

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵

C07D 223/10

C07D 221/22

(45) 공고일자 1992년07월06일

(11) 공고번호 92-0005494

(21) 출원번호	특1985-0004322	(65) 공개번호	특1986-0000265
(22) 출원일자	1985년06월19일	(43) 공개일자	1986년01월27일
(30) 우선권주장	2987/84-7 1984년06월20일 스위스(CH)		
(71) 출원인	시바-가이키 에이지 아놀트 자일러, 에른스트 알테르 스위스연방 4002 바슬 클리벡스트라세 141		

(72) 발명자

알렉스 알더

스위스연방 4057 바슬 마르크 그래플러스트라세 65/4

야로슬라브 스타네크

스위스연방 4127 비르스펠덴 플로라스트라세 6

다니엘 벨루스

스위스연방 4125 리헨 운테름 쉘렌베르그 81

(74) 대리인

이병호

심사관 : 송재욱 (책자공보 제2844호)

(54) 치환된 아자비사이클로헥탄의 제조방법

요약

내용 없음.

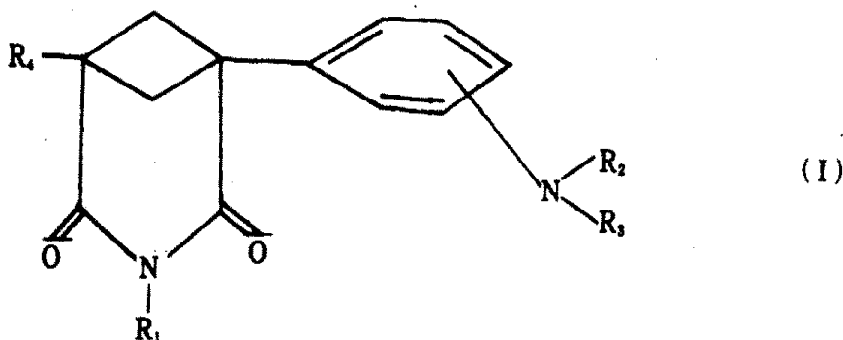
명세서

[발명의 명칭]

치환된 아자비사이클로헥탄의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아로마타제 억제제로 유용한 다음 일반식(I)의 신규 치환된 1-페닐-3-아자비사이클로[3.1.1]헥탄-2,4-디온 및 이의 염의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서 R₁은 수소 또는 탄소원자 18개까지, 바람직하게는 12개까지를 함유하는 포화- 또는 불포화-지방족, 사이클로지방족, 사이클로지방족-지방족, 방향족 또는 방향족-지방족 탄화수소 라디칼을 나타내며 ; R₂는 수소, 저급 알킬, 설폰 또는 아실을 나타내고 ; R₃는 수소 또는 저급알킬을 나타내며 ; R₄는 수소, 저급 알킬, 페닐 또는 -N(R₂)(R₃)로 치환된 페닐을 나타낸다.

본 발명은 또한 유용한 약동력학적 성질을 갖는 신규한 아미노 페닐-치환된 아자비사이클로알칸 및 이의 염, 이들 화합물의 용도, 이들 화합물을 함유하는 약학적 제제의 용도, 약학적 제제, 이들 화합물을 제조하기 위한 중간체 및 이들 중간체의 제조방법도 제공한다.

본 발명을 설명하는데 있어서, 예를들어 저급알킬, 저급알콕시, 저급알카노일 등과 같은 그룹 또는 라디칼의 정의에서 사용된 용어 "저급"은 달리 언급한 바 없으면 그룹 또는 라디칼이 탄소원자 7개까지, 바람직하게는 4개까지를 함유하는 것을 말한다.

본 발명에 사용된 일반적 용어 및 정의는 바람직하게는 다음과 같은 의미를 갖는다 : 그룹

$-N(R_2)(R_3)$ 는 페닐 라디칼의 2-, 3- 또는 4-위치에 존재할 수 있다.

R_1 에 존재하는 포화 또는 불포화, 지방족, 사이클로지방족 또는 사이클로 지방족-지방족 탄화수소 라디칼은 예를들면 알킬, 알케닐, 저급 알킬닐, 사이클로 알킬, 사이클로 알케닐-저급 알킬, 사이클로 알킬-저급 알케닐, 사이클로 알케닐-저급 알킬 또는 비치환되거나 치환된 아릴 또는 아릴-저급 알킬이다.

R_1 에 존재하는 알킬은 예를들어 탄소원자 1 내지 12개를 함유하며, 예를들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸과 같은 탄소원자 1 내지 7개를 함유하는 저급 알킬, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실 또는 n-도데실이 있다.

R_1 에 존재하는 알케닐은 탄소원자 2 내지 12개를 함유하고, 예를들면 알릴 또는 2- 또는 3-부테닐과 같은 탄소수 3 내지 7의 저급 알케닐, 및 2-옥테닐, 2-노네닐, 2-데세닐, 2-운데세닐 또는 2-도데세닐이며, 또한 2위치를 제외한 다른 위치에 2중 결합이 존재할 수 있다.

R_1 에 존재하는 저급 알킬닐은 탄소원자 2 내지 7개, R_1 에 존재하는 사이클로 알킬은 탄소원자 3내지 10개, 특히 3내지 6개를 함유하며, 예를들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이 있다.

바람직하게는 3내지 4개를 함유하며, 예를들면 2-프로피닐 또는 2-1부티닐이 있다.

R_1 에 존재하는 사이클로 알케닐은 탄소원자 3 내지 10개, 특히 3내지 6개를 함유하며, 예를들면 2-사이클로헥세닐 또는 2,5-사이클로헥사디에닐이 있다.

R_1 에 존재하는 사이클로 알킬-저급 알킬은 탄소원자 4 내지 10개, 특히 4 내지 7개를 함유하며, 예를들면 사이클로프로필메틸, 사이클로부틸메틸, 사이클로펜틸메틸 또는 사이클로헥실메틸, 및 2-사이클로프로필에틸, 2-사이클로부틸에틸, 2-사이클로펜틸에틸 또는 2-사이클로헥실에틸이 있다.

R_1 에 존재하는 사이클로 알킬-저급 알케닐은 탄소원자 5 내지 10개, 바람직하게는 4 내지 9개를 함유하며, 예를들면 사이클로헥실비닐 또는 사이클로헥실알릴이 있다.

R_1 에 존재하는 사이클로 알케닐-저급 알킬은 탄소원자 4 내지 10개, 바람직하게는 4 내지 8개를 함유하며, 예를들면 1-사이클로헥세닐메틸 또는 1,4-사이클로헥사디에닐메틸, 및 2-(1-사이클로헥세닐)-에틸 또는 2-(1,4-사이클로헥사디에닐)-에틸이 있다.

R_1 에 존재하는 비치환되거나 치환된 아릴은 탄소원자 6 내지 12개를 함유하며, 예를들면 저급 알킬, 하이드록시, 저급알콕시, 아실옥시, 아미노, 저급알킬아미노, 디저급알킬아미노, 아실아미노 또는 할로에 의해 임의로 치환된 페닐 또는 1- 또는 2-나프틸이 있는데, 여기에서 치환체는 페닐환의 2-, 3- 또는 4- 위치에서 다수 존재할 수 있으며, 예를들면 4-메틸-1-나프틸, 4-하이드록시페닐, 3- 또는 4-메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-아세톡시페닐, 3- 또는 4-디메틸아미노페닐, 4-아세트아미노페닐, 3- 또는 4-클로로페닐 또는 4-브로모페닐이 있다.

R_1 에 존재하는 비치환되거나 치환된 아릴-저급 알킬은 탄소원자 7 내지 15개를 함유하고, 예를들면 벤질, 2-페닐에틸 또는 1- 또는 2-나프틸-메틸이 있으며, 여기에서 아릴 라디칼은 R_1 의 아릴에서와 같은 그룹에 의해 치환될 수 있는데, 예를들면 4-메틸벤질, 4-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2-(4-메톡시페닐)-에틸 또는 4-디메틸아미노벤질이 있다.

R_2 또는 R_3 에 존재하는 저급 알킬은 R_1 에서 정의한 의미를 가지며, 메틸 또는 에틸이 바람직하다.

R_2 에 존재하는 아실은 탄소원자 19개 까지를 함유하며, 카복실산, 카본산의 세미에스테르, 카밤산, 치환된 카밤산, 설폰산, 아미도설폰산 또는 치환된 아미도설폰산으로부터 유도된다.

R_2 에 존재하는 아실은 예를들면 일반식 R^b-CO- , $R^a-O-CO-$, $(R^b)(R^b)N-CO-$, R^a-SO_2- 또는 $(R^b)(R^b)N-SO_2-$ 로 표시되며, 여기에서 R^a 는 탄소원자 18개 까지, 바람직하게는 10개 까지를 함유하는 포화- 또는 불포화-지방족, 사이클로지방족 또는 사이클로 지방족-지방족 탄화수소 라디칼, 또는 탄소원자 18개 까지, 바람직하게는 10개 까지를 함유하는 방향족 또는 방향족-지방족 탄화수소 라디칼을 나타내고, R^b 는 수소 또는 R^a 에 대해서 정의한 의미를 가지며, 2개의 라디칼 R^b 가 존재하는 경우 2개의 라디칼 R^b 는 같거나 다를 수 있다.

R^a 또는 R^b 에 존재하는 포화- 또는 불포화- 지방족, 사이클로 지방족 또는 사이클로 지방족-지방족 탄화수소 라디칼은 R_1 에 대해서 정의한 의미와 같고, 바람직하게는 메틸 또는 에틸과 같은 저급 알킬이다.

R^a 또는 R^b 에 존재하는 방향족 또는 방향족-지방족 탄화수소 라디칼은 예를들면 페닐, 페닐-저급알킬, 예를들면 벤질, 또는 디페닐메틸이다.

R_2 에 존재하는 아실은 포르밀 또는 아세틸과 같은 저급 알카노일, 또는 메탄- 또는 에탄-설폰닐과 같은 저급알칸설폰닐이다.

R_4 에 존재하는 저급 알킬은 예를들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸이다.

R_4 에 존재하는 $-N(R_2)(R_3)$ 로 치환된 페닐 라디칼에서, R_2 및 R_3 는 상기에서 정의한 의미를 가지며, 페닐환은 2-, 3- 또는 4-위치에서 치환될 수 있다.

염-형성 그룹을 갖는 본 발명에 따르는 일반식(1)화합물의 염은 특히 약제학적 무독한 비-독성염이다.

이러한 염은 예를들어 염산, 황산, 저급알칸설폰산 또는 인산과 같은 무기산을 가함으로써 페닐환의 아미노 그룹에 의해 생성되며, 예를들면 염산염, 중황산염, 메탄설폰네이트, 하이드로겐 포스페이트 또는 디하이드로겐 포스페이트가 있다.

다른 산 부가염은 예를들어 카복실산으로부터 생성되며, 예를들면 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로 아세테이트, 벤조에이트, 시트레이트, 타트레이트 또는 살리실레이트가 있다.

일반식(1)화합물은 또한 수화물의 형태로 존재할 수 있다.

본 발명은 특히 R_1 이 수소, 알킬, 알케닐, 저급 알킬닐, 사이클로 알킬, 사이클로 알케닐, 사이클로 알킬-저급 알킬, 사이클로 알킬-저급 알케닐, 사이클로 알케닐-저급 알킬 또는 비치환되거나 치환된 아릴 또는 아릴-저급 알킬이고, R_2 가 수소, 저급 알킬, 설포, 저급 알카노일 또는 저급 알칸설폰일이며, R_3 가 수소 또는 저급 알킬이고, R_4 는 수소, 저급 알킬, 페닐 또는 $-N(R_2)(R_3)$ 로 치환된 페닐인 일반식(1)화합물 및 이의 염, 특히 약제학적으로 무독한 염에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은 R_1 이 수소 : 탄소수 12까지의 알킬, 예를들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸과 같은 저급 알킬, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실 또는 n-도데실 ; 저급 알케닐, 예를들면 알릴 또는 2-부데닐 ; 저급 알킬닐, 예를들면 2-프로피닐 또는 2-부티닐 ; 사이클로알킬, 예를들면 사이클로프로필, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 ; 사이클로알킬-저급 알킬, 예를들면 사이클로펜틸메틸 또는 사이클로헥실메틸 ; 또는 비치환되거나 치환된 아릴-저급 알킬, 예를들면 벤질 또는 4-메톡시벤질이고, R_2 가 수소, 저급 알킬(예, 메틸), 저급 알카노일(예, 아세틸), 또는 저급알칸설폰일(예, 메탄설폰일)이며, R_3 가 수소 또는 저급 알킬(예, 메틸)이고, R_4 가 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 3급-부틸과 같은 저급알킬, 페닐 또는 $-N(R_2)(R_3)$ 로 치환된 페닐인 일반식(1)화합물 및 이의 염, 특히 약제학적으로 무독한 염에 관한 것이다.

본 발명은 특히 R_1 이 수소, 저급 알킬(예를들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸), 저급 알케닐(예를들면, 알릴), 저급 알킬닐(예를들면, 2-프로피닐), 사이클로알킬(예를들면, 사이클로헥실), 사이클로알킬-저급 알킬(예를들면, 사이클로헥실메틸)이고, R_2 및 R_3 가 수소이며, R_4 가 수소, 저급 알킬(예, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 3급-부틸), 페닐 또는 $-N(R_2)(R_3)$ 로 치환된 페닐인 일반식(1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 무독한 염에 관한 것이다.

본 발명은 더욱 특히 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 가 페닐라디칼의 4위치에 존재하며, R_1 이 수소, 저급 알킬(예, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 3급-부틸), 저급 알케닐(예, 알릴), 저급 알킬닐(예, 2-프로피닐), 사이클로 알킬-저급 알킬(예, 사이클로헥실메틸)이고, R_2 및 R_3 가 수소이며, R_4 가 수소 또는 저급 알킬(예, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 3급-부틸)인 일반식(1)화합물 및 이의 약제학적으로 무독한 염에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 가 페닐 라디칼의 4-위치에 존재하고, R_1 이 수소 ; 탄소원자 12개 까지를 함유하는 알킬, 예를들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, n-펜틸, 네오펜틸, n-헥실 또는 n-헵틸과 같은 저급 알킬, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실 또는 n-도데실 ; 저급 알케닐, 예를들면 알릴 ; 저급 알킬닐, 예를들면 2-프로피닐 ; 사이클로알킬, 예를들면 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 ; 사이클로알킬메틸, 예를들면 사이클로펜틸메틸 또는 사이클로헥실메틸 ; 벤질 ; 또는 저급 알킬, 하이드록시, 저급 알콕시 또는 저급 알카노일옥시로 치환된 벤질, 예를들면 4-메톡시벤질이며, R_2 , R_3 및 R_4 가 수소인 일반식(1)의 화합물 및 이의 약제학적으로 무독한 염에 관한 것이다.

본 발명은 특히 실시예에 기술된 화합물들에 관한 것이다.

본 발명은 또한 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 가 상기에서 정의한 의미를 갖는 일반식(1)화합물을 함유하는 약학적 제제 및 이들 화합물의 인체 또는 동물을 치료하는데 있어서의 용도에 관한 것이다.

일반식(1)의 신규 화합물 및 이의 약제학적으로 무독한 염은 유용한 약동력학적 성질을 가지며, 예를들면 아로마타제 억제제로 유용하다. 일반식(1)화합물의 아로마타제 억제제로서의 활성은 시험관 내에서 인체의 태반 마이크로솜을 사용하여 문헌[P. E. Graves 및 H. A. Salhanick, Endocrinology, Vol. 105, P. 52(1979)]에 따르는 "아로마타제 분석"으로 입증할 수 있다. 이 실험과정에서, 아로마타제 조효소, 즉 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오타이드 포스페이트(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)의 수소화 형태 생성에 대한 일반식(1)화합물의 작용으로[1 β , 2 β -³H]-테스토스테론으로부터의 3중 수소 동위원소 및 17 β -에스트라디올을 함유하는 물의 생성을 측정한다. 본 발명에 따르는 일반식(1)화합물, 예를들어 1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온을 가하면 실질적으로 효소활성(NADPH 함량)이 감소되므로 본 발명에 따르는 일반식(1)화합물을 가하지 않고 측정한 경우에서 보다 방사활성 3중 수소 동위원소를 함유하는 수분 함량이 현저히 낮아진다. 또한, 비교 측정한 결과 동일한 농도에서, 본 발명에 따르는 일반식(1)화합물, 예를들어 1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온의 첨가에 의

한 효소활성의 저하 효과는 다른 공지의 아로마타제 억제제, 예를들면 아미노글루테이트이미드의 첨가에 의해 나타난 효과보다 훨씬 우수함을 알 수 있다.

본 발명에 따르는 일반식(I)화합물 또는 이의 염은 아로마타제 억제 활성이 있기 때문에, 약물로서, 예를들면 온혈동물(인체 및 동물)에 있어서 치료적 유효량의 장내(예, 경구) 또는 비경구 투여에 의해 호르몬-의존성 질환, 예를들면 에스트로겐의 과다분비에 의한 종양, 특히 유방암과 같은 호르몬-의존성 종양, 및 여성형 유방 또는 전립선비대와 같은 호르몬 이상 증세를 치료하기 위한 약학적 제제의 형태로 사용할 수 있다.

본 발명은 또한 상기 언급한 동물 또는 인체의 치료 방법중의 한 방법에 있어서 약물, 특히 종양 제거 작용이 있는 약물로서의 이들 화합물의 사용에 관한 것이다.

중에 따라 좌우되는 포유류 및 연령, 개개의 증세 및 투여 방법에 따라 좌우되는 인체에 대한 본 발명 화합물의 1일 투여량은 체중 kg 당 대략 1mg 내지 대략 100mg, 바람직하게는 5mg 내지 대략 50mg 이다. 이러한 범위내에서, 근육내 또는 피하주사와 같은 비경구 투여의 경우의 투여량은 일반적으로 장내, 즉 경구 또는 직장 투여의 경우보다 낮다.

일반식(I)화합물 및 염-형성력이 있는 이들 화합물의 약제학적으로 무독한 염은 정제, 당의정 또는 캡셀제 또는 좌제와 같은 단위 용량형으로 경구투여하거나 직장내로 투여하는 것이 바람직하며, 주 사용액제, 유제 또는 현탁제의 형태로, 또는 주입 용액의 형태로 비경구 투여하는 것이 특히 바람직한데, 여기에서 용액, 특히 염의 용액으로 사용된다.

본 발명은 또한 치료적 유효량의 일반식(I)화합물 또는 염-형성력이 있는 이들 화합물의 약제학적으로 무독한 염 및 임의로 약제학적으로 무독한 담체 또는 담체의 혼합물(담체로는 고체 또는 액체의 무기 또는 유기물질이 사용됨)을 함유하는, 장내(예, 경구 또는 직장) 투여용 또는 비경구투여용 약학적 제제에 관한 것이다. 특히 경구 투여용의 적절한 용량단위형으로는 예를들면 당의정, 정제 또는 캡셀제가 있으며, 이들 용량단위에는 약제학적으로 무독한 담체와 함께 일반식(I)화합물 또는 염 형성력이 있는 이들 화합물의 약제학적으로 무독한 염 대략 500mg 내지 대략 500mg, 특히 대략 100mg 내지 대략 400mg 이 함유되어 있다.

적절한 담체는 특히 락토즈, 삭카로즈, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당, 셀룰로즈 제제 및/또는 제3인산 칼슘 또는 제1인산 칼슘과 같은 인산 칼슘 등의 충전제, 예를들면 옥수수, 밀, 쌀 또는 감자 전분을 사용한 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸 셀룰로오스와 같은 결합제 및/또는 경우에 따라, 상기 언급한 전분, 카복시메틸전분, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 이의 염(예, 나트륨 알기네이트)과 같은 붕해제이다. 보조제는 특히 유입-조절제 및 윤활제, 예를들면 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염(예, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트), 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이다. 당의정 핵정은 임의로 위액에 내성이 있는 적절한 피복물로 코팅할 수 있으며, 특히, 아라비아고무, 탈크, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화탄소를 함유할 수 있는 농축 당용액, 또는 적절한 유기 용매 또는 용매 혼합물중의 래커용액 또는 위액에 대해 내성이 있는 피복물의 생성을 위한 아세틸 셀룰로즈 프탈레이트 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로즈 프탈레이트와 같은 적절한 셀룰로즈 제제의 용액을 사용할 수 있다.

식별할 목적으로 또는 활성 성분의 다른 양을 표시하기 위해 정제 또는 당의정 피복물에 염료 또는 색소를 첨가할 수 있다.

또한, 경구 투여용 약학적 제제는 젤라틴으로 이루어진 무수-충진 캡셀제 및 젤라틴과 가소화제(예, 글리세린 또는 소르비톨)로 이루어진 연질-밀봉 캡셀제이다. 무수-충진 캡셀제에는 예를들면 락토즈와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 활탁제, 및 임의로 안정화제와 혼합된 과립 형태의 활성 성분이 함유되어 있다. 연질 캡셀제에 있어서, 활성성분을 지방성 오일, 파라핀오일 또는 액상 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적절한 액체 중에 용해시키거나 현탁시키는 것이 바람직하며, 여기에 또한 안정화제를 가할 수도 있다.

직장내 투여용 약학적 제제로는, 예를들면 활성 성분 및 좌제 기제로 이루어진 좌제가 있다. 적절한 좌제기제는 예를들면 천연 또는 합성 트리글리세라이드, 파라핀 탄화수소, 폴리에틸렌 글리콜 또는 고급 알칸올이다. 또한 활성 성분 및 기제로 이루어진 직장 투여용 젤라틴 캡셀제를 사용할 수도 있으며, 기제로는 예를들면 액상 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 파라핀 탄화수소가 사용된다.

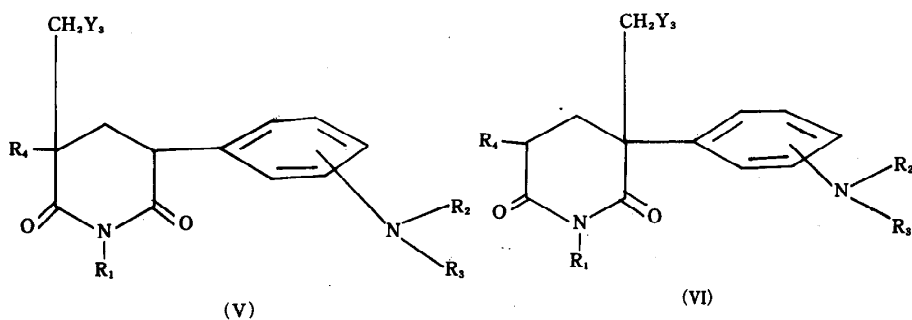
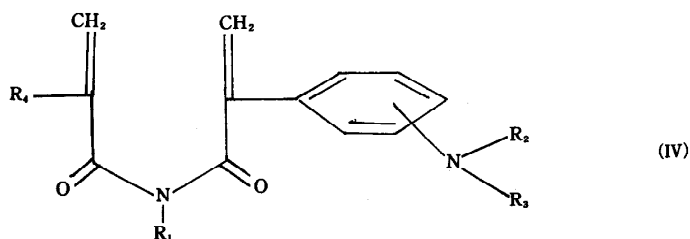
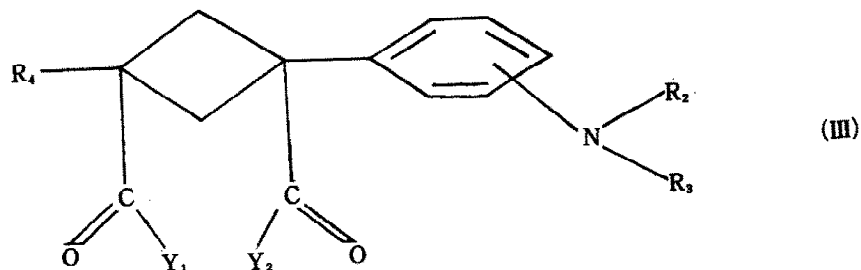
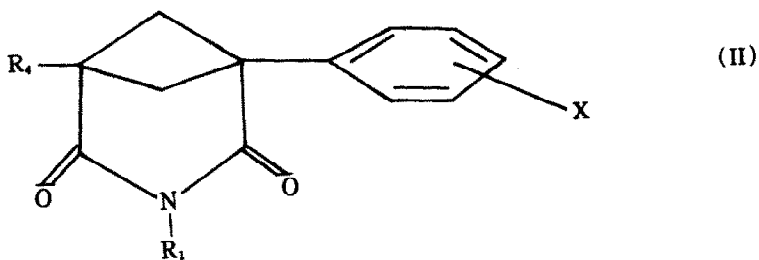
비경구 투여에 특히 적절한 약학적 제제로는 수용성 형태의 활성 성분, 예를들면 수용성 염의 수용액 및, 지방성 오일(예, 호마유) 또는 합성 지방산 에스테르(예, 에틸 올리에이트) 또는 트리글리세라이드와 같은 적절한 지질 친화성 용매 또는 비이클을 사용한 상용하는 오일상 주입 현탁제 또는 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 소르비톨 및/또는 덱스트란과 같은, 점도를 증가시키는 물질과 임의로 안정화제를 함유하는 수성 주입 현탁제와 같은 활성 성분의 현탁제가 있다.

본 발명에 따르는 약학적 제제는 통상의 방법으로, 예를들면 통상의 혼합, 과립화, 조제, 용해 또는 동결건조 공정으로 제조할 수 있다. 예를들면, 경구 투여용 약학적 제제는 활성 성분을 고체 담체와 합하고, 임의로 생성된 혼합물을 과립화한 다음, 경우에 따라 적절한 보조제를 가한 후에 혼합물 또는 과립을 정제 또는 당의정 핵정으로 타정함으로써 수득할 수 있다.

본 발명에 따르는 일반식(I)화합물 및 이의 염은 다음과 같이 제조할 수 있다 :

a) 일반식(II)의 화합물 또는 이의 염에서, X를 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환시키거나 ; b) 일반식(III)의 화합물 또는 이의 염을 그룹 $N-R_1$ 을 생성시키는 화합물과 반응시켜 폐환시키거나 ; c) 일반식(IV)의 화합물 또는 이의 염을 폐환시키거나 ; d) 일반식(V) 또는 (VI)의 화합물 또는 이의 염을 염기를 사용하여 폐환시키고 ; 경우에 따라, 생성된 일반식(I)화합물을 다른 일반식(I)의 화합물로 전환시키고/시키거나, 생성된 염을 유리 화합물 또는 다른 염으로 전환시키고/시키거나, 생성된 유리 화합물

을 염으로 전환시키고/시키거나, 생성된 이성체의 혼합물을 개개의 이성체로 분할한다.



상기식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 는 상기에서 정의한 의미를 가지며 ; X 는 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환될 수 있는 그룹이고 ; Y_1 , Y_2 및 Y_3 는 이탈 그룹이다.

방법 a)

일반식(II)의 화합물에서, 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환될 수 있는 그룹 X 는 니트로, 니트로소, 하이드록시이미노 또는 아지도 그룹과 같은 질소-함유 환원성 그룹, 할로겐(예, 염소, 브롬 또는 요오드)과 같은 치환 가능한 그룹, 카바모일 또는 아지도카보닐 그룹과 같은 유도화 카복시 그룹, 또는 보호 그룹을 제거하여 수소로 치환시키는 보호된 아미노 그룹이다.

질소-함유 환원성 그룹, 예를들면 니트로, 니트로소, 하이드록시아미노 또는 아지도 그룹은 경우에 따라 적절한 촉매 및/또는 담체의 존재하에 통상의 환원제를 사용하여 아미노 그룹으로 전환시킨다.

통상의 환원제로는 특히 수소화 촉매로서 팔라듐, 백금, 로듐 또는 니켈 촉매와 같은 귀금속 촉매 또는 이산화 백금과 같은 귀금속 화합물을 사용하고, 경우에 따라 탄소, 황산 바륨, 탄산 바륨, 또는 탄산 칼슘과 같은 적절한 담체를 사용하여 촉매적으로 활성화시킨 수소 ; 예를들어 염화물의 형태, 및 철(II)염의 경우에는 또한 황산염의 형태로 사용된 환원성 주석(II) 또는 철(II)염 ; 나트륨 디티오나이트, 아황산 나트륨 또는 중아황산 나트륨과 같은 환원성 디티오나이트 또는 아황산염 ; 임의로 염화 칼슘, 염화 마그네슘, 염화 칼륨 또는 염화 나트륨과 같은 상응하는 금속염 또는 중성 염의 존재하에 활성화시킨 활성화 철, 주석, 아연 또는 알루미늄 등의 임의로 활성화시킨 염기금속 ; 및 황화수소와 같은 황화물, 나트륨 디설파이드 또는 나트륨 폴리설파이드와 같은 디- 또는 폴리-설파이드, 나트륨 설파이드 또는 나트륨 비설파이드와 같은 알칼리 금속 설파이드 또는 알칼리금속 비설파이드, 암모늄 설파이드 또는 암모늄 폴리설파이드 ; 임의로 산부가염의 형태(예, 염산염의 형태)로 첨가되는 수소를 생성시키는 환원제, 예를들면 비치환되거나 치환된 하이드라진(예, 하이드라진 또는 페닐하이드라진) ; 또는 음극에서 양자의 전기분해적 생성으로 생성되는 분자 수소가 있다.

촉매적으로 활성화시킨 수소를 사용한 환원반응은 상압 또는 승압, 예를들면 대략 5바아까지의 압력에서 수행한다. 상기 언급한 환원제를 사용한 환원반응은 아세트산 매질과 같은 산성매질중에서, 또

는 중성 매질중에서 수행한다. 철(II)염을 사용한 환원반응은 염기성 조건하에 이루어지고, 환원된 수산화 제2철이 침전된다. 디티오나이트 염 및 셀파이드를 사용한 환원 반응도 또한 염기성 조건하에서 이루어진다.

수소를 생성하는 시약, 예를들어 하이드라진을 사용한 환원반응은 래니 니켈, 탄소상 팔라듐 또는 백금과 같은 상기 언급한 수소화 촉매로 가속화시킨다. 아민을 생성시키는 니트로 그룹의 친전자성 환원반응은 높은 과전위를 갖는 금속, 예를들면 납, 주석, 니켈, 구리 또는 아연으로 이루어진 음극에서 이루어진다. 전기분해는 일반적으로 황산 또는 염산의 용액중에서 이루어진다.

상기 언급한 환원제를 적어도 동물량으로, 바람직하게는 과량으로 가한다. 환원제를 과량으로 가함으로써 중간체, 예를들어 니트로소 또는 하이드록시아미노 화합물의 생성을 방지할 수 있다.

환원반응은 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올과 같은 저급 알칸올, 2-메톡시- 또는 2-에톡시-에탄올과 같은 저급 알콕시-저급 알칸올, 아세트산 및 에틸 아세테이트와 같은 저급 알칸카복실산 또는 그의 에스테르 및 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 에테르 등의 용매중에서 수행한다. 경우에 따라 반응 혼합물에 물을 가하여 염-형태 환원제의 반응 혼합물에 대한 용해도를 증가시킬 수 있다. 이 반응은 통상적으로 대략 -20°C 내지 대략 100°C 의 온도에서 수행하지만, 반응성이 높은 활성화제를 사용한 경우에는 저온에서 수행할 수도 있다.

일반식(II)의 화합물에서, 치환가능한 그룹 X, 예를들면 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐은 그룹 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$ 를 생성시키는 화합물, 예를들면 암모니아, 알칼리 금속 아미드(예, 리튬, 나트륨, 또는 칼륨 아미드), 저급 알킬아민(예, 메틸아민), 디-저급 알킬아민(예, 디메틸아민) 또는 산 아미드(여기에서 아미드 그룹의 수소원자는 리튬과 같은 알칼리 금속으로 치환시킬 수 있다. $\text{R}^a-\text{CO}-\text{NR}_3\text{Li}$)와 같은 일반식 $\text{H}-\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$ 의 화합물 또는 이의 금속 화합물을 사용하여 그룹 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$ 로 전환시킨다.

X가 염소와 같은 할로겐을 나타내는 일반식(II)의 화합물과 그룹 $-\text{N}(\text{R}_2)(\text{R}_3)$ 를 생성시키는 화합물, 예를들면 암모니아의 반응은 산화 제1구리 또는 산화 제2구리, 염화 제1구리 또는 염화 제2구리 또는 황산구리와 같은 촉매의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다. 반응은 농암모니아 수용액, 바람직하게는 액상 암모니아 중에서 수행하며, 문헌[Houben-Weyl, Methoden der Organischen chemie(이하에서는 "Houben-Weyl"이라 칭한다), Vol. XI/1 "Stickstoffverbindungen", pp.63-67]에 기재된 반응 조건, 예를들면 100°C 이상의 승온 및 승압에서 수행한다.

X가 할로겐(예, 염소)인 일반식(II) 화합물의 반응은 리튬 또는 칼륨 아미드와 같은 알칼리 금속 아미드를 사용하여 수행하는 것이 바람직하다. 아미드는 현탁액의 형태로 가하는 것이 유리하다.

용매로는 벤젠 또는 톨루엔을 사용하는 것이 바람직하며, 반응은 질소 대기과 같은 불활성 기체 대기중에서 수행한다. 반응은 문헌[Houben-Weyl, Vol. XI/1 "Stickstoffverbindungen", page 74-79]에서 방향족 할로겐 화합물에 대해 기술한 반응조건과 유사하게 승온, 예를들면 반응 혼합물의 비점에서 수행하는 것이 가장 바람직하다.

일반식(II) 화합물에서, 카바모일 또는 아지도 카보닐과 같은 유도화 카복시 그룹 X는 호프만(Hoffmann ; 카바모일) 또는 쿠르티우스(Curtius ; 아지도카보닐)에 따르는 반응 또는 분해반응에 대해 공지된 반응조건하에서 아미노 그룹으로 전환시킬 수 있다.

브롬과 같이 유리 할로겐을 사용하여 호프만 반응에 따라 일반식(II)의 카바모일 화합물(카복실산 아미드)을 일반식(I)의 아미노 화합물로 전환시키는 반응은 알칼리성 조건하에서 수행한다.

쿠르티우스 반응에 따르는 일반식(II)의 아지도카보닐 화합물의 일반식(I)의 아미노 화합물로의 전환 반응은 아지도카보닐 그룹을 열분해시키면서 수행한다.

자리옮김 반응후, 산성 조건하, 예를들면 회황산과 같은 희 수성 광산중에서 가수분해 반응을 수행한다.

호프만 및 쿠르티우스 분해 반응에 대한 반응 조건은 피.에이.스미스의 조사서[P.A. Smith, Org. Reactions 3,363(1946)]에 기술되어 있다.

보호그룹을 제거하여 수소로 치환시킬 수 있는 보호된 아미노 그룹은 문헌[참조 : MC Omie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York, 1973, in "The Peptides", Vol. I, Schröder and Lubke, Academic Press, London and New York, 1965, and in Houben-Weyl, Vol. 15/1 George Thieme Verlag, Stuttgart, 1974]에 기술되어 있다.

바람직한 보호 그룹은 산가수분해에 의해 제거할 수 있는 그룹, 예를들면 3급-부톡시카보닐(BOC)과 같은 저급 알콕시카보닐 또는 2-요오도에톡시카보닐 또는 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐과 같은 2-할로저급알콕시카보닐이다.

그러나, 환원에 의해 제거하거나 온화한 조건하에 염기를 사용하여 제거할 수 있는 아미노보호 그룹을 사용할 수도 있으며, 예를들면 벤질옥시카보닐 그룹 또는 페닐 라디칼이 할로겐 원자, 니트로 그룹 및/또는 저급 알콕시로 치환된 벤질옥시카보닐 그룹(예, P-클로로, P-니트로- 또는 P-메톡시-벤질옥시카보닐 그룹)이 있다.

보호 그룹은 일반적으로 공지된 방법으로 제거할 수 있으며, 예를들면 트리플루오로아세트산을 사용하여 산가수분해시켜 제거할 수 있다. 환원반응에 의해 제거할 수 있는 그룹 ; 특히 벤질라디칼을 함유하는 그룹은 가수소분해시켜, 예를들면 팔라듐 촉매로 수소화시켜 제거하는 것이 바람직하다.

방법 b)

일반식(III)의 화합물에서, 이탈 그룹 Y_1 및 Y_2 는 각기 독립적으로 하이드록시, 할로겐(예, 염소, 브롬 또는 요오드), 저급알콕시, 실릴옥시 또는 설포닐옥시이다.

Y_1 또는 Y_2 에 존재하는 저급 알콕시로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 측쇄 저급 알콕시(예, 3급-부톡시) 또는 치환된 저급알콕시(예, 벤질옥시, 4-니트로벤질옥시 또는 디페닐메톡시)가 있다.

Y_1 또는 Y_2 에 존재하는 실릴옥시는 예를들면 트리메틸실릴옥시와 같은 트리-저급알킬실릴옥시이다.

Y_1 또는 Y_2 에 존재하는 설포닐옥시는 예를들면 메탄설포닐옥시와 같은 저급알칸설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시이다.

그룹 >N-R_1 을 생성시키는 화합물로는 예를들면 나트륨 아마이드 또는 칼륨아מיד와 같은 알칼리금속아מיד, 암모니아(R_1 =수소), 메틸아민과 같은 저급알킬아민(R_1 =저급알킬), 우레아 또는 1,3-디메틸우레아와 같은 카본산 아마이드, 또는 포름아מיד, N-메틸 포름아מיד, 아세트아מיד 또는 N-메틸아세트아מיד와 같은 저급 알칸카복실산아מיד가 있다.

그룹 >N-R_1 그룹을 생성시키는 화합물, 예를들어 암모니아 또는 메틸아민과의 반응은 단계적으로 수행할 수 있다. 예를들면 먼저 이탈 그룹 Y_1 및 Y_2 중의 하나를 -NH-R_1 으로 치환시킨 일반식(III) 화합물을 수득할 수 있다. 그러나 화합물, 예를들어 모노아미드를 분리시키거나, 동일 반응계내에서 HY_1 또는 HY_2 를 제거하여 일반식(I)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

예를들어 Y_1 및 Y_2 가 하이드록시인 일반식(III) 화합물을 먼저 가열하거나 통상의 탈수제로 탈수시켜 아세트산 무수물 또는 아세틸 클로라이드와 같은 무수물로 전환시킬 수 있다. 이 무수물을 분리시키

거나, 그룹 >N-R_1 을 생성시키는 화합물, 예를들면 암모니아 또는 메틸아민과 같은 일반식 H_2N-R_1 의 화합물과 반응시켜 동일 반응계 내에서 이탈 그룹 Y_1 및 Y_2 중의 하나가 -NH-R_1 으로 치환된 화합물로 전환시킬 수 있다. 이러한 모노아미드는 계속해서 수분 성분을 제거함으로써 폐환화하여 일반식(I) 화합물을 생성시킬 수 있다.

폐환시키는 동안, 총 2몰의 HY_1 또는 HY_2 , 예를들면 HCl 또는 HBr가 유리되며, 암모니아 또는 메틸아

민과 같은 >N-R_1 그룹을 생성시키는 시약을 과량으로 사용하여 결합시킨다.

이 반응은 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 메틸렌 클로라이드, 에테르 또는 메탄올, 또는 이의 혼합물과 같은 불활성 극성용매중에서 수행한다. 반응온도는 -20°C 내지 대략 $+180^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $+100^\circ\text{C}$ 내지 $+180^\circ\text{C}$ 이다. 일반식(III)의 산할라이드, 예를들면 산 디클로라이드를 암모니아와 반응 시키는 경우, 반응은 냉각시키면서, 예를들어 0°C 이하에서 수행하는 것이 바람직하다.

방법 c)

폐환반응은 가열처리 또는 광화학적으로 이루어질 수 있다.

일반식(IV)의 아크릴옥시아크릴아미드의 열처리에 의한 폐환반응은 용매를 사용하지 않고 수행할 수 있으나, 톨루엔, 크실렌(예, 1,3-크실렌), 메시틸렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠(예, 1,3-디클로로벤젠), 니트로벤젠, 데칼린, 헥사클로로부타디엔 등과 같은 고-비점의 불활성 용매중의 용액을 사용하는 것이 바람직하다. 폐환시킬 일반식(IV)의 화합물을 대략 1M 내지 대략 10^{-6}M , 바람직하게는 1M 내지 10^{-2}M 의 농도로 용매중에 용해시키고, 경우에 따라 보호 기체(예, 질소 또는 아르곤)하의 개방된 용기중, 또는 밀폐된 압력 용기중, 대략 100°C 내지 대략 250°C , 바람직하게는 130°C 내지 180°C 에서 대략 1 내지 대략 10시간, 바람직하게는 2 내지 5시간동안 가열시킨다.

용매를 사용하지 않고 수행하는 경우에는, 일반식(IV)의 화합물을 경우에 따라 감압하에 증발시키거나, 저비점의 불활성 용매중에 분부시키거나, 대략 200°C 내지 대략 500°C 로 가열시킨 반응기내에 분말형으로 도입시키고, 가열된 반응기에 임의로 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 담체 기체를 통과시킨다.

일반식(IV)의 아크릴로일아크릴아미드는 또한 특히 R_4 가 수소가 아닌 경우에 광화학적으로 폐환시켜 일반식(I) 화합물을 생성시킨다. 이러한 목적으로, 일반식(IV) 화합물을 벤조페논 또는 아세토펜과 같은 아릴 케톤등의 3중 감광제와 함께, 메틸렌 클로라이드, 디에틸 에테르, n-펜탄, n-헥산, 사이클로헥산, 벤젠, 톨루엔 등과 같은 광화학적으로 불활성인 용매중에 대략 1M 내지 대략 10^{-6}M 의 농도로 용해시키고, 대략 -30°C 내지 대략 $+50^\circ\text{C}$, 바람직하게는 0°C 내지 30°C 에서 대략 1시간 내지 대략 10시간, 바람직하게는 2 내지 5시간 동안 파장이 300nm 이상인 자외선으로, 예를들면 파이어렉스® 유리의 수는 고압 또는 중등압램프 또는 300nm 이하의 파장에 대해 불투과성인 다른 필터로 조사한다. 광화학적으로 불활성인 용매 및 삼중 감광제로서의 아릴 케톤을 사용하는 대신에, 광화학적 폐환반응의 용매 및 감광제로서 아세톤, 2-부타논 또는 3-펜타논과 같은 디-저급 알킬케논, 또는 사이클로헥산과 같은 사이클로알카논을 사용하는 것이 바람직하다.

바람직하지 못한 중합 반응을 억제시키기 위해, 열처리하거나 광화학적으로 폐환시키는 동안 일반식(IV) 화합물의 용액에 라디칼을 제거하는 물질, 예를들면 하이드로퀴논, 2,6-디-3급-부틸-4-메틸페놀 또는 비스-(3-3급-부틸-4-하이드록시-5-메틸페닐)-설파이드를 대략 0.01% 내지 대략 5%의 농도로 가하는 것이 바람직하다.

방법 d)

일반식(V) 또는 (VI)의 화합물에서, 이탈그룹 Y_3 는 염소, 브롬 또는 요오드와 같은 할로겐, 저급알칸설폰닐옥시(예, 메탄설폰닐옥시) 또는 아릴설폰닐옥시(예, 벤젠설폰닐옥시 또는 p-톨루엔설폰닐옥시)와 같은 설폰닐옥시이다.

폐환반응에 적절한 염기는 특히 비-친핵성 염기이다. 비-친핵성 염기의 예로는 예를들어 축쇄 디-저급 알킬아민, 디사이클로알킬아민, 축쇄 저급 알킬사이클로헥실아민, 비스-(트리-저급 알킬실릴)-아민 등과 같은 입체 장애를 받는 2급 아민의 알칼리금속염(예, 리튬, 나트륨 또는 칼륨 염), 예를들면 리튬 디이소프로필 아마이드, 리튬디사이클로헥실아미드, 나트륨 또는 칼륨 비스-(트리메틸실릴)-아미드 또는 리튬 2,2,6,6-테트라메틸피페리다이드가 있다. 다른 적절한 염기로는 수소화 칼륨과 같은 알칼리 금속 수소화물 또는 3급-부틸리튬과 같은 축쇄 저급알킬리튬 화합물이 있다.

용매로는 임의로 헥사메틸포스포르산 트리아미드를 가한 에테르(예, 테트라하이드로푸란 또는 디메톡시에탄)를 사용하는 것이 바람직하다. 이 반응은 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 기체 대기하, 대략 -80°C 내지 대략 $+30^{\circ}\text{C}$, 예를들어 대략 -30°C 에서 수행하는 것이 가장 바람직하다.

후속 조작

일반식(I) 화합물에서 치환체 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 를 이들의 정의내에서 다른 치환체 R_1 , R_2 , R_3 및 R_4 로 전환시킬 수 있다. 예를들면, 유리아미노 그룹은 R_2 가 아실이고, R_3 가 수소 또는 저급 알킬인 아실아미노 그룹으로 전환시킬 수 있다. 이들 후속반응은 공지 방법에 따라 다음과 같이 수행할 수 있다 :

페닐환에서 아미노 그룹의 아실화 반응 :

생성된 일반식(I) 화합물에서, R_2 가 수소이고, R_3 가 수소 또는 저급 알킬이며, R_1 이 수소 또는 탄화수소 라디칼인 경우, 페닐환상의 유리 아미노 그룹은 그 자체가 공지된 방법에 따라 아실 그룹 R_2 로 치환시킬 수 있다. R_1 이 수소이면, 비-사이클의 3위치에 존재하는 질소원자(이미도 질소원자)는 경우에 따라 방법 a)에서 언급한 바와 같은 아미노-보호그룹중의 하나로 보호하거나, 아세틸과 같은 저급 알칸로일, 메타크릴로일과 같은 저급 알케노일, 또는 1-메톡시카보닐-1-비닐과 같은 1-저급 알콕시카보닐-1-알케닐 등의 다른 아미노-보호그룹으로 보호할 수 있다.

이러한 치환 반응은 예를들면 상응하는 아실 라디칼 R_2^{\bullet} 를 도입시키는 적절한 아실화제로 아실화시킴으로써 이루어질 수 있다. 페닐환의 아미노 그룹은 유리 형태로 존재하거나 실릴 라디칼에 의해 보호된 반응성(즉 아실화할 수 있는), 보호 형태로 존재한다.

일반식(I) 화합물의 페닐환상에 존재하는 아미노 그룹을 아실라디칼 R^a-SO_2- 로 치환하는 경우, 아실화제로서 예를들면 상응하는 설폰산 또는 이의 반응 작용성 유도체, 특히 혼합 무수물과 같은 무수물을 사용한다. 설폰산의 혼합 무수물은 할로겐화 수소산(예, 염산)과 같은 무기산과의 축합반응에 의해 형성되며, 예를들면 설폰산 클로라이드 또는 브로마이드와 같은 상응하는 설폰산 할라이드가 있다.

아미노 그룹을 아실그룹 R^b-CO- 로 치환하는 경우에는 아실화제로서 상응하는 카복실산 또는 그의 반응 작용성 유도체를 사용한다.

카복실산의 반응성, 즉 카복사미드 작용기를 생성시키는 작용성 유도체는 이러한 카복실산의 무수물, 바람직하게는 혼합 무수물이다. 혼합무수물은 다른산, 예를들면 할로겐화 수소산과 같은 무기산과의 축합반응에 의해 생성되며, 예를들면 카복실산 클로라이드 또는 브로마이드와 같은 상응하는 카복실산 할라이드가 있다. 일반식(III)의 카복실산의 반응성, 작용성 유도체는 또한 카본산의 에틸 또는 이소부틸 세미에스테르와 같은 카본산의 저급 알킬 세미에스테르와의 축합반응에 의해 생성된다.

페닐환상의 아미노 그룹을 일반식 $R^a-O-CO-$, $(R^b)(R^b)N-CO$ 또는 $(R^b)(R^b)N-SO_2-$ 의 아실 라디칼 R 로 치환하는 경우에는 아실화제로서 상응하는 카본산 세미에스테르의 반응성 유도체 또는 상응하는 카바산 또는 아미도설폰산의 반응성 유도체를 사용한다. 이러한 반응성 유도체로는 할로겐화 수소산(예, 염산)과 같은 무기산과의 축합반응에 의해 생성된 무수물(예, 혼합 무수물), 또는 카바산을 사용한 경우에는 이소시아네이트와 같은 분자내 수화물이 있다.

아실화 반응은 적절한 유기염기와 같은 적절한 산-결합제의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다. 적절한 유기염기로는 아민, 예를들면 트리-저급 알킬아민(예, 트리메틸아민 또는 트리메틸아민), 사이클릭 3급아민(예, N-메틸모르폴린)과 같은 3급 아민, 디아자비사이클로알켄(예, 1,5-디아자비사이클로[4,3,0]논-5-엔 또는 1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-5-엔(DBU)과 같은 비사이클릭 아미딘, 또는 피리딘 형의 염기, 예를들면 피리딘 또는 4-디메틸아미노피리딘이 있다. 적절한 산-결합제로는 또한 무기 염기, 예를들면 수산화 나트륨, 칼륨 또는 칼슘과 같은 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물이 있다.

아실화 반응은 불활성, 바람직하게는 무수 용매 또는 용매의 혼합물중에, 예를들면 디메틸포름아미드, 메틸렌 클로라이드, 사염화탄소, 클로로벤젠, 아세톤, 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트 또는 아세토 니트릴, 또는 이들의 혼합물중에, 임의로는 감온 또는 승온, 예를들면 대략 -40°C 내지 대략 $+100^{\circ}\text{C}$, 바람직하게는 대략 -10°C 내지 대략 $+50^{\circ}\text{C}$ 에서, 임의로는 불활성 기체(예, 질소)대기하에 수행한다.

페닐환상에 존재하는 유리 아미노그룹의 아실화 반응은 일반식(I)의 최종생성물 및 일반식(II), (III) 및 (IV)의 중간체 모두에서 상술한 바와 같이 수행할 수 있다.

페닐환상의 아미노 그룹을 설포로 치환시키는 반응 :

생성된 일반식(I) 화합물에서, R_2 가 수소이고, R_3 가 수소 또는 저급알킬이며, R_1 이 수소 또는 탄화수소 라디칼인 경우에는, 페닐 환의 유리아미노 그룹을 공지 방법에 따라 설포로 치환시킬 수 있다.

이러한 치환 반응은 일반식(I)의 아미노 페닐 화합물을 트리에틸아민-삼산화황 복합체와 반응시킴으로써 이루어질 수 있다.

R_1 이 수소인 일반식(I) 화합물에서 비-사이클의 3위치에 존재하는 질소원자(이미도질소원자)가 설포로 치환되지 않도록 하기 위해서는 경우에 따라 질소원자를 상기 언급한 아미노-보호 그룹중의 하나로 보호할 수 있다.

페닐환에 존재하는 아미노 그룹의 알킬화 반응 :

생성된 일반식(I)의 화합물에서, R_2 및 R_3 가 수소이면, 페닐환의 유리아미노 그룹을 알킬 할라이드(예, 메틸 브로마이드)와 같은 저급 알킬 라디칼을 도입시키는 적절한 알킬화제 2당량으로 치환시켜 디-저급 알킬-치환된 아미노 그룹(R_2 및 R_3 =저급 알킬)을 생성시킬 수 있다. 반응 조건에 따라, 예를 들면 2당량 미만의 알킬화제를 사용한 경우에는 디-저급 알킬-치환된 아미노 그룹, 모노-저급 알킬-치환된 아미노 그룹(R_2 또는 R_3 =저급 알킬) 또는 비치환된 아미노 그룹을 갖는 화합물의 혼합물이 생성된다. 이들 혼합물은 공지의 방법으로, 예를 들면 분별 결정 또는 크로마토그래피법으로 분리시킬 수 있다.

페닐환상의 유리 아미노 그룹은 3급-부톡시카보닐과 같은 상기 언급한 통상의 아미노-보호 그룹중의 하나로 보호할 수도 있으며, 계속해서 적절한 금속화 시약으로 금속화한후 보호된 아미노 그룹을 저급알킬 라디칼 R_2 및 R_3 에 상응하는 반응성 알킬화 화합물로 알킬화시킬 수 있다. 아미노-보호 그룹을 제거한 후에 저급 알킬로 일치환된 아미노 그룹이 수득된다(R_2 이 H이고 R_3 가 저급 알킬이거나, R_2 이 저급 알킬이고 R_3 가 H이다).

적절한 금속화 시약의 예로는 리튬 디이소프로필아미드 및 부틸리튬이 있다. 라디칼 R_3 에 상응하는 반응성 화합물은 예를 들면 X가 할로겐원자(예, 염소, 브롬 또는 요오드) 또는 설포닐옥시 그룹과 같은 친전자성 이탈 그룹인 일반식 R_2-X 또는 R_3-X 의 화합물, 예를 들면 메탄설포닐옥시 또는 p-톨루엔설포닐옥시이다.

R_1 이 수소인 화합물에서 이미도 질소원자를 알킬화하지 않는 경우에는 필요에 따라 상기 언급한 바와 같은 통상의 보호그룹중의 하나로 보호할 수 있다.

다른 후속 반응

본 발명에 따라 생성된 이성체의 혼합물을 순수한 이성체로 분리시키는 반응은 공지된 방법에 따라, 예를 들면 분별 결정법과 같은 물리적 또는 화학적 방법에 따라 수행할 수 있다. 그러나, 고체-액체 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피법을 사용할 수도 있다. 용이하게 휘발될 수 있는 이성체 혼합물은 또한 증류시키거나 크로마토그래피하여 분리시킬 수 있다.

산부가염은 산으로 처리하거나 적절한 음이온 교환 수지로 처리함으로써 수득한다.

이 방법은 또한 중간체로 수득된 화합물을 출발물질로 사용하고 나머지 공정 단계를 수행하거나, 또는 공정이 어떠한 단계에서도 중단되지 않는 태양에 관한 것이다.

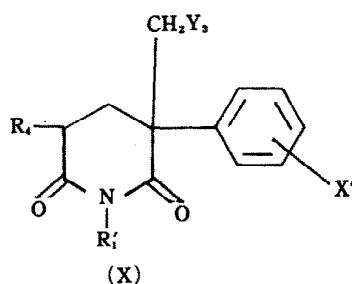
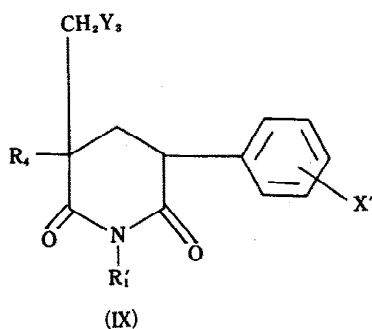
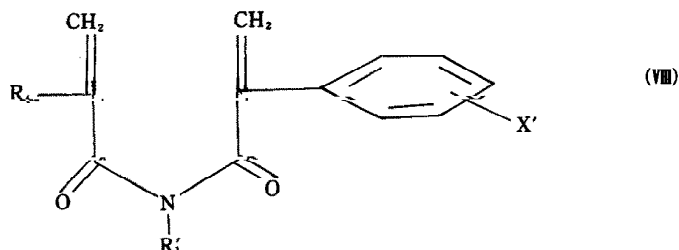
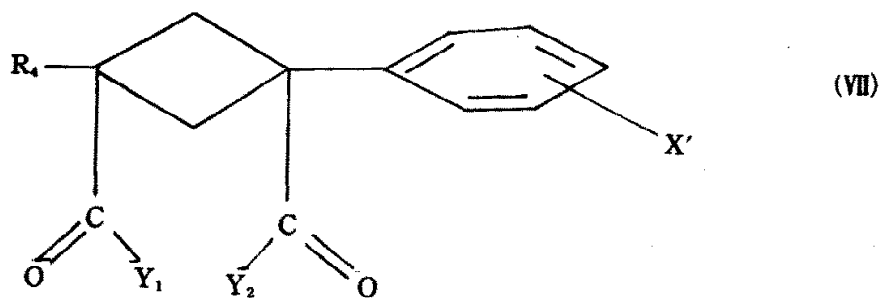
또한, 출발물질은 유도체의 형태로 사용하거나 반응중에 생성될 수 있다.

사용된 출발물질 및 선택된 반응 조건은 특히 바람직한 화합물로서 상술한 바와 같은 화합물을 생성하는 것이다.

출발물질

본 발명에 따르는 일반식(I) 화합물을 제조하는데 사용된 출발물질 및 중간체는 공지되어 있거나, 신규한 경우에는 공지의 방법으로 제조할 수 있다. 본 발명은 또한 신규한 중간체 및 이들의 제조방법에 관한 것이다.

R_1 및 R_4 가 일반식(I)에서 정의한 의미를 가지며, X가 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환될 수 있는 그룹, 예를 들면 니트로소, 하이드록시아미노 또는 아지도 그룹과 같은 질소-함유 환원성 그룹, 할로겐(예, 염소, 브롬 또는 요오드)과 같은 치환 가능한 그룹, 카바모일 그룹 또는 아지도 카보닐 그룹과 같은 유도화 카복시 그룹, 또는 보호된 아미노 그룹을 나타내는 일반식(II)의 화합물은 신규 화합물로서, 본 발명 또한 이들 화합물도 제공한다. 바람직한 일반식(II)의 출발물질은 X가 니트로 그룹을 나타내는 화합물이다. 일반식(II)화합물 및 이의 염은 공지된 방법에 따라 다음과 같이 제조할 수 있다 : e) 일반식(VII)의 화합물 또는 이의 염과 그룹 $-NH-R_1$ 을 생성시키는 화합물을 반응시켜 폐환시키거나 ; f) 일반식(VIII)의 화합물 또는 이의 염을 폐환시키거나 ; g) 일반식(IX) 또는 (X)의 화합물 또는 이의 염을 염기로 폐환시키고 ; 생성된 화합물에서 카복시 그룹 X'를 카바모일 또는 아지도카보닐과 같은 치환가능한 그룹으로 전환시키고/시키거나, 아미노 보호그룹 R_1 '를 제거하고/하거나, 경우에 따라 본 발명에 따라 수득할 수 있는 일반식(II) 화합물을 정의에 따르는 다른 일반식(II)의 화합물로 전환시키고/시키거나, 생성된 염을 유리 화합물 또는 다른 염으로 전환시키고/시키거나, 생성된 유리 화합물을 염으로 전환시키고/시키거나, 생성된 이성체 혼합물을 개개의 이성체로 분할한다.

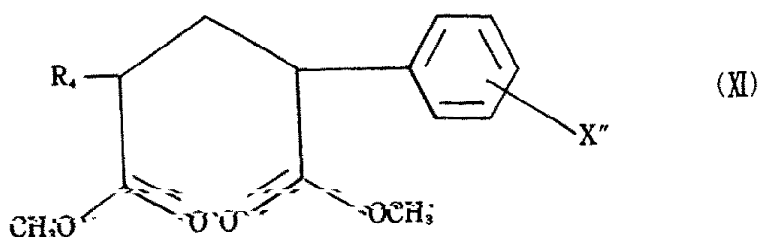


상기식에서, R_1 , R_4 및 X 는 일반식(I)에서 정의한 의미와 같고 ; Y_1 , Y_2 및 Y_3 는 이탈그룹이며 ; X' 는 그룹 X 에 대해 상기 정의한 의미중의 하나를 나타내거나, 카복시이고 ; R_1' 는 그룹 R_1 또는 아미노-보호그룹이다.

방법 e)는 방법 b)에서 기술한 바와 유사한 반응 조건하에서 수행할 수 있으며, 방법 f)는 방법 c)에서 기술한 바와 유사한 반응 조건하에, 방법 g)는 방법 d)에서 기술한 바와 유사한 반응 조건하에서 수행할 수 있다. 일반식(II) 화합물에서 카복시그룹 x' 를 아지도카보닐 그룹 또는 카바모일 그룹으로 전환시키는 반응은 문헌[Organikum, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15th edition 1976]에 기술된 방향족 카복시 그룹에 대한 유도화 방법에 따라 수행할 수 있다. 아미노 보호 그룹 R_1' 는 방법 a)에서 기술한 바와 유사한 방법으로 제거할 수 있다.

적절한 아미노 보호 그룹 R_1' 및 이의 제거방법은 방법 a)에 기술하였다. 또한 아미노-보호 그룹 R_1' 로 적절한 것으로는 아세틸 또는 프로피오닐과 같은 저급 알카노일, 또는 아크릴로일, 특히 메타크릴로일과 같은 저급 알케노일이 있다. 이들 보호그룹은 예를들어 아세트산, 디클로로아세트산, 트리플루오로아세트산 또는 회 염산 등을 사용하여 산 가수분해시켜 제거한다. 또한 아미노-보호 그룹 R_1' 로 적절한 것으로는 1-메톡시카보닐-1-비닐과 같은 1-저급알콕시카보닐-1-알케닐이 있다. 이들 보호그룹은 예를들어 과망간산 칼륨, 나트륨, 퍼요오데이트 및 촉매량의 사산화 오스뮴, 또는 오존을 사용하여 산화시킴으로써 제거한다.

R_2 , R_3 및 R_4 가 상기 정의한 의미를 가지며, Y_1 및 Y_2 가 이탈 그룹이고, X' 가 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환될 수 있는 그룹 또는 카복시인 일반식(III) 및 (VII)의 화합물은 다음과 같이 제조할 수 있다 : 일반식(XI) 화합물을 메틸렌 요오다이드 및 리튬 디이소프로필아미드로 문헌[P.M. Warner et al., in J. Org. Chem. 46, 4795(1981)]에 기술된 바와 유사한 방법으로 α -위치에서 알킬화시켜 에스테르 작용기를 생성시킨 다음 요오드화 수소를 제거함으로써 방법 d)에 기술한 바와 유사한 방법으로 염기를 사용하여 폐환시키고, 최종적으로 에스테르 작용기의 메톡시 그룹을 다른 이탈그룹 Y_1 또는 Y_2 로 임의로 전환시킨다.



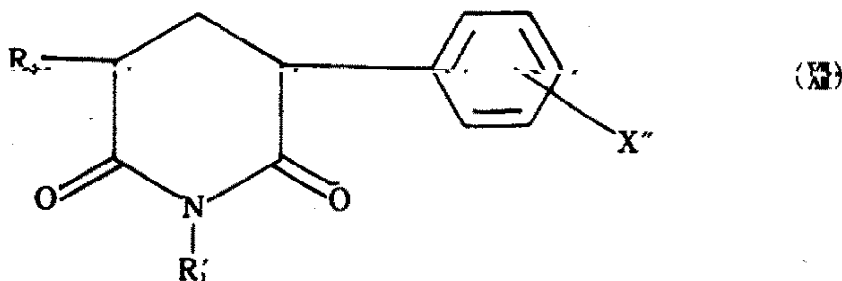
상기식에서 R_4 는 일반식(I)에서 정의한 의미를 가지며 ; X'' 는 그룹 $-N(R_2)(R_3)$, 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환될 수 있는 그룹, 또는 카복시이다.

에스테르의 메톡시 그룹을 이탈 그룹, 예를들면 하이드록시, 염소, 브롬, 요오드 또는 저급 알콕시, 또는 무수물로 전환시키는 방법은 문헌[Houben-Weyl, Vol. VIII, "Sauerstoffverbindungen III", Chapters 4 and 5]에 기술되어 있다.

아직 공지되지 않은 일반식(XI)의 글루타르 산 에스테르 유도체는 치환된 페닐아세트산 에스테르 및 임의로 α -치환된 아크릴산 에스테르로부터 미합중국 특허 제2 824 120호에 기술된 방법과 유사한 방법으로 수득할 수 있다.

R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 가 일반식(I)에서 정의한 의미를 가지며, R_1' 가 그룹 R_1 또는 아미노-보호그룹을 나타내고, X' 가 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환될 수 있는 그룹 또는 카복시인 일반식(IV) 및 (VIII)의 화합물은 문헌[A. Alder et al., Helv. Chim. Acta 65, 2405(1982) 및 J. Am. Chem. Soc. 105, 6712(1983)]에 기술된 바와 유사한 방법에 따라 페닐환상에서 치환된 α -페닐 아크릴산과 α -위치 및/또는 질소원자에서 임의로 치환된 아크릴아미드로부터 수득할 수 있다.

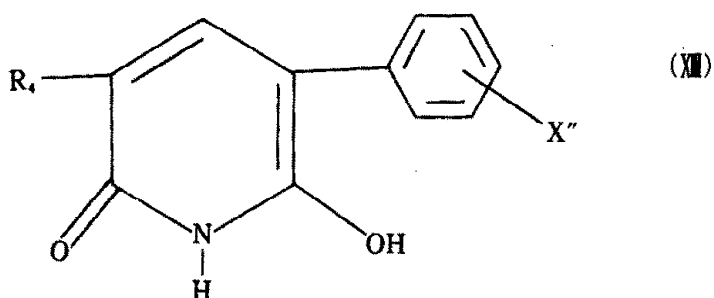
R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_4 가 일반식(I)에서 정의한 의미를 가지며, R_1' 가 그룹 R_1 또는 아미노-보호그룹이고, X' 가 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환될 수 있는 그룹 또는 카복시인 일반식(V) 및 (VI)의 화합물 또는 일반식(IX) 및 (X)의 화합물은 다음과 같이 제조할 수 있다 : 일반식(XII)의 화합물을 메틸렌 요오다이드 및 리튬디이소프로필아민을 사용하여 문헌[P. M. Warner et al., J. Org. Chem. 46, 4795(1981)]에 기술된 바와 유사한 방법으로 카보닐 작용기의 α -위치에서 요오드알킬화 시키거나, 포름알데히드 및 비-친핵성 염기를 사용하여 상응하는 방법으로 하이드록시알킬화시킨 다음 하이드록시 그룹을 공지의 방법에 따라 할로겐 또는 설포닐옥시 그룹으로 전환시킨다.



[상기식에서 R_1' 및 R_4 는 상기에서 정의한 바와 같고 ; X'' 는 그룹 $-N(R_2)(R_3)$, 그룹 $-N(R_2)(R_3)$ 로 전환될 수 있는 그룹, 또는 카복시이다]

이러한 반응 동안에 형성된 일반식(V) 및 (VI) 또는 (IX) 및 (X)의 이성체의 비는 치환체 R_4 및 X'' 의 성질에 의해 영향을 받지만, 방법 d) 또는 g)에 따르는 차후의 폐환반응중에 균일한 일반식(I) 및 (II)의 화합물이 각각 생성되기 때문에 중요하지 않다.

아직 알려지지 않은 일반식(XII)의 글루타리이미드 유도체는 일반식(XI)의 상응하는 글루타르산 에스테르 유도체와 라디칼 $\text{>N-R}'$ 를 도입시키는 화합물을 방법 b)와 유사하게 반응시킴으로써 수득할 수 있거나, 일반식(XIII)의 상응하게 치환된 2-하이드록시-6-옥소-1,6-디하이드로피리딘 또는 이의 토오토머 화합물을 수소화시킨 다음 임의로 라디칼 R_1' 를 도입시키는 화합물을 사용하여 이 미도 질소원자를 알킬화 또는 아실화시켜 수득할 수 있다.



일반식(XIII)의 화합물은 공지되어 있거나, 문헌[E. Ziegler et al., Z. Naturforsch. 33b, 1550(1978)]에 기술된 방법에 따라 제조할 수 있다.

다음 실시예는 본 발명을 설명하는 것이지만, 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 온도는 $^{\circ}\text{C}$ 로 주어진다.

약자

IR=적외선

R_f 값은 실리카겔 박층판 상에서 측정된다. $R_f(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$ 는 예를들어 R_f 값이 용출제 CH_2Cl_2 (메틸렌 클로라

이드)중에서 측정된 것을 의미한다.

[실시예 1]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

5% 탄소상 팔라듐 촉매 0.35g을 에틸 아세테이트 70ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 3.5g의 용액에 가하고 수소대기중, 상압 및 30 내지 35° 에서 수소화시킨다. 수소흡수가 끝난후, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 30ml로 희석하고, 하이플로 수퍼-셀

® (HYFLO Super-Cel®)상에서 여과하여 촉매를 유리시킨다. 용매를 진공중에 증발시켜 제거하고, 잔사를 메틸아세테이트/m-헥산의 혼합물로 부터 재결정화 하여 융점이 166 내지 167° 인 표제 화합물을 백색 결정의 형태로 수득한다.

IR 스펙트럼 (CHCl₃) : 1685 및 1740cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

1,3-디클로로벤젠 900ml 중의 4-아자-2-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온 46.1g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.5g의 용액을 170° 에서 1 1/2시간 동안 교반시킨다. 증발 농축시킨후, 잔사를 메틸렌 클로라이드/디이소프로필 에테르 혼합물로 부터 재결정화하여 융점이 141 내지 143° 인 표제 화합물을 담황색 결정으로 수득한다. 모액을 증발 농축시키고 메틸렌 클로라이드로 실리카 겔 60상에서 여과한다. 메틸렌 클로라이드/디이소프로필 에테르 혼합물로 재결정화한 후, 융점이 149 내지 151° 인 결정성 생성물을 수득한다.

IR 스펙트럼 (CHCl₃) : 1350, 1685 및 1745cm⁻¹

c) 4-아자-2-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온

메틸렌 클로라이드 500ml 중의 옥살릴 클로라이드 76.2g의 용액을 실온에서 2시간에 걸쳐 디메틸포름아미드 5ml 및 메틸렌 클로라이드 2.5l 중의 α-(4-니트로페닐)-아크릴산 115.8g의 교반 현탁액에 적가한다. 적가가 끝나면, 혼합물을 개스 용출이 중지될때까지 2시간 더 교반시킨다. 생성된 2-(4-니트로페닐)-아크릴산 클로라이드의 용액을 0℃로 냉각시키고, 0 내지 5° 로 냉각시킨, 메틸렌 클로라이드 450ml 중의 N-n-프로필-아크릴아미드 67.8g 및 트리에틸아민 121g의 용액에 적가한다. 적가가 끝나면, 혼합물을 실온에서 1 1/2시간동안 교반시킨다. 증발시켜 농축한후 잔사를 에테르 2l로 교반시키고 흡인여과하여 잔사를 메틸렌 클로라이드로 다시 교반시킨다음 다시 흡인여과한다. 에테르 여액을 지공중에 증발시켜 농축 건조시킨다음 잔사를 헥산 3l과 함께 가열하고 활성탄을 가하여 뜨거울 동안 여과한다. 냉각시킨후, 융점이 68 내지 69.5° 인 표제화합물을 옅은 핑크색 결정의 형태로 수득한다.

메틸렌 클로라이드 여액을 증발 농축시켜 대략 300ml의 용적으로 만들고 흡인여과한 후 에테르중의 실리카겔 60 1.5kg상에서 여과한다. 여액을 증발시켜 농축한 다음 재결정화 한다. 헥산으로 부터 융점이 69 내지 70° 인 표제화합물이 마찬가지로 결정성형으로 수득된다. 생성물을 합하여 헥산으로 부터 재결정시키면 융점이 71.5 내지 72.5° 인 백색 결정성 생성물이 수득된다.

[실시예 2]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-메틸-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3-메틸-1-(4-아미노페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 6.0g을 2-메톡시에탄올 120ml 중에 용해시키고, 5%탄소상 팔라듐 0.6g의 존재하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 197 내지 198° (에틸 아세테이트로 부터)

IR 스펙트럼 (CHCl₃) : 1680 및 1740cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 3-메틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예1 b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-4-메틸-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온 37.1g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.4g을 1,3-디클로로벤젠 370ml 중, 170° 에서 교반시키고 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 185 내지 188° (메틸렌 클로라이드/디이소프로필 에테르로 부터)

IR 스펙트럼 (CHCl₃) : 1350, 1685 및 1740cm⁻¹

c) 4-아자-4-메틸-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α-(4-니트로페닐)-아크릴산 115.8g, 옥살릴 클로라이드 76.2g 및 N-메틸아크릴아미드 51.1g으로 부터 실시예1 c)와 유사하게 표제 화합물을 제조한다. 황색 오일은 조 형태로 더 처리한다.

[실시예 3]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-이소프로필-메틸-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예1 a)에 기술된 바와 유사한 방법에 따라, 3-이소프로필-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 2.3g을 에틸 아세테이트 50ml 중에 용해시키고, 5%탄소상 팔라듐 0.2g의 존재 하에 수소화시킨 다음 반응을 조작하여 완결짓는다.

용점 : 191 내지 2010° (에틸아세테이트/헥산으로 부터)

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1680 및 1740Cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 3-이소프로필-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예1 b)에 기술된 바와 유사한 방법에 따라, 4-아자-4-이소프로필-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온 10.2g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.2g을 1,3-디클로로벤젠 100ml 중, 170° 에 교반시킨 다음 반응을 조작하여 완결짓는다.

R_f(CH₂Cl₂) : =0.26

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1350, 1680 및 1740Cm⁻¹

c) 4-아자-4-이소프로필-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α-(4-니트로페닐)-아크릴산 44.6g, 옥살릴 클로라이드 29.8g 및 N-이소프로필 아크릴아미드 21.8g으로 부터 실시예1 c)와 유사하게 표제화합물을 오일상 고체로 제조한다.

R_f(CH₂Cl₂) = 0.3

[실시예 4]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-네오펜틸-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3-네오펜틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 4.1g을 에틸 아세테이트 8.0ml에 용해시키고, 5%탄소상 팔라듐 0.4g의 존재 하에 수소화한 다음 반응을 조작하여 완결짓는다.

용점 : 141.5° 내지 143° (디에틸 에테르로 부터)

IR스펙트럼(CHCl₃) : 1685 및 1740Cm⁻¹

출발질의 제조 :

b) 3-네오펜틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예1 b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-4-네오펜틸-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온 12.1g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.2g을 1,3-디클로로벤젠 120ml 중, 170° 에서 교반시킨 후 반응을 조작한다. 메틸렌 클로라이드를 사용하여 실리카겔 60이상에서 여과한 후, 용점이 175 내지 182° 인 표제 화합물을 황색 결정의 형태로 수득한다.

R_f(에테르)=0.56

IR 스펙트럼 (CHCl₃)=1350, 1690 및 1745Cm⁻¹

c) 4-아자-4-네오펜틸-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α-(4-니트로페닐)-아크릴산 45.9g, 옥살릴 클로라이드 30.2g 및 N-네오펜틸아크릴아미드 28.0g으로 부터 실시예1 c)와 유사하게 반응을 수행하여 표제화합물을 황색 오일로 수득한다.

R_f(CH₂Cl₂) = 0.36

출발물질을 제조하는 다른 방법 :

d) 3-네오펜틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실온에서, 아세트산 6ml 중의 1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산 무수물 2.5g의 현탁액에 네오펜틸아민 2.4ml를 적가한다. 혼합물을 120° 에서 20시간동안 교반한다. 증발시켜 농축한 후, 잔사를 2 : 1에테르/헥산 혼합물을 용출제로 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피한다. 분획이 수득되며, 이는 실시예4 b)의 표제화합물과 일치한다.

e) 1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산 무수물

시스-1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산 10g 및 아세트산 무수물 100ml의 혼합물의 환류하에 2시간동안 가열한다. 반응 혼합물을 증발시켜 농축건고시킨 다음 잔사를 톨루엔에 현탁시키고 흡인 여과하여 에테르로 세척한 후 진공중에 밤새 건조시킨다. 용점이 183 내지 180° 인 표제 화합물을 회색 결정의 형태로 수득한다.

IR스펙트럼(KBr 디스크) : 1355, 1780 및 1825Cm⁻¹

f) 시스-1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산

1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 36.3g, 아세트산 250ml 및 50% 황산 500ml의 현탁액을 140°에서 20동안 교반시킨다. 냉각시킨후, 현탁액을 얼음상에 붓고, 에테르로 4회 추출한다. 에테르 추출물을 염화 나트륨 수용액으로 2회 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 증발농축시킨다. 톨루엔을 잔사에 가하고, 진공중에서 다시 증발시켜 농축시킨다. 에틸 아세테이트로 부터 재결정화하면, 융점이 218 내지 219°인 백색 결정이 수득된다.

[실시예 5]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-n-데실-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3-n-데실-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 6.0g을 2-메톡시에탄올 120ml에 용해시키고, 5%탄소상 팔라듐 0.6g의 존재하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 81.5 내지 82.5° (에틸 아세테이트/헥산으로 부터)

IR스펙트럼(CHCl₃) : 1680 및 1740Cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 3-n-데실-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예1 b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-4-n-데실-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온 36.5g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.4g을 1,3-디클로로벤젠 370ml중, 170°에서 교반시켜 반응을 조작한다. 에테르/헥산 혼합물(1:1)을 사용하여 실리카겔 60상에서 여과한후 표제 화합물을 황색 오일의 형태로 수득한다.

R_f(에테르) = 0.54

IR스펙트럼(CHCl₃) : 1350, 1685 및 1740Cm⁻¹

c) 4-아자-4-n-데실-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α-(4-니트로페닐)-아크릴산 37.8g, 옥살릴 클로라이드 24.9g 및 N-n-데실아크릴아미드 41.7g으로부터 실시예1 c)와 유사하게 반응을 수행하여 표제화합물을 황색 오일로 수득한다.

[실시예 6]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-사이클로헥실메틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3-사이클로헥실메틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 6.0g을 2-메톡시에탄올 120ml중에 용해시키고, 5%탄소상 팔라듐 0.6g의 존재하에 수소화시킨후 반응을 조작하여 완결 짓는다.

융점 : 140 내지 146° (에테르로 부터)

R_f(에테르) = 0.25

IR스펙트럼(CHCl₃) : 1685 및 1740Cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 3-사이클로헥실메틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예1 b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-4-사이클로헥실메틸-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온 22.3g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.3g을 1,3-디클로로벤젠 220ml중, 170°에서 교반시키고, 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 191 내지 194° (메틸렌 클로라이드/디이소프로필 에테르로 부터)

IR스펙트럼(CHCl₃) : 1350, 1685 및 1740Cm⁻¹

c) 4-아자-4-사이클로헥실메틸-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α-(4-니트로페닐)-아크릴산 47.9g, 옥살릴 클로라이드 31.5g 및 N-사이클로헥실메틸아크릴아미드 34.7g으로부터 실시예1 c)와 유사하게 반응을 수행하여 표제화합물을 제조한다. 융점이 92 내지 93°인 연황색 결정이 수득된다.

[실시예 7]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-사이클로헥실-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3-사이클로헥실-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 6.0g을 2-메톡시에탄올 120ml중에 용해시키고, 5%탄소상 팔라듐 0.6g의 존재하에 수소화한후 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 139 내지 140° (에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1680 및 1735Cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 3-사이클로헥실-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시에 1b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-4-사이클로헥실-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온 34.6g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.4g을 1,3-디클로로벤젠 350ml 중, 170° 에서 교반시킨 다음 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 163 내지 164° (메틸렌 클로라이드/디이소프로필 에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1350, 1690 및 1745cm⁻¹

c) 4-아자-4-사이클로헥실-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α -(4-니트로페닐)-아크릴산 40.5g, 옥살릴 클로라이드 26.7g 및 N-사이클로헥실아크릴아미드 26.8g 으로부터 실시에 1c)와 유사하게 표제 화합물을 제조한다.

융점 : 72 내지 74° (헥산으로부터)

[실시에 8]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-(4-메톡시벤질)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시에 1a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3-(4-메톡시벤질)-1(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 5.0g을 에틸 아세테이트 100ml에 용해시키고, 5% 탄소상 팔라듐 1g의 존재하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 147 내지 147° (에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1680 및 1735cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 3-(4-메톡시벤질)-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시에 1b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-4-(4-메톡시벤질)-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온 78.2g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.3g을 1,3-디클로로벤젠 700ml 중, 170° 에서 교반시키고 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 146 내지 147° (톨루엔/에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1350, 1685 및 1745cm⁻¹

c) 4-아자-4-(4-메톡시벤질)-2-(4-니트로페닐)-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α -(4-니트로페닐)-아크릴산 106.1g 옥살릴 클로라이드 76.8g 및 N-(4-메톡시벤질)아크릴아미드 95.5g 으로부터 실시에 1c)와 유사하게 표제 화합물을 제조한다.

융점 : 106.5 내지 107° (에테르로부터)

[실시에 9]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시에 1a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 5.0g을 2-메톡시에탄올 250ml 중, 45° 에서 5% 탄소상 팔라듐 0.5g의 존재하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다. 2-메톡시에탄올로부터 재결정화한 후 융점이 265° (분해)인 표제 화합물을 수득한다.

IR 스펙트럼(KBr 디스크) : 1700 및 1735cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

물 400ml 중의 질산 암모늄 세륨(IV) 283g의 용액을 실온에서 아세트니트릴 1.3 l 중의 3-(4-메톡시벤질)-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 50g의 교반 용액에 적가한다.

적가가 끝나면, 혼합물을 4시간 더 교반시킨다. 생성된 유탁액을 진공중에서 농축시켜 1/2용적으로 만든 다음 물 2 l로 희석한다. 생성물을 흡인여화하여 물로 세척하고 진공중에 건조시킨다. 조생성물을 열 아세트니트릴 3 l 중에 용해시키고, 생성된 용액을 하이플로 수퍼 셀[®] 상에서 여과한 다음 여액을 결정이 석출될 때까지 수-젯트 진공하, 60 내지 70° 에서 농축시킨다. 융점이 250° 이상인 표제 화합물이 갈색의 결정으로 수득된다.

IR 스펙트럼(KBr 디스크) : 1355, 1695 및 1720cm⁻¹

[실시에 10]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-벤질-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시에 1a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 3-벤질-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 2.46g을 에틸 아세테이트 50ml에 용해시키고, 5% 탄소상 팔라듐 0.3g의 존재하에 수소

화한후 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 164 내지 165.5° (에테르/에틸 아세테이트로부터)

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1690 및 1745cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 3-벤질-1(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 4.92g을 디메틸포름아미드 70ml중에 용해시키고, 질소 대기하에 수소화나트륨(Fluka로 시판) 1.2g을 가한다. 실온에서 30분간 교반시킨 후, 혼합물을 0°C로 냉각시키고 디메틸포름아미드 10ml중의 벤질 브로마이드 4.5g의 용액을 적가한다. 적가가 끝난후, 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반시킨다. 메탄올을 가함으로써 과량의 수소화 나트륨을 제거하고 진공중에 증발 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트중에 용해시키고 물 및 염화나트륨 수용액으로 세척한다. 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 혼합물을 여과하여 증발 농축시킨다.

융점 : 150 내지 152° (에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1355, 1690 및 1745cm⁻¹

[실시에 11]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-사이클로헥실메틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

시스-1-(4-아미노페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산 2.4g 및 사이클로헥실메틸아민 1.3ml를 수분리기 내에서 크실렌 100ml중, 140° 에서 24시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 진공중에 증발시켜 농축건고시킨 다음 에테르를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토 그래피한다. 결정성 분획은 실시에 6a)의 표제 화합물과 일치한다.

출발물질의 제조 :

b) 시스-1-(4-아미노페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산

시스-1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산 5g을 2-메톡시에탄올 170ml중에 용해시키고 5% 탄소상 팔라듐 0.5g의 존재하에 수소화시킨다. 하이플로 수퍼-셀[®] 을 통해 여과한 후, 증발 농축시켜 연황색 결정을 수득한다.

융점 : 228 내지 229° (분해)

[실시에 12]

a) 1-(4-아미노페닐)-5-메틸-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

5% 탄소상 팔라듐 촉매 1.0g을 에틸 아세테이트 200ml중의 5-메틸-1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 10.0g의 용액에 가한 다음, 수소대기중, 30 내지 35° 에서 상압하에 수소화한다. 수소 흡수가 끝나면, 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드 100ml로 희석시키고 하이플로수퍼-셀[®] 상에서 여과하여 결정을 제거한다. 용매를 진공중에 증발시켜 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트/n-헥산 혼합물로부터 재결정화하면, 융점이 135 내지 136° 인 표제화합물이 백색 결정의 형태로 수득된다.

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1685 및 1740cm⁻¹

출발물질의 제조 :

b) 5-메틸-1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

교반시키면서, 아세톤 2.3 l 의 4-아자-6-메틸-2-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온 23.0g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.23g의 용액을 UV램프(Philips 126 HPK)로 3시간동안 조사시키고, 2중벽의 수-냉 파이렉스 유리 샤프트중의 반응 용액에 침지시킨다. 증발농축시킨후, 잔사를 메틸렌 클로라이드/디이소프로필 에테르 혼합물로부터 재결정화하면 융점이 128.5 내지 129.5° 인 표제화합물이 백색 결정의 형태로 수득된다.

IR 스펙트럼(CHCl₃) : 1350, 1685 및 1745cm⁻¹

c) 4-아자-6-메틸-2-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온

메틸렌 클로라이드 100ml중의 옥살릴 클로라이드 15.3g의 용액을 실온에서 30분간에 걸쳐 디메틸포름아미드 1ml 및 메틸렌 클로라이드 600ml중의 α-(4-니트로페닐)-아크릴산23.2g의 교반 현탁액에 적가한다. 적가가 끝나면 개스 용출이 중지될때까지 30분간 더 교반을 계속한다. 생성된 α-(4-니트로페닐)-아크릴산 클로라이드 용액을 0° 로 냉각시킨 다음 0 내지 5° 로 냉각시킨, 메틸렌 클로라이드 100ml중의 N-n-프로필메타크릴아미드 15.2g 및 트리에틸아민 24.2g의 용액에 적가한다. 적가가 끝나면 혼합물을 실온에서 1.5시간동안 교반시킨다. 진공중에 증발시켜 농축한 후 잔사를 에테르와 함께 교반시키고 여과하여 증발 농축시킨다.

잔사를 비등의 헥산과 함께 교반시키고, 활성탄을 가한다음, 혼합물을 뜨거운동안 여과한다. 여액을 증발시켜 농축시키고, 잔사를 디이소프로필 에테르로부터 재결정한다. 담황색 결정의 표제화합물은 융점이 62 내지 63° 이다.

[실시예 13]

a) 1-(4-아미노페닐)-5-에틸-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예 12a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 5-에틸-1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 6.3g을 에틸 아세테이트 120ml에 용해시키고, 5% 탄소상 팔라듐 0.6g의 존재하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

용점 : 124.5 내지 125° (에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1685 및 1740cm^{-1}

출발물질의 제조 :

b) 5-에틸-1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예 1b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-6-에틸-2-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온 29.6g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.27g의 용액을 1,3-디클로로벤젠 560ml 중, 170°에서 교반시키고 반응을 조작하여 완결짓는다.

용점 : 121 내지 122° (디이소프로필 에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1350, 1685 및 1740cm^{-1}

c) 4-아자-6-에틸-2-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α -(4-니트로페닐)-아크릴산 34.7g, 옥살릴 클로라이드 22.8g 및 N-n-프로필- α -에틸아크릴아미드 26g으로부터 실시예 12c)와 유사하게 황색 오일의 표제 화합물을 제조한다.

$R_f(\text{n-헥산/에테르 } 1:1) = 0.46$

[실시예 14]

a) 1-(4-아미노페닐)-5-이소부틸-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예 12a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 에틸 아세테이트 100ml 중의 5-이소부틸-1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 5.2g을 5% 탄소상 팔라듐 0.5g의 존재하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

용점 : 86.5 내지 87° (n-헥산/에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1690 및 1740cm^{-1}

출발물질의 제조 :

b) 5-이소부틸-1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예 12b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-6-이소부틸-2-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온 20.7g을 아세톤 1.5 l 중, 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.2g의 존재하에 조사한다. 반응 생성물을 증발농축시키고 n-헥산/에테르 1:1로 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다.

용점 : 87 내지 88° (n-헥산/에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1355, 1690 및 1740cm^{-1}

c) 4-아자-6-이소부틸-2-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α -(4-니트로페닐)-아크릴산 16.4g, 옥살릴 클로라이드 10.7g 및 N-n-프로필- α -이소부틸아크릴아미드 14.4g으로부터 실시예 12c)와 유사하게 반응을 수행하여 표제화합물을 황색오일로 수득한다.

[실시예 15]

a) 1-(4-아미노페닐)-5-페닐-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예 12a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1-(4-니트로페닐)-5-페닐-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온 1.8g을 에틸 아세테이트 40ml에 용해시키고 5% 탄소상 팔라듐 0.2g의 존재하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

용점 : 144 내지 145° (n-헥산/에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1685 및 1735cm^{-1}

출발물질의 제조 :

b) 1-(4-니트로페닐)-5-페닐-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]-헵탄-2,4-디온

실시예 12b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-2-(4-니트로페닐)-6-페닐-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온 3.6g을 아세톤 250ml 중, 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.04g의 존재하에 조사한다. 반응 생성물을 증발 농축시킨 다음, 톨루엔/에틸 아세테이트(15:1)를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다.

융점 : 144 내지 146° (톨루엔/에테르로부터)

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1350, 1695 및 1745cm^{-1}

c) 4-아자-2-(4-니트로페닐)-6-페닐-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α -(4-니트로페닐)-아크릴산 36.7g, 옥살릴 클로라이드 24.1g 및 N-n-프로필- α -페닐아크릴아미드 35.8g로부터 실시예 12c)와 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조한다 : 융점이 98내지 99° 인 백색 결정.

[실시예 16]

a) 1,5-디-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예 12a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 1,5-디-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 0.4g을 에틸 아세테이트 15ml 중에 용해시키고, 5% 탄소상 팔라듐 80mg의 존재 하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 149 내지 150° (에테르/메틸렌 클로라이드로부터)

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1685 및 1735cm^{-1}

출발물질의 제조 :

b) 1,5-디-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예 1b)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 4-아자-2,6-디(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온 6g 및 2,6-디-3급-부틸-p-크레졸 0.08g을 1,3-디클로로벤젠 85ml 중, 170° 에서 교반시키고 반응을 조작한다. 톨루엔/에틸 아세테이트 4:1을 용출제로 사용하여 조 생성물을 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피한 후 톨루엔/에테르 혼합물로부터 재결정화하면 융점이 237 내지 238° 인 표제 화합물이 수득된다.

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1350, 1690 및 1740cm^{-1}

c) 4-아자-2,6-디-(4-니트로페닐)-4-n-프로필-1,6-헵타디엔-3,5-디온

α -(4-니트로페닐)-아크릴산 19.3g, 옥살릴 클로라이드 12.7g 및 N-n-프로필- α -(4-니트로페닐)-아크릴아미드 18g으로부터 실시예 12c)의 방법에 따라 표제 화합물을 수득한다. 융점이 177 내지 178° 인 백색 결정.

[실시예 17]

a) 1-(4-아미노페닐)-5-메틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예 12a)에 기술된 방법과 유사하게, 2-메톡시에탄올 80ml 중의 5-메틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 3.7g을 5% 탄소상 팔라듐 0.4g의 존재하에서 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

융점 : 216° (에탄올로부터)

IR 스펙트럼(CHCl_3) : 1715 및 1745cm^{-1}

출발물질의 제조 :

b) 5-메틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

60° 에서, 1,3-디클로로벤젠 50ml 중의 3-메틸-1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산 무수물 0.9g의 교반 현탁액에 암모니아를 도입시킨다. 아마도 산이 생성된 후, 혼합물을 환류온도에서 8시간 동안 가열하고, 반응용액을 뜨거운 물로 희석하여 흡인여과한다. 냉각시키면 표제 화합물이 갈색을 띤 황색 결정의 형태로 수득된다.

융점 : 242내지 244° (에틸 아세테이트로부터)

IR 스펙트럼(KBr 디스크) : 1360, 1700 및 1745cm^{-1}

c) 3-메틸-1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산 무수물

시스-3-메틸-1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산 10g 및 아세트산 무수물 100ml의 혼합물을 환류하에 2시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 증발시켜 농축건고시키고, 잔사를 톨루엔에 용해시킨다음 흡인여과하여 에테르로 세척하고 진공중에 건조시킨다. 융점이 201내지 202° 인 표제 화합물이 회색결정의 형태로 수득된다.

IR 스펙트럼(KBr 디스크) : 1350, 1765 및 1820cm^{-1}

d) 시스-3-메틸-1-(4-니트로페닐)-1,3-사이클로부탄디카복실산

5-메틸-1-(4-니트로페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 46g, 아세트산 250ml 및 50% 황산 500ml의 현탁액을 140° 에서 20시간 동안 교반시킨다. 냉각시킨후, 현탁액을 얼음상에서 붓고, 에테르로 3회 추출한다. 에테르 추출물을 물로 세척하여 황산 마그네슘상에서 건조시키고 증발시켜 농축시킨다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물을 수득한다.

용점 : 231° (분해)

[실시예 18]

1-(4-아세틸아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

테트라하이드로푸란 0.5ml 중의 아세트산 무수물 0.11ml의 용액을 테트라하이드로푸란 8ml 중의 1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 260ml 및 4-디메틸아미노피리딘 6mg의 용액에 적가한다. 실온에서 2 1/2시간 동안 교반시킨 후, 에탄올 2적을 반응 혼합물에 가하고, 15분간 더 교반을 계속한다. 증발농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 재결정화한 후, 용점이 138.5 내지 139.5° 인 표제 화합물을 백색결정의 형태로 수득한다.

R_f (메틸렌 클로라이드/메탄올/빙초산 40:5:1)=0.55

[실시예 19]

1-(4-디메틸아미노페닐)-및 1-(4-메틸아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

교반시키면서, 테트라하이드로푸란 60ml 중의 디메틸 설페이트 15ml의 용액을 테트라하이드로푸란 470ml 중의 1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.3.1]헵탄-2,4-디온 20.3g의 용액에 가한다. 다음에 테트라하이드로푸란 40ml 중의 트리에틸아민 21.9ml의 용액을 교반시키면서 6시간에 걸쳐 적가한다. 10시간동안 더 교반시킨 후, 15% 암모니아 수용액 2.5ml를 반응 혼합물에 가한다. 증발시켜 농축시킨 후, 잔사에 물을 가하고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기상을 분리시키고, 황산 마그네슘상에서 건조시킨 후 여과하여 증발농축시킨다. 헥산/에틸아세테이트 2:1을 용출제로 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피 하면 1-(4-디메틸아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온(R_f (헥산/에틸 아세테이트 1:1)=0.45, 용점 139 내지 140° (에탄올로부터)) 및 1-(4-메틸아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온(R_f (헥산/에틸 아세테이트 1:1) =0.35, 용점 134 내지 135° (에탄올로부터))이 수득된다.

[실시예 20]

1-(4-N-아세틸-N-메탈아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

1-(4-N-메틸아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 272mg, 테트라하이드로푸란 10ml, 4-디메틸아미노피리딘 6mg 및 아세트산 무수물 0.11ml의 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반시킨다. 2적의 메탄올을 반응혼합물에 가한 다음, 15분동안 더 교반시키고 증발 농축시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 2회 분배시킨다. 유기상을 합하여 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후 여과하고 증발시켜 농축시킨다. 오일상 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 결정화한다. 용점이 144 내지 146° 인 표제화합물이 백색 결정의 형태로 수득된다.

R_f (메틸렌 클로라이드/메탄올 10:1) = 0.55

[실시예 21]

1-(4-메탄설포닐아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

메틸렌클로라이드 3ml 중의 메탄설폰산 클로라이드 0.31ml의 용액을 실온에서 피리딘 10ml 중의 1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-n-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 1.03g 및 4-디메틸아미노피리딘 24mg의 용액에 가한다. 5시간동안 교반시킨후, 물 50ml를 가하고 혼합물을 0 내지 5° 에서 밤새 정치시킨다. 메틸렌클로라이드를 사용하여 추출하고, 유기상을 물, 냉 2N 염산, 물, 반이 포화된 중탄산염 용액 및 물로 연속해서 세척한다. 황산 마그네슘 상에서 건조시킨후, 혼합물을 여과하고 증발 농축시킨다음 잔사를 메탄올로부터 재결정화한다.

용점이 159 내지 160° 인 표제화합물을 백색 결정의 형태로 수득한다.

R_f (헥산/에틸 아세테이트 1:1) = 0.15

[실시예 22]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-에틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예 1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 메탄올 70ml 중의 3-에틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.33g을 탄소상 팔라듐 0.15g의 존재하에 수소화한후 반응을 조작하여 완결짓는다. 용점 159 내지 162° (에틸 아세테이트/석유 에테르로부터)

출발물질의 제조 : b) 3-에틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

수소화 나트륨 0.36g을 N, N-디메틸포름아미드 25ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.46g의 용액에 가하고, 실온에서 30분간 교반시킨다. N, N-디메틸포름아미드 10ml에 용해시킨 에틸 요오다이드 2.33g을 적가한다. 반응이 완결되면, 반응 혼합물에서 N, N-디메틸포름아미드가 제거된다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물사이에 분배하고, 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조시킨다음 증발 농축시키면 용점이 175 내지 179° 인 생성물이 고체의 형태로 수득된다. R_f (에틸 아세테이트/헥산 4:1) = 0.52

[실시예 23]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-n-부틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예 1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 메탄올 60ml 중의 3-n-부틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비

사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.08g을 탄소상 팔라듐 0.15g의 존재하에 수소화한 다음 반응을 조작하여 완결짓는다.

용점 : 178 내지 179° (에틸 아세테이트로 부터)

출발물질의 제조 : b) 3-n-부틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

수소화 나트륨 0.36g을 N, N-디메틸포름아미드 25ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.46g의 용액에 가한다음, 실온에서 30분간 교반시킨다. 다음에 여기에 N, N-디메틸포름아미드 10ml 중에 용해된 n-부틸브로마이드 1.6ml를 적가한다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물에서 N, N-디메틸포름아미드를 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조 시킨후 증발 농축시키고, 계속해서 에틸 아세테이트/석유 에테르로부터 재결정화하면 융점이 120 내지 123° 인 생성물이 수득된다.

[실시예 24]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-이소부틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예 1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 에탄올 100ml 중에서 3-이소부틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.0g을 탄소상 팔라듐 0.1g의 존재하에 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다. 용점 : 158 내지 160°C (에틸 아세테이트/ 석유 에테르로부터).

출발물질의 제조 : b) 3-이소부틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

수소화 나트륨 0.36g을 N, N-디메틸포름아미드 25ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.46g의 용액에 가한다음, 실온에서 30분간 교반시킨다. 다음에 N, N-디메틸포름아미드 10ml 중에 용해시킨 이소부틸 요오다이드 2.76g을 적가한다. 반응이 끝난후, 반응 혼합물에서 N, N-디메틸포름아미드를 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고, 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조 시킨 다음 증발 농축시키고 에틸 아세테이트/헥산 1:2계중, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 정제하면 융점이 136 내지 137° 인 생성물이 고체형태로 수득된다.

R_f (에틸 아세테이트/헥산 4:1) = 0.6

[실시예 25]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-n-펜틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예 1 a)에 기술된 바와 유사한 방법으로, 에탄올 75ml 중에서 1-(4-니트로페닐)-3-n-펜틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.58g을 탄소상 팔라듐 0.15g의 존재하에서 수소화한 후 반응을 조작하여 완결짓는다.

용점 : 92 내지 94° (에틸 아세테이트/석유 에테르로부터)

출발물질의 제조 : b) 1-(4-니트로페닐)-3-n-펜틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

수소화 나트륨 0.36g을 N, N-디메틸포름아미드 25ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.46g의 용액에 가한다음 실온에서 30분간 교반시킨다. 다음에는 N, N-디메틸포름아미드 10ml 중에 용해시킨 n-펜틸 요오다이드 2.96g을 적가한다. 반응이 끝난후 반응 혼합물에서 N, N-디메틸포름아미드를 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조 시킨후 증발 농축시키면, 융점이 75 내지 79° 인 생성물이 수득된다.

[실시예 26]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-n-헵틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

실시예 1에 기술된 바와 유사한 방법으로, 에탄올 100ml 중에서 3-n-헵틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.1g을 탄소상 팔라듐 0.1g의 존재하에 수소화한후 반응을 조작하여 완결짓는다. 용출제로서 헥산/에틸 아세테이트 1:1계를 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피하여 정제하면 융점이 69 내지 71° 인 표제화합물이 왁스-상 결정의 형태로 수득된다.

R_f (헥산/에틸 아세테이트 1:1) = 0.25

출발물질의 제조 : b) 3-n-헵틸-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

수소화 나트륨 0.36g을 N, N-디메틸포름아미드 25ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.46g의 용액에 가한다음, 실온에서 30분간 교반시킨다. N, N-디메틸포름아미드 10ml 중에 용해시킨 n-헵틸 브로마이드 2.68g을 적가한다. 반응이 완결되면, 반응 혼합물에서 N, N-디메틸포름아미드를 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조 시킨다. 증발 농축시키고 용출제로 에틸 아세테이트/헥산 2:5계를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 정제한 후, 융점이 91 내지 92° 인 생성물이 고체로 수득된다.

R_f (에틸 아세테이트/헥산 4:1) = 0.63

[실시예 27]

a) 3-알릴-1-(4-아미노페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

물 14ml 및 농염산 14ml 중의 3-알릴-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 1.97g 및 주석 분말 5.2g의 혼합물을 100°C에서 1.5시간동안 교반시킨다. 실온으로 냉각시킨후, 반응 혼합물 소량의 물로 희석하여 여과하고 수산화나트륨 용액을 가하여 알칼리화한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 희 염화 나트륨 용액으로 중화시킨다음 황산 마그네슘상에서 건조

시키고 증발 농축시킨다.

용점 : 176 내지 178° (에틸 아세테이트/석유 에테르로 부터)

출발물질의 제조 : b) 3-알릴-1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

수소화 나트륨 0.36g을 N, N-디메틸포름아미드 25ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.46g의 용액에 가한다음, 실온에서 30분간 교반시킨다. N, N-디메틸포름아미드 10ml 중에 용해시킨 알릴 브로마이드 1.27ml를 적가한다. 반응이 완결되면, 반응 혼합물에서 N, N-디메틸포름아미드를 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조 시킨 다음 증발 농축시키고, 계속해서 에틸 아세테이트/석유 에테르로 부터 재결정화 하면 융점이 146 내지 147° 인 생성물이 수득된다.

[실시에 28]

a) 1-(4-아미노페닐)-3-프로파길-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

물 12ml 및 농염산 12ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-프로파길-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 1.6g 및 주석분말 4.2g의 혼합물을 100에서 1시간동안 교반시킨다. 실온으로 냉각시킨후, 반응 혼합물을 소량의 물로 희석하고, 여과한 후 수산화나트륨 용액을 가하여 알칼리성으로 만든다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 희 염화나트륨 용액으로 세척하여 중화시킨 다음 황산 마그네슘상에서 건조시키고 증발시켜 농축시킨다. 에틸 아세테이트/헥산 1:1계중, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 정제후 표제 화합물을 수득한다.

Rf(에틸 아세테이트/헥산 1:1) = 0.15

출발물질의 제조 : b) 1-(4-니트로페닐)-3-프로파길-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온

수소화 나트륨 0.36g을 N, N-디메틸포름아미드 25ml 중의 1-(4-니트로페닐)-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 2.46g의 용액에 가한다음, 실온에서 30분간 교반시킨다. 다음에, N, N-디메틸포름아미드 10ml 중에 용해시킨 프로파길 브로마이드 0.97ml를 적가한다. 반응이 완결된후, 반응 혼합물에서 N, N-디메틸포름아미드가 제거된다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하고, 유기상을 황산 마그네슘상에서 건조시킨후 증발 농축시키고, 계속해서 에틸 아세테이트/석유 에테르로 부터 재결정화하면 융점이 166 내지 168° 인 생성물이 수득된다.

[실시에 29]

: 랙커로 코팅한 정제

1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 300mg을 함유하는, 랙커로 코팅한 정제는 다음과 같이 제조할 수 있다. : 10,000정의 정제에 대한 조성

1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온 3000.0g

옥수수전분	680.0g
콜로이드성 실리카	200.0g
마그네슘 스테아레이트	20.0g
스테아르 산	50.0g
나트륨 카복시메틸 전분	250.0g

물을 적당량 가한다.

1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온, 옥수수전분 50g 및 콜로이드성 실리카의 혼합물을 옥수수전분 250g 및 탈염수 2.2kg으로 이루어진 전분 페이스트와 함께 습윤 덩어리로 만든다. 이 덩어리를 3mm 메쉬폭의 체에 통과시키고 유동상 담체중, 45° 에서 30분간 건조시킨다. 건조 과립을 1mm 메쉬폭의 체에 통과시키고, 미리 체에 통과시킨(1mm체) 옥수수전분 330g, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 및 나트륨 카복시메틸 전분의 혼합물과 혼합한 후 약간 반구형의 정제로 제조한다.

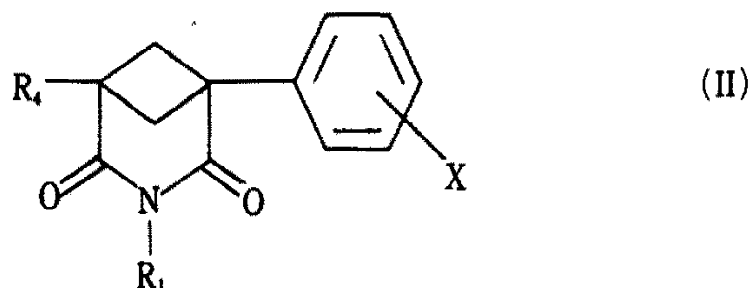
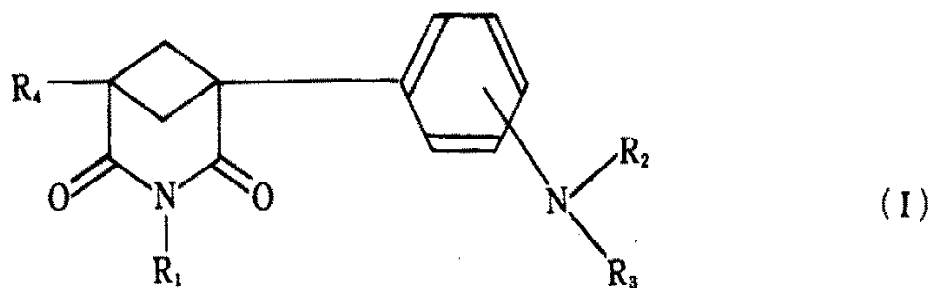
직경이 40cm인 코우팅 용기내에서, 메탄올 110g 및 메틸렌 클로라이드 1350g 중의 셀락 20g 및 하이드록시 프로필메틸 셀룰로즈(저 점도) 40g의 용액을 30분간 균일하게 분무하여 콤팩트를 피복시킨다. 동시에 60°C, 공기중에서 송풍하여 건조시킨다 :

상기 언급한 활성 성분 대신, 동량의 본 발명에 따르는 다른 활성 성분을 사용할 수도 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식 (II)의 화합물 또는 이의 염에서 X를 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹으로 전환시킴을 특징으로 하여 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R_1 은 수소이거나, 탄소수 18 이하의 포화 또는 불포화 지방족, 사이클로 지방족, 사이클로지방족-지방족, 방향족 또는 방향족-지방족 탄화수소 라디칼을 나타내고 ; R_2 는 수소, 저급 알킬, 설폰 또는 아실을 나타내며 ; R_3 는 수소 또는 저급 알킬을 나타내고 ; R_4 는 수소, 저급 알킬, 페닐 또는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹에 의해 치환된 페닐을 나타내며 ; X는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹으로 전환될 수 있는 그룹이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상응하는 출발 물질을 사용하여, R_1 이 수소, 탄소수 12이하의 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬-저급 알킬 또는 비치환되거나 치환된 아릴-저급 알킬이고 R_2 는 수소, 저급 알킬, 저급 알카노일 또는 저급 알칸설폰일이며 R_3 은 수소 또는 저급 알킬이고 R_4 는 수소, 저급 알킬, 페닐 또는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹에 의해 치환된 페닐인 일반식 (I)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상응하는 출발 물질을 사용하여, 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹이 페닐환의 4위치에 존재하며, R_1 은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬닐 또는 사이클로알킬-저급 알킬이고 R_2 및 R_3 은 수소이며, R_4 는 수소 또는 저급 알킬인 일반식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상응하는 출발 물질을 사용하여, 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹이 페닐환의 4위치에 존재하며, R_1 은 수소, 탄소수 12이하의 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬메틸 또는 비치환되거나 치환된 벤질이고 R_2 , R_3 및 R_4 는 수소인 일반식 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상응하는 출발물질을 사용하여, 1-(4-아미노페닐)-3-n-프로필-3-아자비사이클로 [3.1.1]헵탄-2,4-디온을 제조하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상응하는 출발물질을 사용하여, 1-(4-아미노페닐)-3-메틸-3-아자비사이클로 [3.1.1]헵탄-2,4-디온을 제조하는 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상응하는 출발물질을 사용하여, 1-(4-아미노페닐)-3-n-데실-3-아자비사이클로 [3.1.1]헵탄-2,4-디온을 제조하는 방법.

청구항 8

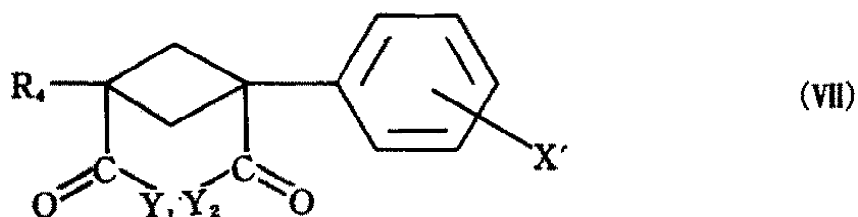
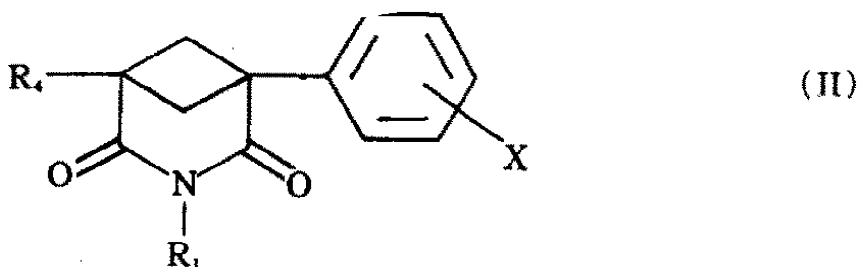
제 1 항에 있어서, 상응하는 출발물질을 사용하여, 1-(4-아미노페닐)-3-사이클로헥실-3-아자비사이클로 [3.1.1]헵탄-2,4-디온을 제조하는 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상응하는 출발물질을 사용하여, 1-(4-아미노페닐)-3-사이클로헥실메틸-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-2,4-디온을 제조하는 방법.

청구항 10

일반식(VII)의 화합물 또는 이의 염을, 일반식 $-NH-R_1$ 의 그룹을 생성하는 화합물과 반응시킴으로써 폐환시킴을 특징으로 하여 일반식(II)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.



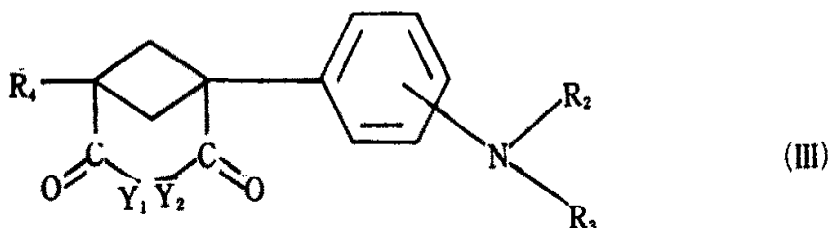
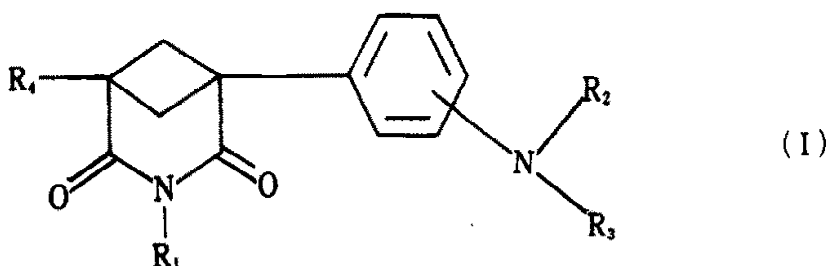
상기식에서, R_1 은 수소이거나, 탄소수 18 이하의 포화 또는 불포화 지방족, 사이클로 지방족, 사이클로지방족-지방족, 방향족 또는 방향족-지방족 탄화수소 라디칼을 나타내고 ; R_4 는 수소, 저급 알킬, 페닐 또는 일반식 $-N(R_2)$ (R_3)의 그룹에 의해 치환된 페닐을 나타내며 ; X는 일반식 $-N(R_2)$ (R_3)의 그룹으로 전환될 수 있는 그룹을 나타내고 ; Y_1 및 Y_2 는 각각 이탈 그룹이며 ; R_2 은 수소, 저급 알킬, 설포 또는 아실을 나타내며 ; R_3 은 수소 또는 저급 알킬을 나타내며 ; X' 는 일반식 $-N(R_2)$ (R_3)의 그룹으로 전환될 수 있는 그룹 X 또는 카복시이다.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상응하는 출발 물질을 사용하여, R_1 및 R_4 가 제10항에서 정의한 바와 같고 X가 니트로 그룹인 일반식(II)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 12

일반식 (III)의 화합물 또는 이의 염을, 일반식 $-N-R_1$ 의 그룹을 생성하는 화합물과 반응시킴으로써 폐환시킴을 특징으로 하여 일반식(I)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.

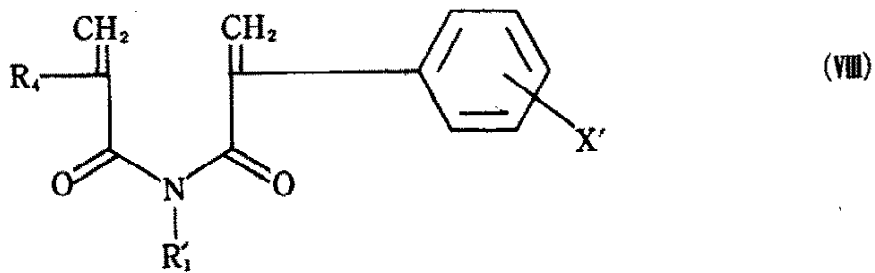
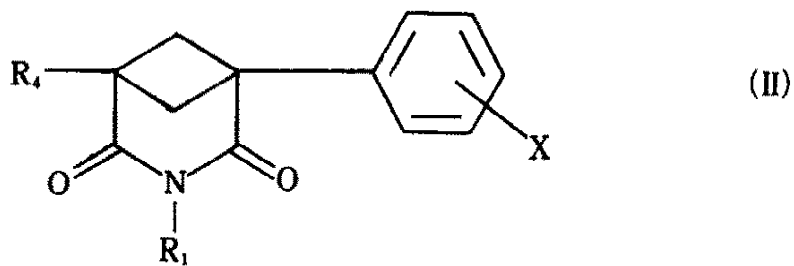


상기식에서, R_1 은 수소이거나, 탄소수 18 이하의 포화 또는 불포화 지방족, 사이클로지방족, 사이클로지방족-지방족, 방향족 또는 방향족-지방족 탄화수소 라디칼을 나타내고 ; R_2 는 수소, 저급 알킬, 설포 또는 아실을 나타내며 ; R_3 은 수소 또는 저급 알킬을 나타내고 ; R_4 는 수소, 저급 알킬, 페닐

또는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹에 의해 치환된 페닐을 나타내며 ; Y_1 및 Y_2 는 이탈 그룹이다.

청구항 13

일반식 (VIII)의 화합물 또는 이의 염을 폐환 시킴을 특징으로 하여 일반식 (II)의 화합물 및 이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R_1 은 수소이거나, 탄소수 18이하의 포화 또는 불포화 지방족, 사이클로지방족, 사이클로지방족-지방족, 방향족 또는 방향족-지방족 탄화수소 라디칼을 나타내고 ; R_4 는 수소, 저급 알킬, 페닐 또는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹에 의해 치환된 페닐을 나타내며 ; X 는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹으로 전환될 수 있는 그룹을 나타내고 ; X' 는 일반식 $-N(R_2)(R_3)$ 의 그룹으로 전환될 수 있는 그룹 X 또는 카복시이며 ; R_2 는 수소, 저급 알킬, 설폰 또는 아실을 나타내고 ; R_3 은 수소 또는 저급 알킬을 나타내며 ; R_1' 는 그룹 R_1 또는 아미노 보호 그룹이다.