴과 같은 (옥소)옥사졸리닐, 티아졸릴, 4,5-디히드로티아졸릴과 같은 티아졸리닐 (디히드로티아졸릴), 4-카르복시메틸티아졸릴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬티아졸릴, 메톡시카르보닐메틸티아졸릴 또는 에톡시카르보닐메틸티아졸릴과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬티아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 인돌-3-일과 같은 인돌릴, 퀴놀린-4-일과 같은 퀴놀리닐, 벤자제피닐 또는 1-카르복시메틸-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제피노와 같은 카르복시-C_1-C_4알킬-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제피닐이고,

R_8은 수소, 메틸, 에틸 또는 이소프로필과 같은 C_1-C_4알킬, 2-히드록시에틸과 같은 히드록시-C_1-C_4알킬, 2-메톡시에틸과 같은 C_1-C_4알콕시-C $_1$-C_4알킬, 2-(2-히드록시에톡시)에틸과 같은 히드록시-C_1-C_4알콕시-C_1-C_4알킬, 벤질과 같은 페닐-C_1-C_4알킬, 피리딜메틸과 같은 피리딜-C_1-C_4알킬, 아세틸과 같은 C_1-C_4알카노일, 페닐아세틸과 같은 페닐-C_1-C_4알카노일, t-부틸옥시카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐과 같은 페닐-C_1-C_4알콕시카르보닐이거나,

R_7 및 R_8은 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 피롤리디노, 예를 들어 2-카르복시피롤리디노와 같은 카르복시피롤리디노, 예를 들어 3-히드록시피롤리디노와 같은 히드록시피롤리디노, 예를 들어 2-히드록시메틸피롤리디노와 같은 히드록시-C_1-C_4알킬피롤리디노, 예를 들어 2-옥소피롤리디노 또는 2,5-디옥소피롤리디노와 같은 모노- 또는 디-옥소피롤리디노, 예를 들어 2-히드록시메틸-5-옥소-피롤리디노와 같은 C_1-C_4알킬(옥소)피롤리디노, 예를 들어 2-히드록시메틸-5-옥소-피롤리디노와 같은 히드록시-C_1-C_4알킬(옥소)피롤리디노, 예를 들어 5-카르복시-2-옥소-피롤리디노, 2-카르복시-4-히드록시-피롤리디노 또는 2-카르복시-3-히드록시-피롤리디노와 같은 카르복시(옥소)피롤리디노, 예를 들어 2-옥소-3-페닐-이미다졸리디노와 같은 2-옥소이미다졸리디노, 예를 들어 테트라히드로티아졸-1-일과 같은 테트라히드로티아졸릴, 피페리디노, 예를 들어 4-메틸피페리디노, 3-메틸피페리디노 또는 4-부틸피페리디노와 같은 C_1-C_4알킬피페리디노, 예를 들어 2,6-디메틸피페리디노와 같은 디-C_1-C_4알킬피페리디노, 예를 들어 2-카르복시피페리디노, 3-카르복시피페리디노 또는 4-카르복시피페리디노와 같은 카르복시피페리디노, 예를 들어 2-에톡시카르보닐피페리디노 또는 4-에톡시카르보닐피페리디노와 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐피페리디노, 예를 들어 2-페닐카르바모일피페리디노, 3-페닐카르바모일피페리디노 또는 4-페닐카르바모일피페리디노와 같은 페닐카르바모일피페리디노, 예를 들어 4-옥소피페리디노와 같은 옥소피페리디노, 디옥소피페리디노, 예를 들어 2-벤질-4-옥소-피페리디노와 같은 옥소(페닐-C_1-C_4알킬)피페리디노, 예를 들어 2-옥소-3-페닐-피페리디노 또는 2-옥소-5-페닐-피페리디노와 같은 옥소(페닐)-피페리디노, 예를 들어 3-히드록시피페리디노 또는 4-히드록시피페리디노와 같은 히드록시피페리디노, 예를 들어 2-벤질-4-히드록시-피페리디노와 같은 히드록시(페닐-C_1-C_4알킬)피페리디노, 2-카르복시-4-히드록시-피페리디노와 같은 카르복시(히드록시)-피페리디노, 예를 들어 4-아세틸아미노피페리디노와 같은 디-C_1-C_4알킬아미노피페리디노, 예를 들어 4-아세틸아미노피페리디노와 같은 C_1-C_4알카노일아미노피페리디노, 예를 들어 4-아세틸아미노-2-벤질-피페리디노와 같은 C_1-C_4알카노일아미노(페닐-C_1 -C_4알킬)피레리디노, 예를 들어 4-아세틸아미노-2-페닐-피페리디노와 같은 C_1-C_4알카노일아미노(페닐)피페리디노, 예를 들어 4-페닐피페리디노와 같은 페닐피페리디노, 예를 들어 4-메톡시피페리디노와 같은 C_1-C_4알콕시피페리디노, 예를 들어 4-메톡시-4-메틸-피페리디노와 같은 C_1-C_4알콕시(C_1-C_4알킬)피페리디노, 예를 들어 4,4-디메톡시피페리디노와 같은 디-C_1-C_4알콕시-피페리디노, 예를 들어 2-벤질-4,4-디메톡시피페리디노와 같은 디-C_1-C_4알콕시(페닐-C_1-C_4알킬)피페리디노, 예를 들어 4-에틸렌디옥시피페리디노와 같은 C_1-C_4알킬렌디옥시피페리디노, 예를 들어 2-히드록시메틸피페리디노, 4-히드록시메틸피레리디노, 2-(2-히드록시에틸)피페리디노 또는 4-(1-히드록시에틸)피페리디노와 같은 히드록시-C_1-C_4알킬피페리디노, 예를 들어 4-(4-플루오로벤조일)피페리디노와 같이 치환되지 않았거나 할로겐화된 벤조일피페리디노, 4-아세틸피페리디노와 같은 C_1-C_4알카노일피페리디노, 예를 들어 4-(2-옥소이미다졸리디노)피페리디노와 같은 옥소이미다졸리디노피페리디노, 호모피페리디노, 예를 들어 2-옥소호모피페리디노와 같은 옥소호모피페리디노, 예를 들어 1-아자비시클로노닐과 같은 아자비시클로노닐, 피페라지노, 예를 들어 4-메틸피페라지노와 같은 C_1-C_4알킬피페라지노, 예를 들어 3-옥소피페라지노와 같은 옥소피페라지노, 예를 들어 3,5-디옥소피페라지노와 같은 디옥소피페라지노, 예를 들어 4-(4-메톡시페닐)-피페라지노와 같이 치환되지 않았거나 저급 알콕실화된 페닐피페라지노, 모르폴리노, 예를 들어 3,5-디메틸모르폴리노와 같은 디-C_1-C_4알킬모르폴리노, 티오모르폴리노, 페닐, 시클로헥사-1,3-디엔-5-일, 예를 들어 4-히드록시페닐과 같은 히드록시페닐, 3-메톡시페닐과 같은 C_1-C_4알콕시페닐, 3-카르복시페닐과 같은 카르복시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐 또는 4-플루오로페닐과 같은 할로페닐, 트리플루오로메틸페닐, 3,5-비스트리플루오로메틸페닐과 같은 비스트리플루오로메틸페닐, 나프틸 또는 1,2,3,4-테트라히드로나프틸과 같은 테트라히드로나프틸, 5-니트로벤즈이미다졸-1-일 또는 6-니트로벤즈이미다졸-1-일과 같은 니트로벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-1-일과 같은 테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀸-2-일 또는 1-옥소-1,2,3,4-테트라히드로이소퀸-2-일과 같이 치환되지 않았거나 옥소로 치환된 테트라히드로이소퀴놀리닐 또는 2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤자제핀-1-일과 같은 테트라히드로벤자제피닐을 형성하고,

R_9는 저급 알킬이거나,

R_7, R_8 및 R_9는 R_8, R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 할로겐화수소산의 음이온인 A^-이 있는, 치환되지 않았거나 아미노, C_1-C_4알킬아미노 또는 디-C_1-C_4알킬아미노에 의해 치환된 피리디늄 라디칼을 형성하고,

알크는 메틸렌, 에틸렌 또는 에틸리덴과 같은 C_1-C_4알킬렌 또는 C_1-C_4 알킬리덴이고,

X (R_8과 X를 결합시키는 질소 원자, R_7 및 R_8과 함께 하지 않거나 R_8 , R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 하지 않는 경우, 언급된 고리 시스템 중 하나의 일부를 형성함)는 직접 결합, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌과 같은 C_1-C_4알킬렌, 메틸렌, 에틸리덴, 이소프로필리덴, 이소부틸리덴 또는 디메틸프로필리덴과 같은 C_1-C_4알킬리덴, 1,2-펜트-4-에닐렌과 같은 C_1-C_4알케닐렌, 카르보닐, 옥소에틸렌, 1,3-(1-옥소)프로필렌 또는 1,4-(1-옥소)부틸렌과 같은 카르보닐을 포함하는 옥소-C_1-C_4알킬렌, 옥살로와 같은 디옥소-C_1-C_4알킬렌, 1-옥소프로프-2-에틸렌과 같은 옥소-C_1-C_4알케닐렌, 2-히드록시에틸리덴 또는 2-히드록시프로필리덴과 같은 히드록시-C_1-C_4알킬리덴, 1-옥소-2-히드록시-에틸렌과 같은 옥소(히드록시)-C_1-C_4알킬렌, 아미노에틸렌과 같은 아미노-C_1-C_4알킬렌, 5-아미노펜틸리덴과 같은 아미노-C_1-C_4알킬리덴, 1-카르복시에틸렌 또는 1,3-(1-카르복시)프로필렌과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬렌, 3-카르복시프로필리덴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬리덴, 에톡시카르보닐메틸렌과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬리덴, 1,3-(1-t-부틸옥시카르보닐)프로필렌과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬렌, 1,3-(1-옥소-3-아자)프로필렌과 같은 ω-아자-α-옥소-C_1-C_4알킬렌 또는 1,3-(3-아자-1-옥소)프로프-2-에닐렌과 같은 ω-아자-α-옥소-C_1-C_4알케닐렌, 시클로프로필리덴과 같은 3- 내지 7-원의 시클로알킬리덴 또는 2-페닐에틸리덴, 1,2-(1-페닐)에틸렌, 1,2-[1-(4-클로로페닐)]에틸렌 또는 1,3-(3-페닐)프로필렌과 같이 치환되지 않았거나 할로- 및(또는) 트리플루오로메틸-치환된 페닐-C_1-C_4알킬리덴 또는 페닐-C_1-C_4알킬렌임) 중 하나의 기이고,

R_3, R_4 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4알킬, 염소, 불소 또는 브롬과 같이 원자번호가 35 이하인 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

또한 본 발명은 위에서 언급된 각각의 경우에서, 라디칼 R_1이

<화학식 Ia>

-CH(R_6)-알크-R_7

<화학식 Ib>

-알크-CH(R_6)-R_7

<화학식 Ic>

-알크-N(R_8)-X-R_7

<화학식 Id>

-알크-N^+(R_8)(R_9)-X-R_7A^-

<화학식 Ie>

-알크-O-X-R_7

<화학식 If>

-알크-S-X-R_7

(여기서, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, 알크 및 X는 앞서 정의된 것과 같은)의 기이고, R_2가 기 R_5이되,

단, R_1이 식 Ic의 기이고, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 불소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고 R_4가 수소인 화학식 I의 화합물에서 알크가 메틸렌, 에틸리덴 또는 프로필리덴일 경우, 기 -N(R_8)-X-R_7은 질소 원자를 통해 결합되고 임의로 벤조-융합되고(거나) 6개 이하의 탄소 원자를 가지는 알킬에 의해 치환되거나 식 -N-(R_a)-R_b (여기서, R_a 및 R_b는 각각 서로 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 페닐-저급 알킬 또는 피리딜-저급 알킬이거나 그들을 결합시키는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, N'-저급 알킬피페라지노, 모르폴리노 또는 아제피노기를 형성함)의 기에 의해 ω-위치에서 치환된 5-원의 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라-아자헤테로아릴 라디칼 외의 다른 것인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

본 발명은 바람직하게는 R_1이

<화학식 Ia>

$-CH(R_6)-$알크$-R_7$

<화학식 Ib>

$-$알크$-CH(R_6)-R_7$

<화학식 Ic>

$-$알크$-N(R_8)-X-R_7$

<화학식 Id>

$-$알크$-N^+(R_8)(R_9)-X-R_7A^-$

(R_6은 아미노, C_1-C_4알킬아미노, C_1-C_4알카노일아미노, N-C_1-C_4알킬-N-C_1-C_4알카노일-아미노 또는 디-C_1-C_4알킬아미노이고,

R_7은 수소, 에틸과 같은 알킬, 2-히드록시에틸과 같은 히드록시-C_1-C_4알킬, 트리플루오로메틸과 같은 폴리할로-C_1-C_4알킬, 시클로프로필과 같은 3- 내지 6-원의 시클로알킬, 모르폴리노와 같은 3- 내지 6-원의 아족사시클로알킬, 카르복시, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 t-부틸옥시카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐, 벤질옥시카르보닐과 같은 페닐-C_1-C_4알콕시카르보닐, 카르바모일, 페닐카르바모일, 메탄술포닐과 같은 C_1-C_4알칸술포닐, 아미노, 모르폴리노, 벤조일아미노; 페닐, 3-메톡시페닐, 3-카르복시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 3,5-비스트리플루오로메틸페닐과 같이 치환되지 않았거나 카르복시, 술파모일, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4알카노일옥시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐; 푸릴, 티에닐, 티아졸릴, 4,5-디히드로티아졸릴과 같은 티아졸리닐 (디히드로티아졸릴), 4-카르복시메틸티아졸릴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬티아졸릴, 4-메톡시카르보닐메틸티아졸릴 또는 4-에톡시카르보닐메틸티아졸릴과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬티아졸릴 또는 피리딜이고,

R_8은 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4알킬, 2-히드록시에틸과 같은 히드록시-C_1-C_4알킬, 벤질과 같은 페닐-C_1-C_4알킬 또는 피리딜메틸과 같은 피리딜-C_1-C_4알킬이거나,

R_7 및 R_8은 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 피롤리디노, 예를 들어 2-카르복시피롤리디노와 같은 카르복시피롤리디노, 예를 들어 3-히드록시피롤리디노와 같은 히드록시피롤리디노, 예를 들어 테트라히드로티아졸-1-일과 같은 테트라히드로티아졸릴, 피페리디노, 예를 들어 4-메틸피페리디노와 같은 C_1-C_4알킬피페리디노, 예를 들어 2,6-디메틸피페리디노와 같은 디-C_1-C_4알킬피페리디노, 예를 들어 2-카르복시피페리디노, 3-카르복시피페리디노 또는 4-카르복시피페리디노와 같은 카르복시피페리디노, 예를 들어 2-에톡시카르보닐피페리디노 또는 4-에톡시카르보닐피페리디노와 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐피페리디노, 예를 들어 2-페닐카르바모일피페리디노, 3-페닐카르바모일피페리디노 또는 4-페닐카르바모일피페리디노와 같은 페닐카르바모일피페리디노, 예를 들어 4-옥소피페리디노와 같은 옥소피페리디노, 예를 들어 4-디메틸아미노피페리디노와 같은 디-C_1-C_4알킬아미노피페리디노, 예를 들어 2-(2-히드록시에틸)피페리디노와 같은 히드록시-C_1-C_4알킬피페리디노, 호모피페리디노, 예를 들어 1-아자비시클로노닐과 같은 아자비시클로노닐, 피페라지노, 예를 들어 4-메틸피페라지노와 같은 C_1-C_4알킬피페라지노; 예를 들어 4-(4-메톡시페닐)피페라지노와 같이 치환되지 않았거나 저급 알콕시화된 페닐피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 페닐, 시클로헥사-1,3-디엔-5-일, 4-히드록시페닐과 같은 히드록시페닐, 3-메톡시페닐과 같은 C_1-C_4알콕시페닐, 3-카르복시페닐과 같은 카르복시페닐, 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐 또는 4-플루오로페닐과 같은 할로페닐, 트리플루오로메틸페닐, 비스트리플루오로메틸페닐과 같은 비스트리플루오로메틸페닐, 5-니트로벤즈이미다졸-1-일 또는 6-니트로벤즈이미다졸-1-일과 같은 니트로벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀸-1-올린-1-일과 같은 테트라히드로퀴놀리닐, 또는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀸-1-올린-1-일과 같이 치환되지 않았거나 옥소로 치환된 테트라히드로이소퀴놀리닐을 형성하고,

R_9는 저급 알킬이거나,

R_7, R_8 및 R_9는 R_8, R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 할로겐화수소산의 음이온인 A^-이 있는, 치환되지 않았거나 아미노로 치환된 피리디늄 라디칼을 형성하고,

알크는 메틸렌과 같은 C_1-C_4알킬렌 또는 C_1-C_4알킬리덴이고,

X (R_8과 X를 결합시키는 질소 원자, R_7 및 R_8과 함께 하지 않거나 R_8 , R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 하지 않는 경우, 언급된 고리 시스템 중 하나의 일부를 형성함)는 직접 결합, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌과

같은 C_1-C_7알킬렌, 메틸렌, 에틸리덴, 이소프로필리덴 또는 2,2-디메틸프로필리덴과 같은 C_1-C_4알킬리덴, 카르보닐, 옥소에틸렌, 1,3-(1-옥소)프로필렌, 1,4-(1-옥소)부틸렌과 같은 카르보닐을 포함하는 옥소-C_1-C_4알킬렌, 1-옥소프로프-2-에닐렌과 같은 옥소-C_1-C_4알케닐렌, 5-아미노펜틸리덴과 같은 아미노-C_1-C_4알킬리덴, 3-카르복시프로필리덴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬리덴, C_1-C_4알콕시카르보닐-C $_1$-C_4알킬리덴, 1,3-(1-옥소-3-아자)프로필렌과 같은 ω-아자-α-옥소-C_1-C_4알킬렌 또는 1,3-(3-아자-1-옥소)프로프-2-에닐렌과 같은 ω-아자-α-옥소-C_1-C_4알케닐렌, 또는 2-페닐에틸리덴과 같이 치환되지 않았거나 할로- 및(또는) 트리플루오로메틸-치환된 페닐-C_1-C_4알킬리덴임) 중 하나의 기이고,

R_2가 기 R_5이고,

R_3, R_4 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C $_1$-C_4알킬, 염소, 불소 또는 브롬과 같은 원자번호가 35 이하인 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

본 발명은 특히 R_1이

<화학식 Ia>

-CH(R_6)-알크-R_7

<화학식 Ib>

-알크-CH(R_6)-R_7

<화학식 Ic>

-알크-N(R_8)-X-R_7

<화학식 Id>

-알크-N^+(R_8)(R_9)-X-R_7A^-

(R_7은 수소, 에틸과 같은 알킬, 트리플루오로메틸과 같은 폴리할로-C_1-C_4알킬, 시클로프로필과 같은 3- 내지 6-원의 시클로알킬, 모르폴리노와 같은 3- 내지 6-원의 아족사시클로알킬, 카르복시, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐; 페닐 또는 3-카르복시페닐과 같이 치환되지 않았거나 카르복시, 술파모일, C_1-C_4알콕시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐; 2-푸릴과 같은 푸릴, 4,5-디히드로티아졸릴과 같은 티아졸리닐 (디히드로티아졸릴), 4-카르복시메틸티아졸릴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬티아졸릴 또는 4-메톡시카르보닐메틸티아졸릴 또는 4-에톡시카르보닐메틸티아졸릴과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬티아졸릴이고,

R_8은 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4알킬 또는 피리딜메틸과 같은 피리딜-C_1-C_4알킬이거나,

R_7 및 R_8은 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 피롤리디노, 피페리디노, 예를 들어 3-카르복시피페리디노 또는 4-카르복시피페리디노와 같은 카르복시피페리디노, 예를 들어 2-에톡시카르보닐피페리디노 또는 4-에톡시카르보닐피페리디노와 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐피페리디노, 예를 들어 4-옥소피페리디노와 같은 옥소피페리디노, 호모피페리디노, 예를 들어 1-아자비시클로노닐과 같은 아자비시클로노닐, 피페라지노, 예를 들어 4-메틸피페라지노와 같은 C_1-C_4알킬피페라지노, 4-(4-메톡시페닐)피페라지노와 같이 치환되지 않았거나 저급 알콕시화된 페닐피페라지노, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노를 형성하고,

R_9는 저급 알킬이거나,

R_7, R_8 및 R_9는 R_8, R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 할로겐화수소산의 음이온인 A^-이 있는, 치환되지 않았거나 아미노로 치환된 피리디늄 라디칼을 형성하고,

알크는 메틸렌과 같은 C_1-C_4알킬렌 또는 C_1-C_4알킬리덴이고,

X (R_8과 X를 결합시키는 질소 원자, R_7 및 R_8과 함께 하지 않거나 R_8 , R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 하지 않는 경우, 언급된 고리 시스템 중 하나의 일부를 형성함)는 직접 결합, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌과 같은 C_1-C_7알킬렌, 메틸렌, 에틸리덴, 이소프로필리덴 또는 2,2-디메틸프로필리덴과 같은 C_1-C_4알킬리덴, 카르보

닐, 옥소에틸렌 또는 1,3-(1-옥소)-프로필렌과 같이 카르보닐을 포함하는 옥소-C_1-C_4알킬렌, 5-아미노펜틸리덴과 같은 아미노-C_1-C_4 알킬리덴, 3-카르복시프로필리덴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬리덴 또는 2-페닐에틸리덴과 같이 치환되지 않았거나 할로- 및(또는) 트리플루오로메틸-치환된 페닐-C_1-C_4알킬리덴임) 중 하나의 기이고, R_2가 기 R_5 (R_5는 수소)이고,

R_3 및 R_4가 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4 알킬, 염소, 불소 또는 브롬과 같이 원자 번호가 35 이하인 할로겐, 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

본 발명은 특히 R_1이

<화학식 Ib>

-알크-CH(R_6)-R_7

<화학식 Ic>

-알크-N(R_8)-X-R_7

<화학식 Ie>

-알크-O-X_2-R_7

<화학식 If>

-알크-S-X_2-R_7

(R_6은 아미노이고,

R_7은 카르복시, 벤질옥시카르보닐과 같이 페닐-C_1-C_4알콕시카르보닐; 치환되지 않았거나 메틸과 같은 C_1-C_4알킬, 메톡시와 같은 C_1-C_4알콕시, 히드록시, 불소, 염소, 브롬과 같이 원자 번호가 35 이하인 할로겐, 니트로, 카르복시, 메톡시- 또는 에톡시-카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐, 페닐, 페닐옥시 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐카르바모일; 또는 테트라졸릴이고,

R_8은 수소이거나, R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 피페리디닐렌 라디칼을 형성하고,

알크는 메틸렌이고,

X는 메틸렌과 같은 C_1-C_4알킬리덴이거나, 식 Ic에서 카르보닐, 5-아미노펜틸리덴과 같은 아미노-C_1-C_4알킬리덴, 4-카르복시부틸리덴과 같은 카르복시-C_1 -C_4알킬리덴, 또는 1,3-(3-아자-1-옥소)프로필렌과 같이 N(R_8) 기와 함께 α-탄소 원자를 통해 결합된 ω-아자-α-옥소-C_3-C_5알킬렌이거나, R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 R_8과 함께 피페리디닐렌 라디칼을 형성함) 중 하나의 기이고,

R_2가 수소이고,

R_3 및 R_4가 각각 서로 독립적으로 브롬과 같이 원자 번호가 35 이하인 할로겐, 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

본 발명은 바람직하게는 R_1이

<화학식 Ia>

-CH(R_6)-알크-R_7

<화학식 Ib>

-알크-CH(R_6)-R_7

<화학식 Ic>

-알크-$N(R_8)$-X-R_7

<화학식 Id>

-알크-$N^+(R_8)(R_9)$-X-R_7A^-

(R_7은 수소, 에틸과 같은 알킬, 트리플루오로메틸과 같은 폴리할로-C_1-C_4알킬, 시클로프로필과 같은 3- 내지 6-원의 시클로알킬, 모르폴리노와 같은 3- 내지 6-원의 아족사시클로알킬, 카르복시, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐; 페닐 또는 3-카르복시페닐과 같이 치환되지 않았거나 카르복시, 술파모일, C_1-C_4알콕시, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐; 2-푸릴과 같은 푸릴, 4,5-디히드로티아졸릴과 같은 티아졸리닐 (디히드로티아졸릴), 4-카르복시메틸티아졸릴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬티아졸릴 또는 4-메톡시카르보닐메틸티아졸릴 또는 4-에톡시카르보닐메틸티아졸릴과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬티아졸릴이고,

R_8은 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4알킬 또는 피리딜메틸과 같은 피리딜-C_1-C_4알킬이거나,

R_7 및 R_8은 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 예를 들어 3-카르복시피페리디노 또는 4-카르복시피페리디노와 같은 카르복시피페리디노, 예를 들어 2-에톡시카르보닐피페리디노 또는 4-에톡시카르보닐피페리디노와 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐피페리디노, 4-옥소피페리디노와 같은 옥소피페리디노, 호모피페리디노, 예를 들어 1-아자비시클로노닐과 같은 아자비시클로노닐, 피페라지노, 예를 들어 4-메틸피페라지노와 같은 C_1-C_4알킬피페라지노, 예를 들어 4-(4-메톡시페닐)피페라지노와 같이 치환되지 않았거나 저급 알콕시화된 페닐피페라지노, 모르폴리노 또는 티오모르폴리노를 형성하고,

알크는 메틸렌과 같은 C_1-C_4알킬렌 또는 C_1-C_4알킬리덴이고,

X (R_8과 X를 결합시키는 질소 원자, R_7 및 R_8과 함께 하지 않는 경우, 언급된 고리 시스템 중 하나의 일부를 형성함)는 직접 결합, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌과 같은 C_1-C_7알킬렌, 메틸렌, 에틸리덴, 이소프로필리덴 또는 2,2-디메틸프로필리덴과 같은 C_1-C_4알킬리덴, 카르보닐, 옥소에틸렌 또는 1,3-(1-옥소)프로필렌과 같이 카르보닐을 포함하는 옥소-C_1-C_4알킬렌, 1-옥소프로프-2-에닐렌과 같은 옥소-C_1-C_4알케닐렌, 5-아미노펜틸리덴과 같은 아미노-C_1-C_4알킬리덴, 3-카르복시프로필리덴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬리덴, C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬리덴, 1,3-(1-옥소-3-아자)프로필렌과 같은 ω-아자-α-옥소-C_1-C_4-알킬렌 또는 1,3-(3-아자-1-옥소)프로페닐-2-일렌과 같은 ω-아자-α-옥소-C_1-C_4알케닐렌, 또는 2-페닐에틸리덴과 같이 치환되지 않았거나 할로- 및(또는) 트리플루오로메틸-치환된 페닐-C_1-C_4알킬리덴임) 중 하나의 기이고,

R_2가 기 R_5 (R_5는 수소)이며,

R_3 및 R_4가 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4 알킬, 염소, 불소 또는 브롬과 같이 원자 번호가 35 이하인 할로겐, 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

다른 한편으로, 본 발명은 바람직하게는 R_1이

<화학식 Ic>

-알크-$N(R_8)$-X-R_7

(R_6은 아미노이고, R_7은 카르복시이고, R_8은 수소이거나, R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 피페리디닐렌 라디칼을 형성하고, 알크는 메틸렌이고 X는 메틸렌과 같은 C_1-C_4알킬리덴, 카르보닐이거나, 1,3-(3-아자-1-옥소)프로필렌과 같이 $N(R_8)$기와 함께 α-탄소 원자를 통해 결합된 ω-아자-α-옥소-C_3-C_5알킬렌을 형성하거나, R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 R_8와 함께 피페리디닐렌 라디칼을 형성함) 중 하나의 기이고,

R_2가 수소이고,

R_3 및 R_4가 각각 서로 독립적으로 브롬과 같이 원자 번호가 35 이하인 할로겐, 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

한편으로, 본 발명은 바람직하게는 R_1이

<화학식 Ic>

-알크-N(R_8)-X-R_7

(R_7은 치환되지 않았거나 메틸과 같은 C_1-C_4알킬, 메톡시와 같은 C_1 -C_4알콕시, 카르복시, 메톡시카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐, 카르바모일, 시아노, 니트로, 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐, 푸릴, 티에닐, 또는 피리딜이거나, 시클로프로필과 같은 3- 내지 8-원의 시클로알킬, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 t-부틸과 같은 C_1-C_7알킬, 아미노메틸과 같은 아미노-C_1-C_4알킬, 또는 트리플루오로메틸과 같은 폴리할로-C_1-C_4-알킬이고, R_8은 수소이고, 알크는 메틸렌이고 X는 카르보닐임)의 기이고,

R_2, R_3, R_4 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4알킬, 염소, 불소 또는 브롬과 같이 원자 번호가 35 이하인 할로겐, 시아노 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

더욱 특별히 본 발명은 R_2가 기 R_5 (R_5는 수소)이고, R_1이

<화학식 Ic>

-알크-N(R_8)-X-R_7

<화학식 Id>

-알크-N^+(R_8)(R_9)-X-R_7A^-

(R_7은 시클로프로필과 같은 3- 내지 6-원의 시클로알킬, 모르폴리노와 같은 3- 내지 6-원의 아족사시클로알킬, 카르복시, 메톡시카르보닐 또는 에톡시카르보닐과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐, 4,5-디히드로티아졸릴과 같은 티아졸리닐 (디히드로티아졸릴), 또는 4-메톡시카르보닐메틸티아졸릴 또는 4-에톡시카르보닐메틸티아졸릴과 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐-C_1-C_4알킬티아졸릴이고,

R_8은 수소, 또는 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4알킬이거나,

R_7 및 R_8은 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 예를 들어 4-카르복시피페리디노와 같은 카르복시피페리디노, 예를 들어 4-에톡시카르보닐피페리디노와 같은 C_1-C_4알콕시카르보닐피페리디노, 예를 들어 4-옥소피페리디노와 같은 옥소피페리디노, 또는 호모피페리디노를 형성하고,

알크는 메틸렌이고,

X (R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자, R_7 및 R_8과 함께 하지 않는 경우, 언급된 고리 시스템 중 하나의 일부를 형성함)는 직접 결합, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 또는 부틸렌과 같은 C_1-C_7알킬렌, 5-아미노펜틸리덴과 같은 아미노-C_1-C_4알킬리덴, 또는 3-카르복시프로필리덴과 같은 카르복시-C_1-C_4알킬리덴임) 중 하나의 기이고,

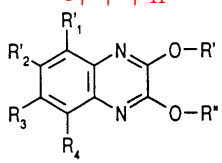
R_3 및 R_4가 각각 서로 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸과 같은 C_1-C_4 알킬, 염소, 불소 또는 브롬과 같이 원자 번호가 35 이하인 할로겐, 또는 니트로인 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

특히 본 발명은 실시예에서 언급된 화학식 I의 화합물 및 그의 염, 특히 제약적으로 허용되는 그의 염에 관한 것이다.

본 발명에 따라 제조된 화학식 I의 화합물의 제조 방법은

a) 하기

화학식 II



(여기서, 라디칼 R' 및 R"는 동일하거나 상이한 히드록시-보호기이고, 라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나는 기 R_5이고 다른 하나는

화학식 IIa

$-CH(R'_6)-$알크$-R_7$

화학식 IIb

$-$알크$-CH(R'_6)-R'_7$

화학식 IIc

$-$알크$-N(R'_8)-X-R'_7$

화학식 IId

$-$알크$-N^+(R'_8)(R_9)-X-R'_7A^-$

화학식 IIe

$-$알크$-O-X-R'_7$

화학식 IIf

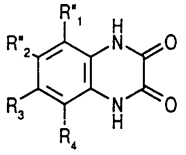
$-$알크$-S-X-R'_7$

(R'_6은 기 R_6이거나 보호된 아미노이고, R'_7은 기 R_7, 보호된 카르복시 또는 보호된 카르바모일이고,

R'_8은 기 R_8이거나 아미노-보호기임)의 화합물에서, 히드록시 보호기 R' 및(또는) R" 및 존재할 수 있는 아미노-보호기 R'_8을 제거하고, 존재할 경우, 카르복시 또는 카르바모일을 보호된 카르복시 R'_7 또는 보호된 카르바모일 R'_7으로부터 유리시키고(거나),

b) 하기

화학식 III



화학식 IV

$Y_2-X-R'_7$

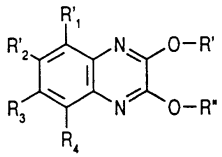
(여기서, 라디칼 $R"_1$ 및 $R"_2$ 중 하나는 기 R_5이고 다른 것은

화학식 IIIa

$-$알크$-Y_1$이고, Y_1 및 Y_2 중 하나는 히드록시, 메르캅토 또는 $H-N(R'_8)$ 기이고 다른 것은 제거되어 결합을 형성할 수 있는 기이고, R'_7은 기 R_7, 보호된 카르복시 또는 보호된 카르바모일이고, R'_8은 기 R_8 또는 아미노-보호기임)의 화합물들을 는 서로 축합시키고, 존재할 수 있는 아미노-보호기 R'_8을 제거하고, 존재할 경우, 카르복시 또는 카르바모일을 보호된 카르복시 R'_7 또는 보호된 카르바모일 R'_7로부터 유리시켜서, 라디칼 R_1 및 R_2가 화학식 Ic, Ie 또는 If의 기인 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 제조하거나,

c) 하기

<화학식 II>



(라디칼 R''_1 및 R''_2 중 하나는 기 R_5이고 다른 것은

화학식 IIa'

-알크-$C(R'_7)(R'_6)-R'_7$ (IIa')의 기이고, R' 및 R"는 동일하거나 상이한 히드록시-보호기이고, R'_6은 보호된 아미노이고 기 R'_7은 동일하거나 상이한 보호된 카르복시기임)의 화합물을 산처리시켜서, 라디칼 R_1 및 R_2 중 어느 하나가 R_5이고, 다른 하나가

<화학식 Ib>

-알크-$CH(R_6)-R_7$

의 기이고, R_6이 아미노이고, R_7이 카르복시인 화학식 I의 화합물을 제조하고,

필요할 경우, 생성 화합물을 상이한 화학식 I의 화합물로 전환시키고, 이와 같이 하여 얻을 수 있는 이성질체의 혼합물을 각 성분별로 분리시키고 바람직한 이성질체를 단리하고(거나) 이와 같이 하여 얻을 수 있는 유리 화합물을 염으로 전환시키거나 이와 같이 하여 얻을 수 있는 염을 대응 유리 화합물로 전환시키는 것이다.

예를 들어 적합한 히드록시 보호기 R' 및 R"는 일시적으로 락탐기를 보호하기 위한 통상적인 히드록시-보호기, 특히 저급 알킬, 바람직하게는 메틸과 같은 에테르 형성기 및 또한 트리메틸실릴과 같은 트리-저급 알킬실릴이다.

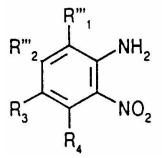
예를 들어 아미노-보호기 R'_8은 치환되지 않았거나 치환된 벤조일 또는 페닐옥시카르보닐과 같이 치환되지 않았거나 치환된 페닐카르보닐과 같은 방향족 카르복실산 또는 탄산의 방향족 세미에스테르로부터 유도된, 기 R_8 외의 다른 아실기이다.

예를 들어 보호된 카르복시시는 에스테르화된 카르복시 R_7 외의 에스테르 형태로 보호되고, 예를 들면 트리메틸실릴 에스테르와 같이 치환되지 않았거나 치환된 페닐 에스테르 형태 또는 트리-저급 알킬실릴 에스테르의 형태로 보호된다. 예를 들어 보호된 카르바모일기는 프탈리미드 형태이다.

공정 변법 a)에 따른 언급된 보호기 R' 및(또는) R"의 제거 또는 기 R'_7 및(또는) R'_8로부터 보호된 기의 탈보호는 예를 들어 아세트산 중의 약 20% 내지 약 40%의 브롬화수소산으로 산처리하는 것과 같은 통상적인 방법, 또는 약 1 N 내지 약 4 N의 염산 및 아세트산 또는 테트라히드로푸란/에탄올의 혼합물로 처리하는 것과 같은 중간 정도의 산성 가수분해에 의해 수행된다.

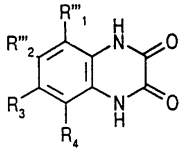
예를 들어 알크가 1,1-저급 알킬리덴인 화학식 II의 출발 물질은 다음과 같이 제조한다. 즉, 하기 화학식 V에 대응하는 화합물에서 니트로기를 팔라듐 또는 라니 니켈의 존재하에서 촉매 접촉 수소화하는 것과 같은 통상적인 방법으로 아미노로 환원시키고, 생성되는 페닐렌-1,2-디아민을 예를 들어 염산이 존재하는 것과 같은 산성 조건하에서 옥살산과 축합시켜 하기 화학식 VI의 퀴녹살린디온을 형성하고, 이를 예를 들어 옥시염화인과 같은 할로겐 Hal을 도입시키는 할로겐화제와 반응시켜 화학식 VII의 2,3-디할로퀴녹살린으로 전환시키고, 여기서 화합물 중의 기 Hal을 통상적인 방법, 예를 들어 나트륨 메탄올레이트와 같은 알칼리 금속-저급 알칸올레이트와 반응시키는 것과 같은 통상적인 방법으로 저급 알콕시, 특히 메톡시와 같은 보호된 히드록시-OR' 또는 -OR"로 치환시키고, 이로써 생성되는 화학식 VIII의 화합물을 아조-이소부티로니트릴의 존재하에서 N-브로모숙신이미드와 같은 할로겐 Y_1을 도입시키는 할로겐화제를 사용하여 측쇄에서 할로겐화시켜 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 -알크-Y_1 (여기서, Y_1은 할로겐, 특히 브롬임)의 기이고 다른 하나는 기 R_5이며, R' 및 R"는 히드록시-보호기인 화학식 VIII에 대응하는 화합물을 생성한다.

화학식 V

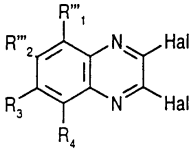


(상기 식에서, 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나는 특히 메틸과 같은 저급 알킬임)

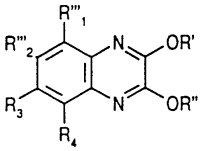
화학식 VI



화학식 VII



화학식 VIII



이 화합물은 하기 화학식의 화합물들과 더 반응할 수 있다.

화학식 VIIIa

$CH_2(R'_6)-R'_7$

화학식 VIIIb

$H-N(R'_8)-X-R'_7$

화학식 VIIIc

$HO-X-R'_7$

화학식 VIIId

$HS-X-R'_7$

(상기 식에서, R'_6은 벤질리덴 또는 특히 벤즈히드릴과 같은 이가 아르지방족 라디칼에 의해 보호된 아미노기이고, R'_7은 기 R_7, 보호된 카르복시 또는 보호된 카르바모일이고 R'_8은 기 R_8 또는 아미노-보호기이다)

상기 제조 방법은 라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은

화학식 II'b

-알크-CH(R_6)-R'$_7$

<화학식 IIc>

-알크-N(R'$_8$)-X-R'$_7$

<화학식 IIf>

-알크-S-X-R'$_7$

(상기 식에서, R_6은 아미노이고,

R'$_7$은 수소 외의 R_7 (특히 화학식 IIf에서, R'$_7$은 R_7임)이고,

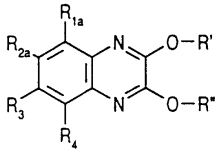
X는 α-위치에서 옥소기가 없으며, 예를 들어 저급 알킬렌 또는 저급 알킬리덴이고,

R'$_8$은 수소 또는 지방족 또는 아르지방족 라디칼이거나,

R'$_7$ 및 R'$_8$은 R'$_8$ 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 질소 원자를 통해 결합되고 치환되지 않았거나 치환된 모노- 또는 디-아자시클로알킬, 아족사시클로알킬, 아자티아시클로알킬 또는 임의로 산화된 티아시클로알킬 라디칼을 형성함)인 화학식 II의 화합물의 제조에 특히 적합하다.

라디칼 R'$_1$ 및 R'$_2$ 중 하나가 식 -알크-N(R'$_8$)-X-R'$_7$ (IIc; R'$_8$은 수소)의 기이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 II의 화합물의 제조에 있어서, 또한 알칼리 금속 보로히드리드와 같은 이-경금속 수소화물의 존재하에서와 같은 환원 조건에서 화학식 IX의 화합물을 식 H-N(R'$_8$)-X-R'$_7$의 아민과 반응시키는 것이 가능하다.

화학식 IX



(상기 식에서, 라디칼 R' 및 R"는 동일하거나 상이한 히드록시-보호기이고, 라디칼 R_{1a} 및 R_{2a} 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은 아세틸 또는 특히 포르밀과 같은 저급 알카노일임)

라디칼 R_{1a} 및 R_{2a} 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은

<화학식 IIa>

-CH(R'$_6$)-알크-R_7

(R_7은 카르복시이고 알크는 메틸렌이 바람직함)의 기인 화학식 II의 화합물은 예를 들어 삼불화붕소 에테레이트의 존재하에서, 라디칼 R_{1a} 및 R_{2a} 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은 포르밀인 식 IX의 알데히드를 저급 알킬카르바메이트 및 식 H-CH=CH-알크-Si (저급 알킬)$_3$의 ω-트리-저급 알킬실릴-저급 알켄을 반응시키고, 포르밀 기를 식 -CH(R'$_6$)-알크-CH=CH$_2$ (II'a)의 기로 전환시키고 이에 따라 생성될 수 있는 중간 생성물에서 말단 에테닐 기를 예를 들어 요오드화나트륨/산화루테늄에 의한 것과 같이 통상적으로 산화시킴으로써 생성될 수 있다.

라디칼 R_{1a} 및 R_{2a} 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은 포르밀인 식 IX의 알데히드는 라디칼 R"'$_1$ 및 R"'$_2$ 중 하나가 브롬과 같은 할로겐이고 다른 것은 R_5인 할로겐 화합물 VIII로부터 출발하여 바람직하게는 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 및 염화리튬의 존재하에서 비닐-트리부틸-스탄난과 같은 비닐 트리-저급 알킬스탄난과 반응시켜서 라디칼 R"'$_1$ 및 R"'$_2$ 중 하나는 비닐이고 다른 것은 기 R_5인 대응하는 화학식 VIII의 화합물을 형성하고, -80℃ 내지 -40℃에서 예를 들어오존/산소로 그를 산화시키고 이어서 트리페닐포스핀과 반응시킴으로써 생성될 수 있다.

R_{1a}이 포르밀이고, R_3이 수소 또는 니트로이고 R_{2a} 및 R_4가 수소인 화학식 IX의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 방법은 40℃ 내지 100℃ 및 알칼리 금속 저급 알칸올레이트의 존재하에서, 예를 들어 끓는 메탄올/나트륨 메탄올레이트에서 저급 알칸올 중의 2-니트로프로판으로, 라디칼 R'''_1가 식 -알크-Y_1(Y_1은 할로겐)의 기이고 R'''_2, R_3 및 R_4가 수소인 화학식 VIII의 화합물을 처리하고, 필요할 경우 생성물을 니트레이트화, 바람직하게는 질산, 황산 및 트리플루오로아세트산 중의 트리플루오로아세트산 무수물로 처리하는 것을 포함한다.

라디칼 R_{1a} 및 R_{2a} 중 하나가 기 R_5이고, 다른 것은 예를 들어 아세틸과 같은 저급 알카노일인 화학식 IX의 케톤은 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 브롬과 같은 할로겐이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 할로겐 화합물로부터 출발하여 바람직하게는 디메틸포름아미드 중의 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 및 염화리튬과 같은 팔라듐 촉매의 존재하에서, 1-저급 알콕시-저급 알케닐-트리-저급 알킬-스탄난과 가열하고, 생성되는 라디칼 R_{1a} 및 R_{2a} 중 하나가 저급 알카노일이고 다른 것은 기 R_5인 대응하는 화학식 IX의 화합물을 산성 처리하여 얻을 수 있다.

라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 -알크-Y_1 (Y_1은 할로겐)의 기이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 할로겐 화합물은 또한 라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은

<화학식 IIc>

-알크-N(R'_8)-X-R'_7

(여기서, R'_7은 라디칼 R_7이고 R'_8은 수소임)인 화학식 II의 화합물의 유리한 제조 공정에서 출발 물질로서 사용될 수 있다. 이 공정에 따라, 식 VIII의 할로겐 화합물은 예를 들어 나트륨 메탄올레이트와 같은 알칼리 금속 알칸올레이트로 처리하는 것과 같은 통상적인 방법으로 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나는 포르밀인 화학식 VIII에 대응하는 화합물로 전환시키고 이 화합물은 예를 들어 수소화붕소나트륨의 존재하에서와 같은 환원 조건하에서 식 H-N(R'_8)-X-R'_7 (VIIIb)의 화합물과 더 반응시킨다.

라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 -알크-Y_1 (Y_1은 할로겐)의 기이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 화합물 중의 라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은 식 -알크-N(R'_8)-X-R'_7 (여기서, R'_7은 수소 외의 라디칼 R_7 이고, X는 α-위치에서 옥소기를 가지고 예를 들어 옥소-저급 알킬렌 또는 카르보닐이며 R'_8은 수소임) (IIc)인 화학식 II의 화합물의 제조에서, 할로겐 Y_1은 예를 들어 바람직하게는 디메틸포름아미드 중의 나트륨 아지드와 같은 알칼리 금속 아지드, 또는 암모늄 아지드와 반응시키는 것과 같은 통상적인 방법으로 아지도로 전환시키고, 아지도 기는 예를 들어 수중에서 트리페닐포스핀으로 처리하는 것과 같은 통상적인 방법으로 아미노로 환원시키고, 생성되는 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 -알크-Y_1 (Y_1은 아미노)의 기이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 화합물을 화학식 HO-X-R_7 (VIIIe)의 산, 또는 그의 반응성 유도체, 예를 들어 화학식 Hal-X-R_7 ($VIIIe_1$)과 같은 산할라이드, 예를 들어 화학식 R_7-X-O-X-R_7 ($VIIIe_2$)과 같은 무수물, 메탄술폰산 무수물과 같은 술폰산 무수물, 예를 들어 식 ONC-R_7 ($VIIIe_3$)과 같은 방향족 또는 아르지방족 이소시아네이트 또는 예를 들어 숙신산 무수물과 같은 지방족 디카르복실산 무수물과 반응시킨다.

라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 -알크-Y_1 (Y_1은 아미노)의 기이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 아민 화합물로부터 출발하는 것도 또한 라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것이 식 -알크-N(R'_8)-X-R'_7 (여기서, R'_7은 디-저급 알킬포스포노와 같이 에스테르화된 포스포노 R_7이고, X는 메틸렌이고 R_8은 수소임) (IIc)인 화학식 II의 화합물을 에탄올 중에서 포르말린 용액으로 처리되는 것과 같이 포름알데히드로 일차 처리하고, 생성되는 삼량체 중간 생성물을 트리-저급 알킬클로로실란과 같은 할로실란의 존재하에서 디-저급 알킬포스피트와 같은 인산의 디에스테르와 반응시켜 제조할 수 있다.

라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은 식 -알크-O-X-R'_7 (IIe)의 기인 화학식 II의 화합물을 제조함에 있어서, 위의 방법에 별법의 제조 방법에서, 또한 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 -알크-Y_1 (Y_1 은 할로겐)의 기이고, 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 화합물을 출발 물질로서 사용하여, 기-알크-Y_1를 대응하는 기 -알크-OH로 가수분해시키고 반응 생성물을 화학식 Hal-X-R'_7 (여기서, Hal은 할로겐이고 R'_7은 R_7, 보호된 카르복시 또는 보호된 카르바모일임) (VIIIg)의 화합물과 반응시킨다.

라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나, 특히 R'_1이 식 -알크-N(R_8)-X-R'_7 (여기서, 알크는 저급 알킬리덴이고, R_8은 수소이고 X 및 R'_7는 정의된 것과 같음) (IIc)의 기이고 다른 것이 라디칼 R_5인 화학식 II의 화합물은 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 브롬과 같은 할로겐이고, 다른 것이 기 R_5인 화학식 VIII의 대응하는 화합물을 바람직하게는 디메틸포름아미드 중의 팔라듐 촉매의 존재하에서, 가열하면서 바람직하게는 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 및 염화리튬과 같은 팔라듐 촉매의 존재하에서 1-저급 알콕시-저급 알케닐-트리-저급 알킬스탄난과 반응시키고, 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 저급 알카노일이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 대응하는 화합물을 산 처리하여 생성된 화합물을 화학식 H_2N-X-R'_7의 화합물과 축합시키고 생성되는 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 -알크'=N-X-R'_7 (알크'는 저급 알케닐리덴임)의 기이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 화합물에서, 엑스트라시클릭 이중 결합을 예를 들어 수소화붕소나트륨에 의한 것과 같은 통상적인 방법에 의해 단일 결합으로 환원시킴으로써 제조될 수 있다. 그 공정 변형은 라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나, 특히 R'_1이 식 -알크-N(R'_8)-X-R'_7 (알크는 에틸리덴, X는 저급 알킬

렌 또는 저급 알킬리덴이거나 직접 결합이고 R'_8은 수소임)의 기이고 다른 것은 라디칼 R_5인 화학식 II의 화합물의 제조에 특히 적합한데, 언급된 화학식 VIII의 화합물을 1-에톡시비닐-트리부틸-스탄난과 반응시켜 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 아세틸이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 대응하는 화합물을 형성한다.

유사한 방법에서, 위에서 정의된 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 브롬과 같은 할로겐이고 다른 것은 기 R_5인 할로겐 화합물 VIII을 바람직하게는 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 및 염화리튬의 존재하에서, 비닐-트리부틸-스탄난과 같은 비닐-트리-저급 알킬스탄난과 반응시킴으로써 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 비닐이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 대응하는 화합물을 생성할 수 있고, 이 화합물을 통상적인 붕소수소화에 이은 산화로 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 2-히드록시에틸이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 대응하는 화합물로 전환시키고, 필요할 경우 2-히드록시에틸기를 메탄술포닐 클로라이드에 의해 일차로, 이어서 알칼리 금속 아지드 및 끝으로 트리페닐포스핀과 반응시켜 2-아미노에틸로 전환시키며, 필요할 경우 아미노기를 식 $-N(R'_8)-X-R'_7$에 의한 환원성 아미노화에 의해 치환시킴으로써 라디칼 R'_1 및 R'_2 중 하나, 특히 R'_1이 식 $-$알크$-N(R'_8)-X-R'_7$ (IIc) 또는 $-$알크$-O-X-R'_7$ (Ie) (알크는 에틸렌이고, R'_8은 수소이고 R'_7 및 X는 위에서 정의된 것과 같은 화학식 II의 화합물이 생성된다.

달리 지적되지 않는 한, 화학식 VIII의 화합물의 위 반응은 통상적인 방법, 바람직하게는 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 불활성 유기 용매내에서, 또는 벤젠/물 또는 톨루엔/물과 같은 2상 시스템에서, 필요할 경우 트리에틸아민과 같은 4차 지방족 아민, 또는 피리딘과 같은 4차 방향족 질소 염기, 테트라메틸암모늄 황산수소염와 같은 4차 지방족 또는 아르지방족 암모늄염, 알칼리금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 아미드와 같은 금속 염기, 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨 또는 나트륨 아미드와 같은 염기성 축합제의 존재하에서, 및 또한 임의로 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드 염산염/1-히드록시벤조트리아졸과 같은 부형제의 존재하에서, 필요할 경우 예를 들어 약 25℃ 내지 120℃, 바람직하게는 50℃ 내지 120℃의 온도 범위로 가열하면서 수행된다.

공정 변법 b)에 따라 결합을 형성하기 위해 제거될 수 있는 기는 예를 들어 무기산 또는 술폰산에 의해 에스테르화된 히드록시기와 같이 반응성 에스테르화 히드록시기이고, 특히 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐 원자, 또는 지방족 또는 예를 들어 메탄술포닐옥시와 같은 저급 알칸술포닐옥시인 치환되지 않았거나 치환된 방향족 술폰산, 또는 벤젠술포닐옥시, 브로모벤젠술포닐옥시 또는 톨루엔술포닐옥시와 같은 치환되지 않았거나 치환된 벤젠술포닐옥시에 의해 에스테르화된 히드록시기, 또한 Y_1이 $H-N(R_8)-$기 또는 히드록시인 화학식 III의 화합물과 X가 Y_2를 기준으로 상대적인 α-위치에서 옥소기를 가지는 화학식 IV의 α-카르보닐 화합물의 반응에서 히드록시, 저급 알콕시, 벤질옥시, 임의로 니트레이트된 페닐옥시, 또는 카르복실산 무수물 또는 술폰산 무수물로부터 유도된 기 Y_2와 같은 식 $-O-X-R'_7$의 기와 같이 유리되거나 에테르화된 히드록시기이다. 그러한 기를 함유하는 화학식 IV의 화합물은 예를 들어 화학식 HOOC-X-R_7 (IVa) (여기서, X는 저급 알킬렌, 저급 알케닐렌, 저급 알킬리덴, 카르보닐, 아미노-저급 알킬리덴, 카르바모일-저급 알킬리덴 또는 저급 알콕시카르보닐-저급 알킬리덴임)의 카르복실산, 화학식 Hal-C(=O)-X-R'_7 (IVb) (여기서, X는 저급 알킬렌, 저급 알킬리덴, 카르보닐 또는 결합)의 카르복실산 할라이드, 화학식 R'_7-X-C(=O)-O-C(=O)-X-R_7 (IVc) (여기서, X는 저급 알킬렌, 저급 알킬리덴 또는 결합임)의 카르복실산 무수물, 화학식 Hal-S(O_2)-X-R_7 (IVd)의 술포닐 할라이드, 화학식 R_7-S(O_2)-O-S(O_2)-R_7 (IVe)의 술폰산 무수물, 및 또한 숙신산 무수물과 같은 디카르복실산 무수물이다.

공정 변법 b)에 따른 화학식 III 및 IV의 화합물의 반응은 통상적인 방법, 바람직하게는 테트라히드로푸란, 디옥산 또는 디메틸포름아미드와 같은 불활성 유기 용매내에서, 또는 벤젠/물 또는 톨루엔/물과 같은 2상 시스템에서, 필요할 경우 트리에틸아민과 같은 4차 지방족 아민, 또는 피리딘과 같은 4차 방향족 질소 염기, 테트라메틸암모늄 황산수소와 같은 4차 지방족 또는 아르지방족 암모늄염, 알칼리금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염 또는 알칼리 금속 아미드와 같은 금속 염기, 예를 들어 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨 또는 나트륨 아미드와 같은 염기성 축합제의 존재하에서, 및 또한 임의로 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드 염산염/1-히드록시벤조트리아졸과 같은 부형제의 존재하에서, 필요할 경우 예를 들어 약 25℃ 내지 120℃, 바람직하게는 50℃ 내지 120℃의 온도 범위로 가열하면서 수행된다.

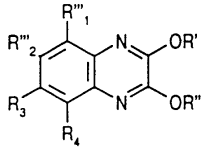
본 발명의 바람직한 양태에서, 예를 들어 Y_1이 히드록시인 화학식 III의 화합물은 테트라에틸암모늄 황산수소염과 같은 4차 지방족 암모늄염의 존재하에서, 벤젠/물과 같은 2상 시스템에서, Y_2가 브롬과 같은 할로겐인 화학식 IV의 화합물과 반응한다.

본 발명의 추가 바람직한 양태에서, 예를 들어 Y_1이 아미노인 화학식 III의 화합물은 트리에틸아민, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드 및 1-히드록시벤조트리아졸과 같은 4차 지방족 아민의 존재하에서 화학식 HOOC-X-R_7 (IVa) (여기서, 기 $-C(O)-X$는 α-옥소-저급 알킬렌, ω-아자-α-옥소-저급 알킬렌 또는 ω-아자-α-옥소-저급 알케닐렌임)의 화합물 또는 화학식 R'_7-X-C(=O)-O-C(=O)-X-R_7 (IVc) (여기서, X는 저급 알킬렌, 저급 알킬리덴 또는 결합임)의 카르복실산 무수물과 반응한다.

화학식 III의 출발 물질은 예를 들어 측쇄에서 아조-이소부티로니트릴의 존재하에서 N-브로모숙신이미드와 같이 할로겐 Y_1을 유도하는 할로겐화제에 의해 화학식 III의 화합물을 할로겐화함으로써 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 $-$알크$-Y_1$ (여기서, Y_1은 할로겐, 특히 브롬임)의 기이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 대응하는 화합물을 형성하고, 히드록시 보호기 R' 및 R"를 제거하거나, 필요할 경우 생성되는 라디칼 R'''_1 및 R'''_2 중 하나가 식 $-$알크$-Y_1$ (여기서, Y_1은 할로겐임)의 기이고 다른 것은 기 R_5인 화학식 VIII의 화합물을 예를 들어 탄산칼륨의 존재하에서 염

기성 가수분해하는 것과 같은 통상적인 방법으로 Y_1이 히드록시인 화학식 III에 대응하는 화합물로 전환시키거나, 디메틸포름아미드에서 나트륨 아지드와 같은 알칼리 금속 아지드에 이어 테트라히드로푸란에서 트리페닐포스핀과 반응시키고 각각의 경우에 히드록시 보호기 R' 및 R"를 제거함으로써 Y_1이 아미노인 화학식 III의 대응하는 화합물로 전환시키는, 그 자체로 공지된 방법으로 제조될 수 있다.

<화학식 VIII>



공정 변법 c)에 따른 라디칼 R''_1 및 R''_2 중 하나가 기 R_5이고 다른 것은 식 -알크-C(R'$_7$)(R'$_6$)-R'$_7$ (IIa')인 화학식 II의 화합물에서 보호된 아미노기 R'$_6$은 예를 들어 저급 알카노일아미노 또는 저급 알콕시카르보닐아미노와 같은 공정 변법 a)에서 언급된 아미노 보호기 중 하나에 의해 보호된 아미노이다. 예를 들어 보호된 카르복시기 R'$_7$은 저급 알콕시카르보닐 또는 트리-저급 알킬실릴옥시카르보닐기와 같이 에스테르화된 카르복시기이고, 또한 치환되지 않았거나 치환된 페닐-저급 알콕시카르보닐 또는 페닐옥시카르보닐기이다. 산처리에서, 보호된 카르복시기 R'$_7$은 카르복시로 가수분해되고, 그들 중 하나가 탈카르복실화되고 아미노-보호기 R'$_6$ 및 존재할 경우 히드록시-보호기 R' 및(또는) R"가 제거된다.

공정 변법 c)에 있어서 출발 물질은 예를 들어 라디칼 R''_1 및 R''_2 중 하나가 -알크-Y_1 (Y_1은 반응성으로 에스테르화된 히드록시임)인 화학식 III의 화합물을 통상적인 방법으로 식 H-C(R'$_6$)(R'$_7$)-R'$_7$의 아미노말론산 유도체와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

본 공정에 따라 얻을 수 있는 화합물은 통상적인 방법으로 화학식 I의 상이한 화합물로 변형될 수 있다.

예를 들어 저급 알킬과 같은 지방족, 아르지방족 또는 시클로지방족 라디칼, 또는 예를 들어 알킬푸마로일과 같이 저급 알칸-, 저급 알켄- 또는 저급 알킨-디카르복실산의 저급 알카노일, 저급 알칸술포닐 또는 아실 라디칼과 같은 지방족, 아르지방족 카르복실산, 지방족 또는 아르지방족 세미에스테르 또는 지방족, 아르지방족 또는 방향족 탄산의 세미아미드 또는 지방족 또는 방향족 술폰산 또는 인산 또는 포스폰산 에스테르로부터 유도된 아실은 예를 들어 저급 알킬할라이드와 같은 저급 알킬화제 또는 저급 알칸산 클로라이드 또는 저급 알칸산 니트릴과 같은 반응성 저급 알칸산 유도체, 저급 알칸술폰산 무수물 또는 저급 알칸술폰산클로라이드 또는 예를 들어 푸마르산 저급 알킬 에스테르와 같은 저급 알칸-, 저급 알켄- 또는 저급 알킨-디카르복실산 디-저급 알킬 에스테르와 반응시키는 것과 같은 통상적인 방법으로 유입될 수 있다. 특히, 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나가 화학식 Ic의 기이고 R_8은 수소인 화학식 I의 화합물에서 수소 외의 라디칼은 유입될 수 있다.

더욱이, 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나가 화학식 Ic, Id 또는 If (여기서, X는 결합이고 R_7 및(또는) R_8은 수소) 기인 화학식 I의 화합물에서 수소 원자 R_7 및(또는) R_8은 통상적인 방법으로 수소 외의 라디칼 R_7 및(또는) R_8에 의해 치환될 수 있다.

더욱이, 에스테르화되거나 아미드화된 카르복시기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 통상적인 방법으로 가수분해되어 대응하는 카르복실산을 형성할 수 있고, 유리 카르복시를 함유하는 화학식 I의 화합물은 통상적인 방법으로 에스테르화되거나 아미드화될 수 있다.

더욱이,

생성되는 화학식 I의 화합물에서 시아노는 히드라조산과의 반응에 의하는 것과 같이 통상적인 방법으로 테트라졸릴로 전환될 수 있다.

생성되는 염은 알칼리 금속 수산화물, 탄산 금속염 또는 금속 수소 탄산염과 같은 염기, 시작부에서 언급된 또 다른 염 형성 염기, 또는 무기산과 같은 산, 예를 들어 염산, 또는 시작부에서 언급된 또 다른 염 형성 산으로 처리하는 것과 같이, 그 자체로 공지된 방법으로 유리 화합물로 전환될 수 있다.

생성되는 염은 예를 들어, 적합한 용매 중의 상이한 산의 나트륨, 바륨 또는 은염과 같은 적합한 금속염으로 처리(형성되는 무기염은 불용성이므로 반응 평형으로부터 제거됨)에 의한 산 부가염, 및 유리산의 제거 및 다시 염으로의 전환에 의한 염기성염과 같이, 그 자체로 공지된 방법으로 상이한 염으로 전환될 수 있다.

또한 그들의 염을 포함하는 화학식 I의 화합물은 수화물의 형태로 생성될 수 있거나 결정화에 사용된 용매를 포함할 수 있다.

유리 형태 및 그들의 염의 형태로 된 신규 화합물 사이의 밀접한 상관 관계의 측면에서, 본 명세서의 이전 및 이후에서 유리 화합물 및 그들의 염에 대한 어떠한 언급도 적절하고 편의상 또한 각각 대응하는 염 및 유리 화합물을 포함하는 것으로서 이해되어야 한다.

생성되는 디아스테레오 이성질체 혼합물 및 라세미체의 혼합물은 구성간의 물리화학적 차이에 근거하는, 예를 들어 크로마토그매피 및(또는) 분별 결정에 의하는 것과 같이 공지된 방법으로 순수한 디아스테레오 이성질체 또는 라세미체로 분리될 수 있다.

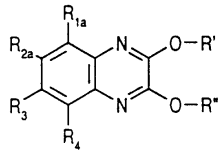
또한 생성되는 라세미체는 예를 들어 미생물의 보조에 의한 광학적 활성 용매로부터 재결정 또는 예를 들어 화학식 I의 화합물에 존재하는 산성, 염기성 또는 기능적으로 변형될 수 있는 기들에 의존하는 광학적 활성 보조 화합물에 의해 생성되는 디아스테레오 이성질체 혼합물 또는 라세미체를 광학적으로 활성인 산, 염기 또는 광학적으로 활성인 알콜과 반응시켜 디아스테레오 이성질체 또는 에스테르와 같은 관능성 유도체의 혼합물을 형성하고, 그로부터 적절한 통상적인 방법으로 에난티오머를 분리할 수 있는, 디아스테레오 이성질체로 분리하는 것과 같은, 공지된 방법에 따라 광학적 대장체로 분리될 수 있다. 그러한 목적에 적합한 염기, 산 및 알콜은 예를 들어 스트리크닌, 신코닌 또는 브루신과 같은 광학적으로 활성인 알칼로이드 염기, 또는 D- 또는 L-(1-페닐)에틸아민, 3-피페콜린, 에페드린, 암페타민 및 유사한 합성으로 얻을 수 있는 염기, 퀸산과 같은 광학적으로 활성인 카르복실 또는 술폰산 또는 D- 또는 L-타르타르산, D- 또는 L-디-o-톨루일타르타르산, D- 또는 L-말산, D- 또는 L-만델산 또는 D- 또는 L-캄폴술폰산 및 보르네올 또는 D- 또는 L-(1-페닐)에탄올과 같이 광학적으로 활성인 알콜이다.

또한 본 발명은 공정의 임의 단계에서 중간 생성물로서 얻어질 수 있는 화합물이 출발 물질로서 사용되고, 나머지 단계가 수행되거나, 또는 출발 물질이 염의 형태로 사용되거나, 또는 특히 반응 조건하에서 형성되는 방법에 관한 것이다.

또한 본 발명은 본 발명에 따른 화합물의 제조를 위해 특별히 개발된 신규 출발 물질, 특히 시작부에서 바람직한 것으로 기재된 화학식 I의 화합물을 생성하는 이들 출발 물질, 그의 제조 방법 및 중간 생성물로서 그의 용도에 관한 것이다.

그것은 특히 화학식 IX의 화합물 및 그의 염을 사용한다.

<화학식 IX>



상기 식에서, 라디칼 R' 및 R"은 동일하거나 상이한 히드록시 보호기들이고,

라디칼 R_{1a} 및 R_{2a} 중 하나는 기 R_5이고 다른 하나는 특히 포르밀 또는 아세틸과 같은 저급 알카노일이거나,

<화학식 IIa>

$-CH(R'_6)-$알크$-R_7$

<화학식 IIb>

$-$알크$-CH(R'_6)-R'_7$

<화학식 IIc>

$-$알크$-N(R'_8)-X-R'_7$

<화학식 IId>

$-$알크$-N^+(R'_8)(R_9)-X-R'_7A^-$

<화학식 IIe>

$-$알크$-O-X-R'_7$

<화학식 IIf>

$-$알크$-S-X-R'_7$

<화학식 IIIa>

-알크-Y_1

(여기서, Y_1은 히드록시, 반응성 에스테르화된 히드록시, 메르캅토 또는 식 -N(R'_8)-H의 기이고,

R'_7은 수소를 제외한 기 R_7이거나, 보호된 카르복시 또는 보호된 카르바모일이고,

R'_8은 R_8의 기이거나 아미노보호기임)의 기이고,

R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, 알크 및 X는 화학식 I의 화합물에 대한 정의에서와 같고, 특히 화학식 I의 화합물의 바람직한 기들이되,

단, R_{1a}가 저급 알카노일이거나 식 IIc, IIe 또는 IIIa의 기인 화학식 I의 화합물에서, R_{2a} 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 불소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고 R_4가 수소, 저급 알카노일인 경우, R_{1a}는 포르밀 외의 다른 것이거나 기 IIc가 질소 원자를 통해 결합되고 임의로 벤조 융합되고(거나) 6개 이하의 탄소 원자를 가지는 알킬에 의해 치환되거나 식 -N(R_a)-R_b (여기서, R_a 및 R_b는 각각 서로 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 페닐-저급 알킬 또는 피리딜-저급 알킬이거나 그들을 결합시키는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, N'-저급 알킬-피페라지노, 모르폴리노 또는 아제피노기를 형성함)의 기에 의해 ω-위치가 치환된 5-원의 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라-아자-헤테로아릴 라디칼 외의 다른 것이거나, 기 IIe 또는 IIIa가 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 및 1-히드록시프로필 외의 것이거나 기 IIIa가 할로메틸, 1-할로에틸 및 1-할로프로필 외의 것이다.

본 발명은 바람직하게는 라디칼 R' 및 R"이 동일하거나 상이한 히드록시 보호기이고,

라디칼 R_{1a} 및 R_{2a} 중 하나는 기 R_5이고 다른 하나는 특히 포르밀 또는 아세틸과 같은 저급 알카노일, 또는

<화학식 IIc>

-알크-N(R'_8)-X-R'_7

<화학식 IId>

-알크-N^+(R'_8)(R_9)-X-R'_7A^-

<화학식 IIe>

-알크-O-X-R'_7

<화학식 IIf>

-알크-S-X-R'_7

<화학식 IIIa>

-알크-Y_1

(R_6은 아미노이고, R_7은 카르복시, C_1-C_4알콕시카르보닐; 치환되지 않았거나 메틸과 같은 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록시, 원자 번호가 35 이하인 할로겐 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐-C_1-C_4알콕시카르보닐; 카르바모일; 치환되지 않았거나 C_1-C_4알킬, C_1-C_4알콕시, 히드록시, 35 이하의 원자 번호를 가지는 할로겐, 니트로, 카르복시, C_1-C_4알콕시카르보닐, 페닐, 페닐옥시 및(또는) 트리플루오로메틸에 의해 치환된 페닐카르바모일; 테트라졸릴 또는 포스포노이고, R_8은 수소, 또는 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 피롤리디닐렌, 피페리디닐렌 또는 피페라지닐렌 라디칼을 형성하고, 알크는 C_1-C_4알킬렌이고, X는 카르보닐, C_1-C_4알킬렌, C_1-C_4알킬리덴, 아미노-C_1-C_4 알킬리덴, 카르복시-C_1-C_4알킬리덴이거나, N(R_8)기와 함께 각각 α-탄소 원자를 통해 결합된 ω-아자-α-옥소-C_3-C_5알킬렌 또는 ω-아자-α-옥소-C_3-C_5알케닐렌, 2-페닐-에틸리덴과 같은 페닐-C_1-C_4알킬리덴이거나, 식 Ic에서 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 R_8과 함께 피롤리디닐렌, 피페리디닐렌 또는 피페라지닐렌 라디칼을 형성하고,

Y_1은 히드록시, 할로겐, 저급 알칸술포닐옥시, 술포닐옥시 또는 식 -N(R'_8)-H의 기이고, R'_7은 기 R_7이거나, 보호된 카르복시 또는 보호된 카르바모일이고 R'_8은 R_8의 기이거나 아미노보호기임)의 기이고,

R_{2a}가 기 R_5이고,

R_3, R_4 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, C_1-C_4알킬, 35 이하의 원자 번호를 가지는 할로겐, 시아노 또는 니트로인 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다.

본 발명은 바람직하게는 라디칼 R' 및 R"가 동일하거나 상이한 저급 알킬기이고, R_{1a}가 Y_1이 히드록시, 할로겐 또는 식 -N(R'$_8$)-H (여기서, R'$_8$ 은 기 R_8임)의 기이고, 알크가 C_1-C_4알킬렌인 화학식 IIIa)의 기이고,

R_{2a}가 기 R_5이고,

R_3, R_4 및 R_5가 각각 서로 독립적으로 수소, C_1-C_4알킬, 35 이하의 원자 번호를 가지는 할로겐, 시아노 또는 니트로인 화학식 IX의 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다.

또한 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 또는 활성 성분으로서 제약적으로 허용되는 그의 염을 함유하는 제약 조성물 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 화합물 또는 제약적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 본 발명에 따른 제약 조성물은 약학적 활성 성분 단독 또는 제약적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 조성물을 항온 동물(들)에게 경구용 및 직장용과 같은 장용 투여 및 비경구용으로 투여된다. 활성 성분의 일일 투여량은 개체의 연령 및 상태 및 투여 방식에 의존한다.

신규 제약 조성물은 예를 들어 약 10% 내지 약 80%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 60%로 활성 성분을 함유한다. 장용 또는 비경구용 투여를 위한 본 발명에 따른 제약 조성물은 예를 들어 당의정, 정제, 캡슐 또는 좌약, 및 또한 앰플과 같은 단위 투여 형태로 된 것들이다. 그들은 예를 들어 통상의 혼합, 과립화, 당제 도포, 용해 또는 동결 건조와 같은 그 자체로 공지된 방법으로 제조된다. 예를 들어 경구용 투여를 위한 제약 조성물은 활성 성분을 고체 담체와 배합, 임의로 생성되는 혼합물을 과립화, 및 혼합물 또는 과립을 가공하거나, 적합한 부형제를 첨가한 후 그와 같이 함으로써 정제 또는 당의정 코어를 형성할 수 있다.

적합한 담체는 특히 설탕 예를 들어 락토스, 사카로스, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 충진제, 예를 들어 트리칼슘 포스페이트 또는 인산 수소 칼슘과 같은 셀룰로스 제제 및(또는) 칼슘 포스페이트, 예를 들어 옥수수, 밀, 쌀 또는 감자 전분과 같은 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸쓰, 메틸셀룰로스 및(또는) 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제, 필요할 경우, 상기 전분과 같은 붕해제, 및 또한 카르복시메틸 전분, 가교 결합된 폴리비닐피롤리돈, 아가, 알긴산 또는 알킨산나트륨과 같은 그의 염이다. 부형제는 특히 실릭산, 활석, 스테아르산 또는 스테아르산 마그네슘 또는 스테아르산 칼슘과 같은 그의 염, 및(또는) 폴리에틸렌 글리콜과 같은 유동제, 유동 개선제 및 윤활제이다. 당의정 코어는 적합하게 임의로 장용 코팅으로 제공되고, 그 중에서도 특히 아라비아고무, 활석, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및(또는) 이산화티탄을 함유할 수 있는 농축된 설탕 용액, 또는 장용 코팅의 제조에 있어서 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물에서 코팅 용액 또는 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트와 같은 적합한 셀룰로스 제조 용액이 사용된다. 예를 들어 목적을 확인하거나 활성 성분의 상이한 투여량을 나타내기 위해, 염료 또는 안료가 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.

다른 경구용 투여가 가능한 제약 조성물은 경질 젤라틴 캡슐 및 또한 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 구성되는 연질 봉합된 캡슐이다. 경질 캡슐은 예를 들어 락토스와 같은 충진제, 전분과 같은 결합제 및(또는) 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제, 및 필요할 경우 안정화제와의 혼합물로 과립의 형태로 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서 활성 성분은 바람직하게는 지방유, 파라핀유 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁되고, 더욱이 안정화제를 첨가하는 것이 가능하다.

적합한 직장 투여용 제약 조성물은 예를 들어 좌약 기본 물질과 활성 성분의 배합으로 구성되는 좌약이다. 적합한 좌약 기본 물질은 예를 들어 천연 또는 합성 트리글리세리드, 파라핀 탄화수소, 폴리에틸렌 글리콜 또는 고급 알칸올이다. 또한 활성 성분과 기본 물질의 배합을 포함하는 젤라틴 직장 캡슐을 사용하는 것도 가능하다. 적합한 기본 물질은 예를 들어 액체 트리글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 파라핀 탄화수소이다.

비경구용 투여에 있어서, 특히 수용해성 염의 형태와 같은 수용해성 형태로된 활성 성분의 수용액, 및 또한 대응하는 유성 주사 현탁액과 같은 활성 성분의 현탁액이 적합하고, 예를 들어 세사미유와 같은 지방유인 지방 친화성 용매 또는 비히클, 또는 에틸 올레에이트 또는 트리글리세라이드와 같은 합성 지방산 에스테르, 또는 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 소르비톨 및(또는) 덱스트란과 같은 점성 증가 물질을 함유하는 수성 주사 현탁액, 및 임의로 안정화제가 적합하게 사용된다.

활성 성분의 투여량은 온혈 동물의 종, 연령, 개체의 상태에 의존하고 또한 투여 방식에 의존한다. 일반적인 경우, 약 75 kg의 환자에게 경구용 투여를 위한 대략적인 일일 투여량은 약 10 mg 내지 약 500 mg인 것으로 되어 있다.

아래의 실시예들은 본 발명을 설명하기 위해 제공된다. 온도는 섭씨, 압력은 밀리바이다.

<실시예 1>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-글리신 히드로브로마이드

380 mg (0.921 mmol)의 N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-글리신 t-부틸 에스테르를 아세트산 중의 약 25% 브롬화수소 용액 6 ml에 용해시키고 이 용액을 70℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고 디에틸 에테르로 희석시켰다. 고체를 여과 제거하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 고진공하에서 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 분말 형태로 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6 + 5% D_2O)δ = 7.42, 7.37 (2d, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.91 (s, 2H).

MS: 328.2 $(M+H)^+$. 융점 = 281℃ (분해).

예를 들어, 출발 물질은 아래와 같이 제조될 수 있다

a) 5-브로모-2,3-디아미노-톨루엔

300 ml의 에탄올 중에 15 g (64.9 mmol)의 4-브로모-2-메틸-6-니트로-아닐린으로 이루어진 용액을 약 27℃에서 4시간 동안 1.5 g의 라니 (Raney) 니켈의 존재하에서 수소화시켰다. 그 다음, 이 반응 혼합물을 여과시키고 증발로 농축시켰다. 갈색 오일의 형태로 된 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)δ = 6.76, 6.73 (2d, 2H), 3.22 (s, $2NH_2$), 2.14 (s, Me).

b) 7-브로모-5-메틸-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온

13.05 g (64.9 mmol)의 5-브로모-2,3-디아미노-톨루엔 및 6.42 g (1.1 당량)의 옥살산을 2N 염산에서 16시간 동안 환류하며 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 고체를 여과제거시키고 물로 세척하였다. 표제 화합물을 갈색 고체 형태로 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO)δ = 11.98, 11.32 (2s, 2NH), 7.13 (s, 2H), 2.33 (s, Me).

c) 7-브로모-2,3-디클로로-5-메틸-퀴녹살린

17 g (66.6 mmol)의 7-브로모-5-메틸-1,4-디히드로-퀴녹살린-2,3-디온을 80 ml의 산염화인에서 환류 온도에서 5시간 동안, 이어서 20℃에서 40시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 증발시키고 고진공하에서 건조시켜 농축하였다. 포화된 탄산칼륨 용액을 잔류물에 주의깊게 첨가하고, 고체를 여과 제거하고 물로 세척하였다. 표제 화합물을 갈색 고체의 형태로 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO)δ = 8.16, 7.99 (2d, 2H), 2.63 (s, Me).

d) 7-브로모-5-메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린

2.97 g (129.5 mmol)의 나트륨을 100 ml의 메탄올에 용해시켰다. 용액을 60 ml의 메탄올 중의 18.9 g (64.7 mmol)의 7-브로모-5-메틸-2,3-디클로로-퀴녹살린에 첨가하고 혼합물을 20시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 15 ml의 물을 첨가하였다. 고체를 여과 제거시키고 메탄올 및 물로 세척하였다. 표제 화합물을 베이지색 고체 형태로 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO)δ = 7.73, 7.58 (2d, 2H), 4.05, 4.03 (2s, 2Me), 2.58 (s, Me).

e) 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린

15 g (53 mmol)의 7-브로모-5-메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린, 9.9 g (1.05 당량)의 N-브로모숙신이미드 및 0.87 g (0.1 당량)의 아조-이소부티로니트릴을 100 ml의 사염화탄소에 용해시키고 용액을 24시간 동안 환류 온도에서 교반시켰다. 고체를 여과 제거시키고 여액을 디클로로메탄으로 희석시킨 다음, 물 및 염수로 각각 한번씩 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 증발로 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화시켰다. 표제 화합물을 밝은 오렌지색 결정의 형태로 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)δ = 7.90, 7.68 (2d, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.20, 4.13 (2s, 2Me).

f) N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-글리신 t-부틸 에스테르

850 mg (2.35 mmol)의 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린, 0.982 ml의 트리에틸아민 및 719 mg의 글리신 t-부틸 에스테르 히드로클로라이드를 15 ml의 아세토니트릴에 용해시키고 이 용액을 18시간 동안 환류 온도에서 교반시켰다. 혼합물을 증발로 농축시키고 잔류물을 디에틸 에테르에 용해시키고 5% 탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발로 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 석유 에테르 (1:2)에 의해 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다. 표제 화합물을 노란색 오일 형태로 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)δ = 7.88, 7.57 (2d, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.15, 4.12 (2s, 2Me), 3.32 (s, 2H), 1.42 (s, 9H).

<실시예 2>

실시예 1에서 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-β-알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 271℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-글루탐산 히드로브로마이드, 융점 = 220℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-페닐알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 249℃ (분해),

α-N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-라이신 디히드로브로마이드, 융점 = 256℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-2-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 = 240℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 > 250℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 > 260℃.

<실시예 3>

7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린 대신에 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-8-니트로-퀴녹살린으로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

7-브로모-5-(5-니트로-벤즈이미다졸-1-일메틸)-1,4-디히드로-퀴녹살린-2,3-디온 히드로브로마이드, 융점 = 246℃ (분해),

7-브로모-5-(6-니트로-벤즈이미다졸-1-일메틸)-1,4-디히드로-퀴녹살린-2,3-디온 히드로브로마이드, 융점 = 278℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-디메틸아미노피페리딘 디히드로브로마이드, 융점 = 209℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로브로마이드, 융점 = 213℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-β-알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 254℃ (분해),

α-N-(7-브로모-2,3-디옥소-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-라이신 디히드로브로마이드, 융점 = 180℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-페닐알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 218℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-글리신 히드로브로마이드, 융점 = 238℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 = 260℃ (분해).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-8-니트로-퀴녹살린

20 ml의 황산을 0℃로 냉각시킨 다음 5 g (13.8 mmol)의 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 첨가하였다. 추가로 15분 후, 1.46 g (1.05 당량)의 질산칼륨을 첨가하고 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음에 따르고, 고체를 여과 제거시키고 물로 세척하였다. 표제 화합물을 베이지색 고체 형태로 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6)δ = 8.14 (s, H), 5.09 (s, 2H), 4.12, 3.99 (2s, 2Me).

<실시예 4>

7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린 대신에 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린으로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 = 287℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-β-알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 241℃ (분해),

α-N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(D)-라이신 디히드로브로마이드, 융점 = 185℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-글리신 히드로브로마이드, 융점 = 271℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-글루탐산 히드로브로마이드, 융점 = 143℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-페닐알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 204℃ (분해),

α-N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-라이신 디히드로브로마이드, 융점 = 150℃ (분해),

예를 들어, 출발 물질인 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린을 아래와 같이 제조할 수 있다.

A_1) 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린

5-메틸-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 (CAS 등록 번호 61875-33-0)으로부터 출발하는 실시예 1c, 1d 및 1e에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

B_1) 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린

25 ml의 황산을 0℃로 냉각시킨 다음 9.5 g (33.55 mmol)의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 첨가하였다. 추가로 10분 후, 3.39 ml (1 당량)의 이소프로필 니트레이트를 첨가하고 이 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반시켰다. 혼합물을 얼음에 따르고, 고체를 여과 제거시키고 물로 세척하였다. 베이지색 고체 형태로된 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6)δ 8.62, 8.40 (2d, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.27, 4.19 (2s, 2Me).

또한 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린을 아래와 같이 제조할 수 있다.

a2) 5-메틸-7-니트로-퀴녹살린-2,3-디온

93 ml의 6N HCl 중에 9.3 g (55.63 mmol)의 2,3-디아미노-5-니트로-톨루엔 및 14 g의 옥살산으로 된 혼합물을 30분간 환류 온도에서 가열한 다음 밤새 실온에서 교반시켜 반응을 완료하였다. 현탁액을 여과시킨 다음 물로 세척하고, 250 ml의 2N NaOH에 취하고 균질 용액이 형성될 때까지 환류 온도에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 pH 3으로 산성화시키고 생성된 5-메틸-7-니트로-퀴녹살린-2,3-디온을 여과 제거하였다.

b2) 2,3-디클로로-5-메틸-7-니트로-퀴녹살린

62 ml의 $POCl_3$을 a2)에 따라 생성된 5-메틸-7-니트로-퀴녹살린-2,3-디온에 첨가하고 이 혼합물을 18시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 과잉 $POCl_3$을 감압하에서 제거시켰다. 잔류물을 10% 탄산나트륨 수용액으로 중화시키고, 여과하고 건조시켰다.

c2) 2,3-디메톡시-5-메틸-7-니트로-퀴녹살린

A_1)에 따라 생성된 조생성물 2,3-디클로로-5-메틸-7-니트로-퀴녹살린을 140 ml의 메탄올 중의 1.24 g (27 mmol) 나트륨 용액에 취하고 4시간 동안 열탕에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 회전식 증발기를 사용하여 혼합물을 농축시키고, 2N HCl로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 회전식 증발로 농축시켰다. 용리액으로서 메틸렌 클로라이드를 사용하는 실리카 겔로 여과하여 노란색을 띄는 결정의 형태로 표제 화합물을 수득하였다. 융점: 167-168℃, TLC: 헥산/에틸 아세테이트 9/1: Rf = 0.40.

d2) 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린

3 ml CCl_4 중에 0.249 g (1.0 mmol)의 2,3-디메톡시-5-메틸-7-니트로-퀴녹살린, 0.178 g (1 mmol)의 N-브로모숙신이미드 및 0.016 g (0.1 mmol)의 아조-이소부티로니트릴로 이루어진 현탁액을 20시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 이 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고 회전 증발기를 사용하여 농축시켰다. 에틸 아세테이트로부터 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다. TLC: 헥산/에틸 아세테이트 6/1: Rf = 0.63, ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8.64 (d, J=3, 1H), 8.14 (d, J=3, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.20 (s, 3H).

<실시예 5>

7-브로모-5-메틸-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온 대신에 6-메틸-7-니트로-1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온으로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-일메틸)-β-알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 305℃ (분해),

α-N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-일메틸)-(L)-라이신 디히드로브로마이드, 융점 = 230℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-일메틸)-(L)-페닐알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 228℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-일메틸)-(L)-글루탐산 히드로브로마이드, 융점 = 235℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-글리신 히드로브로마이드, 융점 = 270℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 히드로클로라이드, 융점 = 255℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-6-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르, 융점 = 288-289℃ (분해),

<실시예 6>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산

1.28 g (3.12 mmol)의 N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드 (실시예 2)를 12 ml의 2N 수산화나트륨 수용액 내에서 16시간 동안 20℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 2N 염산으로 산성화시키고, 생성되는 고체를 여과 제거시키고 물 및 디에틸 에테르로 세척하였다. 백색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6 + 10% D_2O)δ 7.45, 7.38 (2d, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.9 (m, H), 1.7 (m, H). MS: 381 (M^1). 융점 > 300℃.

<실시예 7>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 페닐아미드

382 mg (1 mmol)의 N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 (실시예 6), 186 mg (2 당량)의 아닐린, 480 mg (2.5 당량)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드 및 384 mg (2.5 당량)의 1-히드록시-벤조트리아졸을 20℃, 건조된 디메틸포름아미드에서 48시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 물에 따르고 100 ml의 디클로로메탄으로 세 번 추출하였다. 유기상을 합하고 증발로 농축시켰다. 잔류물을 30 ml의 디클로로메탄에 용해시키고 용액을 30분간 교반하였다. 백색 고체를 여과 제거하고, 디클로로메탄으로 세척하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) 12.0, 11.8 (2s, 2NH), 9.9 (s, NH), 7.6 (d, 2H), 7.30-7.15 (m, 4H), 7.01 (t, H), 3.77 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 4H). MS: 456 (M^1). 융점 > 250℃.

<실시예 8>

실시예 6 및 7에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(7-브로모-2,3-디옥소-8-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 히드로클로라이드, 융점 = 278℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-4-카르복실산 히드로클로라이드, 융점 = 294℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-2-카르복실산 히드로클로라이드, 융점 = 225-240℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-3-카르복실산, 융점 > 250℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-3-카르복실산 페닐아미드 히드로클로라이드, 융점 > 260℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-2-카르복실산 페닐아미드.

<실시예 9>

5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 히드로클로라이드

150 mg (0.5 mmol)의 5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 3 ml의 아세트산 및 아세트산 중의 48% 브롬화수소 용액 3 ml에 용해시켰다. 20℃에서 18시간 후, 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 고체를 여과 제거하고 디에틸 에테르로 세척하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6)δ 12.15, 11.75 (2s, 2NH), 8.10 (br, NH_2), 7.42, 7.35 (2d, 2H), 4.28, 4.20 (m, 2H). 융점 > 250℃.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 5-아지도메틸-7-브로모-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린

743 mg (2 당량)의 아지드화나트륨을 20℃에서 25 ml의 디메틸포름아미드 중의 2.07 g (5.72 mmol)의 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린에 첨가하였다. 3시간 후, 혼합물을 물에 따르고, 디에틸 에테르로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 농축시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)δ 7.92, 7.58 (2d, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.18, 4.13 (2s, 2Me).

b) 5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린

4.47 g (13.8 mmol)의 5-아지도메틸-7-브로모-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 35 ml의 테트라히드로푸란에 용해시키고, 3.98 g (1.1 당량)의 트리페닐포스핀을 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 746 g의 물을 첨가하고 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반시켰다. 고체를 여과 제거시키고 여액을 에틸 아세테이트 및 탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다. 에틸 아세테이트/석유 에테르 1:1에 의해 실리카 상에서 잔류물을 크로마토그래피하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)δ 7.85, 7.53 (2d, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.12 (s, 2Me).

<실시예 10>

3-[(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-카르바모일]-아크릴산 에틸 에스테르

351 mg (1 mmol)의 5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 히드로클로라이드, 217 mg (1.5 당량)의 푸마르산 모노에틸 에스테르, 0.210 ml의 트리에틸아민, 383 mg (2 당량)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드 및 270 mg (2 당량)의 1-히드록시-벤조트리아졸을 건조된 디메틸포름아미드에서 18시간 동안 20℃에서 교반시켰다. 이 혼합물을 700 ml의 물 및 3 ml의 1N 염산에 따르고 15분간 교반하였다. 고체를 여과 제거시키고, 물로 세척한 다음 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6)δ 12.0, 11.4 (2s, 2NH), 9.18 (t, NH), 7.23, 7.18 (2d, 2H), 7.05, 6.64 (2d, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.18 (q, 2H), 1.24 (t, 3H). MS: 395 (M^+). 융점 = 288-293℃.

<실시예 11>

3-[(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-카르바모일]-아크릴산

144 mg (0.36 mmol)의 3-[(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-카르바모일]-아크릴산 에틸 에스테르 76 mg의 수산화리튬 수화물을 테트라히드로푸란/물 2:1인 용액 18 ml에 용해시키고 이 용액을 18시간 동안 교반시켰다. 50 ml의 물을 첨가하고, 테트라히드로푸란을 증발시켜 농축하고 용액을 1N의 염산으로 산성화시켰다. 고체를 여과 제거시키고, 물로 세척하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6)δ 12.9 (COOH), 12.05, 11.38 (2s, 2NH), 9.17 (t, NH), 7.24, 7.18 (2d, 2H), 6.98, 6.60 (2d, 2H), 4.50 (d, 2H). MS: 367 (M^+). 융점 > 250℃.

<실시예 12>

3-[(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-카르바모일]-아크릴산 페닐아미드

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-3-카르복실산 히드로브로마이드 대신에 3-[(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-카르바모일]-아크릴산으로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 7에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 융점 > 250℃.

<실시예 13>

실시예 9 내지 12에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-(3-페닐-우레이도)-아세트아미드, 융점 > 300℃,

{[(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-카르바모일]-메틸}-카르밤산 t-부틸 에스테르, 융점 = 238-242℃ (분해),

{[(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-카르바모일]-메틸}-카르밤산 벤질 에스테르, 융점 = 225-230℃ (분해).

<실시예 14>

7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시아세트산

1.14 g (3.81 mmol)의 7-브로모-5-히드록시메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린, 840 ml (1.5 당량)의 브로모아세트산 t-부틸 에스테르 및 65 mg (0.05 당량)의 황산 수소를 테트라부틸-암모늄 40 ml의 벤젠 및 4 ml의 50% 수산화나트륨 용액 중에서 18시간 동안 교반시켰다. 100 ml의 물 및 100 ml의 디에틸 에테르를 이 혼합물에 첨가하고, 유기상을 분리 제거하고 수성상을 디에틸 에테르로 한번 이상 추출하였다. 유기상을 합하여, 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발하여 농축시켰다. 잔류물을 30 ml의 아세트산 및 10 ml의 2N 염산에 용해시키고, 2시간 동안 환류 온도에서 가열하고 20℃로 냉각하였다. 200 ml의 물을 첨가하고, 고체를 여과 제거하고, 물로 세척하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) 12.0, 11.45 (2s, 2NH), 7.30, 7.28 (2d, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.19 (s, 2H). MS: 328 (M^+). 융점 > 250℃.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 7-브로모-5-히드록시메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린

11.5 g (31.85 mmol)의 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 20℃에서 100 ml의 디옥산에 현탁시켰다. 그 다음 물 100 ml 중의 16.4 g (164 mmol)의 탄산칼슘을 첨가하고 혼합물을 24시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 증발시켜 디옥산을 농축하고 300 ml의 디클로로메탄을 첨가하였다. 염을 여과 제거시키고, 유기상을 염수로 세척하고 증발시켜 농축한 다음 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산 (1:1)에 의한 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) 7.78, 7.68 (2d, 2H), 5.40 (t, OH), 4.96 (d, 2H), 4.02 (s, 2Me).

<실시예 15>

7-브로모-2,3-디옥소-5-히드록시메틸-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린

450 mg (1.5 mmol)의 7-브로모-5-히드록시메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 30 ml의 아세트산 및 10 ml의 2N 염산에 용해시키고, 이 용액을 2시간 동안 환류 온도에서 가열시킨 다음 20℃로 냉각시켰다. 고체를 여과 제거시키고, 물로 세척한 다음 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) 7.28, 7.19 (2d, 2H), 5.5 (br, OH), 4.62 (s, 2H). MS: 270 (M^+). 융점 > 250℃.

<실시예 16>

7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시아세트산 에틸 에스테르

450 mg (1.37 mmol)의 7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시아세트산을 20 ml의 에탄올에 현탁시켰다. 0.5 ml의 황산을 첨가하고 이 혼합물을 질소하의 환류 온도에서 2시간 동안 가열하였다. 20℃로 냉각시킨 후, 80 ml의 디에틸 에테르를 첨가하고 고체를 여과 제거시킨 다음, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) 12.0, 11.1 (2s, 2NH), 7.28, 7.26 (2d, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.20 (q, 2H), 1.22 (t, 3H). MS: 356 (M^+). 융점 = 250-252℃.

<실시예 17>

(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시)-N-페닐-아세트아미드

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-3-카르복실산 히드로브로마이드 대신에 7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시아세트산으로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 융점 > 250℃.

<실시예 18>

7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸술파닐아세트산 에틸 에스테르

1.5 ml (4 mmol)의 에탄올 중 21% 에탄올산나트륨 용액을 질소하에서 10 ml의 에탄올로 희석하였다. 601 ml (5 mmol)의 티오글리콜산 에틸 에스테르를 0℃에서 첨가하고 이 혼합물을 20℃로 가열하였다. 1시간 후, 1.09 g (3 mmol)의 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린, 10 ml의 에탄올 및 10 ml의 테트라히드로푸란을 첨가하였다. 이 혼합물을 18시간 동안 교반시키고, 2 ml의 2N 염산으로 산성화시키고 증발시켜 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 0.1N 염산으로 추출하고, 합한 유기상을 10% 탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다. 잔류물을 아세트산 중의 33% 브롬화수소 용액 20 ml에 용해시키고, 용액을 130℃에서 20분간 가열한 뒤 약 80℃로 냉각시켰다. 20 ml의 에탄올을 교반하면서 첨가하고 용액을 18시간 동안 5℃에 두었다. 결정을 여과 제거시키고, 차가운 에탄올로 세척하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) 12.02, 11.42 (2s, 2NH), 7.22, 7.15 (2d, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.22 (s, 2H), 1.18 (t, Me). MS: 372 (M^+). 융점 = 251-253℃.

<실시예 19>

7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸술파닐아세트산

500 mg (1.34 mmol)의 7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸술파닐아세트산 에틸 에스테르를 20 ml의 테트라히드로푸란 및 10 ml의 물에 현탁시키고, 225 ml (4 당량)의 수산화리튬 수화물을 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 48시간 동안 교반시켰다. 테트라히드로푸란을 증발시켜 농축하고, 60 ml의 물을 첨가하고 1N의 염산으로 이 용액을 산성화시켰다. 고체를 여과 제거시키고, 물로 세척한 다음 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) 12.7 (br, COOH), 12.03, 11.48 (2s, 2NH), 7.22, 7.18 (2d, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.17 (s, 2H). MS: 344 (M^+). 융점 > 250℃.

<실시예 20>

(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸술파닐)-N-페닐아세트아미드

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-3-카르복실산 히드로브로마이드 대신에 (7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸술파닐)-아세트산으로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6) 12.02, 11.52 (2s, 2NH), 10.1 (s, NH), 7.58 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.28, 7.20 (2d, 2H), 7.08 (t, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.22 (s, 2H). MS: 419 (M^+). 융점 > 250℃.

<실시예 21>

2-아미노-3-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-프로피온산 에틸 에스테르 히드로브로마이드

1.55 g (3.26 mmol)의 2-아미노-3-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로피온산 에틸 에스테르 헤미-옥살레이트를 아세트산 중의 33% HBr 용액에 용해시키고 이 용액을 1시간 동안 130℃에서 가열하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고 디에틸 에테르로 희석하였다. 고체를 여과 제거하고 디에틸 에테르로 희석하였다. 건조 후, 백색 분말 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6)δ = 12.1 (s, NH), 8.35 (br), 7.25, 7.20 (2d, 2H), 4.20-4.03 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 1.10 (t, 3H). MS (FAB): 356 (M+ H^+). 융점 > 280℃.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 2-아미노-3-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로피온산 에틸 에스테르 헤미-옥살레이트

2.49 g (18 mmol)의 탄산칼륨 및 1.6 g (6 mmol)의 N-벤즈히드릴리덴-글리신 에틸 에스테르를 10 ml의 아세토니트릴 중에 1.81 g (5 mmol)의 7-브로모-5-브로모메틸-2,3-디메톡시-퀴녹살린 및 193 mg (0.6 당량)의 테트라-n-부틸암모늄 브로마이드로된 현탁액에 질소하의 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 환류 온도에서 교반한 다음 실온으로 냉각시켰다. 고체를 여과 제거시키고 아세토니트릴로 세척하고, 용매를 증발시켜 농축하고 잔류물을 25 ml 아세톤 및 1 ml 물 중 1.35 g (15 mmol)의 옥살산으로 용해시켰다. 이 용액을 18시간 동안 실온에서 교반하고, 고체를 여과 제거하고, 아세톤으로 세척한 다음 100 ml의 물로 현탁시키고 10분간 교반하였다. 고체를 다시 여과 제거시키고, 물 및 아세톤으로 세척하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6)δ = 7.87, 7.58 (2d, 2H), 4.33 (t, 1H), 4.08, 4.03 (2s, 2Me), 3.98 (q, 2H), 3.61, 3.47 (2dd, 2H), 0.94 (t, 3H).

<실시예 22>

2-아미노-3-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-프로피온산 히드로클로라이드

368 g (5 당량)의 수산화리튬 수화물을 60 ml의 테트라히드로푸란/물 (2:1) 중의 767 mg (1.75 mmol)의 2-아미노-3-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-프로피온산 에틸 에스테르 히드로브로마이드에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란을 증발시켜 농축하고 용액을 1N의 염산으로 산성화시켰다. 고체를 여과 제거하고, 물로 세척하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR (D_2O + NaOD)δ = 6.88, 6.66 (2d, 2H), 3.19, 2.92, 2.45 (3dd, 3H). MS (FD): 327 (M^+). 융점 > 250℃.

<실시예 23>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산 에틸 에스테르

254 mg (0.79 mmol)의 N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산 에틸 에스테르를 아세트산 중의 약 25% 브롬화수소 용액 6 ml에 용해시키고, 이 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 고체를 여과 제거하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 고진공하에서 건조시킨 후, 베이지색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6 + 5% D_2O)δ = 7.24, 7.19 (2d, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.23 (q, 2H), 1.27 (t, 3H). 융점 = 192℃ (분해).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산 에틸 에스테르

300 mg (1 mmol)의 5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디메톡시퀴녹살린 히드로클로라이드를 10 ml의 THF에 현탁시키고 이 현탁액을 0℃로 냉각시켰다. 0.183 ml (1.3 당량)의 트리에틸아민을 첨가한 다음 0.123 ml (1.1 당량)의 옥살산 모노에틸 에스테르 클로라이드를 30분에 걸쳐 적가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 2시간 동안, 20℃에서 16시간 동안 교반한 다음 증발시켜 농축하였다. 잔류물을 디에틸 에테르에서 교반하고, 고체를 여과 제거시키고, 물 및 디에틸 에테르로 세척한 다음 건조시켰다.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)δ = 8.12 (t, NH), 7.90, 7.58 (2d, 2H), 4.81 (d, 2H), 4.32 (q, 2H), 4.19, 4.14 (2s, 2Me), 1.38 (t, 3H).

<실시예 24>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-말로남산 메틸 에스테르

실시예 23에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 융점 > 300℃.

<실시예 25>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산

N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산으로부터 출발하는 실시예 21에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 융점 = 265℃ (분해).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(7-브로모-2,3-디메톡시퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산

276 mg의 N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산 에틸 에스테르 및 150 mg의 탄산칼륨을 2 ml의 물 및 5 ml의 메탄올에 현탁시켰다. 혼합물을 20시간 동안 교반시키고 1N HCl로 산성화시킨 다음, 고체를 여과 제거하고 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하였다. 융점 > 300℃.

<실시예 26>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-말로남산

실시예 25에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 융점 > 300℃.

<실시예 27>

푸란-2-카르복실산 (7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미드

310 mg (0.79 mmol)의 푸란-2-카르복실산 (7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-아미드를 아세트산 중에 약 25%의 브롬화수소 용액 6 ml에 용해시키고, 이 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 고체를 여과 제거하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 고진공에서 건조시킨 후, 베이지색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6)δ = 12.01, 11.42 (2s, 2NH), 9.12 (t, NH), 7.91 (d, 1H), 7.22 (m, 3H), 6.68 (t, 1H), 4.50 (d, 2H). MS (FAB): 364 (M^+). 융점 = 216℃ (분해).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 푸란-2-카르복실산 (7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-아미드

300 mg (1 mmol)의 5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-히드로클로라이드, 124 mg (1.1 당량)의 푸란-2-카르복실산, 212 mg (1.1 당량)의 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸-카르보디이미드 히드로클로라이드 및 12.2 mg (0.1 당량)의 4-디메틸아미노-피리딘을 건조된 THF에서 20시간 동안 20℃에서 교반시켰다. 이 혼합물을 물에 따르고, 고체를 여과 제거하고 물 및 디에틸 에테르로 세척하였다. 고진공하에서 건조시킨 후, 베이지색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, $CDCl_3$)δ = 7.89 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (t, NH), 7.13 (d, 1H), 6.49 (t, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.20, 4.14 (2s, 2Me).

<실시예 28>

실시예 23 또는 27에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 표제 화합물을 제조하였다.

시클로프로판카르복실산 (7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미드, 융점 = 250℃ (분해),

2-아미노-N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아세트아미드 히드로브로마이드, 융점 = 293 (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3,5-비스트리플루오로메틸-벤즈아미드, 융점 > 300℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-벤즈아미드, 융점 = 210℃ (분해).

<실시예 29>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아세트아미드

50 mg (0.19 mmol)의 5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린 히드로클로라이드를 4 ml의 N,N-디메틸포름아미드에 현탁시키고 24시간 동안 20℃에서 0.02 ml (1.2 당량)의 아세트산 무수물 및 0.059 ml (2.2 당량)의 트리에틸아민과 함께 교반하였다. 용매를 증발로 농축시키고, 고체를 디에틸 에테르에 현탁시키고, 여과 제거한 다음 메탄올 및 디에틸 에테르로 세척하였다. 고진공하에서 건조시킨 후, 백색 고체 형태로 된 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (250 MHz, DMSO-D_6)δ = 12.02, 11.48 (2NH), 8.65 (t, NH), 7.22, 7.18 (2d, 2H), 4.35 (d, 2H), 1.93 (s, Me). MS (ESP) 310 (M^+-1). 융점 > 300℃.

<실시예 30>

실시예 29에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물을 제조하였다.

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-트리플루오로아세트아미드, 융점 > 300℃.

<실시예 31>

또한 실시예 1 내지 29에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조할 수 있다.

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-티로신 히드로브로마이드, 융점 = 264℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-t-류신 히드로브로마이드, 융점 = 208℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-프롤린 히드로브로마이드, 융점 = 279℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 229℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(D)-알라닌 히드로브로마이드, 융점 = 228℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-사르코신 히드로브로마이드, 융점 = 280℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-발린 히드로브로마이드, 융점 = 226℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산 메틸 에스테르,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-옥살람산, 융점 = 255℃ (분해),

4-[(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-카르바모일]-부티르산 메틸 에스테르, 융점 > 250℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-벤질-글리신 에틸 에스테르 히드로브로마이드, 및

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-벤질-글리신 히드로클로라이드, 융점 = 205℃ (분해).

<실시예 32>

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아세트아미드

103 mg (0.34 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-아세트아미드를 아세트산 중의 25%의 브롬화수소 용액 3 ml에 24시간 동안 50℃에서 교반시켰다. 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 고체를 여과 제거하고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 융점 = 269-272℃ (분해).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-아세트아미드

5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린으로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 9에 기재된 것과 유사한 방법으로 생성할 수 있는, 111 mg (0.437 mmol)의 5-아미노메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린을 5 ml의 N,N-디에틸포름아미드 중의 0.046 ml (1.1 당량)의 아세트산 무수물 및 0.073 ml (1.2 당량)의 트리에틸아민과 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고, 고체를 여과 제거하고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 250 MHz): 8.52 (t, NH), 8.42, 8.16 (2d, 2H), 4.79 (d, 2H), 4.15, 4.12 (2s, 2Me), 1.98 (s, Me).

<실시예 33>

또한 실시예 21 내지 32에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조할 수 있다.

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-페닐아세트아미드, 융점 > 250℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-페닐-프로피온아미드, 융점 = 237℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-티오펜-2-카르복실산 아미드, 융점 > 250℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-티에닐-아세트아미드, 융점 > 260℃, 및

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-메톡시페닐아세트아미드, 융점 > 250℃.

<실시예 34>

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-벤질아민 히드로브로마이드

213 mg (0.53 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-벤질아민을 아세트산 중의 약 25% 브롬화수소 용액 4 ml에 용해시키고, 이 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석한 다음, 10분간 교반하고, 고체를 여과 제거하고 디에틸 에테르 및 소량의 물로 세척하였다. 고진공하에서 건조시킨 후, 베이지색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 250 MHz): 12.17, 11.8 (2s, 2NH), 9.7 (br s, NH), 7.52 (m, Ph+H), 7.38 (d, H), 4.8-4.15 (m, 4H), 2.5 (s, Me); MS (EI): 373 (M+). 융점 = 208-212℃ (분해).

별법으로, 아래와 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

213 mg (0.53 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-벤질아민을 18시간 동안 10 ml의 2N 수성 염산에서 환류 온도로 가열하였다. 이 반응 혼합물을 증발로 농축시키고, 고체를 디에틸 에테르 및 소량의 물에 현탁시키고, 여과 제거하고 건조시켰다. 원하는 화합물을 베이지색 고체 형태로 생성하였다.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-벤질아민

200 mg의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린 및 0.016 ml (2.2 당량)의 N-벤질-메틸아민을 10 ml의 아세토니트릴에 용해시키고, 이 용액을 20시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 혼합물을 증발로 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 5% 탄산나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 증발시켜 농축하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 7.84, 7.78 (2d, 2H), 7.4-7.2 (m, Ph), 4.13, 4.08 (2s, 2Me), 4.03, 3.65 (2s, $2CH_2$), 2.26 (s, Me).

<실시예 35>

또한 실시예 34에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-푸르푸릴아민 히드로브로마이드, 융점 = 282℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-모르폴리노-에틸아민 히드로브로마이드, 융점 = 228℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-디에틸아민 히드로브로마이드, 융점 = 290℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-디메틸아민 히드로브로마이드, 융점 = 325℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-(2-피리딜)-에틸-메틸아민 디히드로브로마이드, 융점 = 205℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-시클로프로필아민 히드로브로마이드, 융점 = 268℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-디에탄올아민 히드로클로라이드, 융점 = 251℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-2-티아졸린 히드로브로마이드, 융점 = 271℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노피라진 디히드로브로마이드, 융점 = 183℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노티아졸 히드로브로마이드, 융점 = 153℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아닐린 히드로브로마이드, 융점 > 250℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-플루오로아닐린 히드로브로마이드, 융점 = 218℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-플루오로아닐린 히드로브로마이드, 융점 > 250℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-플루오로아닐린 히드로브로마이드, 융점 = 222-235℃,

[N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-4-티아졸릴]아세트산 에틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 = 258℃ (분해),

[N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-4-티아졸릴]-아세트산 에틸 에스테르 히드로브로마이드, MS (EI): 438 (M^+).

<실시예 36>

[N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-4-티아졸릴]-아세트산 히드로클로라이드

80 mg (0.2 mmol)의 [N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-4-티아졸릴]아세트산 에틸 에스테르 히드로브로마이드를 실온에서 2 ml의 2N 수산화나트륨에 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 3N HCl로 산성화시키고, 생성 고체를 여과 제거시키고 소량의 물 및 2×20 ml의 디에틸 에테르로 세척하였다. 건조시킨 후, 노란색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 250 MHz): 12.4, 12.3 (2s, 2NH), 9.0 (s, NH), 8.09, 8.02 (2d, 2H), 6.75 (s, H), 4.8 (br s, 2H), 3.7 (s, 2H); 융점 = 284℃ (분해).

<실시예 37>

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-(2-피리딜-메틸)-글리신 디히드로브로마이드

49 mg (0.1 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-(2-피리딜메틸)-글리신 디히드로클로라이드를 아세트산 중의 48% 브롬화수소 용액 2 ml에 18시간 동안 70℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시키고 고체를 여과 제거한 다음, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 노란색 고체 형태로된 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 250 MHz): 12.3 (s, 2NH), 8.8, 8.25, 7.72, 7.68 (4m, Py), 7.92, 7.89 (2d, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.6 (s, 2H); MS (FAB+) 386 (M+ H); 융점 > 280℃.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-(2-피리딜메틸)-글리신 에틸 에스테르

150 ml (0.46 mmol)의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린, 98 mg (1.1 당량)의 N-(2-피리딜메틸)-글리신 에틸 에스테르 및 0.076 ml (1.2 당량)의 트리에틸아민을 5 ml의 아세토나트릴에서 20시간 동안 환류로 교반하였다. 혼합물을 증발로 농축시키고 잔류물을 디에틸 에테르에 현탁시키고 여과하였다. 건조시킨 후, 백색 분말의 형태로된 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 250 MHz): 8.45, 8.37 (2d, 2H), 8.45, 7.72, 7.43, 7.22 (4m, Py), 4.39 (s, 2H), 4.05 (m, 2Me+ 2H), 4.0 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 1.18 (t, Me).

b) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-(2-피리딜메틸)-글리신 디히드로클로라이드

80 mg (0.186 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-(2-피리딜메틸)-글리신 에틸 에스테르 및 51 mg (2 당량)의 탄산칼륨을 5 ml의 메탄올 및 2 ml의 물 중에서 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 2N HCl로 산성화시키고 증발시켜 농축하였다. 잔류물을 고온의 에틸 아세테이트로부터 재결정화시키고, 여과 제거하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 건조하였다.

<실시예 38>

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아미노-벤조산 히드로브로마이드

60 mg (0.156 mmol)의 N-[2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸]-3-아미노벤조산을 아세트산 중의 약 24% HBr 4 ml 중에서 20시간 동안 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고, 고체를 여과 제거하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 융점 = 275℃ (분해).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-[2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸]-3-아미노-벤조산

350 mg (1.06 mmol)의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린, 153 mg (1.05 당량)의 3-아미노벤조산 및 0.165 ml (1.1 당량)의 트리에틸아민을 10 ml의 아세토니트릴에서 합하고, 24시간 동안 환류 하에 비등점에서 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 농축하고, 에틸 아세테이트 및 1N HCl로 추출하고 염수로 한번 세척하였다. 유기상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) 8.50, 8.27 (2d, 2H), 7.32, 7.15, 7.10, 6.75 (4m, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.13, 4.12 (2s, 2Me).

<실시예 39>

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘 히드로브로마이드

180 mg (0.59 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘을 아세트산 중의 33% 브롬화수소 용액중에서 70℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고 고체를 여과 제거시킨 다음 디에틸 에테르로 세척하였다. 건조시킨 후, 노란색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다. 융점 = 241℃ (분해).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘

200 mg (0.61 mmol)의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린, 0.086 ml (2 당량)의 프로필렌이민 및 0.295 ml (0.3 당량)의 40% 테트라부틸암모늄 히드록시드 수용액을 8 ml의 디클로로메탄중에서 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 5% 탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 한번 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz) 8.6 (m, 2H), 4.18 (m, 2Me+ H), 3.95 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 1.0 (t, Me).

<실시예 40>

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아제티딘 히드로브로마이드 (융점 = 265℃ (분해)을 실시예 39에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

<실시예 41>

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-메틸피페리딘 히드로브로마이드

N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘 대신에 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-4-메틸피페리딘으로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 39에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-4-메틸피페리딘

100 mg (0.304 mmol)의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린, 0.04 ml (1.1 당량)의 4-메틸-피페리딘 및 0.05 ml (1.2 당량)의 트리에틸아민을 20시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 5% 탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 합한 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): 8.58, 8.43 (m, 2H), 4.19, 4.17 (2s, 2Me), 4.06 (s, 2H), 2.97, 2.15, 1.62, 1.40-1.25 (4m, 9H), 0.93 (d, Me).

<실시예 42>

또한 실시예 1 내지 41에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조할 수 있다.

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N'-(4-메톡시페닐)-피페라진 히드로브로마이드, 융점 = 241℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2,6-디메틸피페리딘 히드로브로마이드, 융점 = 277℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피롤리딘 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-피페리돈 히드로브로마이드, 융점 = 259℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-헥사메틸렌이민 히드로브로마이드, 융점 = 298℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-피롤린 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-티오모르폴린 히드로브로마이드, 융점 = 291℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-모르폴린 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-티아졸리딘 히드로브로마이드, 융점 = 250℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-피롤리디놀 히드로브로마이드, 융점 = 286℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸피페라진 디히드로브로마이드, 융점 = 295℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-(2-히드록시에틸)-피페리딘 히드로클로라이드, 융점 = 298℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페라진 디히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아자비시클로[3.2.2]노난 히드로브로마이드, 융점 = 271℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-테트라히드로피리딘 히드로브로마이드, 융점 = 279℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피라졸 히드로브로마이드, 융점 = 298℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-에톡시카르보닐-피라졸 히드로브로마이드, 융점 = 195℃,

[1-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1H-인돌-3-일]-아세트산 메틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 = 230℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 히드로브로마이드, 융점 = 212-215℃.

<실시예 43>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-메탄술폰산 아미드

83 mg (0.31 mmol)의 5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린을 4 ml의 DMF에 현탁시켰다. 0.063 ml (1.6 당량)의 트리에틸아민 및 82 mg (1.4 당량)의 메탄술폰산 무수물을 첨가하고 용액을 18시간 동안 교반하였다. 용액을 증발시켜 농축하고 잔류물을 디에틸 에테르에 현탁시켰다. 고체를 여과 제거시키고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. 백색 분말 형태로된 표제 화합물을 생성하였다. 융점 > 300℃.

<실시예 44>

N-메틸-2-페닐 아세트산(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미드

2 ml의 염산 (수 중 2N)을 3 ml의 THF 중 129 mg (0.3 mmol)의 N-메틸-2-페닐아세트산(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-아미드 용액에 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 환류하에 비등점에서 가열하였다. 얼음 욕조에서 냉각시킨 후, 침전물을 여과 제거하고 냉수로 세척하였다. 고온의 DMF를 밤새 냉장고에 두어 무색의 결정을 형성하고 이를 여과 제거하고 고진공하에서 건조시켰다.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-D_6) 12.05-11.95 (br.s, 1H), 11.51-11.33 (br.s, 1H), 7.38-7.10 (m, 7H), 4.78 (s, 0.2H), 4.59 (s, 1.8H), 3.82 (s, 1.8H), 3.62 (s, 0.2H), 2.99 (s, 2.7H), 2.82 (s, 0.3H). MS (FAB): 402 (M^+). 융점 > 260℃.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 2-페닐아세트산(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-아미드를 실시예 27에 기재된 것과 같이 제조할 수 있다.

b) N-메틸-2-페닐아세트산(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-아미드

4 ml의 (순수한)THF 중에 208 mg (0.5 mmol)의 2-페닐아세트산(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-아미드 용액을 3 ml의 순수한 THF 중 30.5 mg (0.7 mmol)의 수산화나트륨 현탁액에 15분에 걸쳐 적가하였다. 90분간 환류하에 비등점에서 가열한 후, 혼합물을 얼음 욕조에서 냉각시켰다. 85 mg (0.6 mmol)의 요오드화메틸을 첨가한 후, 현탁액을 0℃에서 1시간 동안 및 추가로 실온에서 15시간 동안 교반하였다. 0.9 g의 실리카 겔을 첨가하고 현탁액을 농축시키고, 건조시키고, 용리액으로서 디클로로메탄/헥산/디에틸 에테르 (8 : 4 : 1)을 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 정제하였다. 고진공하에서 농축 및 건조시킨 후, 시스/트랜스 시성질체 혼합물이 약 2 : 3의 비로 구성된 실질적으로 무색인 화밀의 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.87 (d, 1Hz, 0.4H), 7.83 (d, 1Hz, 0.6H), 7.4-7.15 (m, 6H), 5.10 (s, 1.2H), 5.00 (s, 0.8H), 4.15 (s, 1.2H), 4.12 (s, 1.8H), 4.09 (s, 3H), 3.82 (s, 1.2H), 3.75 (s, 0.8H), 3.03 (s, 1.2H), 2.98 (s, 1.8H).

<실시예 45>

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-α-아미노-포스폰산

질소 분위기하에서, 255 mg (0.607 mmol)의 N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-α-아미노포스폰산 디메틸 에스테르를 5 ml의 순수한 디클로로메탄에 용해시키고, 0.33 ml (2.55 mmol)의 트리메틸실릴 브로마이드를 실온에서 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 5 ml의 에탄올을 첨가하고 추가로 22시간 동안 실온에서 교반을 계속하였다. 그 다음 혼합물을 농축시켜 건조하였다. 5 ml의 HBr (빙초산 중의 33%)를 베이지색 발포체에 첨가하고 혼합물을 다시 농축 건조하기 전에 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 베이지색 잔류물을 K_2CO_3 용액 (수중에 약 1N)에 취하였다. 묽은 염산을 사용하여 pH 값을 6으로 조정하고 현탁액을 고온인 상태에서 여과하였다. 여액에 고온 DMF를 첨가한 다음 혼합물이 약간 뿌옇게 될 때까지 적은 양의 에탄올을 첨가하였다. 3일간 베이지색 결정의 형태로 표제 화합물을 분리하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, D_2O) 7.53 (br.s, 1H), 7.47 (br.s, 1H), 4.57 (br.s, 2H), 3.15 (d, 11.8Hz, 2H); ^{31}P-NMR 8 ppm; MS (FAB^+) 364, 366 $[M+H^+]^+$, (FAB^-) 362, 364 $[M-H^+]^-$; 융점 > 270℃.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 트리-N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-트리아진

2.98 g (10 mmol)의 (7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-아민을 40 ml의 에탄올에 가열하여 용해시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 1 ml의 포르말린 용액 (수중에서 37%)을 옅은 노란색 용액에 적가하였다. 첨가를 완료한 후, 생성물을 무색 침전물의 형태로 가라앉혔다. 3시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과 제거하였다. 고진공하에서 건조시킨 후, 무색 무정형 결정의 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.83 (d, 2.3Hz, 3H), 7.72 (d, 2.3Hz, 3H), 4.24 (s, 6H), 4.13 (s, 9H), 4.04 (s, 9H), 3.69 (br.s, 6H). MS (FAB): 930, 932.

b) N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-α-아미노포스폰산 디메틸 에스테르

질소 분위기하의 0℃에서, 0.23 ml (2.5 mmol)의 디메틸 포스파이트, 0.383 ml (2.75 mmol)의 트리에틸아민 및 0.476 ml (3.75 mmol)의 트리메틸실릴 클로라이드를 25 ml의 디클로로메탄에 용해시켰다. 0℃에서 15분간 교반한 후, 25 ml 디클로로메탄 중에 0.78 g (0.83 mmol)의 트리-N-(7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일메틸)-트리아진 용액을 적가하였다. 실온에서 30분간 교반시킨 후, 현탁액을 얼음같이 찬 염산 (수중에서 0.1N)에 따르고, 에테르 3부를 첨가하였다. 0.1N의 수성 염산으로 쉐이킹하여 유기상을 완전히 추출하였다. K_2CO_3를 사용하여 합한 유기상의 pH를 12 내지 13으로 조정하고 클로로포름으로 6번 추출하였다. 황산나트륨으로 건조시키고 유기상을 농축한 후, 용리액으로서 에틸 아세테이트/디클로로메탄/에탄올 (10 : 10 : 1) 혼합물을 사용하는 실리카 겔 칼럼상에서 정제하여, 노란색 오일을 생성하였다. 고진공하에서 농축 건조시킨 후, 유리 형태로 고체화되는 옅은 노란색의 오일 형태로된 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.88 (d, 2.3Hz, 1H), 7.54 (d, 2.3Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 3.78 (d, 10Hz, 6H), 2.95 (d, 13.1Hz, 2H), MS (ES^+) 422, 420 (MH^+).

<실시예 46>

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-(4-메톡시-페닐)-우레아

N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘 대신에 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-3-(4-메톡시페닐)-우레아로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 39에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다. FAB-MS: M^+ = 385; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (3 : 1) R_f = 0.5.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-3-(4-메톡시페닐)-우레아

62 mg (0.416 mmol)의 4-메톡시페닐 이소시아네이트를 2 ml의 t-부틸 메틸 에테르 중의 100 mg (0.379 mmol)의 5-아미노메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린 현탁액에 실온에서 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 현탁액을 여과 제거하고, 여과 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르로 세척하고 고진공하에서 건조하였다. 베이지색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): 8.47, 8.26 (2d, 2H), 7.70 (s, NH), 7.22 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.15 (m, NH), 4.89 (d, CH_2), 4.11, 4.09 (2s, 2Me), 3.70 (s, Me).

<실시예 47>

또한, 실시예 46에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조할 수 있다.

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-(2-메톡시페닐)-우레아, FAB-MS: M^+ = 385; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (3:1) R_f = 0.5,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-(2-에톡시카르보닐에틸)-우레아,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-(2-카르복시에틸)-우레아, FAB-MS: M^+ = 351; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:3) R_f = 0.67,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-페닐-우레아, FAB-MS: M^+ = 355; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (3:1) R_f = 0.70,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-(4-트리플루오로메틸옥시페닐)-우레아, FAB-MS: M^+ = 439; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (3:1) R_f = 0.50.

<실시예 48>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-발레르산 아미드

N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘 대신에 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-발레르산 아미드로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 39에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

FAB-MS: M^+ = 320; ^{1}H-NMR (DMSO-D_6, 200 MHz): 12.23, 11.82 (2s, 2NH), 8.73 (t, NH), 7.94, 7.89 (2d, 2H), 4.46 (d, CH_2), 2.20 (t, CH_2), 1.53 (quint., CH_2), 1.28 (hex., CH_2), 0.87 (t, CH_3). TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f = 0.80.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-발레르산 아미드

79 ㎕ (0.567 mmol)의 트리에틸아민 및 55 ㎕ (0.454 mmol)의 n-발레로일 클로라이드를 2 ml의 t-부틸 메틸 에테르 중 100 mg (0.378 mmol)의 5-아미노메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 디클로로메탄으로 취하고, 1N 염산 및 1N 수산화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다. 노란색을 띄는 분말의 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 49>

또한 실시예 48에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)나프토산 아미드, FAB-MS: M^+ = 390; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f = 0.80,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3,3-디메틸-부티르아미드, FAB-MS: M^+ = 334; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f = 0.67,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3-아세톡시)-벤즈아미드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(2-히드록시)-벤조산 아미드, $ESCI^+$-MS: $(M+H)^+$ = 357; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f = 0.33.

<실시예 50>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-메톡시-아세트아미드

N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘 대신에 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-메톡시-아세트아미드로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 39에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

FAB-MS: M^+ = 308; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f = 0.80.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메톡시-아세트아미드

5-아미노메틸-7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린 히드로클로라이드 및 푸란-2-카르복실산 대신에 5-아미노메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린 및 2-메톡시아세트산으로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 29 a)에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

<실시예 51>

또한 실시예 50에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N',N'-디메틸-글리신아미드, $APCI^+$-MS: $(M+H)^+$=321; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.29,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3,4,5-트리메톡시-벤즈아미드, $ESCI^+$-MS: $(M+H)^+$=429; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f=0.30,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3,5-디메톡시-4-히드록시-벤즈아미드, FAB-MS: M^+=416; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f=0.90,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N'-아세틸-글리신아미드, FAB-MS: M^+=335; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f=0.80,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N'-카르바모일-글리신아미드, FAB-MS: M^+=336; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f=0.60,

4-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)술파모일]-벤즈아미드, $ESCI^+$-MS: $(M+H)^+$=420; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.88,

2-아미노-3-메틸-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-부티르아미드, $ESCI^+$-MS: $(M+H)^+$=336; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.68,

2-아미노-3-히드록시-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-부티르아미드, $ESCI^+$-MS: $(M+H)^+$=338; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.48,

2-아미노-4-카르복시-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-부티르아미드, FAB-MS: M^+=365; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.39,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N_ε-아세틸-트립토판아미드 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=464; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.25,

2-아미노-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-L-세린-아미드, ESCI$^+$-MS: (M+ H)$^+$=324; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.50,

2-아미노-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-D-세린-아미드,

2-L-아미노-3-카르바모일-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-프로피온산 아미드, FAB-MS: M$^+$=351; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f=0.90,

2-D-아미노-3-카르바모일-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-프로피온산 아미드,

L-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-히스티딘-아미드,

D-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-히스티딘-아미드.

<실시예 52>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-숙신산 아미드

N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘 대신에 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-숙신산 아미드로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 39에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

FAB-MS: M$^+$=336; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f=0.48.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-숙신산 아미드

55 ㎕ (0.397 mmol)의 트리에틸아민 및 40 mg (0.397 mmol)의 숙산산 무수물을 2 ml의 t-부틸 메틸 에테르 중에 100 mg (0.378 mmol)의 5-아미노메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린의 현탁액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 다음 혼합물을 여과하고 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르로 두번 세척하였다. 여과 잔류물을 디클로로메탄/메탄올/아세트산 (95 : 4.5 : 0.5)에 의한 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 베이지색 분말의 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 53>

또한 실시예 52에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-프탈산 아미드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-글루타르산 아미드, FAB-MS: M$^+$=350; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (1:1 + 2% 아세트산) R_f=0.70,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-숙신산 아미드, FAB-MS: M$^+$=350; TLC: 메틸렌 클로라이드/메탄올/아세트산 (80 : 18 : 2) R_f=0.46.

<실시예 54>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-(2-디에틸-아미노에틸)-아민 디히드로브로마이드

N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘 대신에 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-(2-디에틸아미노에틸)-아민으로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 39에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

FAB-MS: M$^+$=335; TLC: 메탄올/물 (5:1) R_f=0.16.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-(2-디에틸아미노에틸)-아민

실시예 39 a)에 기재된 것과 같이, 즉 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린 및 2-디에틸아미노에틸아민으로부터 표제 화합물을 제조할 수 있다. 표제 화합물은 무색 오일의 형태로 생성되었다.

<실시예 55>

실시예 54에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물을 제조하였다.

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-아민 히드로브로마이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-(1,1-디옥소-2,3,4,5-테트라히드로-티엔-3-일)-아민 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=354; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.69,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-N-(2-히드록시에틸)-아민 히드로브로마이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-(3,4-메틸렌디옥시벤질)-아민 히드로브로마이드, APCI$^+$-MS: $(M+H)^+$=371; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.70,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-N-메톡시-아민 히드로브로마이드, ESCI$^+$-MS: $(M+H)^+$=281; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.86,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-이소프로필-아민 히드로브로마이드, APCI$^+$-MS: $(M+H)^+$=279; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.53,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N'-아세틸-에틸렌디아민 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=321; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.40,

시스-2-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로헥산-1-카르복사미드 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=359; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.50,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-타우린 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=357; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.69,

시스-3-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로헥산-1-카르복실산 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=362; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.70,

3-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-3-페닐-프로피온산 히드로브로마이드, ESCI$^+$-MS: $(M+H)^+$=385; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.34,

시스-2-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로펜탄-카르복실산 히드로브로마이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피롤리딘-2-온, FAB-MS: M^+=304; TLC: 에틸 아세테이트/메탄올 (2:1 + 2% 아세트산) R_f=0.60,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피롤리딘-4-(4-클로로페닐)-2-온, FAB-MS: M^+=414; TLC: 메탄올/물 (10:1) R_f=0.78,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-(1-아세톡시-2-메틸-프로프-2-일)-아민 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=350; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.86,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-시클로헥실-N-메틸-아민 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=332; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.70,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-(1,1-디메틸-2-히드록시-에틸)-아민 히드로클로라이드, ESCI$^+$-MS: $(M+H)^+$=309; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f=0.62.

<실시예 56>

시스-2-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로헥산-1-카르복실산 히드로브로마이드

N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)2-메틸아지리딘 대신에 시스-2-[N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로헥산-1-카르복실산으로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 39에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

융점 = 249-251℃, ESCI MS: $(M-H)^+$ = 361, TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f = 0.1-0.45.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-카르브알데히드

17 ml (188 mmol)의 2-니트로프로판을 700 ml의 메탄올 중의 3.7 g (163 mmol)의 나트륨 용액에 첨가하였다. 5분간 교반한 후, 35.5 g (125.4 mmol)의 고체 2,3-디메톡시-5-브로모메틸-퀴녹살린을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 환류 온도에서 가열하여, 균일한 용액을 형성하였다. 냉각시킨 후, 용액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 1N HCl에 취하고, 상을 분리하고 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 에틸 아세테이트로부터 결정화하여 백색 결정의 형태로 표제 화합물을 단리하였다.

융점 137-140℃, TLC (EtOAc/헥산 1:3): R_f = 0.45.

b) 2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-카르브알데히드

44 ml의 100% 질산, 44 ml의 97% 황산 및 44 ml의 트리플루오로아세트산 무수물을 0℃로 냉각된 88 ml 트리플루오로아세트산 중 22 g (100.8 mmol)의 2,3-디메톡시-5-브로모메틸-퀴녹살린 용액에 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 0℃로 유지시킨 다음 4N NaOH 및 얼음의 혼합물에 주의깊게 부었다. 온도가 20℃를 넘지 않게 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 1N NaOH 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 조생성물을 결정화시켜 옅은 노란색 결정 형태로 된 표제 화합물을 수득하였다. 융점: 147-149℃; TLC (EtOAc/헥산 1:3): R_f = 0.25.

c) 시스-2-[N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로헥산-1-카르복실산

105 mg (0.588 mmol)의 시스-2-아미노-시클로헥산카르복실산 및 82 ㎕ (0.588 mmol)의 트리에틸아민을 1 ml의 디클로로메탄 및 2 ml의 에탄올 중의 129 mg (0.490 mmol)의 2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-카르브알데히드 용액에 연속적으로 첨가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 1 g의 무수 황산나트륨을 현탁액에 첨가하고 혼합물을 실온에서 추가로 20시간 동안 교반하였다. 진한 현탁액을 0.5 ml의 에탄올로 희석시키고 46 mg (1.23 mmol)의 나트륨 보로히드리드를 첨가하였다. 3시간 동안 교반시킨 후, 0.5 ml의 아세톤을 첨가하고 10분 후 0.3 ml의 아세트산을 첨가한 다음 여과를 실시하였다. 여과 잔류물을 에탄올 및 디클로로메탄으로 세척하였다. 여액을 우선 디클로로메탄/에틸 아세테이트 (97:3)에 의해, 그 다음 디클로로메탄/메탄올/빙초산 (90:9:1)에 의해 실리카 겔상에서 크로마토그래피하였다. 백색 분말 형태로된 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 57>

또한 실시예 56에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조하였다.

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노-메탄포스폰산 히드로브로마이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노-(3-메톡시페닐)메탄포스폰산 히드로클로라이드, FAB-MS: M^+=436; HPLC: CH_3CN/H_2O + 0.1% 트리플루오로아세트산 20:80 R_f = 4.2분. (NucleosiL$_1$00. $C_1$8, 5 μM, 250×4.6 mm),

[(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-(3-히드록시-페닐)-메틸]-포스폰산 히드로브로마이드, FAB-MS: M^+=422; HPLC: CH_3CN/H_2O + 0.1% 트리플루오로아세트산 20:80 R_f = 2.9분. (NucleosiL $_1$00. $C_1$8, 5 μM, 250×4.6 mm),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-[(4-디에톡시-포스포릴)-벤질]-아민 히드로클로라이드, $ESCI^-$-MS: $(M-H)^+$=421; TLC: 메틸렌 클로라이드/메탄올/아세트산 (9:0.5:0.5) R_f = 0.28,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아미노-프로판-1-포스폰산 히드로브로마이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-에탄술폰산 히드로브로마이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-2-페닐-에탄카르복실산 히드로브로마이드,

시스-2-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로펜탄-1-카르복실산 히드로브로마이드,

트랜스-2-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로프로판-1-포스폰산 히드로브로마이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노-(3-피리딜)-메탄포스폰산 히드로클로라이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아미노-1-카르복시-프로판-1-포스폰산 히드로브로마이드,

4-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-부티르산, FAB-MS: M^+=322; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f = 0.30.

<실시예 58>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노메틸)-테트라졸 히드로클로라이드

160 mg (0.461 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸아미노메틸)-테트라졸을 6 ml의 2N 수성 HCl에서 20시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 생성되는 고체를 여과 제거하고 디에틸 에테르로 세척하였다. 융점 = 230℃ (분해).

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-아미노아세토니트릴

300 mg (0.914 mmol)의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린, 338 mg (4 당량)의 아미노아세토니트릴 히드로클로라이드 및 0.66 ml (4 당량)의 휘닉 (Huenig) 염기를 10 ml 아세토니트릴에서 20시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 증발시켜 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트 및 약 5% 탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 한번 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다. 생성된 갈색 오일을 실리카 겔 (에틸 아세테이트/석유 에테르 1:2, 이어서 1:1)상에서 크로마토그래피하여 노란색을 띄는 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

b) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸아미노메틸)-테트라졸

140 mg (0.461 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-아미노아세토니트릴, 50 mg (0.43 당량)의 디부틸주석 옥시드 및 0.244 ml (4 당량)의 트리메틸실릴 아지드를 6 ml의 톨루엔에서 16시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시켜서 갈색 고체 형태로 표제 화합물을 여과 분리하였다.

<실시예 59>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-에탄포스폰산 히드로브로마이드

380 mg (0.949 mmol)의 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-에탄포스폰산 디메틸 에스테르 및 1.23 ml (10 당량)의 트리메틸실릴 브로마이드를 20 ml의 디클로로메탄에 용해시키고 용액을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 농축하고 잔류물을 아세트산 중의 약 33% 브롬화수소 용액 6 ml에서 17시간 동안 40℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고 고체를 여과 분리하고, 디에틸 에테르로 완전히 세척하고 건조시켰다. 노란색의 고체 형태로 된 표제 화합물을 생성하였다. 융점 = 235℃ (분해).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노에탄포스폰산 디메틸 에스테르

0.19 ml (1.2 당량)의 트리에틸아민, 0.215 ml (1.5 당량)의 트리메틸클로로실란 및 0.104 ml의 디메틸 아인산염을 0℃에서 디클로로메탄에 용해시키고 이 용액을 20분간 교반하였다. 디클로로메탄 중의 329 mg (1.135 mmol)의 2,3-디메톡시-5-에틸리덴-아미노메틸-7-니트로-퀴녹살린 용액을 이 반응 혼합물에 첨가하고 0℃에서 5시간 동안, 이어서 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 용액을 물로 희석하고 디클로로메탄으로 세 번 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다. 노란색 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

b) 2,3-디메톡시-5-에틸리덴아미노메틸-7-니트로-퀴녹살린

300 mg (1.135 mmol)의 2,3-디메톡시-5-아미노메틸-7-니트로-퀴녹살린, 500 mg (3.7 당량)의 황산마그네슘 및 200 mg (1.28 당량)의 탄산칼륨을 실온에서 20 ml의 디클로로메탄에 현탁시켰다. 15분 후, 0.13 ml의 아세트알데히드를 첨가하고, 반응 혼합물을 7시간 동안 실온에서 교반한 다음, 여과하고 증발시켜 농축하였다.

<실시예 60>

2-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시)-아세트산

270 mg (0.711 mmol)의 2-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메톡시)-아세트산 t-부틸 에스테르를 아세트산 중의 약 16% 브롬화수소 용액 6 ml에 용해시키고 이 용액을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석하고 고체를 여과 분리하고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조하였다. 고체로된 표제 화합물을 생성하였다 (융점 > 300℃).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 2-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메톡시)-아세트산 t-부틸 에스테르

300 mg (1.13 mmol)의 2,3-디메톡시-5-히드록시메틸-7-니트로-퀴녹살린을 8 ml의 테트라히드로푸란에 넣고 0℃로 냉각하였다. 오일 중의 약 55% NaH 52 mg (1.05 당량)을 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분간 교반하였다. 0.2 ml (1.5 당량)의 브로모-아세트산 t-부틸 에스테르를 첨가하고, 20분 후 얼음 욕조를 제거하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 한번 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 농축하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (SiO_2, 에틸 아세테이트/석유 에테르 1:3)하여 고체 형태로 된 표제 화합물을 생성하였다 (340 mg).

b) 2,3-디메톡시-5-히드록시메틸-7-니트로-퀴녹살린

5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린으로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 14a)에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조하였다.

<실시예 61>

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-메톡시)-프로피온산

2-브로모프로피온산 t-부틸 에스테르로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 60에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 융점 = 268℃ (분해).

<실시예 62>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-아미노-피리디늄 브로마이드

212 mg (0.5 mmol)의 4-아미노-1-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-피리디늄 브로마이드를 빙초산 중의 48% 브롬화수소 용액 3 ml에서 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 갈색을 띄는 반응 혼합물을 7 ml의 디에틸 에테르로 희석한 다음 10분간 교반하였다. 생성 고체를 여과 분리하고, 적은 양의 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켰다. >245℃ (분해)의 융점을 가지는 노란색 고체 형태로된 표제 화합물을 생성하였다.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 4-아미노-1-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-피리디늄 브로마이드

2 ml 디클로로메탄 중의 197 mg (0.6 mmol)의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린을 실온에서 1 ml의 디클로로메탄 및 3 ml의 아세토니트릴 중의 282 mg (3 mmol)의 4-아미노피리딘 현탁액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 생성 침전물을 여과 분리한 다음 여과기 상에서 적은 양의 아세토니트릴로 세척하였다. 무색 분말의 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 63>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아미노-피리디늄 브로마이드

3-아미노피리딘으로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 62에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조할 수 있다. 융점 > 248℃ (분해).

<실시예 64>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-피리디늄 브로마이드

2-아미노피리딘으로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 62에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조할 수 있다. 융점 > 350℃ (분해).

<실시예 65>

3-(7-클로로-2,3-디옥시-퀴녹살린-5-일)-프로판-1-올

아세트산/2N 염산으로 3-(7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로판-1-올을 가열함으로써 실시예 15에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 생성하였다.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 5-요오도-2,3,7-트리클로로-퀴녹살린

406.9 g (1.953 몰)의 오염화인을 1200 ml 산염화인 중의 195.9 g (0.93 몰) 7-클로로-5-요오도-퀴녹살린-디온 혼합물에 첨가하고 혼합물을 18시간 동안 환류 온도에서 교반하였다. 과잉의 산염화인을 150℃ 온도의 욕조에서 반응 혼합물로부터 증류 분리하였다. 잔류물을 6000 ml의 얼음물에 따르고 생성 현탁액을 2시간 동안 교반하고, 흡인 여과한 다음 많은 양의 물로 세척하였다. 여과 잔류물을 60℃에서 진공 건조시켰다. 205.89 g (89.4%)의 5-요오도-2,3,7-트리클로로-퀴녹살린을 추가 정제 없이 더 반응시킬 수 있는, 옅은 갈색의 조결정 형태로 생성하였다.

b) 7-클로로-2,3-디메톡시-5-요오도-퀴녹살린

205 g (0.828 몰)의 5-요오도-2,3,7-트리클로로-퀴녹살린을 실온에서 2255 ml의 메탄올에 넣고, 메탄올 중의 나트륨 메탄올레이트 약 5.4 몰 용액 463.9 ml를 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 환류 온도에서 가열하고 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 현탁액을 흡인 여과하였다. 여과 잔류물을 메탄올로 세척하고 60℃에서 진공 건조시키고, 디에틸 에테르로 연속 추출하여 조 생성물을 정제하였다. 94-96℃의 융점을 가지는 96.4 g (48.8%)의 7-클로로-2,3-디메톡시-5-요오도-퀴녹살린을 생성하였다.

c) 3-(7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로프-2-인-1-올

12.9 g (36.8 mmol)의 7-클로로-2,3-디메톡시-5-요오도-퀴녹살린, 7.6 ml (128.4 mmol)의 프로파르길 알콜, 2.1 g (3 mmol)의 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐 디클로라이드, 6.6 ml (47.4 mmol)의 트리에틸아민 및 0.34 g (1.8 mmol)의 커프러스 요오드화물을 125 ml의 디메틸포름아미드에 두고 욕조의 온도를 70℃로 가열하였다. 그 다음 반응 혼합물을 위의 온도에서 3.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하고 물, 1N 염산 및 염수로 추출하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 흡인 여과하고 농축하였다. 헥산/에틸 아세테이트 (3:1)의 실리카 겔상에서 조생성물을 크로마토그래피하여 137-140℃의 융점을 가지는 갈색 결정 형태로 1.1 g의 3-(7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로프-2-인-1-올을 생성하였다.

d) 3-(7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로판-1-올

2.05 g (7.36 mmol)의 3-(7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로프-2-인-1-올을 약 0.4 g의 라니 니켈에 의해 20 ml의 테트라히드로푸란에서 정상압 상태에서 두배의 몰량의 수소가 흡수될 때까지 수소화시켰다. 수소화된 혼합물을 유리 섬유 여과기상에서 흡인 여과하고 여액을 농축시켰다. 2.04 g (98%)의 3-(7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로판-1-올을 104-105℃의 융점을 가지는 베이지색 결정의 형태로 생성하였다.

<실시예 66>

4-(7-클로로-2,3-디옥시-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)부탄올

단계 c)에서 사용된 프로파르길 알콜 대신에, 부트-3-인올과 같은 양의 4-(7-클로로-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)부탄올을 통해 실시예 65에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 67>

N-[3-(7-클로로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)프로필]-글리신 히드로브로마이드

5-(3-브로모프로필)-7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 트리에틸아민 및 글리신 t-부틸 에스테르 히드로클로라이드 및 아세토니트릴 중의 트리에틸아민과 반응시키고, 이어서 가수분해시킴으로써 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 생성하였다.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 5-(3-브로모프로필)-7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린

0.5 g (1.77 mmol)의 3-(7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린-5-일)-프로판-1-올 및 0.287 g (1.77 mmol)의 1,1'-카르보닐디이미다졸을 질소하에서 5 ml의 아세토니트릴에 넣었다. 0.75 ml의 알릴 브로마이드를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분간 및 환류 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르를 첨가하고 물, 0.1N 염산, 포화된 탄산수소나트륨 용액 및 염수로 추출하였다. 그 다음 수성상을 디에틸 에테르로 세척하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고 실리카 겔층으로 여과하고 농축시켰다. 0.438 g (79.9%)의 5-(3-브로모프로필)-7-클로로-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 추가 정제 없이 더 사용되는 노란색 오일의 형태로 생성하였다.

<실시예 68>

N-(7-니트로-2,3-디옥시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-아민

아세트산 중의 25% 브롬화수소 용액으로 N-(7-니트로-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸렌)-N-메틸아민을 처리함으로써 실시예 34에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 생성하였다.

예를 들어, 아래에 기재된 것과 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(7-니트로-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-아민

N-(7-니트로-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸렌)-N-메틸-이민을 에탄올 중에서 나트륨 보로히드라이드로 환원시켜 표제 화합물을 생성하였다.

b) 7-브로모-5-포르밀-2,3-디메톡시-퀴녹살린

1.38 g (60 mmol)의 나트륨을 질소하의 0℃에서 200 ml의 메탄올에 일부 용해시켰다. 0℃에서, 5.85 ml (65 mmol)의 2-니트로프로판을 적가하였다. 그 다음 18.1 g (50 mmol)의 5-(브로모메틸)-7-브로모-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 첨가하였다. 베이지색 현탁액을 환류 온도에서 가열하고 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 600 ml의 물에 따르고 메탄올을 증류 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 두 번 추출하고, 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고 흡인 여과하였다. 여액을 농축시키고 잔류물을 고진공하에서 건조하였다. 179-182℃의 융점을 가지는 베이지색 결정의 형태로 7-브로모-5-포르밀-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 생성하였다.

c) N-(7-니트로-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸렌)-N-메틸-이민

7-브로모-5-포르밀-2,3-디메톡시-퀴녹살린을 메틸아민과 통상적인 축합을시켜 표제 화합물을 생성하였다.

d) N-(7-니트로-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸렌)-N-메틸-아민

예를 들어 테트라히드로푸란 중의 나트륨 보로히드라이드에 의한 것과 같이, 통상적인 방법으로 N-(7-니트로-2,3-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸렌)-N-메틸-이민을 환원시킴으로써 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 69>

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-트리에틸암모늄 브로마이드

N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸아지리딘 대신에 N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-트리에틸-암모늄 브로마이드로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 39에 기재된 것과 같이 표제 화합물을 제조할 수 있다.

ESCI$^-$-MS: $(M-H)^+$ =361; TLC: 메탄올/아세트산 (9:1) R_f = 0.1-0.45.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) N-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-N-트리에틸-암모늄 브로마이드

0.795 g (3.65 mmol)의 비스-t-부톡시카르보닐-아민 및 641 ㎕ (4.58 mmol)의 트리에틸아민을 5 ml의 디메틸포름아미드 중의 1.0 g (3.05 mmol)의 5-브로모메틸-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린 용액에 연속적으로 첨가하였다. 50℃에서 4시간 동안 교반한 후, 10 ml의 t-부틸 메틸 에테르를 현탁액에 첨가하고, 여과를 실시하고 여과 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 백색 결정 형태의 뜻하지 않은 부생성물로서 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 70>

3-[1-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-에틸아미노]프로피온산 에틸 에스테르

50 ml의 톨루엔, 2 ml의 물 및 20 ml의 에탄올 중의 0.139 g (0.5 mmol)의 1-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-에탄온, 0.071 g (0.5 mmol)의 β-알라닌 에틸 에스테르 히드로클로라이드 및 0.082 g (0.5 mmol)의 아세트산나트륨으로 이루어진 용액을 250 밀리바 및 70℃에서 농축시켰다. 생성물을 톨루엔/에탄올 (3:1)의 혼합물에 취하고 농축시키고 감압하에서 증발시켜 건조하였다.

잔류물을 3 ml의 테트라히드로푸란에 취하고, 0.023 g (0.6 mmol)의 보란산나트륨 및 1 ml의 메탄올을 첨가하였다. 25℃에서 18시간 동안 교반한 후, 혼합물을 1N HCl로 산성화시키고 15분 후 10% 탄산수소나트륨 수용액으로 다시 염기성으로 하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 회전식 증발기로 농축 건조하였다. 용리액으로서 에틸/헥산 (1:1)을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 즉시 고체화되는 오일 형태로 표제 화합물을 수득하였다.

TLC (EtOAc/헥산 1:1): R_f = 0.20.

1H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.57 (d, J=3Hz, 1H); 8.39 (d, J=3Hz, 1H); 4.73 (q, J=7Hz, 1H); 4.21 (s, 3H); 4.18 (s, 3H); 4.12 (q, J=7Hz, 2H); 2.86-2.62 (m, 2H); 2.55-2.47 (m, 2H); 2.0-1.7 (br, NH); 1.51 (d, J=7Hz, 3H); 1.23 (t, J=7Hz, 3H).

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 5-브로모-7-니트로-퀴녹살린-2,3-디온

40 ml의 물 및 10 ml의 에탄올중의 8.91 g (40 mmol)의 결정질 황화나트륨 다수화물 (33-38 중량%의 황산나트륨 함량) 및 1.28 g의 황 (40 mmol)를 질소하의 환류 온도에서 간단히 가열하여 제조된 Na_2S_2 용액을 70 ml의 에탄올 및 40 ml의 물에 10.48 g (40 ml)의 2-브로모-4,6-디니트로아닐린 및 2.08 g (40 mmol)의 염화암모늄으로 이루어진 교반된 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 65℃에서 교반하였다. 그 다음 40 ml의 2N NaOH를 30분에 걸쳐 적가한 다음 혼합물을 65℃에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 40 ml의 2N HCl, 100 g의 얼음 및 700 ml의 물로 된 혼합물에 따르고, 15분 동안 교반하여 반응을 완료하고 에틸 아세테이트로 두 번 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 간단히 가열된 동물성 목탄 3 g으로 처리하고 하이-플로우 (High-Flow; 등록상표)로 여과하였다. 회전식 증발기로 농축하여 적갈색의 3-브로모-5-니트로-1,2-디아민을 수득하였다.

TLC: 에틸 아세테이트/헥산 (1:1): R_f = 0.40.

추가 정제 없이, 100 ml의 톨루엔 중에서 17 g (135 mmol)의 옥살산 이수화물 및 50 ml의 옥살산 디에틸 에스테르와 함께 생성물을 150℃ (욕조 온도)로 가열하였다. 이 반응의 과정에서 형성된 에탄올 및 물을 짧은 비그렉스 (Vigreux) 칼럼을 사용하여 반응 동안에 톨루엔과 함께 증류 제거하였다. 그 다음 더 이상 액체가 증류되지 않을 때까지 혼합물을 190℃로 더 가열하였다. 진공 상태에서 과잉한 옥살산 디에틸 에스테르를 제거하였다. 올리브-그린 잔류물을 100 ml의 아세트산에 현탁시키고 3시간 동안 환류 온도에서 가열하였다. 냉각시킨 후, 여과하고 회색 고체를 많은 양의 아세트산, 물, 에탄올 및 t-부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 표제 화합물을 생성하였다.

TLC (EtOAc/HOAc 98:2): R_f = 0.45.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6):δ 12.3 (br, 1H, NH), 11.6 (br, 1H, NH), 8.19 (1H, d, J=2.5Hz), 7.96 (1H, d, J=2.5Hz).

b) 2,3-디메톡시-5-브로모-7-니트로-퀴녹살린

5-브로모-7-니트로-퀴녹살린-2,3-디온으로부터 출발하는 실시예 4b2) 및 4c2)에 기재된 것과 유사한 방법으로, 노란색 결정 형태로 된 표제 화합물을 생성하였다.

융점 = 171-175℃.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.61 (d, J=3Hz, 1H), 8.58 (d, J=3Hz, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.20 (s, 3H).

c) 1-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-에탄온

50 ml의 DMF중의 3.84 g (12.23 mmol)의 2,3-디메톡시-5-브로모-7-니트로-퀴녹살린, 4.41 g (12.23 mmol)의 트리부틸-(1-에톡시-비닐)-스탄난 및 0.055 g (0.244 mmol)의 $Pb(OAc)_2$를 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 용매의 대부분을 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 취하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 회전식 증발로 농축하였다. 용리액으로서 메틸렌 클로라이드/헥산 (1:1)을 사용하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 밝은 노란색 고체 형태로 된 중간생성물인 비닐 에테르를 수득하였다. 그 물질을 25℃의 테트라히드로푸란/1N HCl에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세 번 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 회전식 증발로 농축하였다. 밝은 노란색의 바늘 형태로 된 표제 화합물을 단리하였다 (에틸 아세테이트/헥산을 사용).

융점: 155-157℃.

TLC (EtOAc/헥산 1:3): R_f = 0.25.

<실시예 71>

3-[1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-1-에틸아미노]-프로피온산 히드로클로라이드

3 ml의 메탄올 및 2 ml의 2N NaOH 중의 0.13 g (0.34 mmol)의 3-[1-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-에틸아미노]프로피온산 에틸 에스테르의 현탁액을 25℃에서 교반하였다. 1시간 후, 이 혼합물을 pH 4로 조정하고 클로로포름/에탄올로 추출하였다. 합한 유기상을 추출하고, Na_2SO_4로 건조하고 회전식 증발로 농축하였다. 잔류물을 18시간 동안 4N HCl로 비등점까지 가열하였다. 혼합물을 회전식으로 증발시켜 건조 농축하였다. 물로부터 결정화하여 >300℃의 융점을 가지는 밝은 베이지색 결정 형태로 된 표제 화합물을 수득하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6):δ 12.4 (s, 2H), 8.32 (d, J=3Hz, 1H), 8.02 (d, J=3Hz, 1H), 5.1-4.95 (br, 1H), 3.2-2.9 (br, 2H), 2.67 (t, J=7Hz), 1.57 (d, J=7Hz, 3H).

MS(ES-): 321 $(M-H)^-$.

<실시예 72>

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-에틸]피페리딘-4-카르복실산 t-부틸 에스테르

(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-에틸 메탄술포네이트를 피페리딘-4-카르복실산 t-부틸 에스테르와 반응시킴으로써 실시예 1에서 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조할 수 있다.

예를 들어, 아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 2,3-디메톡시-7-니트로-5-비닐-퀴녹살린

20 ml의 디메틸포름아미드 중에 3.14 g (1 mmol)의 5-브로모-2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린, 6.34 g (2 mmol)의 트리부틸비닐스탄난, 1.26 g (3 mmol)의 염화리튬 및 1.4 g (0.2 mmol)의 비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) 클로라이드로 된 혼합물을 2시간 동안 100℃에서 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압하에서 증발시켜 건조 농축하였다. 용리액으로서 톨루엔을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 옅은 노란색을 띄는 고체 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

b) 2-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-에탄올

예를 들어, 디메틸 술파이드/보란 착화합물에 의한 것과 같은 통상적인 수소화붕소 첨가 반응으로 표제 화합물을 생성하였다.

c) 2-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-에틸 메탄술포네이트

메탄술포닐 클로라이드에 의한 통상적인 반응에 의해 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 73>

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-에틸]-피페리딘-4-카르복실산

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-에틸]-피페리딘-4-카르복실산 t-부틸 에스테르로부터 출발하는 것을 제외하고 실시예 6에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조할 수 있다.

<실시예 74>

2-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-에틸아미노]-프로피온산 메틸 에스테르

알라닌 메틸 에스테르로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 72에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 생성하였다.

<실시예 75>

2-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-에틸아미노]-프로피온산

2-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-에틸아미노]-프로피온산 메틸 에스테르 히드로클로라이드로부터 출발하는 것을 제외하고, 실시예 22에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조할 수 있다.

<실시예 76>

2-아미노-3-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-프로피온산

6 ml의 6N 염산 중에 0.29 g (0.62 mmol)의 2-아세틸아미노-2-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-말론산 디에틸 에스테르로 된 현탁액을 24시간 동안 환류 온도에서 가열한 다음 감압하에서 농축 건조시켰다. 물로 잔류물을 끓이고, 원심분리하고 건조시킨 후, 노란색 분말의 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6):δ 12.3-11.9 (br, 2H), 10.3-9.2 (br), 7.98 (d, J=3Hz, 1H), 7.90 (d, J=3Hz, 1H), 3.50-3.45 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H).

(ES+)-MS: $[M+Na+NH_4]^+$.

아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 2-아세틸아미노-2-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일메틸)-말론산 디에틸 에스테르

0.217 g (1 mmol)의 디에틸아세트아미도 말로네이트를 아르곤하에서 교반된, 3 ml의 에탄올 중의 0.026 g (1.2 mmol)의 나트륨 용액에 첨가하였다. 5분 후, 0.328 g (1 mmol)의 2,3-디메톡시-5-브로모메틸-7-니트로-퀴녹살린을 첨가한 다음 혼합물을 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1N 염산에 이어 염수로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고 회전식 증발로 농축하였다. 용리액으로서 에틸 아세테이트/헥산 (1:2)을 사용하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 즉시 고체화되는 오일 형태로 표제 화합물을 수득하였다.

TLC (EtOAc/헥산 1:2): R_f = 0.35

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.57 (d, J=3Hz, 1H), 8.01 (d, J=3Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.36-4.24 (m, 4H), 4.25 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.31 (t, J=7Hz, 6H).

<실시예 77>

3-아미노-3-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린-5-일)-프로피온산 히드로브로마이드

5 ml의 33% HBr/HOAc 중의 0.15 g (0.39 mmol)의 3-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-3-메톡시-카르보닐아미노-프로피온산 용액을 70℃에서 16시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 회색 현탁액을 t-부틸 메틸 에테르로 희석하고 흡인 여과하였다. 회색 분말 형태로 표제 화합물을 생성하였다.

^{1}H-NMR (DMSO-D_6):δ 12.41 (s, 1H), 12.4-11.8 (br, 1H), 8.7-8.3 (br, $NH3^+$), 5.4-5.28 (m, 2H), 3.16-2.96 (m, 2H); FAB-MS: $[M+1]^+$ 295.

아래와 같이 출발 물질을 제조할 수 있다.

a) 메틸 [1-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-부트-3-에닐]카르바메이트 SV-2560

1.26 ml의 BF_3OEt_2를 30 ml의 아세토니트릴 중의 2.63 g (10 mmol)의 2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-카르브알데히드, 0.75 g (10 mmol)의 메틸 카르바메이트 및 1.2 g (10.5 mmol)의 알릴트리메틸실란의 현탁액에 일시에 모두 첨가하고, 0℃에서 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 30분간 교반한 다음, 10% 탄산수소나트륨 수용액 상에 따르고 염수 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기상을 분리 제거하고, 건조시키고 회전식 증발로 농축하였다. 조생성물을 결정화시켜 거의 무색인 결정의 형태로 표제 화합물을 생성하였다. 융점 = 135-136℃.

TLC (EtOAc/헥산 1:3): R_f = 0.17.

b) 3-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-3-메톡시카르보닐아미노-프로피온산

5 ml의 아세토니트릴, 5 ml의 사염화탄소 및 5 ml의 물 중에 0.31 g (0.85 mmol)의 메틸 [1-(2,3-디메톡시-7-니트로-퀴녹살린-5-일)-부트-3-에닐]카르바메이트, 0.733 g (3.42 mmol)의 요오드산나트륨 ($NaIO4_4$) 및 0.01 g의 산화루테늄 (RuO_2)으로된 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 왕성하게 교반하였다. 그 다음 이 혼합물을 하이-플로우로 여과 제거하고 에틸 아세테이트 및 물로 세척하였다. 유기상을 1N 염산 및 염수로 연속적으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고 회전식 증발기로 농축하였다. 잔류물을 5 ml의 물, 5 ml의 아세토니트릴 및 5 ml의 사염화탄

소의 혼합물 중의 0.50 g의 요오드산나트륨, 0.005 g의 산화루테늄과 다시 혼합하고, 추가로 1시간 동안 왕성하게 교반하였다. 이 혼합물을 하이-플로우로 여과한 다음, 에틸 아세테이트 및 물로 세척하였다. 유기상을 분리 제거하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고 회전식 증발기로 농축하였다. t-부틸 메틸 에테르로부터의 조생성물을 결정화하여 회색 결정의 형태로 된 표제 화합물을 수득하였다. TLC (EtOAc/HOAc 98:2): R_f = 0.52.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$):δ 8.61 (d, J=3Hz, 1H), 8.32 (d, J=3Hz, 1H), 6.36-6.28 (m, 1H), 6.02-5.88 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 4.19 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.18-3.09 (m, 2H).

<실시예 78>

또한 실시예 1 내지 77에 기재된 것과 유사한 방법으로 아래의 화합물들을 제조할 수 있다.

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-트리플루오로메틸피레리딘 히드로브로마이드, 융점 = 273℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노벤즈이미다졸 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-디이소프로필아민 히드로브로마이드, 융점 = 284℃ (분해),

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-n-프로필피페리딘 히드로브로마이드, 융점 = 286℃,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-아미노-n-부틸포스폰산 히드로브로마이드, MS(ES+): $(M+H)^+$ = 373,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-4-아미노-n-부틸포스폰산 히드로브로마이드, MS(ES+): (M+ H)+ = 387,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-12-아미노-n-도데칸산, 융점 = 232-238℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일-메틸)-4-히드록시-3-메톡시-벤질아민, 융점 > 270℃,

N-[1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일-메틸)-피페리딘-4-일-메틸]-메탄술폰아미드 히드로브로마이드, (ES)-MS: 410 [M-H],

N-[1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일-메틸)-피페리딘-4-일-메틸]-아세트아미드 히드로브로마이드, (ES)-MS: 374 [M-H],

N-[1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일-메틸)-피페리딘-4-일-메틸]-니코틴아미드 비스히드로브로마이드, (ES)-MS: 437 [M-H],

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-(4-플루오로벤조일)-피페리딘, (AP)-MS: 425 [M-H],

{3-[(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노]-2-옥소-2,3,4,5-테트라히드로-벤조[.b.]아제핀-1-일}-아세트산 히드로브로마이드, (ES^+)-MS: 454 $[M+H]^+$,

4-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페라진-2-카르복실산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3-클로로-페닐)-술폰아미드, 융점 > 270℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3-카르복시-페닐)-술폰아미드, 융점 > 270℃,

4-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-메틸-3,5-디옥소-피페라진, (AP)-MS: 346 [M-H],

4-{[(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노]-메틸}-벤젠술폰아미드 히드로클로라이드, 융점 > 270℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-옥소-아제핀-3-일-아민 히드로브로마이드, 융점 > 270℃,

4-{[(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노]-메틸}-벤조산 히드로클로라이드, 융점 > 270℃,

4-[(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노]-벤조산 히드로클로라이드, 융점 > 270℃,

5-[(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노]-3H-이미다졸-4-카르복실산 아미드, 융점 > 270℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3,5-디메틸-모르폴린 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4,4-에틸렌디옥시-피페리딘 히드로클로라이드, 융점 = 290℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-메틸-피페리딘 히드로브로마이드, 융점 > 300℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-히드록시-피페리딘 히드로클로라이드, 융점 = 290℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-히드록시메틸-피롤리딘 히드로클로라이드, 융점 = 247℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아세톡시메틸-피롤리딘 히드로브로마이드, 융점 = 175℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-히드록시-피롤리딘-2-카르복실산 히드로클로라이드, 융점 = 241℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-히드록시-피페리딘 히드로클로라이드, 융점 > 300℃,

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-(L)-부티르산 히드로클로라이드, 융점 = 238℃ (분해),

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-(L)-부티르산 메틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 = 218℃ (분해),

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-이소부티르산 히드로클로라이드, 융점 > 300℃,

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-이소부티르산 메틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 = 243℃ (분해),

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-시클로프로판-1-카르복실산 히드로클로라이드, 융점 = 254℃ (분해),

N-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-(L)-알라닌 히드로클로라이드, 융점 = 277℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-류신,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-트레오닌 히드로브로마이드, 융점 = 215℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸-β-알라닌 히드로클로라이드, 융점 = 238℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-피콜릴아민 디히드로브로마이드, 융점 = 218℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-피콜릴아민 디히드로브로마이드, 융점 = 229℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노아세토니트릴 히드로브로마이드, 융점 = 275℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-벤질리덴피페리딘 히드로브로마이드, 융점 = 242℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-페닐피페리딘-4-카르복실레이트 히드로클로라이드, 융점 > 280℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-카르바모일피페리딘 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-메틸-β-알라닌 히드로클로라이드, 융점 = 298℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-페닐-4-메톡시카르보닐-피페리딘 히드로브로마이드, 융점 = 258℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-이미노디아세트산 히드로클로라이드, 융점 = 257℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로브로마이드, 융점 = 300℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노벤조티아졸 히드로브로마이드, 융점 = 272℃ (분해),

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)에탄포스폰산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-아세틸-(L)-알라닌,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-페닐-피페리딘 히드로브로마이드, 융점 > 230℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-히드록시메틸-피페리딘 히드로클로라이드, 융점 = 248℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-히드록시메틸피페리딘 히드로클로라이드, 융점 = 286℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-(1-히드록시에틸)-피페리딘 히드로클로라이드, 융점 = 238℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-메톡시-피페리딘 히드로클로라이드, 융점 > 300℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸-피페리딘,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-메톡시-4-메틸-피페리딘,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4,4-디메톡시-피페리딘,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(L)-세린 히드로클로라이드, 융점 = 228℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-O-아세틸-(L)-세린 히드로브로마이드, 융점 = 250℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아제핀-2-온,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘-2-온,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-에틸-4-메틸-이미다졸,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-옥소-피롤리딘-2-카르복실산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-5-브로모-피리미딘 히드로브로마이드, 융점 > 274℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-5-아미노-2-메톡시-피리딘 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노피리미딘 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-피리딘 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아미노-피리딘 히드로브로마이드, 융점 = 213℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-4-메틸-피리미딘 히드로브로마이드, 융점 = 200℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아미노-5-t-부틸이속사졸, 융점 = 148-150℃ (분해),

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-4,5-디시아노-이미다졸 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N,N,N-트리에틸-암모늄 브로마이드,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,4-트리아졸-3-카르복실산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,4-트리아졸-5-카르복실산,

4-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,4-트리아졸-3-카르복실산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,4-트리아졸,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,4-트리아졸-5-카르복실산 에틸 에스테르,

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실산 디메틸 에스테르,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산 아미드,

1-(클로로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3-트리아졸-4-카르복실산 아미드,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실산 디메틸 에스테르, 융점 = 173-175℃,

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3-트리아졸-4,5-디카르복실산, 융점 = 290℃ (분해),

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-이미다졸-2,4,5-트리카르복실산,

P-벤질-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-메탄포스핀산,

P-메틸-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-메탄포스핀산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-카르바모일메탄포스폰산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-옥소-1,2-디히드로피리딘,

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-온,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2,3,4,5-테트라히드로-1H-1-벤즈아제핀-2-온,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-옥소-3-페닐-피페리딘,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-옥소-5-페닐-피페리딘,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-5-메틸-피롤리딘-2-온,

4-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피페리딘,

N-{2-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]에틸}-피롤리딘-2-온,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-페닐-피롤리딘-2-온,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-(4-플루오로벤조일)-피페리딘,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-옥소-2-페닐-아세트아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-프로필-펜탄산 아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(4-메틸푸란)-2-카르복실산 아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-티오펜-3-카르복실산 아미드, 융점 > 250℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-이미다졸-4-카르복실산 아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-(티엔-3-일)-아크릴산 아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-페닐이소부티르산 아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1-페닐시클로프로판-카르복실산 아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-페닐프로피온산 아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-페닐글리콜산 아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3,4-디메톡시페닐)-아세트아미드, 융점 > 280℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(4-클로로페닐)아세트아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3-클로로페닐)아세트아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(2-클로로페닐)아세트아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3-메틸티오펜)-2-카르복실산 아미드, 융점 > 280℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(5-메틸티오펜)-2-카르복실산 아미드, 융점 > 280℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(1-메틸피롤)-2-카르복실산 아미드, 융점 > 280℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-니코틴산 아미드 히드로클로라이드, 융점 = 272℃ (분해),

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(4-니트로페닐)아세트아미드, 융점 > 270℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3-니트로페닐)아세트아미드, 융점 > 270℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(2-니트로페닐)아세트아미드, 융점 > 270℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-아세트아미드, 융점 > 270℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-(3-페닐옥시페닐)-아세트아미드,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피콜린산 아미드,

7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노메탄포스폰산, 융점 > 270℃,

1-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)에탄포스폰산,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-벤질옥시카르보닐-아미노-메탄포스폰산,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)벤질우레탄,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-페닐우레탄,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-페닐아세틸-아미노-메탄포스폰산,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-페닐아세틸-글리신,

3-아세틸-1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피롤 히드로브로마이드, 융점 = 225℃ (분해),

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피롤-3-카르복실산 에틸 에스테르 히드로브로마이드, 융점 = 195℃ (분해),

N-메틸-N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-페닐아세트아미드, 융점 > 260℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아세톡시피롤리딘 히드로브로마이드, 융점 = 246℃,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드, 융점 = 263℃,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피롤-3-카르복실산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피롤-2-카르복실산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-피롤-2-카르복실산 t-부틸 에스테르,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-인돌-3-일아세트산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-인돌-3-일아세트산 에틸 에스테르,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-인돌-3-일카르복실산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-인돌-2-카르복실산 t-부틸 에스테르,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-인돌-2-카르복실산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-이미다졸 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-히드록시메틸-이미다졸,

1-[1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)이미다졸-4-일]아세트산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-메틸-이미다졸 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-메틸-이미다졸 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-에틸-이미다졸 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)피라졸 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3,5-디메틸-피라졸 히드로브로마이드, 융점 > 300℃,

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-1,2,4-트리아졸 히드로브로마이드, 융점 > 250℃,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)피롤,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)피페라진-3-온,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-옥사졸리딘-2-온,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-메틸-피페라진-3,5-디온,

3-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2,3,5,6-테트라히드로-4H-1,2-옥사진,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-안트라닐산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-안트라닐산 메틸 에스테르,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-안트라닐산 에틸 에스테르,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-벤질-4-아세틸아미노-피페리딘,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-페닐-4-아세틸아미노-피페리딘,

{3-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로-벤조[b]아제핀-1-일}아세트산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-이소프로필-N-(퀴놀린-4-일메틸)-아민,

4-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-5-페닐-펜트-1-엔,

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-(4-니트로페닐)-아세트아미드,

N-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)글리실]글리신,

N-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)글리실]-N-메틸-글리신,

1-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)글리실]-피롤리딘-2-카르복실산,

N-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)글리실]페닐알라닌,

2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-알라닌,

3-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-프로판올 히드로클로라이드,

3-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-에탄올 히드로클로라이드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-5-디메틸아미노-나프탈렌-술폰아미드,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-벤질-아지리딘,

2-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸아미노]-아세트산,

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]피페리딘,

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]피페리딘-4-온,

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]피롤리딘-3-올,

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]피페리딘-4-카르복실산,

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]-4-아세틸아미노-피페리딘,

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]피롤리딘-2,5-디온,

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]피페리딘-2,6-디온,

1-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]피롤리딘,

N-{2-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]}-N-(피라진-2-일)-아민,

N-{2-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]}-N-(티아졸-2-일)-아민,

N-{2-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]}-퀴놀린-4-카르복실산 아미드,

N-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]-메탄술폰산 아미드,

N-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]-벤젠술폰산 아미드,

N-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]-아세트아미드,

N-[2-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)에틸]-(4-메톡시)-벤즈아미드,

<실시예 79>

활성 성분, 예를 들어 7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시아세트산 또는 그의 염을 각각 50 mg 함유하는, 정제를 아래와 같이 제조할 수 있다.

조성 (10,000 정제)

활성 성분 500.0 g

락토스 500.0 g

감자 전분 352.0 g

젤라틴 8.0 g

활석 60.0 g

스테아르산마그네슘 10.0 g

이산화규소 (고분산된) 20.0 g

에탄올 충분량

활성 성분을 락토스 및 292 g의 감자 전분과 혼합하고 이 혼합물을 젤라틴 중의 에탄올 용액으로 적신 다음 체를 통해 작은 알갱이로 만들었다. 건조시킨 후, 감자 전분의 잔류물, 스테아르산마그네슘, 활석 및 이산화규소를 혼합하고, 이 혼합물을 압축시켜 각각 145.0 mg의 무게를 가지고 50.0 mg의 활성 성분을 가지는 정제를 만들었다. 필요할 경우, 보다 섬세한 투여를 위해 분쇄용 노치를 정제에 새길 수 있다.

<실시예 80>

용해제로서 20%의 시클로덱스트린을 함유하고, 활성 성분으로서 3 mg의 7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시아세트산 및 그의 염, 예를 들어 나트륨염을 함유하는 멸균 여과된 젤라틴 수용액을 무균 조건하에서 가열하면서 혼합하였고, 이때의 무균 젤라틴 용액은 보존제로서 페놀을 함유하였고 1.0 ml의 위의 용액은 아래의 조성을 가졌다.

활성 성분 3 mg

젤라틴 150.0 mg

페놀 4.7 mg

용해제로서 20%의 시클로덱스트린을 가지는 증류수 1.0 ml

<실시예 81>

5 mg의 7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시아세트산 또는 그의 염, 예를 들어 나트륨염을 포함하는, 주사용 무균 건조 물질의 제조를 위해, 활성 성분으로서 앞선 실시예들에서 언급된 화학식 I의 화합물들 중 하나의 5 mg을 용해제로서 20 mg의 만니톨 및 20%의 시클로덱스트린을 포함하는 수용액 1 ml에 용해시켰다. 이 용액을 멸균 여과하고 무균 상태에서 2 ml의 앰풀에 담고, 급속 냉동 건조시켰다. 사용전에, 냉동 건조물을 1 ml의 증류수 또는 1 ml의 생리 식염수에 용해시킨다. 이 용액을 근육내 또는 정맥내 주사로 투여한다. 또한 이 제제는 이중실 (double-chamber) 주사 앰풀에 담을 수 있다.

<실시예 82>

각각 100 mg의 7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메톡시아세트산 또는 그의 염, 예를 들어 나트륨염을 포함하는 10,000개의 필름-코팅된 정제를 아래와 같이 제조할 수 있다.

활성 성분 1000 g

옥수수 전분 680 g

콜로이드성 규산 200 g

스테아르산마그네슘 20 g

스테아르산 50 g

나트륨 카르복시메틸 전분 250 g

물 충분량

활성 성분으로서 앞의 실시예에서 언급된 화학식 I의 화합물 중 하나, 50 g의 옥수수 전분 및 콜로이드성 규산의 혼합물을 250 g의 옥수수 전분 및 2.2 kg의 탈염수로 구성되는 전분 반죽으로 가공하여 습성 물질을 형성하였다. 습성 물질을 3 mm의 메시 크기를 가지는 체로 걸르고 45℃에서 30분간 유동상 건조기에서 건조시켰다. 건조된 입자를 1 mm의 메시 크기를 가지는 체를 통해 압축시키고, 앞에서 체질한 (1 mm 체) 옥수수 전분, 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 나트륨 카르복시메틸 전분의 혼합물 330 g과 혼합하고, 압축시켜 약간씩 양면이 볼록한 정제를 만들었다.

<실시예 83>

또한 실시예 79 내지 82에 기재된 것과 유사한 방법으로, 실시예 1 내지 78 중 어느 하나에 따른 다른 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제조할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-2-아미노-에탄포스폰산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노-메탄포스폰산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노-(3-메톡시페닐)-메탄포스폰산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아미노-프로판-1-포스폰산,

트랜스-2-[N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)아미노]-시클로프로판-1-포스폰산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-아미노-(3-피리딜)-메탄포스폰산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-3-아미노-1-카르복시-프로판-1-포스폰산,

1-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)에탄포스폰산,

N-(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일)-카르바모일메탄포스폰산,

7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노메탄포스폰산,

1-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)에탄포스폰산,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-벤질옥시카르보닐-아미노-메탄포스폰산,

N-(7-브로모-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-페닐아세틸-아미노-메탄포스폰산,

[(7-니트로-2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸아미노)-(3-히드록시-페닐)-메틸]-포스폰산 히드로브로마이드,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-4-아미노-n-부틸포스폰산,

N-(2,3-디옥소-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로퀴녹살린-5-일메틸)-N-메틸-4-아미노-n-부틸포스폰산으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염.

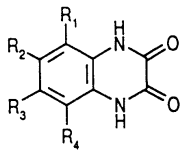
청구항 2.

통상적인 제약 부형제 및 담체와 함께 제1항에 따른 화합물 또는 제약적으로 허용되는 그의 염을 포함하는 신경변성질환, 허혈성 뇌 장애, 눈의 허혈성 장애, 혈관 및 근육 장애, 경련 또는 흥분 상태 및 통증의 치료용 제약 조성물.

요약

AMPA, 카이네이트 (kainate) 및(또는) NMDA 수용체의 글리신 결합 부위의 차단에 응답하여 일어나는 병리적 상태의 치료용 의약의 제조에 사용될 수 있는 화학식 I의 2,3-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-퀴녹살린 유도체 및 그의 제약적으로 허용되는 염.

<화학식 I>



상기식에서, 라디칼 R_1 및 R_2 중 하나는 기 R_5이고, 다른 하나는

<화학식 Ia>

$-CH(R_6)-$알크$-R_7$

<화학식 Ib>

$-$알크$-CH(R_6)-R_7$

<화학식 Ic>

-알크-N(R_8)-X-R_7

<화학식 Id>

-알크-N^+(R_8)(R_9)-X-R_7A^-

<화학식 Ie>

-알크-O-X-R_7

<화학식 If>

-알크-S-X-R_7

(R_6은 치환되지 않았거나 저급 알킬화 및(또는) 저급 알카노일화된 아미노이고,

R_7은 수소; 지방족, 시클로지방족 또는 헤테로시클로지방족 라디칼; 시아노; 탄산 또는 탄산의 세미에스테르 또는 세미아미드, 황산 또는 지방족 또는 방향족 술폰산 또는 인산 또는 포스폰산 에스테르로부터 유도된 아실; 치환되지 않았거나, 지방족 또는 아르지방족으로 치환되고(거나) 지방족, 아르지방족 또는 방향족 아실에 의해 치환된 아미노; 또는 방향족 또는 헤테로방향족 라디칼을 나타내고,

R_8은 수소; 지방족 또는 아르지방족 라디칼; 또는 지방족 또는 아르지방족 카르복실산 또는 탄산의 지방족 또는 아르지방족 세미에스테르로부터 유도된 아실이거나,

R_7 및 R_8은 R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 치환되지 않았거나 치환된 모노- 또는 디-아자시클로알킬, 아족사시클로알킬, 아자티아시클로알킬 또는 임의로 산화되고 질소 원자를 통해 결합된 티아시클로알킬 라디칼을 형성하거나, 치환되지 않았거나 치환되고, 임의로 부분적으로 수소화된 아릴 또는 헤테로아릴 라디칼을 형성하고,

R_9는 지방족 또는 아르지방족 라디칼이거나,

R_7, R_8 및 R_9는 R_8, R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자 및 X와 함께, 프로톤산의 음이온인 A^-가 있는, 4차 질소 원자를 통해 결합된 치환되지 않았거나 치환된 4차 헤테로아릴 라디칼을 형성하고,

X (R_8 및 X를 결합시키는 질소 원자, R_7 및 R_8과 함께 하지 않거나 R_8 , R_9 및 X를 결합시키는 질소 원자와 함께 하지 않는 경우, 언급된 고리 시스템 중 하나의 일부를 형성함)는 이가 지방족, 시클로지방족 또는 아르지방족 라디칼이거나 직접 결합이고,

알크는 저급 알킬렌을 나타냄)의 기이고,

R_3, R_4 및 R_5는 각각 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 니트로이되,

단, R_1이 식 Ic의 기이고, R_2 및 R_3이 각각 서로 독립적으로 불소, 염소, 브롬, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고 R_4가 수소인 화학식 I의 화합물에서 알크가 메틸렌, 에틸리덴 또는 프로필리덴일 경우, 기 -N(R_8)-X-R_7은 임의로 벤조-융합되고(거나) 6개 이하의 탄소 원자를 가지는 알킬에 의해 치환되거나 식 -N-(R_a)-R_b (여기서, R_a 및 R_b는 각각 서로 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 페닐-저급 알킬 또는 피리딜-저급 알킬이거나 그들을 결합시키는 질소 원자와 함께 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, N'-저급 알킬피페라지노, 모르폴리노 또는 아제피노기를 형성함)의 기에 의해 ω-위치에서 치환된 5-원의 모노-, 디-, 트리- 또는 테트라-아자헤테로아릴 라디칼 외의 다른 것이다.