

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 233/56
C07D 233/64

(45) 공고일자 1988년07월23일
(11) 공고번호 88-001317

(21) 출원번호	특1981-0004605	(65) 공개번호	특1983-0007575
(22) 출원일자	1981년11월27일	(43) 공개일자	1983년11월04일
(30) 우선권주장	26323A/80 1980년11월28일	이탈리아(IT)	
(71) 출원인	이스티푸토 데 안젤리 쏘시에떼 페 아찌니 볼프강 호레트 이탈리아공화국 밀란 20139 비아 세리오 15		

(72) 발명자 엔조 세레다
이탈리아공화국 토르또나 15057 비아 로마그놀로 2A
아우로 도네티
이탈리아공화국 밀란 20133 비알레 로마그나 4
삐에로 델 솔다토
이탈리아공화국 몬짜 20052 비아 이.또티 22
마리오 베르가마쉬
이탈리아공화국 몬짜 20052 비아 미조리 14

(74) 대리인 이병호, 김성기

심사관 : 박병석 (책자공보 제1423호)

(54) 이미다졸릴페닐 아미딘 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

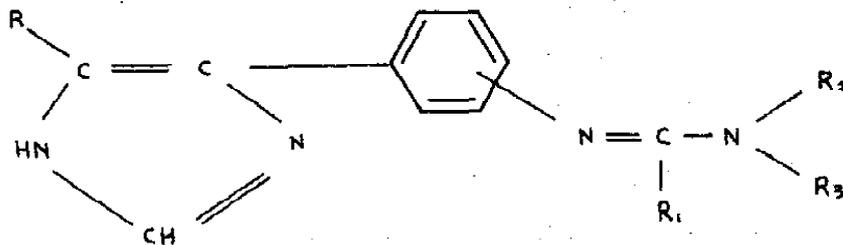
명세서

[발명의 명칭]

이미다졸릴페닐 아미딘 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 궤양 치료제로 유용한 신규의 다음 일반식(I)의 이미다졸릴 페닐 아미딘 유도체 및 이의 비독성 산 부가염의 제조방법에 관한 것이다.



(I)

상기 식에서,

R, R₁ 및 R₂는 같거나 다를 수 있으며 수소원자 또는 저급알킬 그룹이고, R₃는 직쇄 또는 측쇄의 알킬, 알케닐 또는 알키닐 그룹, 시아노 그룹, 하이드록실 그룹, 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 또는 치환족 알킬 그룹, 바이사이클 그룹, 아르알킬 또는 아릴그룹(할로겐, 메틸, 메톡시 또는 메틸렌디옥시 그룹에 의해 임의로 치환됨) 또는 헤테로원자를 더 함유할 수도 있는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클 알킬 또는 헤테로사이클 그룹이다.

본 발명 화합물은 신규의 약리학적으로 활성을 갖는 치환된 이미다졸릴페닐 아미딘 유도체로서, H₂

수용체 차단제이고 위산 분비를 억제하며 항궤양제로서 유효하다.

위액 분비물 중의 히스타민을 자극하는 작용을 차단하는 데 있어서, 통상의 항히스타민성 약품으로는 별다른 효과를 얻지 못했기 때문에, 이 반응에 포함된 히스타민 길항제에 대한 연구를 촉진시켰다. 위액 분비물의 강력한 효능제로서 알려져 있는 히스타민의 이러한 작용은 H_2 수용체를 통해 조정되며(참조 : Black, et al, Nature 236, 385, 1972) 전형적인 항히스타민인 H_1 수용체 차단제에 의해 억제되지 않는다(참조 : Ash and Schild, Brit. J. Pharmacol., 27,427,1966). 이 분야에 대한 연구로 임상적으로 효과적인 H_2 수용체 길항제인 부리마미드로서 전형화된 물질류의 합성이 활발하게 수행되었다(참조 : G.J. Durant, et al, J. Med. Chem. 20,901,1977). 부리마미드가 약리학적으로 충분히 선택성을 갖고 있으나, 경구 투여에 대한 생물학적 이용성이 결핍된 것으로 간주되고 있다.

H_2 길항제로서 평가되고 있는 메티아미드는 부리마미드 보다 더 효능이 있으며 인체에 경구 투여시 유효하나 독성 부작용(무과립 세포증) 때문에 메티아미드를 치료제로 사용할 수 없다.

티오우레이도 그룹 대신에 시아노구아니다노 그룹이 함유된 메티아미드의 동종체인 시메티딘은 H_2 길항제로서 메티아미드에서 나타나는 독성 부작용이 없이 메티아미드와 같은 효능을 갖고 있다.

시메티딘은 근래에 이르러 항궤양 약품으로서 치료에 사용되고 있다. 그러나 이 약품의 반감기가 비교적 짧고 200 내지 300mg의 용량을 1일 수회 투여해야 한다. 따라서 이러한 결점은, 활성이 오래동안 지속되고 더욱 효능을 갖는 물질을 찾아내기 위해 H_2 수용체 차단제 분야에 대한 연구를 촉진하게 하였다. 최근에, 두가지 H_2 -수용체 길항제[라니티딘(AH 19065) 및 티오티딘(ICI 125,225)]가 시메티딘과 유사한 화학적 구조(예를들면, 중성 극성 그룹을 함유하는 선형 메틸티오에틸 측쇄)를 갖는 것으로 보고 되었다. 시메티딘에 관하여 상기 두가지 길항제의 주요한 화학적 차이는 이미다졸리각기 아미노알킬푸란과 2-구아니다노-티아졸환에 의해 치환된 데에 있다. 라니티딘(참조 : Bradshaw, et al, Brit. J. Pharmacol 66,464 P, 1979) 및 티오티딘(참조 : T.O.Yellin, Life Sci., 25,2001-9,1979) 둘다 시험관내 시험에서는 H_2 수용체 길항제로서 또는 생체내 시험에서는 위산 분비의 억제제로서 시메티딘보다 더욱 강력한 작용을 갖는 것으로 보고 되었다.

전형적인 좀더 새로운2가지의 H_2 수용체 길항제에 존재하는 선형 측쇄를 임의로 치환된 아미디노 그룹이 함유된 페닐환으로 치환함으로써, 위산 분비를 억제하는 강력한 H_2 -차단 활성을 갖는 신규 물질이 수득된다는 것을 발견하였다.

H_2 수용체 길항제는 위산 분비 차단제로서 유효할 뿐만 아니라, 염증[Yoshioka T., Monafa W.W. Ayyazian et al. (Am, J. Surg. 136, (1978))] 및 심장혈관질환[Jerome P., Trzechiakowski and R. Levi, J. Pharmacol, Exp. Ther., 214,629-634, (1980)] 치료에도 대단히 유효하다. 어떤 경우에는 H_1 및 H_2 길항제를 혼합하여 사용하는 것이 유효할 수 있다[Barry L. Tepperman, Eugene D. Jacobson et al., (Life Science, Vol. 24,2301-2308(1979))].

본 발명의 화합물 중에는 이러한 수용성 상호작용을 나타내는 화합물이 있다.

본 명세서에서 사용된 "무독성염"은 염을 투여하는 용량에서 생리학적으로 적합한 음이온 부분을 갖는 산(무기 또는 유기), 즉 염산, 말레산, 푸마르산, 메탄설폰산, 시트르산, 타르타르산, 아세트산으로 형성된 염을 말한다.

편리하게는 본, 명세서에서는 염기로서의 화합물 또는 상응하는 염으로 간주하였다.

아미딘 라디칼 및 이미다졸 환내에 이중 결합이 각 위치에서 존재해 있으나 여러 다른 토오토머 형태가 가능하며, 본 발명은 본 발명 화합물 및 제조방법의 견지에서 본 발명의 범위내에 이와 같은 토오토머 형태를 포함한다.

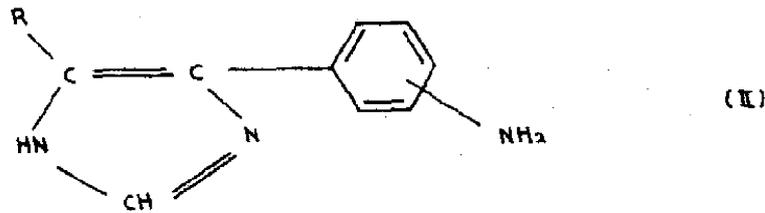
일반식(I) 화합물에 있어서, $R \cdot R_1$ 및 /또는 R_3 가 저급알킬 그룹인 경우, 이들 그룹은 탄소수 1내지 3의 알킬 그룹(예, 메틸)이 될 수 있다. R_2 가 직쇄 또는 측쇄알킬 그룹인 경우, 탄소수 1내지 8의 알킬그룹이고, R_2 가 직쇄 또는 측쇄 알케닐 그룹인 경우, 탄소수 2내지 5의 알케닐 그룹이고, R_2 가 직쇄 또는 측쇄 알킬닐 그룹인 경우 탄소수 3내지 4의 알킬닐 그룹이고, R_2 가 바이사이클 그룹인 경우, 노르보닐 그룹이고, R_2 가 아르알킬 그룹인 경우, 벤질 그룹이고, R_2 가 아릴 그룹인 경우, 페닐 그룹(할로겐에 의해 임의로 치환되며 할로겐 원자는 예를들면 염소원자임)이고, R_2 가 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 또는 지환족 알킬 그룹인 경우, 3내지 6의 탄소원자를 함유할 수 있으며, R_2 가 치환되거나 비치환된 헤테로사이클알킬 또는 헤테로사이클 그룹인 경우 헤테로원자를 더 함유할 수 있는 불포화 5-원환이다. 상기 일반식(I)에서 아미딘 라디칼은 벤젠환의 오르토, 메타 또는 파라 위치에 존재할 수 있다.

본 발명에 따르는 바람직한 화합물은 아미딘 라디칼이 벤젠환의 파라 위치에 존재하고 R , R_1 및 R_3 가 수소원자이며 R_2 가 하이드록실, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 알릴, α -메틸알릴, 프레닐, 프로파길, α -메틸프로파길, 시아노, 노르보닐, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 디메틸사이클로프로필메틸, 멘틸, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 페닐, p-클로로페닐, p-메틸페닐, p-메톡시페닐, 메틸렌 디옥시페닐 또는 2-푸릴메틸 그룹인 화합물 및 상기에서 정의한 바와 같은 이들의 무독성 산 부가염이다.

일반식(I) 화합물은 본 발명에 따라 다음과 같은 여러 방법으로 제조할 수 있다.

A. 다음 일반식(II)의 이미다졸린 페닐아민을 다음 일반식(III)의 카복사미드의 반응성 유도체와

반응시킨다.



상기 식에서,

R, R₁ 및 R₂는 상기에서 정의된 바와 같고, \ominus 는 하이드로클로라이드 또는 플루오로보레이트와 같은 무기산의 음이온이고, A는 벤조일옥시 그룹, 염소 또는 메톡시 또는 에톡시와 같은 저급알콕시 그룹이다.

필요에 따라, 일반식(III)의 화합물은 염기로서 반응하도록 할 수 있다. 반응은 일반적으로 0 내지 100°C, 바람직하게는 20 내지 60°C의 온도에서 수행하며, 불활성 유기 용매 존재하에 반응을 수행하는 것이 유리하다. 적합한 용매는 메탄올 또는 에탄올과 같은 탄소수 1 내지 3의 알콜, 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소, 디옥산 또는 아세톤이다.

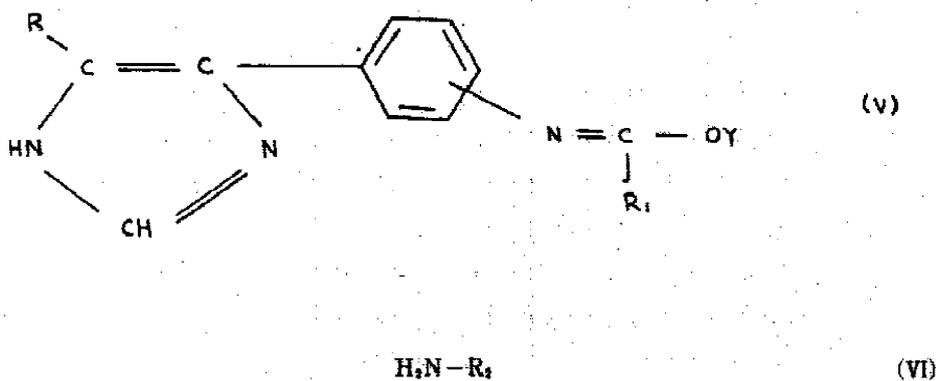
상기 공정에서 출발물질로서 사용된 일반식(III)의 화합물은 일반식(IV)의 카복사미드를 벤조일 클로라이드, 트리에틸옥소늄 플루오로보레이트, 에틸 클로로포르메이트, 옥시염화인 또는 5염화인과 반응시킴으로써 통상적인 방법으로 수득할 수 있다.



상기 식에서

R₁ 및 R₂는 상기에서 정의된 바와 같다.

B. 다음 일반식(V)의 N-(이미다졸릴페닐)이미테이트를 다음 일반식(VI)의 아민과 반응시킨다.



상기 식에서

R, R₁ 및 R₂는 상기에서 정의된 바와 같고, Y는 메틸, 에틸과 같은 저급알킬 그룹이다.

반응은 통상적으로 불활성 유기용매 존재하에 수행한다. 적합한 용매는 알콜(예 : 메탄올, 에탄올) 또는 디옥산이다. 하지만 반응은 용매 부재하에 수행할 수도 있다. 일반식(VI)의 과량의 아민을 용매로서 사용할 수 있다. 반응은 일반적으로 20 내지 80°C의 온도에서 수행한다.

필요에 따라, 일반식(II)의 아민을 다음 일반식(VII)의 화합물과 축매로서, 황산과 같은 무기산 존재하에 반응시킴으로써 상기 반응을 단일 공정으로 수행할 수 있다.

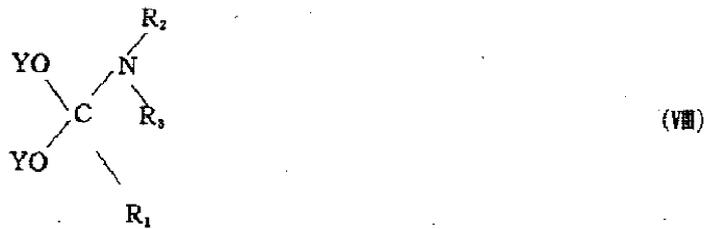


상기 식에서 R_1 및 Y는 상기에서 정의된 바와 같다.

반응은 60 내지 120°C의 온도에서 수행한다. 수시간이 경과된 후 일반식(VI)의 적합한 아민을 반응 혼합물에 첨가한다.

출발물질로서 사용된 일반식(V)의 화합물은 문헌에 공지된 방법에 의해, 예를들면 일반식(II)의 아민을 일반식(VII)의 화합물과 용매 부재하에 반응시키고 반응 동안에 형성된 알콜을 증류시킴으로써 제조할 수 있다.

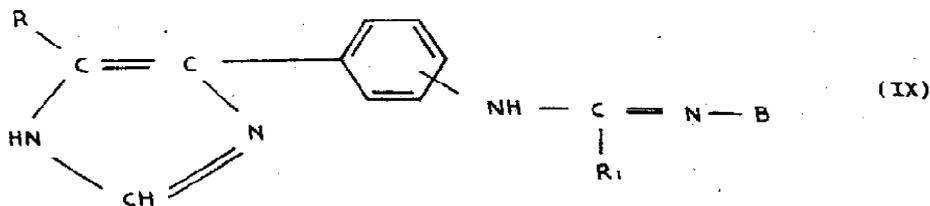
C. 다음 일반식(VIII)의 N, N'-이치환된 카복사미드 디알킬 아세탈을 일반식(II)의 아민과 반응시킨다.



상기 식에서

R_1 , R_2 , R_3 및 Y는 상기에서 정의된 바와 같다. 반응은 20 내지 80°C의 온도에서 수행하며 반응동안 형성된 알콜을 증류시킨다.

D. 다음 일반식(IX)의 N, N'-이치환된 아미딘을 일반식(VI)의 아민과 반응시킨다.



상기 식에서 R 및 R_1 은 상기에서 정의된 바와 같고, B는 시아노, 아세틸, 카브에톡시 또는 카바밀 그룹이다. 반응은 물 또는 불활성 유기용매, 예를들면 메탄올 또는 에탄올과 같은 알콜, 포름아미드, 디옥산 또는 아세토니트릴 존재하에 통상적으로 수행한다. 이 반응은 10 내지 50°C의 온도에서, 바람직하게는 실온에서 수행할 수 있다.

상기 공정에서 출발물질로서 사용된 일반식(IX)의 화합물은 문헌에 공지된 방법에 의해, 예를들면 일반식(II)의 아민을 다음 일반식(X)의 N-치환된 에틸 이미데이트와 반응시킴으로써 수득한다.



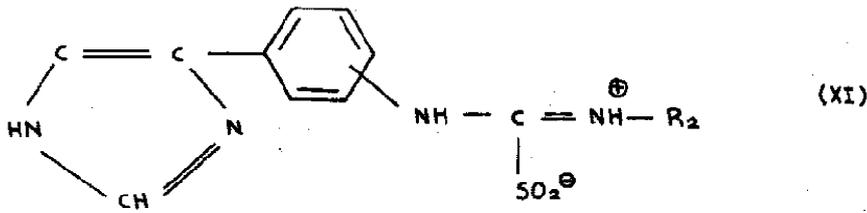
상기 식에서 R_1 및 B는 상기에서 정의된 바와 같다.

임의로 일반식(IX)가 화합물에 있어서 B가 시아노 그룹일 경우, 반응은 일반식(II)의 아민을 시안아미드와 일반식(VII) 화합물(여기에서 Y 및 R_1 은 상기에서 정의된 바와 같음) 존재하에 단일 공정으로 수행할 수도 있다.

반응은 일반적으로 저급알킬, 에테르, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴 또는 디옥산과 같은 적합한 불활성 유기용매 존재하에 또는 부재하에 20 내지 80°C의 온도에서 수행한다. 일반식(X)의 화합물은 통상적인 방법으로 제조할 수 있다.

E. 다음 일반식(XI)의 N, N'-이치환된 설피닐 아미딘을 유기약산(예 : 포름산, 아세트산 또는 프로

피온산)과 반응시킨다.



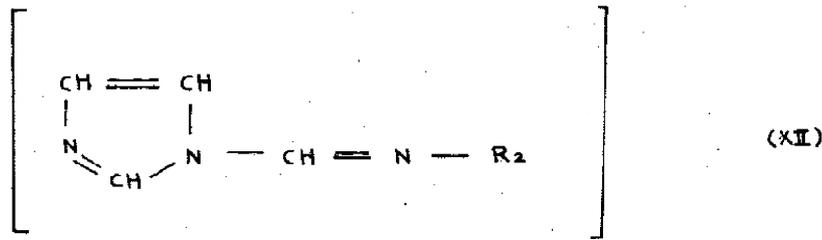
상기 식에서 R 및 R₁은 상기에서 정의된 바와 같다.

일반식(XI)의 N, N'-이치환된 설피닐아미딘은 통상적인 방법에 의해, 예를들면 상응하는 티오우레아를 과산화 수소를 사용하여 저급알콜 존재하에 20 내지 50°C의 온도에서 산화시킴으로써 수득할 수 있다.

F. 다음 일반식(XII)의 1(N-알킬이미노포르밀)-이미다졸, 즉 하기문헌[T. Saegusa et al., Tetrah.

Letters 1283(1974)]에 기술된 방법에 따라 AgCl 존재하에 일반식 $\text{C}=\text{N}-\text{R}_2$ 의 이소니트릴 및 이미다졸과의 동일 반응계 내에서 수득된 중간물질을 분리하지 않고 일반식(II)의 아민과 단

일공정으로 반응시키거나, 또는 일반식(II)의 아민을 CuCl 존재하에 일반식 $\text{C}=\text{N}-\text{R}_2$ 의 이소니트릴과 직접 반응시킨다.



상기 식에서 R₂는 상기에서 정의된 바와 같다.

반응은 용매 부재하에 또는 에탄올 또는 디옥산과 같은 불활성 유기용매 존재하에 수행할 수 있다. 반응은 100 내지 150°C의 온도에서 수행한다.

A 내지 F 방법에 따라 제조된 일반식(1) 화합물은, 무기 또는 유기산을 사용하여 통상적인 방법에 의해, 즉 화합물을 염기로서 상응하는 산의 용액과 적합한 용매 중에서 반응시킴으로써 상기에서 정의된 바와 같은 무독성 산 부가염으로 전환시킬 수 있다.

특히 바람직한 산은 염산, 말레산, 푸마르산, 메탄 설폰산이다. 수득된 염은 통상적으로 물에 용해된다.

상기에서 언급된 바와 같이 일반식(1)의 화합물 및 이들의 생리학적으로 적합한 산 부가염은 위산분비를 억제하는 H₂ 수용체 차단제이다. 따라서, 아미딘 라디칼이 벤젠환 내의 파라 위치에 존재하고 R·R₁ 및 R₃가 수소원자이며 R₂가 하이드록실, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 알릴, α-메틸알릴, 프로닐, 프로파길, α-메틸-프로파길, 시아노, 노르보르닐, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 디메틸, 사이클로프로필메틸, 멘틸, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 페닐, p-클로로페닐, p-메틸페닐, p-메톡시페닐, 메틸렌디옥시페닐 또는 2-푸릴메틸 그룹인 일반식(1)의 화합물 이들의 생리학적으로 적합한 산 부가염은 일반적으로 활성이 더욱 우수하기 때문에 위장관 질병 치료를 위한 항 구역제로서 바람직한 화합물이다.

본 발명에 따르는 특히 바람직한 화합물은 다음과 같다 :

- N-에틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 11)
- N-이소프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 13)
- N-알릴-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 14)
- N-n-프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 18)
- N-2급-부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 19)
- N-이소부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 20)

N-프레닐-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 23)

N-사이클로프로필메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 26)

N-사이클로프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 32)

N-(α -메틸알릴)-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 36)

N-(2, 2-디메틸)-사이클로프로필메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 37)

히스타민 H₂ 수용체에 대한 길항작용은 히스타민에 의해 유발된 심박 동수에 미치는 효과 및 히스타민에 의해 유도된 위산 분비물의 효과를 포함하는 H₂-의존 생물학적 효과의 억제에 의해 "시험관내" 또는 "생체내" 시험에서 나타났다.

심박동수에 미치는 효과는 32°C로 유지시킨 산소화된(O₂ : 95%-CO₂ : 5%)크레브스-헨젤라이트용액 (pH7.4)이 함유된 기관육조(50ml)내에 현탁시킨 분리된 모르모트 심방에서 측정되었다. 1g의 등장근인 심근제제를 안정화시키기 위해 60분간 방치한 다음 신축-게이지 카플러에 연결된 등장 레버를 통해 심근 수축을 기록하고, 장기 심박계 및 가열-기록계(heat-writing pen recorder)를 사용하여 심박동을 조정한다. 조정후, 히스타민에 대한 반응 (빈박), 10⁻⁶g, ml⁻¹을 30분 간격으로 3회 측정한다 다음 시험 화합물을 목적한 농도로 육조에 첨가하고, 심방에 히스타민을 다시 투입한다. 길항제 존재 하에 수득된 심방동수에 미치는 반응을 히스타민에 대한 대조 반응과 비교하고 히스타민 H₂-유발된 반응의 감소%를 계산한다. H₂ 길항제의 평균 유효농도(EC₅₀)는 하기 문헌에 기술된 표준 방법에 따라 계산한다[D.r. Waud, Analysis of dose-response curves, in "Methods in Pharmacology" vol. 3 Smooth Muscle, Ed Daniel E.E.Paton, M., Plenum Press, New York(1975) ; Ash and Schild Br. J. Pharmacol. Chemother. 27, 427-439, 1966]. 다음 표1은 상기에서 수득된 결과를 나타낸 것이다.

[표 1]

히스타민-유도 빈박에 대한 "시험관내"

억제효과(모르모트 심방)

화합물	ED ₅₀ 10 ⁻⁸ M
11	30
13	9.2
14	9.3
18	4.4
19	15.0
20	6.5
23	7.4
26	4.8
32	37.9
34	16.8
36	12.1
37	50
시메타딘	340.0

일반식(1)의 화합물 중 몇몇 화합물은 분리한 모르모트 회장내에서 디펜 히드라민 및 피릴아민과 같은 전형적인 H₂ 항 히스타민에 의해 억제되는 히스타민에 의한 경련적응을 억제하는 데 유효한 것으로 밝혀졌다. 히스타민에 의해 유도된 위산 분비를 억제하는 시험 화합물의 효능은 하기 문헌(Gosh and Schild, Br. J. Pharmacol. Chemother. 13,54,1958)에 따라 시험 화합물을 환류시킨 쥐에 정맥내 또는 십이지장내 투여한 후 평가 되었다.

식도에 폴리에틸관(PE₅₀)을 삽입하고 유분부에 결찰하여 시험동물을 마취상태(우레탄, 1g · kg⁻¹ 복강내)로 일정한 온도에서 유지시킨다. 위를 세척하여 잔류한 음식을 제거하고, 생리 식염수(0.5ml · 분⁻¹, 37°C)로 조블링(Jobling) 연동 펌프를 사용하여 위를 연속적으로 환류시킨 다음 30분후에 위환류물을 30분 내에 모으고 이 시료의 산 함량을 1N 수산화나트륨으로 적정한다(μ Eq로 표시). 대조 산 분비물이 일정하게 되면 히스타민의 정맥내 환류(1mg · kg⁻¹ hr⁻¹)를 시작하고 실험기간 동안 유지시킨다. 산 분비물량이 일정한 수준으로 많아지면 시험 화합물의 용량을 정맥내 주사로 증가시켜서 용량 반응 함수를 구한다. 그 다음, 표준 방법에 따라 ED₅₀을 계산한다. 상술한 방법으로 시험된 화합물은 100 μ g/kg⁻¹ 또는 이 이하로 정맥내 투여시 대단히 강력한 분비억제 활성을 나타내었다.

이 결과를 다음 표 11에 기술하였다 :

[표 11]

히스타민-유도 위산 분비에 대한 "생체내"

화합물	ED ₅₀ mg/kg ⁻¹ (정맥내)
11	0.02
13	0.0129
14	0.024
18	0.0111
19	0.0223
20	0.0259
23	0.0559
26	0.0235
32	0.0366
34	0.042
36	0.030
37	0.034
시메티딘	0.560

* 활성치는 화합물을 기제로서 사용하여 표시한 것이다.

일반식(1)의 특히 바람직한 혼합물의 급성 독성은 5그룹의 스위스산 마이스를 실험하기 18시간 전에 절식시킨후, 시험 화합물을 1회 경구 투여함으로써 대략 측정할 수 있다. 투여한지 14일 후에 치사율을 평가한다. 결과를 다음 표 III에 기술하였으며 수치는 화합물을 기제로서 사용하여 표시한 것이다.

[표 III]

화합물	사망한 마이스의 수/처리한 마이스의 수
11	500mg/kg에서 3/5
13	500mg/kg에서 2/5
14	500mg/kg에서 1/5
18	375mg/kg에서 2/5
19	500mg/kg에서 2/5
20	250mg/kg에서 2/5
23	250mg/kg에서 1/5
26	500mg/kg에서 4/5
32	500mg/kg에서 0/5
34	500mg/kg에서 2/5
36	250mg/kg에서 2/5
37	250mg/kg에서 5/5

본 발명의 목적은 또한 상기에서 정의된 바와 같은 하나 이상의 일반식(1)화합물 또는 이의 생리학적으로 적합한 산 부가염을 활성성분으로 하여 약학적 담체 또는 부형제와 혼합한 약학적 조성물을 제공하는데 있다. 일반식(1) 화합물 및 이의 생리학적으로 적합한 산부가염을 투여하기 위해서는 고체 또는 액체 형태의 통상적인 약학적 제제에 혼합할 수 있다. 조성물은 예를 들면, 경구 또는 비경구 투여에 적합한 형태로 제조할 수 있다. 바람직한 형태는 캡슐, 정제, 당의정 및 바이알이다.

활성성분은 말크, 아라비아 고무, 락토즈, 젤라틴, 마그네슘 스테아레이트, 옥수수 전분, 수용성 또는 비수용성 부형제와 같은 약학적 조성물에서 통상적으로 사용되는 부형제 또는 담체에 혼합시킬 수 있다. 조성물은 활성성분이 일정한 용량으로 투여되기에 적합한 용량 단위로서 제형화하는 것이 유익하다. 각 용량 단위는 10 내지 500mg, 바람직하게는 20 내지 150mg을 함유하는 것이 편리하다.

다음 실시예는 본 발명에 따르는 신규 화합물 중 몇몇을 설명한 것이며 이들 실시예로서 본 발명의 범위가 제한되는 것은 아니다.

[실시예 1]

5-메틸-4-(3-아미노페닐)-1H-이미다졸

메탄올중에 용해된 5-메틸-4-(3-니트로페닐)-1H-이미다졸[R. Morgenstern, et al. Pharmazie 30, 103(1975)](84g)을 대기압 및 실온에서 pd/C 5%(0.8g)의 존재하에 수소화시킨다. 이론량의 수소가 흡수되면 촉매를 여과해 내고 용액을 증발 건조시켜 62.5g의 목적한 화합물을 수득한다.

용점 : 198 내지 199°C

원소분석 : $C_{10}H_{11}N_3$

실측치(%) : C 69.12, H 6.43, N 24.40

계산치(%) : C 69.34, H 6.40, N 24.26

[실시예 2]

(a) 5-메틸-4-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸

질산염으로서 5-메틸-4-페닐-1H-이미다졸[R. Morgenstern, et al. Pharmazie 30, 103(1975)](50g)을 96% 황산(100ml)에 조금씩 첨가한다. 수득된 진한 용액을 2시간 동안 100°C로 가열하고 물(1000ml)로 희석한 후 다시 70°C로 20시간 동안 가열한다. 냉각한 후 용액을 30% 수산화나트륨 및 17% 탄산나트륨 수용액으로 중화시킨다. 침전된 고체(O- 및 p-니트로 유도체의 혼합물)를 여과하고 30%의 질산을 가하여 이의 질산염으로 전환시킨다. 두개의 O 및 p 니트로 이성체 염의 혼합물을 물로 재결정시켜 순수한 파라-이성체를 수득한다. 파라-니트로 유도체의 수용액을 중화시켜 30g의 5-메틸-4-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸을 다음 단계에서 사용하기에 충분한 정도의 순수한 염기로서 수득한다.

용점 : 190 내지 191°C

원소분석 : $C_{10}H_9N_3O_2$

실측치(%) : C 58.94, H 4.42, N 20.81

계산치(%) : C 59.10, H 4.46, N 20.68

(b) 5-메틸-4-(4-아미노페닐)-1H-이미다졸

메탄올 중에 용해시킨 5-메틸-4-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸(60g)을 대기압 및 실온에서 pd/C5(0.7g)의 존재하에 수소화시킨다. 이론량의 수소가 흡수되면 촉매를 여과해내고 용액을 증발 건조시켜 43g의 5-메틸-4-(4-아미노페닐)-1H-이미다졸을 수득한다.

용점 : 215 내지 216°C

원소분석 : $C_{10}H_{11}N_3$

실측치(%) : C 69.12, H 6.29, N 24.15

계산치(%) : C 69.34, H 6.40, N 24.26

[실시예 3]

(a) N-[3-(이미다졸-4-일)페닐]-에틸 아세트 이미데이트

4-(3-아미노 페닐)-1H-이미다졸[W. Schunack, et al. Arch. Pharm. 306, 934(1973)](15.9g)과 트리 에틸 오르토 아세테이트(18.17g)와의 혼합물을 이론량의 에탄올이 증류될 때까지 가열한다. 생성된 고체를 석유 에테르-디에틸 에테르(1:1 V/V)로 부터 재결정화시켜 21.6g의 N-[3-(이미다졸-4-일)-페닐]-에틸 아세트 이미데이트를 수득한다.

용점 : 126 내지 127°C

원소분석 : $C_{13}H_{15}N_3O$

실측치(%) : C 68.14, H 6.64, N 18.01

계산치(%) : C 68.10, H 6.59, N 18.33

다음 화합물은 유사한 방법으로 제조한다 :

N-[3-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-에틸 아세트 이미데이트

5-메틸-4-(4-아미노-페닐)-1H-이미다졸 및 트리에틸오르토 아세테이트를 출발물질로 사용하여 수득한다.

용점 : 130 내지 131°C (Et₂O)

원소분석 : $C_{14}H_{17}N_3O$

실측치(%) : C 69.32, H 7.08, N 17.15

계산치(%) : C 69.11, H 7.04, N 17.27

N-[4-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-에틸 아세트 아미데이트

5-메틸-4-(4-아미노-페닐)-1H-이미다졸 및 트리에틸오르토 아세테이트를 출발물질로 사용하여 수득한다.

용점 : 171 내지 172°C (Et₂O)

원소분석 : $C_{14}H_{17}N_3O$

실측치(%) : C 69.43, H 7.09, N 17.34

계산치(%) : C 69.11, H 7.04, N 17.27

N-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-에틸 아세트 이미데이트

4-(4-아미노-페닐)-1-H-이미다졸[E. Balaban et al. J. Chem. Soc. 2701(1925)] 및 트리에틸오르토 아세테이트를 출발물질로 사용하여 수득한다.

융점 : 144 내지 147°C (Et₂O)

원소분석 : C₁₃H₁₅N₃O

실측치(%) : C 68.21, H 6.60, N 18.14

계산치(%) : C 60.10, H 6.59, N 18.33

(b) N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-아세트아미딘 (화합물 1)

에탄올(20ml) 중의 N-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]에틸 아세트 이미데이트(8.02g)의 용액에 에탄올 중의 33% 메틸아민을 3회에 걸쳐(각기 8g씩, 총 24g) 6일 동안에 첨가한다. 용액을 증발 건조시키고 잔류물을 10% 염산에 용해시킨다. 산 용액을 에틸 아세테이트로 세척하고 10% 수산화나트륨으로 pH를 10까지 염기성화시킨다. 분리된 고체를 여과하여 모으고 건조시켜 표제 화합물 5.5g을 수득한다.

융점 : 226 내지 227°C

원소분석 : C₁₂H₁₄N₄

실측치(%) : C 67.53, H 6.53, N 25.98

계산치(%) : C 67.26, H 6.59, N 26.15

말레이트염 융점 : 170 내지 171°C

다음 아세트 아미딘은 상술한 바와 같이 적합한 에틸 아세트 이미데이트를 출발물질로 사용하여 유사한 방법으로 제조한다.

N-메틸-N'-[3-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-아세트아미딘 (화합물 2)

융점 : 201 내지 202°C

원소분석 : C₁₃H₁₆N₄

실측치(%) : C 67.77, H 7.05, N 24.18

계산치(%) : C 68.39, H 7.06, N 24.54

하이드로클로라이드 염 : 융점 260 내지 261°C

N-메틸-N'-[3-(이미다졸-4-일)-페닐]아세트아미딘 (화합물 3)

융점 : 117 내지 120°C

원소분석 : C₁₂H₁₄N₄

실측치(%) : C 66.86, H 6.81, N 25.82

계산치(%) : C 67.26, H 6.59, N 26.15

하이드로클로라이드 염 : 융점 288 내지 290°C

N-메틸-N'-[4-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-아세트아미딘 (화합물 4)

융점 : 223 내지 226°C

원소분석 : C₁₃H₁₆N₄

실측치(%) : C 68.45, H 7.08, N 24.36

계산치(%) : C 68.39, H 7.06, N 24.54

하이드로클로라이드 염 : 융점 283 내지 285°C

[실시예 4]

N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 5)

무수 디에틸 에테르(10ml) 중의 N-메틸포름아미드(2.36g) 용액에 무수 디에틸 에테르(30ml) 중의 벤조일 클로라이드(5.62g)의 용액을 0°C에서 서서히 첨가한다. 1시간 동안 교반한 후, 형성된 백색 고체를 여과하고 즉시 디옥산(50ml) 중의 4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸(1.5g)의 현탁액에 첨가한다. 혼합물을 방배 교반하고 증발 건조시킨다. 잔류물을 물로 처리하고 용액을 10% 수산화나트륨으로 pH 10까지 염기성화시킨 후 분리된 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기용액을 황산 마그네슘으로 탈수하고 증발 건조시켜 0.75g의 조 아미딘을 수득하고 이를 아세톤으로 재결정화시킨다.

융점 : 189 내지 190°C

원소분석 : $C_{11}H_{12}N_4$

실측치(%) : C 65.55, H 5.92, N 27.56

계산치(%) : C 65.98, H 6.04, N 27.98

푸마레이트 염 융점 : 188 내지 189°C

[실시예 5]

N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 5)

디클로로메탄(15ml) 중의 N-메틸포름아미드(1.48g)의 용액에 디클로로메탄(25ml) 중의 트리에틸 옥소늄 플루오로보레이트이 용액[H. Meetwein, Org. Synth. 46,113(1966)]을 0°C에서 서서히 첨가한다. 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 에탄올 (10ml) 중의 4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸(2g)을 적가한다. 혼합물을 밤새 교반한 후 증발 건조시킨다.

N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘의 플루오로보레이트 염을 물에 용해시키고 용액을 10% 수산화나트륨으로 pH 10까지 염기성화 시킨다. 결정화된 생성물을 여과하여 모으고 1.4g의 표제 포름아미딘을 수득한다.

융점 : 189 내지 190°C

다음 화합물은 적합한 이미다졸릴 페닐아민 및 N-치환된 포름 아미드를 출발물질로 하여 유사한 방법으로 제조한다 :

N-3급-부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 21)

푸마레이트 염 융점 : 192 내지 194°C (에탄올).

원소분석 : $C_{22}H_{26}N_4O_6$

실측치(%) : C 55.94, H 5.67, N 11.68

계산치(%) : C 55.69, H 5.52, N 11.81

N-멘틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 38)

타르트레이트 염 융점 : 106 내지 109°C

원소분석 : $C_{28}H_{40}N_4O_{12}$

실측치(%) : C 53.99, H 6.48, N 8.94

계산치(%) : C 53.84, H 6.45, N 8.97.

[실시예 6]

(a) N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 5)

무수 에탄올 20ml 중의 4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸(0.8g) 및 에틸 N-메틸-포름이미데이트 하이드로 클로라이드(1.86g)[F.H.Suydam, et al., J. Org. chem. 34, 292(1969)]의 현탁액을 실온에서 2 일동안 교반한다. 투명한 용액을 증발 건조시키고 오일상 잔류물을 물에 용해시킨다. 수득된 용액을 10% 수산화나트륨으로 pH 10까지 염기성화 시킨다.

분리된 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 용액을 증발 건조시키고 생성물을 이의 하이드로 클로라이드 염을 통해 정제하여 0.35g의 표제 화합물을 결정성 고체로서 수득한다.

융점 : 280 내지 282°C (에탄올)

원소분석 : $C_{11}H_{14}Cl_2N_4$

실측치(%) : C 47.98, H 5.26, Cl 25.78, N 20.21

계산치(%) : C 48.36, H 5.17, Cl 25.96, N 20.51

(b) N-페닐-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 30)

5g의 4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸을 아세톤(25ml)중의 에틸 N-페닐-포름이미데이트(Org. Synth., 35,65(1965))(4.6g)의 용액에 첨가한다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후 분리된 고체를 여과하고 진공하에 건조시킨다. 생성물을 아세톤으로 처리하고 빙초산으로 산성화 시킨다. 아세테이트 염으로서 결정화된 N-페닐-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘을 여과하여 4.6g의 표제 생성물을 수득한다.

융점 : 123 내지 124°C

원소분석 : $C_{20}H_{22}N_4O_4$

실측치(%) : C 62.58, H 5.72, N 14.69

계산치(%) : C 62.81, H 5.80, N 14.65

다음 화합물은 적합한 이미다졸릴 페닐아민 및 에틸 포름아미데이트를 출발물질로 사용하여 유사한 방법으로 제조한다 :

N-3, 4-메틸렌디옥시페닐-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 39)

푸마레이트 염 : 융점 140 내지 141°C

원소분석 : C₂₅H₂₂N₄O₁₀

실측치(%) : C 55.48, H 4.15, N 10.50

계산치(%) : C 55.76, H 4.12, N 10.41

N-4-클로로페닐-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 41)

아세테이트 염 : 융점 78 내지 79°C

원소분석 : C₂₀H₂₁Cl N₄O₄

실측치(%) : C 57.73, H 5.12, Cl 8.63, N 13.36

계산치(%) : C 57.62, H 5.08, Cl 8.50, N 13.44

N-4-톨일-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 42)

아세테이트 염 융점 : 91 내지 92°C

원소분석 : C₂₁H₂₄ClN₄O₄

실측치(%) : C 62.98, H 6.13, N 14.08

계산치(%) : C 63.62, H 6.10, N 14.13

N-4-아니실-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 43)

푸마레이트 염 융점 : 131 내지 132°C

원소분석 : C₂₅H₂₄N₄O₉

실측치(%) : C 57.01, H 4.64, N 10.71

계산치(%) : C 57.25, H 4.61, N 10.68

N-(3, 4-디메틸이소옥사졸-5-일)-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 44)

융점 : 204 내지 205°

원소분석 : C₁₅H₁₅N₅O

실측치(%) : C 63.91, H 5.40, N 24.85

계산치(%) : C 64.04, H 5.37, N 24.90

[실시예 7]

(a) N-시아노-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 6)

에탄올 중의 4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸(25.3g) 및 에틸 N-시아노 포름아미데이트 (18.7g)[K.R.Huffman et al., J. Org. Chem. 28, 1816, (1963)]의 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 말기에 결정화된 생성물을 여과하여 모으고 냉각된 메탄올로 세척하여 30.7g의 표제 화합물을 수득한다.

융점 : 234 내지 235°C

원소분석 : C₁₁H₁₉N₅

실측치(%) : C 61.94, H 4.36, N 32.95

계산치(%) : C 62.55, H 4.30, N 33.16

다음 화합물은 적합한 이미다졸릴 페닐 아민을 출발물질로 사용하여 유사한 방법으로 제조한다 :

N-시아노-N'-[3-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 7)

융점 : 206 내지 207°C

원소분석 : C₁₁H₉N₅

실측치(%) : C 62.60, H 4.22, N 32.84

계산치(%) : C 62.55, H 4.30, N 33.16

N-시아노-N'-[4-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘

융점 : 236 내지 238°C

원소분석 : C₁₂H₁₁N₅

실측치(%) : C 63.44, H 5.04, N 30.94

계산치(%) : C 63.98, H 4.92, N 31.09

N-시아노-N'-[3-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘

융점 : 221 내지 223°C

원소분석 : C₁₂H₁₁N₅

실측치(%) : C 63.96, H 5.06, N 30.82

계산치(%) : C 63.98, H 4.92, N 31.09

(a') N-시아노-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 6)

4-(p-아미노페닐)-1H-이미다졸(113.8g), 메틸 오르토포르메이트(132.4g) 및 시안아미드(30.7g)의 혼합물을 100°C에서 20분간 가열하고 실온에서 3시간동안 교반한다. 고체를 여과하고 건조하여 130g의 표제 화합물을 수득한다.

융점 : 236 내지 238°C

(b) N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 5)

N-시아노-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘(20g)을 물(70ml) 중의 35% 메틸아민에 한번에 첨가한다. 수분후에 고체인 N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘이 용액으로 부터 분리된다. 이 고체를 여과하고 물로 세척한 다음 건조하여 13.45g의 표제 화합물을 수득하고, 이를 아세톤으로 결정화시킨다.

융점 : 189 내지 190°C

푸마레이트 염 융점 : 188 내지 189°C

다음 화합물은 적합한 N-시아노-포름아미딘 유도체를 출발물질로 사용하여 유사한 방법으로 제조한다.

N-메틸-N'-[3-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 8)

말레에이트 염 융점 149 내지 150°C (에탄올).

원소분석 : C₁₉H₂₀N₄O₃

실측치(%) : C 51.93, H 4.73, N 13.15

계산치(%) : C 52.78, H 4.66, N 12.96

N-메틸-N'-[3-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 9)

융점 : 180 내지 181°C

원소분석 : C₁₂H₁₄N₄

실측치(%) : C 67.40, H 6.67, N 26.40

계산치(%) : C 67.26, H 6.59, N 26.15

N-메틸-N'-[4-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 10)

융점 : 225 내지 226°C

원소분석 : C₁₂H₁₄N₄

실측치(%) : C 66.81, H 6.70, N 25.82

계산치(%) : C 67.26, H 6.59, N 26.15

N-에틸-N'-[3-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 11)

하이드로클로라이드 염 융점 : 253 내지 254°C

원소분석 : C₁₂H₁₆Cl₂N₄

실측치(%) : C 49.92, H 5.70, Cl 25.00, N 19.56

계산치(%) : C 50.18, H 5.61, Cl 24.69, N 19.51

N-부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 12)

하이드로클로라이드 염 융점 : 206 내지 208°C

원소분석 : C₁₄H₂₀Cl₂N₄

실측치(%) : C 53.48, H 6.51, Cl 22.63, N 17.59

계산치(%) : C 53.34, H 6.39, Cl 22.49, N 17.77

N-이소프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 13)

푸마레이트 염 융점 : 130 내지 133°C

원소분석 : $C_{21}H_{24}N_4O_8$

실측치(%) : C 53.91, H 5.30, N 12.36

계산치(%) : C 54.78, H 5.25, N 12.17

N-알릴-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 14)

말레이트 염 융점 : 153 내지 154°C

원소분석 : $C_{21}H_{22}N_4O_8$

실측치(%) : C 54.85, H 4.71, N 11.93

계산치(%) : C 55.02, H 4.84, N 12.22

N-하이드록시-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 15)

하이드로클로라이드 염 융점 : 207 내지 208°C

원소분석 : $C_{10}H_{12}Cl_2N_4O$

실측치(%) : C 43.70, H 4.34, Cl 25.48, N 20.45

계산치(%) : C 43.65, H 4.39, Cl 25.76, N 20.36

N-n-프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 18)

하이드로클로라이드 염 융점 : 220 내지 221°C (에탄올).

원소분석 : $C_{13}H_{18}Cl_2N_2$

실측치(%) : C 51.13, H 6.10, Cl 21.30, N 18.51

계산치(%) : C 51.83, H 6.02, Cl 23.54, N 18.60

N-2급 부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 19)

하이드로클로라이드 염 융점 : 196 내지 197°C (에탄올)

원소분석 : $C_{14}H_{20}Cl_2N_4$

실측치(%) : C 52.97, H 6.51, Cl 22.08, N 17.44

계산치(%) : C 53.33, H 6.39, Cl 22.49, N 17.77

N-이소부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 20)

하이드로클로라이드 염 융점 : 238 내지 240°C (에탄올)

원소분석 : $C_{14}H_{20}Cl_2N_4$

실측치(%) : C 52.69, H 6.54, Cl 22.04, N 17.38

계산치(%) : C 53.33, H 6.39, Cl 22.49, N 17.77

N-(1-메틸)n-헥실-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 22)

말레이트 염 융점 : 150 내지 151°C (아세톤)

원소분석 : $C_{25}H_{32}N_4O_8$

실측치(%) : C 59.09, H 6.08, N 10.63

계산치(%) : C 58.13, H 6.24, N 10.85

N-프레닐-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 23)

푸마레이트 염 융점 : 174 내지 175°C (에탄올).

원소분석 : $C_{23}H_{26}N_4O_8$

실측치(%) : C 56.94, H 5.48, N 11.67

계산치(%) : C 56.78, H 5.39, N 11.52

N-프로파길-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 24)

메탄설포네이트 염 융점 : 184 내지 185°C (에탄올)

원소분석 : $C_{15}H_{20}N_4O_6S_2$

실측치(%) : C 42.75, H 4.93, N 13.20, S 15.29

계산치(%) : C 43.26, H 4.84, N 13.45, S 15.39

N-n-헥실-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 25)

하이드로클로라이드 염 융점 : >270°C (에탄올)

원소분석 : C₁₆H₂₄Cl₂N₄

실측치(%) : C 55.35, H 7.00, Cl 20.39, N 16.00

계산치(%) : C 55.97, H 7.05, Cl 20.66, N 16.32

N-사이클로프로필메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 26)

푸마레이트 염 융점 : 127 내지 128°C

원소분석 : C₂₂H₂₄N₄O₈

실측치(%) : C 56.21, H 5.09, N 11.99

계산치(%) : C 55.93, H 5.12, N 11.86

N-비사이클로-[2, 2, 1]-헬트-2-일-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 27)

말레이트 염 융점 : 182 내지 183°C

원소분석 : C₂₅H₂₄N₄O₈

실측치(%) : C 57.90, H 5.43, N 10.94

계산치(%) : C 58.58, H 5.51, N 10.93

N-푸루푸릴-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 28)

하이드로클로라이드 염 융점 : 215 내지 217°C (에탄올)

원소분석 : C₁₅H₁₆Cl₂N₄O

실측치(%) : C 52.80, H 4.87, Cl 20.62, N 16.27

계산치(%) : C 53.11, H 4.75, Cl 20.90, N 16.52

N-사이클로헥실-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 29)

푸마레이트 염 융점 : 139 내지 141°C (에탄올)

원소분석 : C₂₄H₂₈N₄O₈

실측치(%) : C 57.89, H 5.68, N 10.99

계산치(%) : C 57.59, H 5.64, N 11.20

N-벤질-N'-4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 31)

하이드로클로라이드 염 융점 : 210 내지 212°C (에탄올)

원소분석 : C₁₇H₁₈Cl₂N₄

실측치(%) : C 57.91, H 5.29, Cl 19.94, N 15.87

계산치(%) : C 58.46, H 5.19, Cl 20.30, N 16.04

N-사이클로프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 32)

푸마레이트 염 융점 : 185 내지 186°C (에탄올)

원소분석 : C₂₁H₂₂N₄O₈

실측치(%) : C 55.09, H 4.74, N 12.48

계산치(%) : C 55.02, H 4.84, N 12.22

N-(α -메틸프로파길)-N'-4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 33)

말레이트 염 융점 : 188°C

원소분석 : C₂₂H₂₂N₄O₈

실측치(%) : C 56.28, H 4.45, N 11.87

계산치(%) : C 56.16, H 4.17, N 11.91

N-(α -메틸알릴)-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 34)

말레이트 염 융점 : 186°C

원소분석 : $C_{21}H_{24}N_4O_8$

실측치(%) : C 55.87, H 5.04, N 11.76

계산치(%) : C 55.93, H 5.12, N 11.86

N-n 옥틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 35)

푸마레이트염 융점 : 152 내지 153°C

원소분석 : $C_{26}H_{34}N_4O_8$

실측치(%) : C 58.52, H 6.35, N 10.72

계산치(%) : C 58.85, H 6.46, N 10.56

N-네오펜틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 36)

푸마레이트 융점 : 251 내지 252°C

원소분석 : $C_{23}H_{28}N_4O_8$

실측치(%) : C 56.57, H 5.81, N 11.40

계산치(%) : C 56.55, H 5.78, N 11.47

N-(2, 2-디메틸)-사이클로프로필메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 37)

하이드로클로라이드 염 융점 : 246 내지 248°C

원소분석 : $C_{16}H_{22}Cl_2N_4$

실측치(%) : C 55.90, H 6.53, Cl 20.88, N 16.30

계산치(%) : C 56.30, H 6.50, Cl 20.78, N 16.42

N-사이클로헥실메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 40)

푸마레이트 융점 : 154 내지 155°C

원소분석 : $C_{25}H_{30}N_4O_8$

실측치(%) : C 57.59, H 5.91, N 10.75

계산치(%) : C 58.36, H 5.88, N 10.89

[실시예 8]

N, N-디메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 16)

N, N-디메틸-포름아미드 디에틸아세탈 (8.82g) 중의 4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸 (3.18g)의 용액을 실온에서 2일간 교반한다. 디에틸 에테르를 첨가하여 형성된 포름아미딘 침전 (화합물 16)을 여과하여 모은다 (3.9g).

융점 : 141 내지 142°C

원소분석 : $C_{12}H_{14}N_4$

실측치(%) : C 67.02, H 6.50, N 26.28

계산치(%) : C 67.26, H 6.59, N 26.15

N, N-디메틸-N'-[4-(5-메틸이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 17)

5-메틸-4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸을 출발 물질로 사용하여 유사한 방법으로 제조한다.

융점 : 228 내지 229°C

원소분석 : $C_{13}H_{16}N_4$

실측치(%) : C 69.08, H 7.16, N 24.28

계산치(%) : C 68.39, H 7.06, N 24.54

[실시예 9]

N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]포름아미딘 (화합물 5)

4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸(1.59g)과 트리에틸 오르토포르메이트(2.22g)의 혼합물을 촉매량의 96% 황산 존재하에 100°C에서 30분간 가열한다. 에탄올 (9.5g) 중의 메틸아민 33% 용액을 냉각된 반응 혼합물에 적가한다. 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하고 증발 건조시킨다. 수득한 잔류물을 10% 염산에 용해시키고 산용액을 에틸 아세테이트로 세척한 다음 10% 수산화나트륨으로 pH 10까지 염기성화 시킨다. 분리된 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고 용매를 증발시켜 0.45g의 표제 생성물을 수득한다.

용점 : 188 내지 189°C

[실시예 10]

(a) N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]티오우레아 에탄올(30ml) 중의 4-(4-아미노페닐)-1-H-이미다졸 (2.3g) 및 메틸 이소티오시아네이트 (1.15g)의 용액을 0.5시간 동안 환류시키고 증발 건조시킨다. 수득된 오일상 염기를 이소프로판올 중에서 염산 가스를 통과시켜 상응하는 하이드로클로라이드 염으로 전환시킴으로써 정제한다. 목적인 티오우레아는 백색 고체(2g)로서 수득한다.

용점 : 210 내지 211°C

원소분석 : C₁₁H₁₃Cl N₄S

실측치(%) : C 49.23, H 4.98, Cl 13.20 N 20.64, S 11.72

계산치(%) : C 49.15, H 4.87, Cl 13.19 N 20.84, S 11.92

(b) N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 설핀산

과산화수소 (31%, 1.08g)를 메탄올 (5ml) 중의 N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]티오우레아 (1.16g)의 얼음-냉각된 교반한 용액에 30분간 걸쳐 적가한다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 증발 건조시키고 수득된 잔류물을 에탄올로 결정화하여 0.95g의 목적인 화합물로 수득한다.

원소분석 : C₁₁H₁₂N₄O₂S

실측치(%) : C 50.17, H 4.55, N 21.41, S 12.04

계산치(%) : C 49.98, H 4.57, N 21.20, S 12.12

아세테이트 염 : 용점 194 내지 195°C (아세톤)

(c) N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 5)

N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 설핀산 (0.9g)을 빙초산(15ml)에 용해시키고 1시간 동안 환류시킨다. 농축된 용액을 10% 수산화나트륨으로 pH 10까지 염기성화 시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기용액을 증발 건조시켜 0.3g의 N-메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘을 수득한다.

용점 : 187 내지 189°C

[실시예 11]

N-3급-부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 21)

4-(p-아미노페닐)-1-H-이미다졸 (2.3g), 3급-부틸이소니트릴 (1.25g), AgCl (0.2g) 및 이미다졸 (0.11g)이 혼합물을 100°C에서 13시간 동안 가열한다. 진한 반응 혼합물을 10% 염산 및 아세테이트로 처리한다. 산 용액을 10% 수산화나트륨으로 pH 6.5로 조정하고 목탄으로 처리한 다음 여과하고 완전하게 염기성화 시킨다. 분리된 층을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기용액을 증발 건조시켜 0.38g의 표제 화합물을 수득한다.

푸마레이트 염 용점 : 192 내지 194°C

[실시예 12]

N-(사이클로헥실-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘 (화합물 29)

4-(p-아미노페닐)-1-H-이미다졸 (1.59g), 사이클로헥실 이소니트릴 (1.2g) 및 CuCl (0.99g)의 혼합물을 150°C에서 3시간 동안 가열한다. 진한 반응 혼합물을 메탄올로 추출한다. 메탄올 용액을 목탄으로 처리한 후 증발 건조하고 에틸 아세테이트 및 10% 염산으로 추출한다. 산 용액을 17% 탄산나트륨 pH 7.5까지 염기성화시킨 후 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기용액을 증발 건조시킨다. 잔류물을 아세톤으로 재결정화시켜 0.25g의 표제 생성물을 수득한다.

용점 : 220 내지 221°C

푸마레이트 용점 : 139 내지 141°C

다음 실시예는 본 발명에 따르는 약학적 조성물이며 이 실시예로만 제한하는 것은 아니다.

[실시예 13]

정제

-활성성분	50mg
-락토즈	217mg
-옥수수 전분	30mg
마그네슘 스테아레이트	3mg

[실시예 14]

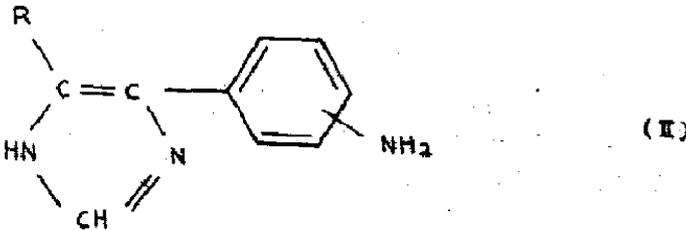
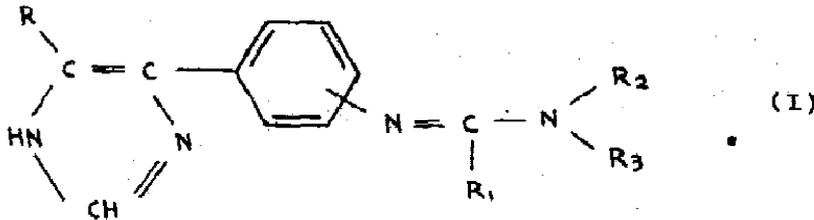
캡슐

-활성성분	50mg
-------	------

-옥수수 전분	170mg
마그네슘 스테아레이트	2mg
[실시에 15]	
바이알	
-활성성분	50mg
-주사용 물 적량	5ml

(57) 청구의 범위**청구항 1**

다음 일반식(II)의 화합물을 다음 일반식(III)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 무독성 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서 R, R₁ 및 R₃는 같거나 다를 수 있으며 수소원자 또는 저급알킬그룹이고, R₂는 직쇄 또는 측쇄 알킬, 알케닐 또는 알킬닐그룹 ; 시아노그룹, 하이드록실그룹 ; 치환되거나 비치환된 사이클로알킬 또는 치환족 알킬그룹 ; 바이사이클그룹 ; 아르알킬

또는 아릴그룹(이는 할로겐, 메틸, 메톡시 또는 메틸렌디옥시그룹에 의해 임의로 치환됨) ; 또는 헤테로원자를 더 함유할 수도 있는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클알킬 또는 헤테로사이클그룹이

고, X[⊖]는 하이드로클라이드 또는 플루오로보레이트이며 A는 벤조일옥시그룹, 염소 또는 에톡시 그룹이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식(III)의 화합물을 염기로서 반응시키는 방법.

청구항 3

제1 또는 제2항에 있어서, 반응을 불활성 유기용매 존재하에 수행하는 방법.

청구항 4

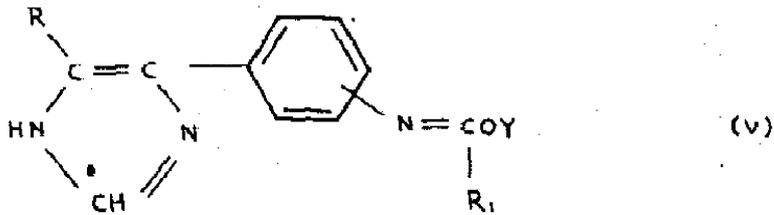
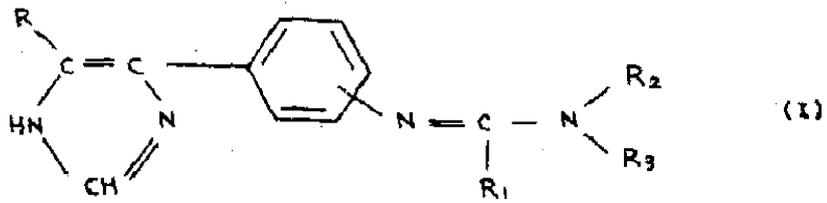
제3항에 있어서, 불활성 유기용매가 에탄올, 디옥산 또는 아세톤인 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 반응을 20 내지 60°C의 온도에서 수행하는 방법.

청구항 6

다음 일반식(V)의 화합물을 다음 일반식(VI)의 아민과 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 무독성 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서 R, R₁, R₂ 및 R₃는 제1항에서 정의된 바와 같고, Y는 메틸 또는 에틸그룹이다.

청구항 7

제6항에 있어서, 반응을 불활성 유기용매 중에서 수행하는 방법.

청구항 8

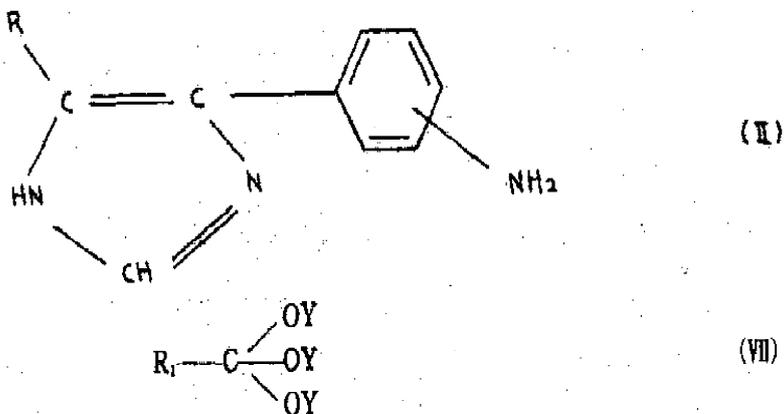
제7항에 있어서, 불활성 유기용매가 에탄올인 방법.

청구항 9

제6내지 제8항 중 어느 하나에 있어서, 반응온도가 20 내지 80°C인 방법.

청구항 10

제6항에 있어서, 다음 일반식(II)의 아민, 다음 일반식(VII)의 화합물 및 일반식(VI)의 아민을 촉매 존재하에 단일 단계공정으로 반응시키는 방법.



상기식에서 R, R₁ 및 Y는 제1항 및 제6항에서 정의된 바와 같다.

청구항 11

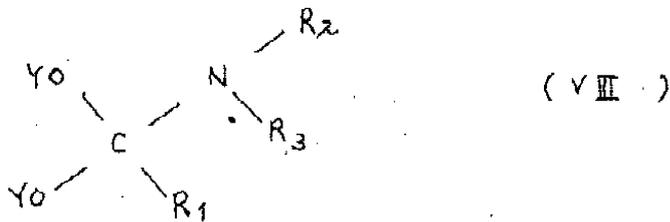
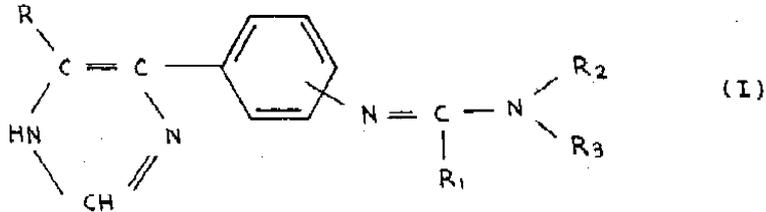
제10항에 있어서, 촉매가 황산인 방법.

청구항 12

제10 또는 11항에 있어서, 반응을 60 내지 120℃의 온도에서 수행하는 방법.

청구항 13

다음 일반식(VIII)화합물을 다음 일반식(II)의 아민과 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 무독성 산부가염을 제조하는 방법.



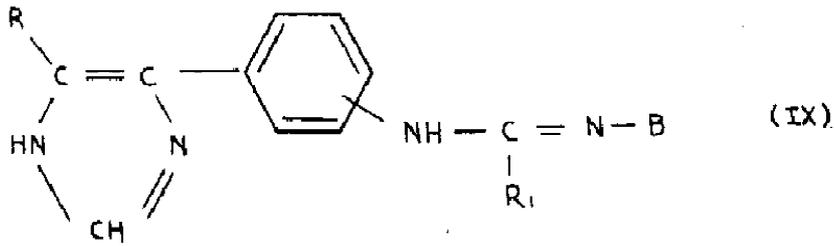
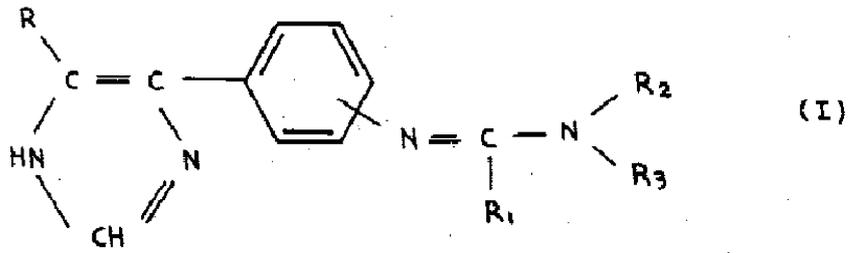
상기식에서 R, R₁, R₂, R₃ 및 Y는 제1항 및 제6항에서 정의된 바와 같다.

청구항 14

제13항에 있어서, 반응을 20 내지 80℃에서 수행하는 방법.

청구항 15

다음 일반식(IX) 화합물을 다음 일반식(VI)의 아민과 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 무독성 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서 R, R₁, R₂ 및 R₃는 제1항에서 정의된 바와 같고, B는 시아노, 아세틸, 카브에톡시 또는 카바밀 그룹이다.

청구항 16

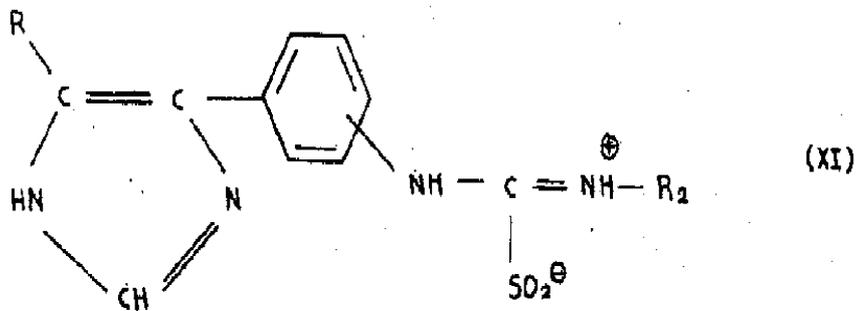
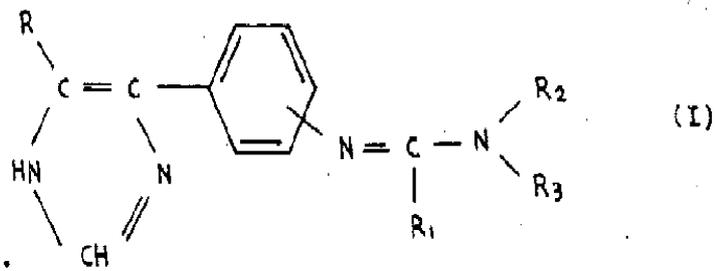
제15항에 있어서, 반응을 물 존재하에 수행하는 방법.

청구항 17

제15 또는 16항에 있어서, 반응을 실온에서 수행하는 방법.

청구항 18

다음 일반식(XI)의 화합물을 유기약산과 반응시킴을 특징으로 하여 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 무독성 산부가염을 제조하는 방법.



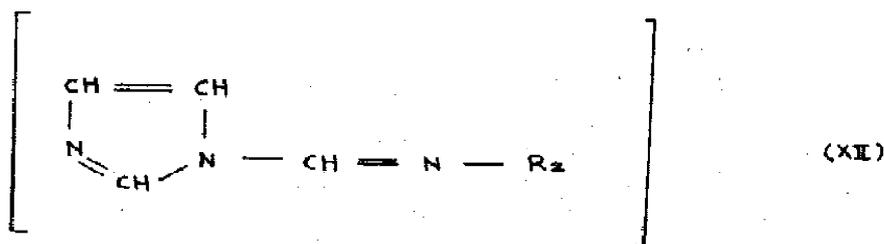
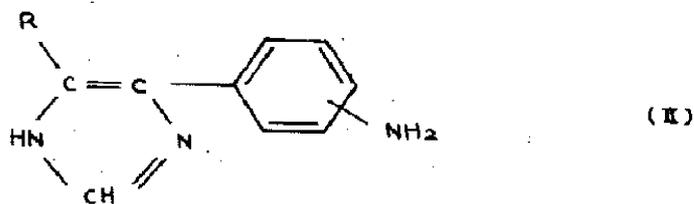
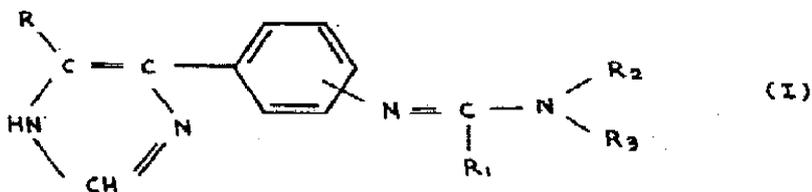
상기식에서 R, R₁, R₂ 및 R₃는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 19

제18항에 있어서, 유기약산이 포름산, 아세트산 또는 프로피온산인 방법.

청구항 20

AgCl 존재하에 일반식 $\overset{C=}{\leftarrow} N-R_2$ 의 이소니트릴과 이미다졸과의 동일 반응계내에서 반응에 의해 수득된 일반식(XII)의 화합물을 분리시키지 않고 다음 일반식(II)의 아민과 반응시킴을 특징으로 하여, 다음 일반식(I)의 화합물 또는 이의 무독성 산부가염을 제조하는 방법.



상기식에서 R, R₁, R₂ 및 R₃는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 21

제20항에 있어서, 일반식(II)의 아민을 일반식 $C \xleftarrow{N-R_2}$ 의 이소니트릴과 CuCl 존재하에 직접 반응시키는 방법.

청구항 22

제20 또는 21항에 있어서, 반응을 용매부재하 또는 불활성 유기용매 존재하에 반응시키는 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 불활성 유기용매가 에탄올 또는 디옥산인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 반응온도가 100 내지 150°C인 방법.

청구항 25

제1, 6, 13, 15, 18 또는 20항에 있어서, 염산, 푸마르산, 메탄술폰산 또는 말레산을 사용하여 무독성 산 부가염을 제조하는 방법.

청구항 26

제1, 6, 13, 15, 18 또는 20항에 있어서, R, R₁ 및 R₃가 수소원자인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 27

제1, 6, 13, 15, 18 또는 20항에 있어서, 아민 라디칼이 벤젠환의 파라 위치에 존재하는 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 28

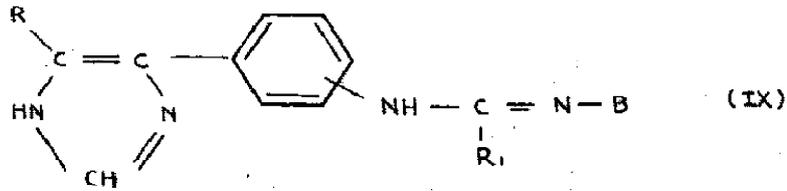
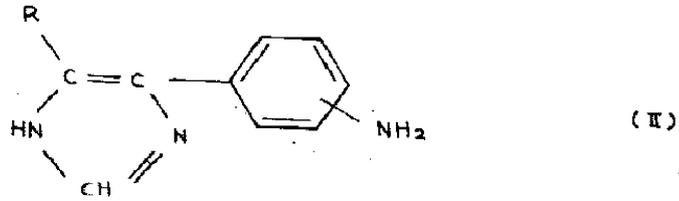
제1, 6, 13, 15, 18 또는 20항에 있어서, R₂가 히드록실, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 네오펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 알릴, α-메틸알릴, 프레닐, 프로파길, α-메틸프로파길, 시아노, 노르보닐, 벤질, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸, 디메틸사이클로프로필메틸, 멘틸, 사이클로헥실, 사이클로헥실메틸, 페닐, p-클로로페닐, p-메톡시페닐, 메틸렌디옥시페닐 또는 2-푸릴메틸 그룹인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 29

제1, 6, 13, 15, 18 또는 20항에 있어서, N-에틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-이소프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-알릴-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-n-프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-2급-부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-이소부틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-프레닐-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-사이클로프로필메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-사이클로프로필-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-(α-메틸알릴)-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-네오펜틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, N-(2, 2-디메틸)-사이클로프로필메틸-N'-[4-(이미다졸-4-일)-페닐]-포름아미딘, 또는 이들의 염산, 푸마르산, 메탄술폰산 또는 말레산 부가염을 제조하는 방법.

청구항 30

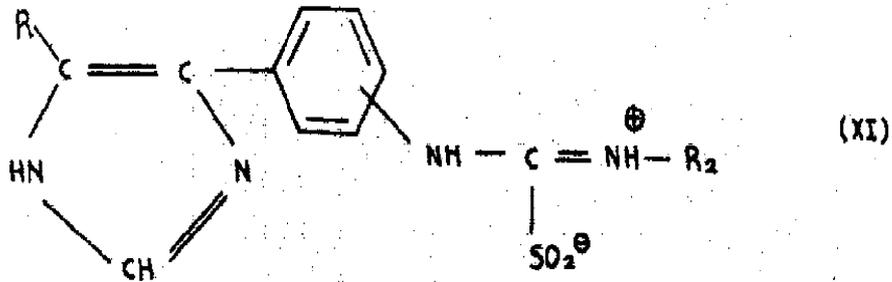
다음 일반식(IV)의 카복스 아마이드를 벤조일클로라이드, 트리에틸옥소늄 플루오로보레이트, 에틸 클로로포르메이트, 옥시염화인 또는 5염화인과 반응시켜, 다음 일반식(III)의 중간체 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서 R₁, R₂, Y 및 B는 제1항, 제6항 및 제15항에서 정의된 바와 같다.

청구항 33

과산화 수소를 사용하여 상응하는 티오우레아를 저급 알콜 존재하에 20 내지 50°C의 온도에서 산화시켜, 다음 일반식(XI)의 중간체 화합물을 제조하는 방법.



상기식에서 R 및 R₂는 제1항에서 정의된 바와 같다.