

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 333/34

(11) 공개번호 특2000-0069554
(43) 공개일자 2000년 11월 25일

(21) 출원번호	10-1999-7005497		
(22) 출원일자	1999년 06월 18일		
번역문제출일자	1999년 06월 18일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1997/07159	(87) 국제공개번호	WO 1998/27081
(86) 국제출원출원일자	1997년 12월 15일	(87) 국제공개일자	1998년 06월 25일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨 감비아 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 칼 스웨덴 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키 스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미 국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수단 스 웨덴 싱가포르 가나 유고슬라비아 인도네시아 시에라리온 짐바브웨 감비아 기네비쓰		

(30) 우선권주장	9626377.7 1996년 12월 19일 영국(GB) 9700901.3 1997년 01월 17일 영국(GB)
(71) 출원인	9722757.3 1997년 10월 27일 영국(GB) 스미스클라인비이참파이엘시이 피터 기딩스
(72) 발명자	영국 티더블유8 901피 미들섹스 브렌트워드 뉴호라이즌스 코오트 브로미취, 스티븐, 마크 영국씨엠195에이더블유에섹스할로우써드애비뉴뉴프런티어즈사이언스파크사우 쓰쓰미스클라인비이참파마슈티칼스 킹, 프란시스, 데이비드 영국씨엠195에이더블유에섹스할로우써드애비뉴뉴프런티어즈사이언스파크사우 쓰쓰미스클라인비이참파마슈티칼스 와이만, 폴, 안드리안 영국씨엠195에이더블유에섹스할로우써드애비뉴뉴프런티어즈사이언스파크사우 쓰쓰미스클라인비이참파마슈티칼스
(74) 대리인	주성민, 김영

심사청구 : 없음**(54) 솔폰아미드 유도체, 그의 제조 방법 및 약으로서의 용도****요약**

CNS 활성을 가진 신규 솔폰아미드 유도체, 그의 제조 방법 및 약으로서의 용도.

색인어

솔폰아미드 유도체, CNS 활성.

영세서

기술분야

본 발명은 약리학적 활성을 가진 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유한 조성물 및 CNS 질병 치료에서의 용도에 관한 것이다.

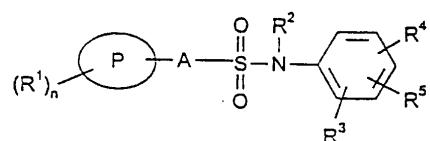
배경기술

유럽특허공개공보 제21,580호 및 동 제76,072호에는 항부정맥증 활성을 가지는 것으로 밝혀진 솔폰아미드 유도체가 기재되어 있다. 구조적으로 구별되는 화합물의 부류가 현재 발견되었는데, 이는 5HT₆ 수용체 길항제 활성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 5HT₆ 수용체 길항제는 불안, 우울증, 간질, 강박성 충동성 질병, 편두통, 예를 들면 알뜨하이머 병에 대한 인지 기억 증대, 수면 장애, 식욕감퇴 및 대식증과 같은 영양 장애, 공황 발작, 코카인, 에탄올, 니코틴 및 벤조디아제핀과 같은 약물 남용의 극복, 정신분열증, 및 수두증과 같은 척수 외상 및/또는 뇌 손상에 수반되는 질병과 같은 일정한 CNS 질병의 치료에 잠재적 유용성을 가지는 것으로 믿어진다. 본 발명의 화합물은 또한 IBS(과민성 장 증후군)와 같은 일정한 GI(위장) 질병의 치료에도 유용할 것으로 기대된다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명은, 첫째로, 하기의 화학식 (I)을 가지는 화합물과 그의 염을 제공한다.

화학식 1



상기 식에서, P는 페닐, 나프틸, 비시클릭 헤테로 고리 또는 각각 산소, 질소 또는 황 중에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리이고;

A는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌 또는 C₁₋₆알케닐렌 기이며;

R¹은 할로겐, 하나 이상의 할로겐 원자에 의하여 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, COC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, OCF₃, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, 니트로, 아미노, C₁₋₆알킬아미노 또는 디C₁₋₆알킬아미노, 시아노이거나 또는 R¹은 페닐, 나프틸, 비시클릭 헤테로 고리 또는 각각 산소, 질소 또는 황 중에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 4개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

R²는 수소, C₁₋₆알킬 또는 아릴C₁₋₆알킬이고;

R³은 R⁵기이거나 또는 R⁵와 함께 (CH₂)₂O기 또는 (CH₂)₃O기를 형성하거나 또는 R³은 R²에 결합되어 (CH₂)₂기 또는 (CH₂)₃기를 형성하며;

R⁴는 X가 단일 결합, CH₂, O, NH 또는 N-C₁₋₆알킬인 -X(CH₂)_p-R⁶이고 p가 0 내지 6이며 R⁶이 선택적으로 치환된 질소, 황 또는 산소 중에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리이나, 또는 R⁶은 R⁷ 및 R⁸이 독립적으로 수소, C₁₋₆알킬 또는 아릴C₁₋₆알킬인 NR⁷R⁸이고;

R⁵는 수소, 할로겐, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, COC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 아릴이다.

C₁₋₆알킬기는, 단독 또는 다른 기의 일부분으로서 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 바람직한 알킬기는 일반적으로 메틸 및 에틸일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 아릴은 선택적으로 치환된 페닐 및 나프틸을 포함한다.

P가 비시클릭 헤테로 고리인 경우의 적절한 예로는 벤조티오펜, 퀴놀린 또는 이소퀴놀린이 있다. P가 5-내지 7-원 헤테로 고리인 경우에 적절한 예로는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 트리아졸릴, 디아졸릴, 이마다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 옥사디아졸릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피롤리디닐 및 피라지닐이 있다. 그 헤테로 고리는 임의의 적절한 탄소 원자 또는 질소가 존재하는 경우에 질소 원자를 통하여 분자의 잔기에 결합될 수 있다. 이러한 고리의 적절한 치환체는 상기에 정의된 바와 같은 R⁵기를 포함한다.

바람직하게는 P는 페닐, 티오펜, 벤조티오펜 또는 나프틸이다.

바람직하게는 A는 단일 결합, 에틸렌기 또는 $-CH=CH-$ 기이다. 가장 바람직하게는 A는 단일 결합이다.

R^1 이 헤테로 고리기인 경우의 적절한 예로는 상기에 기재된 기들이 있다. 바람직하게는 R^1 은 할로겐 또는 예를 들면 메틸 또는 트리플루오로메틸과 같은 하나 이상의 할로겐으로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

바람직하게는 n은 0, 1, 2 또는 3이고, 특히 1 또는 2이다.

적절한 R^2 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 바람직하게는 R^2 는 수소이다.

R^3/R^5 기가 서로 결합하는 경우에 두기는 폐닐 고리의 인접 탄소 원자에 결합되어야 한다는 것이 이해될 것이다. 바람직하게는 R^3 은 R^5 기, 특히 수소이다.

바람직하게는 R^4 는 술품아미드 결합에 대하여 메타 위치이다. 바람직하게는 X는 하나의 결합이고, p는 0이며, R^6 은 선택적으로 치환된 5-내지 7-원 헤테로 고리이다. 그 헤�테로 고리는 탄소 원자 또는 질소가 존재할 경우에 질소 원자를 통하여 분자의 잔기에 결합될 수 있다. 탄소 및/또는 질소 원자에 존재할 수 있는 이들 고리에 대한 선택적인 치환체는 C_{1-6} 알킬, 특히 메틸을 포함한다. 더욱 바람직하게는 R^4 는 C_{1-6} 알킬로 선택적으로 치환된 N-피페라진이고, 특히 치환되지 않은 피페라진이다.

바람직하게는 R^5 는 C_{1-6} 알콕시, 가장 바람직하게는 메톡시이다. 바람직하게는 R^5 는 술품아미드 결합에 대하여 파라 위치이다.

P-A에 대한 바람직한 의미는 하나 또는 두 개의 R^1 기로 선택적으로 치환된 벤조[b]티오펜-2-일 또는 벤조[b]티오펜-3-일이고, 특히 5-클로로-3-메틸벤조[2]티오펜-2-일이다.

본 발명의 특정한 화합물은 하기의 화합물을 포함한다.

4-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-5-(피리딘-2-일)-2-티오펜술폰아미드, 2,5-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3-티오펜술폰아미드, 4-브로모-5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 3-브로모-5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3-브로모-5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-티오펜술폰아미드, 2-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤질술폰아미드, 3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-4-메틸벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-트란스-스티렌술폰아미드, 3,4-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3,5-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤조티아디아졸-4-술폰아미드, 5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3-메틸-2-벤조티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-메틸-5-니트로벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3-트리플루오로메틸벤zen술폰아미드, 2,5-디메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3-메틸술폰아미드, 4-플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 4-요오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 4-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 4-에틸-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 4-tert-부틸-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 4-이소프로필-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 4-tert-아밀-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-4-트리플루오로메톡시벤젠술폰아미드, 4-n-부톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-4-메틸벤젠술폰아미드, 5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-디오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-1-나프탈렌술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-나프탈렌술폰아미드, 5-(디메틸아미노)-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-1-나프탈렌술폰아미드, 4-브로모-N-[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]벤젠술폰아미드, 4-메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-5-디메틸벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-나프탈렌술폰아미드, 4-n-부틸-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 4-아미노-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 2,3,4-트리클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤젠술폰아미드, 4-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2,5-디메틸벤zen술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3-메틸벤zen술폰아미드, 2,5-디브로모-3,6-디플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤zen술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2,3,5,6-테트라메틸벤zen술폰아미드, 5-클로로-2-메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤zen술폰아미드, 3-플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤zen술폰아미드, 3-4-디플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤zen술폰아미드, 4-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3-니트로벤zen술폰아미드, 3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-메틸벤zen술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-8-퀴놀린술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-4-페닐벤zen술폰아미드, 3,4-디메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤zen술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-3,5-디메틸-4-이속사졸술폰아미드, 4-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤zen술폰아미드, 2,3-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]벤zen술폰아미드, 5-요오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-2-메틸벤zen술폰아미드, 3-요오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]-4-메틸벤zen술폰아미드, 5-클로로나프탈렌-2-술폰산[N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]아미드, 5-클로로나프탈렌-1-술폰산[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)폐닐]아미드,

-1-일)페닐]아미드, 4-클로로나프탈렌-1-솔폰산[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드, 7-클로로나프탈렌-1-솔폰산[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드, 5-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜-3-솔폰

산[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아이드, 벤조푸란-2-술폰산[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아이드, 1-메틸-1H-인돌-2-술폰산[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아이드, 5-피리딘-2-일티오펜-2-술폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아이드, N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)-3-트리플루오로메틸벤젠술폰아이드, 3-요오도-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠술폰아이드, 3,5-디메틸이속사졸-

4-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 3,5-디클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드, 2,5-디브로모-3,6-디플루오로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드, 나프탈렌-1-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 2-브로모-5-클로로티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 2-클로로-4-플루오로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드, 3-브로모-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드, 3-클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤zen솔폰아미드, 5-클로로나프탈렌-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 4-브로모-5-클로로티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드,

2,5-디클로로티오펜-3-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 4-브로모-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드,

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 5-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜-3-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 1-메틸-1H-인돌-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 벤조푸란-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 나프탈렌-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 5-클로로나프탈렌-1-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 4-클로로-2,5-디메틸-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠술폰아미드, 3,4-디클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠술폰아미드, 3-클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)-4-메틸벤젠술폰아미드, 2-트리플루오로메틸-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤zen술폰아미드, 4-요오도-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤zen술폰아미드, 4-tert-부틸-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤zen술폰아미드, 나프탈렌-1-솔폰산

[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드, 티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드, 5-클로로티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드, 5-파리딘-2-일티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-

일]아이드, 2,5-디클로로티오펜-3-술포산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드, 4-브로모-5-클로로티오펜-2-술포산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드, 3-브로모-5-클로로티오펜-2-술포산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드, 4-클로로-2,5-

디메틸-N-[7-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로벤조푸란-5일]벤젠술폰아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[7-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로벤조푸란-5일]아미드, 나프탈렌-2-술폰산[7-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로벤조푸란-5일]아미드, 3-브로모-N-[7-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로벤조푸란-5일]벤젠술폰아미드, 3,5-디클로로-N-[7-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로벤조푸란-5일]벤젠술폰아미드, 4-tert-부틸-N-[7-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로벤조푸란-5일]벤젠술폰아미드, 2,5-디브로모-3,6-디플루오로-N-[7-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로벤조푸란-5일]벤zen술폰아미드, 2,5-디브로모-3,6-디플루오로-N-(7-메틸피페라진-1일-2,3-디히드로벤조푸란-5일)벤젠술폰아미드, 4-클로로-2,5-디메틸-N-(7-메틸피페라진-1일-2,3-디히드로벤조푸란-5일)벤젠술폰아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[3-(4-시클로프로필메틸피페라진-1일)-4-메톡시페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[3-(4-벤질피페라진-1일)-4-메톡시페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-히드록시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-벤질옥시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-에톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-이소프로록시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-메톡시-3-(1-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 나프탈렌-2-술폰산[2-브로모-5-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-클로로-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 나프탈렌-2-술폰산[4-브로모-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[3-(2-디메틸아미노에톡시)-4-요오도페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[1-(2-디메틸아미노에틸)-2,3-디히드로-1H-인돌-6-일]아미드, 1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술포닐)-6-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로-1H-인돌, 1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술포닐)-5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로-1H-인돌, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-메톡시-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[2-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술포닐)-5-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1일)-2,3-디히드로-1H-인돌 히드로클로라이드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드, 4-브로모-N-[4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4일)페닐]벤젠술폰아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-메톡시-3-(1-메틸피페리딘-4일)페닐]아미드, 나프탈렌-2-술폰산[3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]아미드 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염.

화학식 ((1))을 가지는 화합물은 예를 들면, 말레산, 염산, 브롬산, 인산, 초산, 푸마르산, 살리실산, 구연산, 젖산, 만델산, 타르타르산 및 메탄올폰산과 같은 종래의 제약학적으로 허용 가능한 산과 함께 산 부가 염을 형성할 수 있다.

화학식 (1)을 가지는 화합물은 또한 수화물과 같은 용매화물을 형성할 수 있고, 본 발명은 이러한 형태에 까지도 확장된다. 본원에서 언급되는, 용어 '화학식 (1)을 가지는 화합물'은 이러한 형태들도 포함한다.

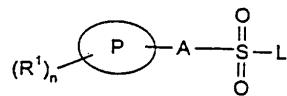
화학식 (1)을 가지는 일정한 화합물은 부분 입체 이성질체 및 거울상 이성질체를 포함하는 이성질체 형태로 존재할 수 있고 본 발명은 각각의 이러한 이성질체 형태 및 라세미체를 포함하는 그의 혼합물에까지 확장된다. 다양한 이성질체 형태들은 통상적인 방법에 의하여 다른 형태들로부터 분리되거나, 또는 임의의 주어진 이성질체가 입체특이성 합성 또는 비대칭 합성에 의하여 얻어질 수 있다. 본 발명은 또한 임의의 후변 이성체 형태 및 그들의 혼합물에까지 확장된다.

본 발명은 또한 하기의 화학식 (II)를 가지는 화합물과 하기의 화학식 (III)을 가지는 화합물을 결합시키고, 이어서 선택적으로:

- 임의의 보호기를 제거하고,
- 제약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 단계를 포함하는,

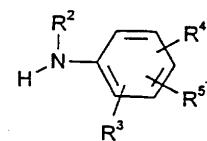
화학식 (I)을 가지는 화합물 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염의 제조 방법을 제공한다.

화학식 II



상기 식에서 R^1 , n , P 및 A 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같거나 또는 그들의 보호된 유도체이고 L 은 이탈기이다.

화학식 III



상기 식에서 R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같거나 또는 그들의 보호된 유도체이다.

적절한 이탈기는 할로겐, 특히 염소를 포함한다. 화학식 (II) 및 (III)을 가지는 화합물 간의 반응은 두 시약을 서로 혼합하여 수행되고, 선택적으로 아세톤과 같은 비반응성 용매에서 수행될 수 있다. 이러한 반응은 염기의 존재하에서 수행될 수 있다.

본 기술 분야에서 숙련된 기술자는 일정한 기를 보호하는 것이 필요하리라는 것을 인식할 수 있을 것이다. 적절한 보호기 및 그들의 결합 및 제거 방법은, 문헌[그린 티. 더블류.(Greene T. W.) 'Protective groups in the organic synthesis' New York, Wiley (1981)]에 기재되어 있는 바와 같이 유기 화학 분야에서 통상적인 것이다. 예를 들면, 피페라진기에 대한 적절한 보호기는 후자가 표준 공정에 따라 1-클로로에틸 클로로포르메이트로 처리하여 제거될 수 있는 BOC , COCl_3 , COClF_3 및 메틸을 포함한다.

N -치환 피페라진은 표준 공정에 따라 적절한 NH -피페라진의 아실화 반응 또는 알킬화 반응에 의하여 제조될 수 있다.

화학식 (II) 및 (III)을 가지는 화합물은 상업적으로 입수 가능하거나 또는 공지 방법 또는 공지 방법과 유사한 방법에 따라 제조될 수 있다.

제약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 산 또는 산 유도체와의 반응에 의하여 통상적으로 제조할 수 있다.

화학식 (I)을 가지는 화합물 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염은 5HT_6 수용체 길항제 활성을 가지며 불안, 우울증, 간질, 강박성 충동성 질병, 편두통, 알쓰하이머 병(인지 기억 증대), 수면 장애(생리 기능 주기의 혼란을 포함), 식욕감퇴 및 대식증과 같은 영양 장애, 공황 발작, 코카인, 에탄올, 니코틴 및 벤조디아제핀과 같은 약물 남용의 극복, 정신분열증, 및 수두증과 같은 척수 외상 및/또는 뇌 손상에 수반되는 질병과 같은 일정한 CNS 질병의 치료에 잠재적 유용성을 가지는 것으로 믿어진다. 본 발명의 화합물은 또한 IBS와 같은 일정한 GI 질병에도 유용할 것으로 기대된다.

따라서, 본 발명은 특히 상기 질병의 치료 또는 예방에 있어서의 치료 물질로써 화학식 (I)을 가지는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

본 발명은 나아가서 인간을 포함하는 포유류에 있어서 화학식 (I)을 가지는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염을 치료 효과가 있는 양으로 환자에게 투약하는 것을 포함하는 상기 질병의 치료 방법 또는 예방 방법을 제공한다.

다른 관점에서, 본 발명은 상기 질병의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조에 있어서의 화학식 (I)을 가지는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 화학식 (I)을 가지는 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염 및 제약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다.

상온 및 대기압에서 첨가 혼합하여 제조될 수 있는 본 발명의 제약학적 조성물은 통상적으로 구강, 비경구 또는 직장에 투약되고 정제, 캡슐, 복용액 제제, 분말, 과립, 로젠지, 재생 분말, 주사 또는 주입 가능한 용액 또는 혼탁액 또는 좌약의 형태로 투약될 수 있다. 구강으로 투약 가능한 조성물이 일반적으로 선호된다.

구강 투약을 위한 정제 및 캡슐은 단위 분량 형태이며, 결합제, 총진제, 정제화 광택제, 불해제 및 수용 가능한 수화제와 같은 통상적인 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 일반적인 제약업계에서 공지된 방법에 따라서 코팅될 수 있다.

복용액 제제는 예를 들면, 수성 또는 유성 혼탁액, 용액, 유화액, 시럽 또는 엘릭시르의 형태이거나, 또는 복용 전에 물 또는 다른 적절한 담체에 의하여 재생되는 건조 제품의 형태일 수 있다. 이러한 액상 제제는 혼탁화제, 유화제, 비수성 담체(식용 오일을 포함), 방부제, 및 필요하다면 통상적인 감미제 또는 착색제와 같은 통상적인 첨가제를 함유할 수 있다.

비경구 투약을 위하여, 본 발명의 화합물을 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염 및 무균 담체를 사용한 유체의 단위 분량 형태가 제조된다. 사용된 담체 및 농축체에 따라, 화합물이 담체에 혼탁 또는 용해될 수 있다. 용액을 제조하는 경우에, 본 화합물은 주사를 위하여 용해되고 적절한 바이알 또는 앰플에 충전되고 밀봉되기 전에 멀균 여과될 수 있다. 유리하게는, 국소 마취제, 방부제 및 완충제와 같은 보강제가 담체에 용해된다. 안정성을 증진시키기 위하여, 조성물이 바이알에 충전된 후 냉동되고, 수분은 진공하에서 제거된다. 비경구 혼탁액은 화합물이 용해되는 대신에 담체에 혼탁되고, 멀균이 여과에 의하여 수행될 수 없는 점을 제외하고는 본질적으로 동일한 방식으로 제조된다. 본 발명의 화합물은 무균 담체에 혼탁되기 전에 에틸렌 옥시드에 노출되어 멀균될 수 있다. 유리하게는, 표면활성제 또는 수화제가 화합물의 균일한 분포를 촉진하기 위하여 조성물에 포함된다.

본 발명의 조성물은 활성 물질을 투약 방법에 따라 0.1 내지 99중량%, 바람직하게는 10 내지 60중량% 함유할 수 있다.

앞서 언급한 질병의 치료에 사용되는 화합물의 용량은 질병의 위중도, 환자의 체중 및 다른 유사한 요인들에 따라 통상적인 방식으로 변할 것이다. 그러나, 일반적인 지침으로서 적절한 단위 용량은 0.05 내지 1000mg, 더욱 적절하게는 0.05 내지 20.0mg, 예를 들면 0.2 내지 5mg일 수 있고; 이러한 단위 용량은 하루에 한번 이상, 예를 들면 하루에 두번 또는 세번 투약되어 1일 총 용량이 약 0.5 내지 100mg의 범위에 있게 되며; 이러한 치료는 수 주 또는 수 개월 동안 지속될 수 있다.

본 발명에 따라 투약되는 경우, 본 발명의 화합물로부터는 허용 불가능한 정도의 독성 효과가 예측되지 않는다.

하기의 기재 항목 및 실시예에는 본 발명 화합물의 제조를 설명한다.

기재 항목 1

1-(2-메톡시-5-니트로페닐)피페라진(D1)

5M 황산 용액(114ml)을 0°C에서 0.3시간 동안 1-(2-메톡시페닐)피페라진(110g)에 첨가하였다. 이어서 얼음으로 냉각된 교반된 슬러리에 진한 황산(560ml)을 1.75시간 동안에 첨가하고 그 온도를 1.5시간 더 유지하였다. 이어서 교반된, 냉각, 점성 혼합물을 질산 칼륨(71.5g)을 1.5시간 동안 분할하여 첨가한 후 18시간 동안 방치하였다. 용액을 얼음(2Kg)에 놓고 생성된 냉각 혼합물에 40% 수산화 나트륨 용액을 첨가하여 pH 12가 되게 하였다. 유성 혼합물을 에틸 아세테이트(2 x 2L)로 추출하고 수집된 유기 추출물을 물(3L)로 씻고, 건조시킨 후(Na_2SO_4), 농축시킨 잔여물을 디에틸 에테르(700ml)와 함께 교반하여 표제 화합물(D1)을 융점이 84-87°C인 황색 고체로 얻었다(95g, 70%). MH^{+} 238.

기재 항목 2

4-tert-부톡시카르보닐-1-(2-메톡시-5-니트로페닐)피페라진(D2)

교반된 1-(2-메톡시-5-니트로페닐)피페라진(D1:99.2g)의 테트라히드로푸란(1.1L) 및 물(1.1L)의 비균질 용액에 디-tert-부틸디카르보네이트(91.3g)의 테트라히드로푸란(300ml) 용액을 0.5시간 동안 첨가하였다. 이어서 탄산 칼륨(60.7g)을 0.5시간 동안 분할하여 첨가하고 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 전체 혼합물을 농축하여 유기 용매를 제거하고 생성된 혼합물을 디클로로메탄(2 x 1L)으로 추출하였다. 수집된 유기상을 물(1L)로 씻고, 건조(Na_2SO_4)시킨 후, 농축시킨 잔여물을 디에틸 에테르(500ml) 및 헥산(750ml)과 함께 교반하여 표제 화합물(D2)을 융점이 136-7°C인 황색 고체로 얻었다(125g, 89%). MH^{+} 338.

기재 항목 3

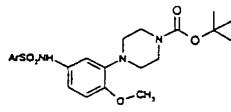
4-tert-부톡시카르보닐-1-(5-아미노-2-메톡시페닐)피페라진(D3)

4-tert-부톡시카르보닐-1-(2-메톡시-5-니트로페닐)피페라진(D2:124.5g)의 에탄올(3.5L) 및 물(50ml) 용액 중에서 10% 팔리듐의 탄소 슬러리(10g)를 상온 및 대기압에서 18시간 동안 수소와 함께 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과물을 농축하여 표제 화합물(D3)을 검 상태로 얻었다(112g, 99%). MH^{+} 308.

기재 항목 4-14

N-[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 아릴솔폰아미드(D1-D14)의 일반적 제조

4-t-부톡시카르보닐-1-(5-아미노-2-메톡시페닐)피페라진(D3:15.6mmol), 디이소프로필에틸렌아민(15.6mmol) 및 적절한 아릴 솔포닐 클로라이드(15.6mmol)의 디클로로메탄(100ml) 용액을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고 잔여물을 실리카 겔에서 디클로로메탄/메탄을 구배 용출액으로 크로마토그래프하여 하기의 순수한 표제 생성물을 얻었다.

	MS(MH ⁺)
2-클로로-4-플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 벤젠술폰아미드(D4)	*
3-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 벤젠술폰아미드(D5)	*
3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 벤젠술폰아미드(D6)	*
4-브로모-5-클로로티오펜-2-술폰산[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 아미드(D7)	*
2,5-디클로로티오펜-3-술폰산[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 아미드(D8)	*
4-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 벤젠술폰아미드(D9)	526/528
5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 아미드(D10)	552/554
5-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜-3-술폰산[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 아미드(D11)	552/554
베조푸란-2-술폰산[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 아미드(D12)	488
1-메틸-1H-인돌-2-술폰산[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 아미드(D13)	501
5-클로로나프탈렌-2-술폰산[4-메톡시-3-(4-t-부톡시카르보닐-1-피페라지닐)페닐] 아미드(D14)	*

*분리하지 않고 조 생성물로 사용된 중간체.

기재 항목 10

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산(4-메톡시-3-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)페닐)아미드(D10)

교반된 4-t-부톡시카르보닐-1-(5-아미노-2-메톡시페닐)피페라진(D3; 112g)의 디클로로메탄(1L) 용액에 아르곤 하의 상온에서 피리딘(60mL)을 첨가하였다. 이 용액에 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술포닐 클로라이드(102.5g)의 디클로로메탄(2.1L) 용액을 0.75시간 동안 첨가하고, 생성된 자주색 용액을 18시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 1M 염산 용액(3L), 물(3L)로 씻고, 건조시킨 후(Na₂SO₄), 농축시킨 밤포체를 디에틸 아세톤(800mL) 및 물(800mL)과 함께 교반하여 표제 화합물(D10)을 융점이 100–103°C인 적갈색 고체로 얻었다(194.9g, 97%). MH⁺ 552/554.

기재 항목 15

1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-4-트리클로로아세틸피페라진(D15)

교반된 트리클로로아세틸클로라이드(32mL)의 디클로로메탄(200mL) 용액에 5-니트로-1-(2-메톡시페닐)피페라진(D1; 44g)의 디클로로메탄(300mL) 용액을 0.25시간 동안 첨가하였다. 3시간이 지난 후, 반응 혼합물을 농축시키고 잔여물을 클로로포름으로 재결정시켜서 표제 화합물(D15)을 황색 고체로 얻었다(43g, 61%). MH⁺ 382/384.

기재 항목 16

1-(5-아미노-2-메톡시페닐)-4-트리클로로아세틸피페라진(D16)

교반된 1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-4-트리클로로아세틸피페라진(D15; 15g)의 진한 HCl/에탄올(1:2, 120mL) 혼탁액에 염화 주석 무수물(27g)의 진한 HCl(60mL) 용액을 서서히 첨가하였다. 24시간이 경과한 후, 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄(600mL)으로 희석시키고 Na₂CO₃ 용액으로 염기화하였다. 층을 분리시키고, 유기 상을 건조하여, 1/3 부피로 농축시킨 후, 1M의 HCl 에테르 용액으로 산성화하여 표제 화합물(D16)을 녹색 고체로 얻었다(2.5g, 15%). MH⁺ 352.

기재 항목 17

시클로프로필-[4-(2-메톡시-5-니트로페닐)-피페라진-1-일]메탄온(D17)

1-(2-메톡시-5-니트로페닐)-피페라진(500mg, 2.1mmol)의 디클로로메탄(50mL) 용액에 트리에틸아민(0.59mL, 4.2mmol) 및 시클로프로판 카르보닐 클로라이드(2.1mmol)를 0°C 아르곤 하에서 첨가하였다. 12시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 포화 NaHCO₃ 수용액 및 디클로로메탄 사이에서 분배하였다. 유기층 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 농축시켜 표제 화합물(D17)을 90%의 수율로 얻었다. MH⁺ 306.

기재 항목 18

[4-(2-메톡시-5-니트로페닐)-피페라진-1-일]페닐메탄온(D18)

벤조일 클로라이드를 사용하는 D17에 개관된 공정을 사용하여 표제 화합물을 85% 수율로 제조하였다. MH⁺ 342.

기재 항목 19

[4-(5-아미노-2-메톡시-페닐)-피페라진-1-일] 시클로프로필메탄온(D19)

시클로프로필-[4-(2-메톡시-5-니트로페닐)-피페라진-1-일]메탄온(D17, 1.8mmol)의 에탄올 용액을 10% 팔라듐의 활성탄 촉매로 상온에서 2시간 동안 수소 첨가 반응시켜서 표제 화합물을 91% 수율로 얻었다. $MH^+ 276$.

기재 항목 20

[4-(5-아미노-2-메톡시-페닐)-피페라진-1-일]페닐메탄온(D20)

D19에 개관된 공정을 사용하여 표제 화합물을 95% 수율로 제조하였다. $MH^+ 312$.

기재 항목 21

3-(4-시클로프로필메틸-피페라진-1-일)-4-메톡시-페닐아민(D21)

[4-(5-아미노-2-메톡시-페닐)-피페라진-1-일] 시클로프로필메탄온(D19, 1.6mmol)의 무수 THF(10ml) 용액에 LiAlH₄(240mg, 6.4mmol)를 아르곤 하에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 12시간 동안 가열하여 환류시키고 냉각시킨 후 물(0.25ml), 10% 수산화 나트륨 수용액(0.25ml) 및 최종적으로 물(0.75ml)로 반응을 정지시켰다. 셀라이트로 여과하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(D21)을 75% 수율로 얻었다. $MH^+ 262$.

기재 항목 22

3-(4-벤질-피페라진-1-일)-4-메톡시-페닐아민(D22)

D21에 개관된 공정을 사용하여 표제 화합물을 76% 수율로 제조하였다. $MH^+ 298$.

기재 항목 23

메탄 술폰산 1-메틸피롤리딘-3-일 에스테르(D23)

1-메틸-피롤리딘-3-올(2.0g, 20mmol) 및 트리에틸아민(3ml, 22mmol)의 디클로로메탄(25ml) 용액에 메탄 술폰닐 클로라이드(2.4g, 21mmol)를 0°C 아르곤 하에서 첨가하였다. 0°C 내지 상온에서 1시간 동안 계속해서 교반한 후 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 디클로로메탄 사이에서 분배하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 농축하여 다음 단계에 직접 사용되는 조 메실화물을 얻었다(3.6g).

기재 항목 24

3-(2-메톡시-5-니트로-페녹시)-1-메틸-피롤리딘(D24)

아르곤 하에서 소듐 히드리드(1.6g, 66mmol)에 2-메톡시-5-니트로 페놀(5.1g, 30mmol)의 DMF(10ml) 용액을 첨가하였다. 1시간이 경과한 후 조 메실화물(D23, 3.6g, 20mmol)의 DMF(10ml) 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 48시간 동안 50°C까지 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 물로 반응을 정지시키고 진공에서 농축한 후 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 디클로로메탄 사이에서 분배하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 농축시켰다. 잔여물을 실리카 걸 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(D24)을 얻었다. $MH^+ 253$.

기재 항목 25

4-메톡시-3-(1-메틸-피롤리딘-3-일옥시)페닐아민(D25)

3-(2-메톡시-5-니트로-페녹시)-1-메틸-피롤리딘(3.0g, 0.12mmol)의 에탄올(50ml) 용액을 10% 팔라듐의 활성탄 촉매로 2시간 동안 수소 첨가 반응 시켜서 표제 화합물(D25)을 얻었다. $MH^+ 223$.

기재 항목 26

1-(4-브로모-3-니트로페닐)-4-메틸피페라진(D26)

1-메틸-4-(3-니트로페닐)피페라진(유럽특허공개공보 제533267호, 1.0g, 4.5mmol)의 빙초산(25ml) 용액에 브롬(0.23ml, 1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75°C에서 밤새도록 교반하고, 이어서 냉각하고, 여과하고, 그 황색 정성 고체를 탄산 칼륨 수용액 및 2% 메탄올의 디클로로메탄 용액 사이에서 분배하였다. 유기상을 건조(Na_2SO_4)시키고 강압 증류하여 표제 화합물(D26)을 정성의 유기 오일로 얻었다(928mg, 68%).

$MH^+ = 300/302$.

기재 항목 27

2-브로모-5-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아민(D27)

100°C에서 철 분말(1.77g, 31.6mmol)을 함유하는 포화 염화 암모늄 수용액(140ml)에 1-(4-브로모-3-니트로페닐)-4-메틸피페라진(D26, 3.54g, 11.8mmol)의 메탄올(70ml) 용액을 적가(滴加)하였다. 이어서 반응 혼합물을 추가로 1시간 동안 환류시킨 후, 냉각시키고 물 및 3% 메탄올의 디클로로메탄 사이에서 분배하였다. 유기상을 건조시킨 후(Na_2SO_4) 강압 증류하여 조 생성물조 생성물. 이것을 실리카겔 크로마토그래피에서 메탄올 및 디클로로메탄으로 용출시켜서 표제 화합물(D27)을 백색 고체로 얻었다(2.18g, 68%). $MH^+ = 270/272$.

기재 항목 28

2-메톡시-6-메틸페닐아민(D28)

대기압 및 상온에서 1-메톡시-3-메틸-2-니트로벤젠(15.04g, 0.09mol)의 에탄올(250ml) 용액을 10% 팔라듐의 활성탄(4g) 촉매 하에서 18시간 동안 수소 첨가 반응시켰다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여과물을 감압 증류하여 표제 화합물(D28)을 방치시 결정화되는 황갈색 오일로 얻었다(11.18g, 91%). ^1H NMR (250 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.75–6.65(m, 3H), 3.81(s, 3H), 3.72(br s, 2H), 2.19(s, 3H).

기재 항목 29

1-(2-메톡시-6-메틸페닐)-4-메틸피페라진(D29)

2-메톡시-6-메틸페닐아민(D28, 3.62g, 26.4mmol), 메클로르에타민 히드로클로라이드(12.7g, 66mmol) 및 탄산 칼륨(15g)을 함유하는 클로로벤젠(90ml)의 혼합물을 아르곤 하에서 20시간 동안 환류하였다. 혼합물을 냉각하고, 여과하고, 여과물을 감압 증류하여 표제 화합물(D29)을 방치시 서서히 결정화되는 적색 오일로 얻었다(5.4g, 93%). $\text{MH}^+ = 221$.

기재 항목 30

1-(6-메톡시-2-메틸-3-니트로페닐)-4-메틸피페라진(D30)

1-(2-메톡시-6-메틸페닐)-4-메틸피페라진(D29, 6.2g, 28mmol)의 진한 황산(50ml) 용액에 질산 칼륨(3.3g, 33mmol)을 5분 동안 분할하여 첨가하고 온도를 25 내지 30°C로 유지하였다. 혼합물을 상온에서 밤새도록 교반하고, 이어서 열음에 첨가하고, 40% 수산화 나트륨 용액으로 염기화하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 유기상을 건조시킨 후(Na_2SO_4) 감압 증류하여 조 화합물을 얻었다. 실리카 겔 크로마토그래피에서 메탄올 및 디클로로메탄으로 용출시켜 표제 화합물(D30)을 얻었다(4.56g, 61%). $\text{MH}^+ = 266$.

기재 항목 31

2-[3-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-6-니트로페닐]에탄올(D31)

1-(6-메톡시-2-메틸-3-니트로페닐)-4-메틸피페라진(D30, 360mg, 1.36mmol), 무수 디메틸솔록시드(3ml), 파라포름알데히드(82mg, 2.72mmol) 및 포타슘 tert-부록시드(52mg, 0.46mmol)의 혼합물을 70 내지 75°C에서 30시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배하였다. 유기상을 건조시킨 후(Na_2SO_4) 감압 증류하고 실리카 겔 크로마토그래피에서 메탄올 및 디클로로메탄으로 용출시켜 표제 화합물(D31)을 황색 고체로 얻었다(152mg, 38%). $\text{MH}^+ = 296$.

기재 항목 32

2-[6-아미노-3-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에탄올(D32)

표제 화합물(D32)을 2-[3-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)-6-니트로페닐]에탄올(D31, 142mg, 0.48mmol)로부터 기재 항목 28의 방법을 사용하여 방치시 결정화되는 투명 오일로 제조하였다(94mg, 74%). $\text{MH}^+ = 266$.

기재 항목 33

4-메톡시-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아민(D33)

표제 화합물(D33)을 1-(6-메톡시-2-메틸-3-니트로페닐)-4-메틸피페라진(D30, 150mg, 0.56mmol)으로부터 기재 항목 28의 방법을 사용하여 갈색 분말로 제조하였다(78mg, 59%). $\text{MH}^+ = 236$.

기재 항목 34

1-(2-메톡시-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진(D34)

N-메틸피페라진(216mg, 2.15mmol), 2-브로모-5-니트로아니솔(1g, 4.3mmol), 탄산 칼륨(447mg, 3.23mmol), 브롬화 구리(I)(86.6mg, 0.30mmol)를 함유하는 피리딘(0.5ml) 및 툴루엔(2ml)의 혼합물을 100°C에서 밤새도록 가열하였다. 냉각한 후, 혼합물을 물 및 에테르 사이에서 분배하고, 수성상 에틸 아세테이트로 추가로 추출하였다. 수집된 유기상을 건조(Na_2SO_4)시키고 감압 증류하여 조 생성물을 얻었다. 그것을 실리카 겔 크로마토그래피에서 메탄올 및 디클로로메탄으로 용출시켜 표제 화합물(D34)을 황색/갈색 오일로 얻었다(80mg, 15%). $\text{MH}^+ = 252$.

기재 항목 35

3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아민(D35)

1-(2-메톡시-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진(D34, 80mg, 0.319mmol)으로부터 기재 항목 28의 방법을 사용하여 표제 화합물(D35)을 제조하였다(50mg, 71%). $\text{MH}^+ = 222$.

기재 항목 36

4-(2-메톡시-5-니트로페닐)피리딘(D36)

2-브로모-4-니트로아니솔(7.6g, 32.7mmol), 4-피리딘봉산(4.07g, 33mmol) 및 탄산 나트륨 분말(13.8g, 5당량)을 함유하는 1:1 1,2-디메톡시에탄:물(1,360ml)의 교반 혼합물에 0.5시간 동안 아르곤을 통과시켜서 탈기체시켰다. 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(0)(1.35g)을 첨가하고, 혼합물을 냉각하고, 용매를 대략 절반 부피까지 감압 증류하고, 수성 잔류물을 5N 염산으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 이어서 산성 상을 고형 탄산 칼륨으로 염기화하고, 에틸아세테이트로 추출한 다음, 유기상을 건조(Na_2SO_4)

4) 시키고 감압 증류하여 표제 화합물(D36)을 얻었다(3.4g, 45%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.7(d, 2H), 8.32(d, 1H), 8.29–8.25(m, 1H), 7.47(d, 2H), 7.09(d, 1H), 3.96(s, 3H).

기재 항목 37

4-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘(D37)

4-(2-메톡시-5-니트로페닐)피리딘(D36, 3.4g, 14.8mmol)의 아세톤(150ml) 용액에 과량의 요오도메탄(5ml)을 첨가하고 훈합물을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 침전된 4가 염을 여과하여, 아세톤으로 세척하고 건조시켜서 5.02g를 얻었다. 이것을 1:1 에탄올:물(230ml)에 용해시키고 상온 아르곤 하에서 소듐 보로하이드리드(1.23g, 32.4ml)를 분할하여 첨가하였다. 훈합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고 이어서 탄산 칼륨(10g)을 첨가하고 유기층을 수성상과 분리하고 에틸 아ステ이트로 역추출하였다. 유기상을 수집하여 건조시킨 후(Na₂SO₄) 감압 증류하여 표제 화합물(D37)을 방치시 서서히 결정화되는 오렌지 색 오일로 얻었다(3.05g, 91%).

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15(d, 1H), 8.05(s, 1H), 6.9(d, 1H), 5.9–5.84(m, 1H), 3.9(s, 3H), 3.15–3.05(m, 2H), 2.7–2.61(m, 2H), 2.6–2.5(m, 2H), 2.4(s, 3H).

기재 항목 38

4-메톡시-3-(1-메틸피페리딘-1-일)페닐아민(D38)

50°C 및 50psi에서 4-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘(D37, 1.0g, 4mmol)의 에탄올(50ml) 및 빙초산(5ml) 용액을 10% 팔라듐의 활성탄 촉매 하에서 4일 동안 수소 첨가 반응시켰다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여과물을 감압 증류하고, 잔여물을 탄산 칼륨 수용액 및 디클로로메탄 사이에서 분배하였다. 유기상을 건조(Na₂SO₄)시키고 감압 증류하여 표제 화합물(D38)을 밝은 갈색 분말로 빠르게 결정화되는 갈색 오일로 얻었다(760mg, 86%). M⁺=221.

기재 항목 39

4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐아민하이드로클로라이드(D39)

4-(2-메톡시-5-니트로페닐)-1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘(D37, 570mg, 2mmol)의 에탄올(35ml) 용액을 60°C까지 가열한 후 염화 주석(2g)의 진한 염산(4ml) 용액을 적가하였다. 훈합물을 추가로 2시간 동안 가열한 후 냉각하였다. 침전물을 여과하고, 에탄올로 세척하여 표제 화합물(D39)을 얻은 황색 분말로 얻었다(580mg, 99%). M⁺=219.

고체 상 아릴-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일)-벤젠솔폰아미드 하이드로클로라이드의 일반적 제조

기재 항목 40

메리필드(Merrifield) 수지에 결합된 1-(2-메톡시-5-니트로페닐)피페라진-4-일의 제조

1-(2-메톡시-5-니트로페닐)피페라진(9.7g)의 N-메틸피리린-2-온(NMP, 150ml) 용액을 60°C에서 클로로메틸폴리스티렌-디비닐벤젠 수지(메리필드, 150–300 메쉬)와 함께 아르곤 하에서 24시간 동안 가열하였다. 이어서 수지를 여과하고, 세척하고(NMP; 디클로로메탄/메탄올 구배) 건조시켜 기재 항목 41에 직접 사용되는 표제 화합물을 얻었다(6.9g).

기재 항목 41

메리필드 수지에 결합된 1-(5-아미노-2-메톡시페닐)피페라진-4-일의 제조

염화 주석 무수물(9g)의 N,N-디메틸포름아미드(DMF, 120ml) 용액을 기재 항목 40의 수지(6.9g)와 함께 아르곤 하의 상온에서 72시간 동안 교반하였다. 수지를 여과하고, 세척하고(DMF; 디클로로메탄/메탄올 구배) 건조시켜 기재 항목 42에 직접 사용되는 표제 화합물을 얻었다(6.6g).

기재 항목 42

메리필드 수지에 결합된 아릴-N-(4-메톡시-3-(4-폴리머릴피페라진-1-일)-벤zen솔폰아미드의 일반적 제조

아릴 솔포닐 클로라이드(0.4mmol) 및 디-이소프로필에틸아민(1mmol)의 디클로로메탄(3ml) 용액을 기재 항목 41의 수지(0.01mmol)과 함께 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 수지를 여과하고, 세척하여(디클로로메탄; 디클로로메탄/메탄올 구배; 메탄올) 실시 예 133 내지 137에 직접 사용되는 표제 화합물을 얻었다.

기재 항목 43

(S)-1-메틸-2-(2-메톡시-5-니트로페녹시)-피롤리딘(D43)

2-메톡시-5-니트로페놀(5.58g, 0.033mol), (S)-1-메틸-2-히드록시메틸피롤리딘(3.45g, 0.03mol) 및 트리페닐포스핀(8.65g, 0.033mol)의 THF(80ml) 용액을 5. 까지 냉각한 후 15분 동안 DEAD(5.2ml, 0.033mol)를 첨가하였다. 반응 훈합물을 상온에서 16시간 동안 방치시키고, 이어서 감압 증류하고 5% NaOH 수용액/Et₂O로 분배시켰다. 유기상을 분리하여 10% HCl 수용액으로 추출하였다. 수성 추출물을 Et₂O로 세척하고, 40% NaOH 수용액으로 염기화하고 Et₂O로 추출하였다. 유기 추출물을 H₂O로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 감압 증류하여 증발시켜서 표제 화합물(D43)을 얻었다(6.79g, 85%). M⁺=267.

기재 항목 44

(S)-1-메틸-2-(2-메톡시-5-아미노페녹시)피롤리딘(D44)

(S)-1-메틸-2-(2-메톡시-5-니트로페녹시)피롤리딘(D43, 6.79g, 0.0255mol)의 에탄올(200ml) 용액을 5%Pd/C 촉매(수성 슬러리로서 0.5g 첨가) 존재 하에서 대기압 및 상온에서 16시간 동안 수소 첨가 반응을 시켰다. 촉매를 규조토로 여과하여 제거하고 여과물을 감압 증류하여 표제 화합물(D44)을 얻었다(5.64g, 93%). $MH^+ = 237$.

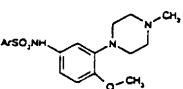
실시예

실시예 1

N-[4-메톡시-3-(4-메틸-1-피페라진-1일)페닐]티오펜-2-일솔폰아미드

티오펜-2-솔포닐클로라이드(82mg, 0.45mmol)의 아세톤(2ml) 용액에 4-메톡시-3-(4-메톡시피페라진-1일)아닐린(100mg, 0.45mmol)의 아세톤(2ml) 용액에 첨가하고 혼합물을 상온에서 밤새도록 방치하였다. 생성된 결정형 고체를 여과하고 아세톤으로 세척하고, 이어서 디에틸 에테르로 세척하여 표제 화합물을 염산 염으로 얻었다(153mg, 84%). MS: m/z=368.

하기의 화합물을 유사한 방법으로 제조하였다.

 ArSO_2NH	MS(MH^+)
4-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E2)	441
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-2-티오펜솔폰아미드(E3)	368
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-5-(피리딘-2일)-2-티오펜솔폰아미드(E4)	445
2,5-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-3-티오펜솔폰아미드(E5)	436/438
4-브로모-5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-2-티오펜솔폰아미드(E6)	482
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E7)	362
3-브로모-5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-2-티오펜솔폰아미드(E8)	480/482
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤질솔폰아미드(E9)	376
2-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E10)	440/442
3-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E11)	440/422
3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-4-메틸벤젠솔폰아미드(E12)	410
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-3-트란스-스티렌솔폰아미드(E13)	388
3,4-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E14)	430
3,5-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E15)	430/432
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-[2,1,3]벤조티아디아졸-4-솔폰아미드(E16)	420
5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-3-메틸-2-벤조티오펜솔폰아미드(E17)	466
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-2-메틸-5-니트로벤젠솔폰아미드(E18)	421
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-2-트리플루오로메틸벤젠솔폰아미드(E19)	430
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-3-트리플루오로메틸벤젠솔폰아미드(E20)	430
2,5-디메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E21)	422
4-플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E22)	380
4-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E23)	396
4-요오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E24)	488
4-에틸-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E25)	390
4-tert-부틸-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E26)	418
4-이소프로필-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E27)	404
4-tert-아밀-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E28)	432
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-4-트리플루오로메톡시벤젠솔폰아미드(E29)	446
4-n-부톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]벤젠솔폰아미드(E30)	434
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-4-메틸벤젠솔폰아미드(E31)	376
5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-2-티오펜솔폰아미드(E32)	402
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-1-나프탈렌솔폰아미드(E33)	412
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-2-나프탈렌솔폰아미드(E34)	412
5-(디메틸아미노)-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1일)페닐]-1-나프탈렌솔폰아미드(E35)	455

4-브로모-N-[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]벤zen솔폰아미드(E36)	452/454
4-메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E37)	392
4-n-부틸-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E38)	418
4-아미노-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E39)	377
2-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E40)	396
3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E41)	396
2,3,4-트리클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E42)	464/466
4-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2,5-디메틸벤젠솔폰아미드(E43)	424
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3-메틸벤젠솔폰아미드(E44)	376
2,5-디브로모-3,6-디플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E45)	556
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2,3,5,6-테트라메틸벤젠솔폰아미드(E46)	418
5-클로로-2-메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E47)	426
3-플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E48)	380
3,4-디플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E49)	398
4-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3-니트로벤젠솔폰아미드(E50)	441
3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-2-메틸벤젠솔폰아미드(E51)	410
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-8-퀴놀린솔폰아미드(E52)	413
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-4-페닐벤젠솔폰아미드(E53)	438
3,4-디메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E54)	374
N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3,5-디메틸-4-이속사졸솔폰아미드(E55)	381
4-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-에틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E56)	454/456
2,3-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E57)	430
5-요오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-메틸벤젠솔폰아미드(E58)	502
3-요오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E59)	488
3-요오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-4-메틸벤젠솔폰아미드(E60)	502
5-클로로나프탈렌-2-솔폰산 [4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E61)	446
5-클로로나프탈렌-1-솔폰산 [4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E62)	446
4-클로로나프탈렌-1-솔폰산 [4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E63)	446
7-클로로나프탈렌-1-솔폰산 [4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E64)	446
5-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜-3-솔폰산 [4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E65)	466
벤조푸란-2-솔폰산 [4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E66)	402
1-메틸-1H-인돌-2-솔폰산 [4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E67)	415
2,3-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E138)	430/432

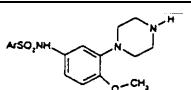
아릴-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠 솔폰아미드의 제조

이 화합물들은 하기에 개관된 세가지의 일반적인 방법 중의 하나를 사용하여 제조되었다.

일반적 방법 1

실시예 68 내지 75는 상응하는 N-메틸 피페라진 유사체로부터 하기의 일반적 방법에 의하여 제조되었다.

1-클로로에틸클로로포르메이트(1.7mmol) 및 적절한 N-[4-메톡시-3-(4-메틸-1-피페라진-1-일)페닐]아릴솔폰아미드(0.34mmol)의 1,2-디클로로에탄(4ml) 용액을 0.75시간 동안 환류시키고, 냉각하고, 디이소프로필에틸아민(1.7mmol)으로 희석하고 추가로 2.5시간 동안 환류시켰다. 그 용액을 농축하고 잔여물을 메탄올에서 재용해시키고, 1시간 환류하고 이어서 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔여물을 에틸 아세테이트 및 중탄산 나트륨 수용액 사이에서 분배하였다. 유기층을 건조시킨 후, 농축시켜서 잔여물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에서 메탄올/디클로로메탄 용매 구배를 이용하여 용출시켜서 정제하였다. 크로마토그래피에서 얻어진 순수한 물질을 아세톤/디클로로메탄에 용해시키고 HCl 에테르 용액으로 산성화하여 생성물의 염산 염을 제조하였다.

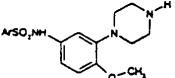
	MS(MH ⁺)
5-피리딘-2-일티오펜-2-솔폰산 (4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E68)	431
N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)-3-트리플루오로메틸벤젠솔폰아미드(E69)	416
3-요오도-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E70)	474
3,5-디메틸이속사졸-4-솔폰산 (4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E71)	367
3,5-디클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E72)	416/418
2,5-디브로모-3,6-디플루오로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E73)	542

나프탈렌-1-솔폰산 (4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E74)	398
2-브로모-5-클로로티오펜-2-솔폰산 (4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E75)	466/468

일반적 방법 2

실시예 76 내지 86는 적절한 N-Boc 유도체로부터 하기의 일반적 방법에 의하여 제조되었다.

적절한 N-Boc 유도체(D4-D14, 10.3mmol)의 메탄올(100ml) 용액 및 1M HCl 에테르 용액(51.6ml)의 교반된 용액을 60°C에서 1.5시간 동안 가열하였다. 이어서 혼합물을 농축하고 잔여물을 아세톤과 함께 교반하여 하기의 표제 화합물을 염산 염으로 얻었다.

	MS(MH^+)
2-클로로-4-플루오로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E76)	400/402
3-브로모-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E77)	426/428
3-클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E78)	382/384
5-클로로나프탈렌-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E79)	432/434
4-브로모-5-클로로티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E80)	466/468
2,5-디클로로티오펜-3-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E81)	422/424
4-브로모-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E82)	426
5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E83)	452
5-클로로-2-메틸벤조[b]티오펜-3-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E84)	452
1-메틸-1H-인돌-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E85)	401
벤조푸란-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E86)	388

실시예 83

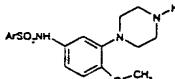
5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드 히드로클로라이드(E83)

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-(4-tert-부톡시카르보닐피페라진-1-일)페닐아미드(D10, 193g)의 테트라하이드로푸란(820ml) 및 진한 염산(180ml)의 교반된 혼탁액을 1.75시간 동안 환류 온도에서 가열한 후 용액을 얻었다. 용액을 농축하고 잔여물을 고온의 에탄올(600ml)에 용해시켰다. 냉각시켜, 침전되는 고체를 여과하고 재결정(에탄올/물 1:1)하여 표제 화합물(E83)을 백색 고체로 얻었다 (m.p. 276-280(dec.), 142g, 83%). δ_{H} (250MHz, D6-dmso) 2.29(3H, s), 2.90(4H, br s), 3.01(4H, br s), 3.55(3H, s), 6.54-6.71(3H, m), 7.42(1H, d, J 8.8Hz), 7.85(1H, s), 7.93(1H, d, J 8.8Hz), 9.03(2H, br s), 10.3(1H, br s). MH^+ 452.

일반적 방법 3

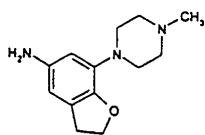
실시예 87 내지 94는 하기의 일반적 방법에 의하여 제조되었다.

적절한 아릴솔포닐 클로라이드(0.47mmol) 및 D16의 아닐닌(0.47mmol)의 디클로로메탄(4ml) 및 피리дин(2.4mmol)의 용액을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M HCl 수용액으로 세척하고 이어서 물로 세척하였다. 총들을 분리하고 유기층에 4.4M KOH 수용액(1.4mmol)을 18시간 동안 격렬히 교반하면서 첨가하였다. 이어서 그 비균질성 혼합물에 동일한 부피의 10% 포스페이트 완충액을 첨가하였다. 총들을 다시 분리하고 유기상을 건조하고 1M HCl 에테르 용액으로 희석하여 하기 화합물의 염산 염을 침전물로 얻었다.

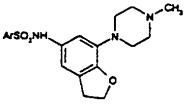
	MS(MH^+)
나프탈렌-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E87)	398
5-클로로나프탈렌-1-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E88)	432/434
4-클로로-2,5-디메틸-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E89)	410/412
3,4-디클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E90)	416/418
3-클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)-4-메틸벤젠솔폰아미드(E91)	396/398
2-트리플루오로메틸-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E92)	416
4-요오도-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E93)	474
4-tert-부틸-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E94)	404

실시예 95-108

하기의 디히드로벤조푸란 유도체를

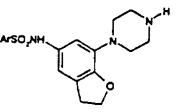


국제공개공보 제95/11243(글락소)에서 이미 기재한 바와같이 제조하고 실시예 1에 기재된 방법으로 적절한 아릴 솔포닐 클로라이드와 결합시켜 하기 화합물을 얻었다.

	MS(MH^+)
나프탈렌-1-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E95)	424
티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E96)	380
5-클로로티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E97)	414/416
5-피리딘-2-일티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E98)	457
2,5-디클로로티오펜-3-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E99)	448/450
4-브로모-5-클로로티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E100)	492/494
3-브로모-5-클로로티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E101)	492/494
4-클로로-2,5-디메틸-N-[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]벤젠솔폰아미드(E102)	436
5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E103)	478
나프탈렌-2-솔폰산[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]아미드(E104)	424
3-브로모-N-[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]벤젠솔폰아미드(E105)	452/454
3,5-디클로로-N-[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]벤젠솔폰아미드(E106)	442/444
4-tert-부틸-N-[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]벤젠솔폰아미드(E107)	430
2,5-디브로모-3,6-디플루오로-N-[7-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일]벤젠솔폰아미드(E108)	568

실시예 109-110

하기 화합물들을 실시예 68 내지 75에 기재된 일반적인 방법에 의하여 상응하는 N-메틸 유사체로부터 제조하였다.

	MS(MH^+)
2,5-디브로모-3,6-디플루오로-N-(7-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)벤젠솔폰아미드(E109)	554
4-클로로-2,5-디메틸-N-(7-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로벤조푸란-5-일)벤젠솔폰아미드(E110)	422

실시예 111

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[3-(4-시클로프로필메틸피페라진-1-일)-4-메톡시페닐]아미드(E111)

3-(4-벤질피페라진-1-일)-4-메톡시페닐아민(D22, 1mmol)의 아세톤(5ml) 용액에 5-클로로-3-메틸벤조티오펜-2-솔포닐 클로라이드(1mmol)을 첨가하였다. 상온에서 14시간 동안 계속하여 교반하였다. 솔폰아미드의 염산 염을 여과하여 수집하고, 디에틸 에테르로 적정하고 감압 증류하여 42% 수율로 얻었다. MH^+ 506/508.

실시예 112

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[3-(4-벤질피페라진-1-일)-4-메톡시페닐]아미드(E112)

E111에 개관된 공정을 사용하여 표제 화합물을 32% 수율로 제조하였다. MH^+ 542/544.

실시예 113

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-히드록시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E113)

아르곤 하에서 보론 트리브로마이드 디메틸 살파이드 복합체(620mg, 2mmol)의 1,2-디클로로에탄(30ml) 혼탁액에 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E17, 0.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 환류 온도에서 가열하고, 냉각하고, 물(20ml)을 첨가하여 반응을 정지시키고 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 디클로로메탄 사이에서 분배하였다. 유기상을 황산 나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 젤 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(E113)을 얻었다. MH^+ 452/454.

실시예 114-116의 제조에 대한 일반적 방법

상온의 아르곤 하에서 포타슘 히드리드(무기 오일에 35% 분산, 50mg, 0.44mol)에 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산 [4-히드록시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E113, 100mg, 0.22mmol) 및 18-크라운-6(58mg, 0.22mmol)의 DMF(0.5ml) 용액을 첨가하였다. 10분 경과후, 알킬화제(0.22mmol)의 DMF(0.3ml) 용액을 첨가하고 12시간 동안 계속해서 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 정지시키고 이어서 진공에서 농축시킨 후 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 디클로로메탄 사이에서 분배하였다. 유기상을 황산 나트륨으로 건조시킨 후 진공에서 농축하였다. 잔여물을 실리카 크로마토그래피로 정제하여 하기의 알킬화된 최종 화합물을 얻었다.

실시예 114

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-벤질옥시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E114)

벤질 브로마이드를 사용하여 22% 수율로 제조하였다. MH^+ 542/544.

실시예 115

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-에톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E115)

요오도 에탄을 사용하는 상기에 개관된 공정에 의하여 28% 수율로 제조하였다. MH^+ 480/482.

실시예 116

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-이소프로록시-3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E116)

2-요오도 에탄을 사용하는 상기에 개관된 공정에 의하여 20% 수율로 제조하였다. MH^+ 494/496.

실시예 117

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-메톡시-3-(1-메틸피롤리딘-3-일옥시)-페닐]아미드(E117)

표제 화합물을 E111에 기재된 바와 같이 D25 및 5-클로로-3-메틸벤조티오펜-2-술포닐 클로라이드로부터 48% 수율로 제조하였다. MH^+ =467/469.

실시예 118

나프탈렌-2-술폰산[2-브로모-5-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E118)

표제 화합물(E118)을 실시예 1의 방법을 사용하여 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드(100mg, 0.44mmol) 및 2-브로모-5-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐아민(D27, 120mg, 0.44mmol)으로부터 제조하였다(85mg, 35%). MH^+ =460/462.

실시예 119

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[4-클로로-3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E119)

표제 화합물(E119)을 실시예 1의 방법을 사용하여 4-클로로-3-(4-메틸피페라진-1-일)-벤젠아민(유럽특허공개공보 제533,267호, 중간체 42, 50mg, 0.22mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술포닐 클로라이드(62mg, 0.22mmol)로부터 제조하였다(49mg, 44%). MH^+ =470/472.

실시예 120

나프탈렌-2-술폰산[4-브로모-3-(4-메틸피페라진-1-일)-페닐]아미드(E120)

표제 화합물(E120)을 실시예 1의 방법을 사용하여 4-브로모-3-(4-메틸피페라진-1-일)-벤젠아민(유럽특허공개공보 제533,267호, 중간체 61, 600mg, 2.23mmol) 및 나프탈렌-2-술포닐 클로라이드(504mg, 2.23mmol)로부터 제조하였다(939mg, 92%). MH^+ =460/462.

실시예 121

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[3-(2-디메틸아미노에톡시)-4-요오도페닐]아미드(E121)

표제 화합물(E121)을 실시예 1의 방법을 사용하여 3-(2-디메틸아미노에톡시)-4-요오도아닐린(국제공개공보 제95/15954호, 기재 항목 50, 109mg, 0.36mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술포닐 클로라이드(100mg, 0.36mmol)로부터 제조하였다(70mg, 36%). MH^+ =551/553.

실시예 122

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-술폰산[1-(2-디메틸아미노에틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일]아미드(E122)

표제 화합물(E122)을 실시예 1의 방법을 사용하여 1-(2-디메틸아미노에틸)-2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일아

민(국제공개공보 제95/32967호, 기재 항목 4, 100mg, 0.49mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐 클로라이드(137mg, 0.49mmol)로부터 제조하였다(40g, 18%). $MH^+ = 450/452$.

실시예 123

1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌(E123)

표제 화합물(E123)을 실시예 1의 방법을 사용하여 6-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌(국제공개공보 제95/06637호 중간체 3, 39mg, 0.18mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐 클로라이드(50mg, 0.18mmol)로부터 제조하였다(75mg, 84%). $MH^+ = 462/464$.

실시예 124

1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌(E124)

표제 화합물(E124)을 실시예 1의 방법을 사용하여 5-메톡시-6-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌(국제공개공보 제95/06637호, 중간체 3, 99mg, 0.4mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐 클로라이드(113mg, 0.4mmol)로부터 제조하였다(194mg, 92%). $MH^+ = 492/494$.

실시예 125

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메톡시-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E125)

표제 화합물(E125)을 실시예 1의 방법을 사용하여 4-메톡시-2-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아민(D33, 58mg, 0.247mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐 클로라이드(70mg, 0.247mmol)로부터 제조하였다(103mg, 81%). $MH^+ = 480/482$.

실시예 126

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[2-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E126)

표제 화합물(E126)을 실시예 1의 방법을 사용하여 2-[6-아미노-3-메톡시-2-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]에탄올(D32, 74mg, 0.28mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐 클로라이드(78mg, 0.28mmol)로부터 제조하였다(18mg, 13%). $MH^+ = 510$.

실시예 127

1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-5-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌 히드로클로라이드(E127)

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[2-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E126, 218mg, 0.25mmol) 및 트리페닐 포스핀(183mg, 0.375mmol)의 무수 THF(5ml)에 아르곤 하아르곤 하릴 아조디카르복실레이트(110mg, 0.375ml)의 무수 THF(5ml) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 용매를 감압 증류시키고, 잔여물을 둑은 염산 및 에틸 아세테이트 사이에서 분배하였다. 산성 층을 40% 수산화나트륨으로 염기화하고 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 유기상을 건조(Na_2SO_4)시키고 감압 증류하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 실리카 걸 크로마토그래피에서 메탄올 및 디클로로메탄으로 용출시켜 정제하여 염산 염을 얻었다(52mg, 23%). $MH^+ = 492/494$.

실시예 128

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E128)

3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐아민(D35, 50mg, 0.23mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐 클로라이드(64mg, 0.23mmol)의 디클로로메탄(2ml) 용액을 상온에서 밤새도록 방치하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 탄산 칼륨 수용액으로 세척하고, 추가의 디클로로메탄으로 재추출하였다. 수집된 유기층을 건조(Na_2SO_4)시키고 감압 증류하여 조 생성물을 얻었고, 이것을 실리카 걸 크로마토그래피에서 메탄올 및 디클로로메탄으로 용출시켜 정제하였다. 이리하여 표제 화합물(E128)을 회백색 고체로 얻었다(36mg, 34%). $MH^+ = 466$.

실시예 129

4-브로모-N-[4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E129)

표제 화합물(E129)을 실시예 1의 방법을 사용하여 4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐아민(D39의 유리 염기, 107mg, 0.49mmol) 및 4-브로모벤젠솔포닐클로라이드(125mg, 0.49mmol)로부터 제조하였다(179mg, 77%). $MH^+ = 437/439$.

실시예 130

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐]아미드(E130)

표제 화합물(E130)을 실시예 1의 방법을 사용하여 4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)페닐아민(D39의 유리 염기, 100mg, 0.46mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐클로라이드(129mg, 0.46mmol)로부터 제조하였다(177mg, 77%). $MH^+ = 463/465$.

실시예 131

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메톡시-3-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]아미드(E131)

표제 화합물(E131)을 실시예 1의 방법을 사용하여 4-메톡시-3-(1-메틸피페리딘-1-일)페닐아민(038, 150mg, 0.68mmol) 및 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐클로라이드(192mg, 0.68mmol)로부터 제조하였다(108mg, 32%). $MH^+ = 465/467$.

실시예 132

나프탈렌-2-솔폰산[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E132)

표제 화합물(E132)을 실시예 1의 방법에 따라 3-(4-메틸피페라진-1-일)벤젠아민 및 나프탈렌-2-솔포닐클로라이드(192mg, 0.68mmol)로부터 제조하였다. $MH^+ = 382$.

고체 상 아릴-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일)벤젠솔폰아미드 히드로클로라이드의 제조(실시예 133-137)

기재 항목 42의 수지를 1-클로로에틸클로로포르메이트(1.1mmol)의 디클로로메탄(2ml) 용액과 함께 상온에서 24시간 동안 교반한 후 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과물을 농축하고 잔여물을 메탄올(3ml)에 재용해시키고 그 용액을 5시간 동안 환류시켰다. 이어서 용액을 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

하기의 화합물은 상기에 기재된 바와 같이 제조되었다:

화합물	MH^+
2,3,4-트리클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E133)	450/452
2,3-디클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E134)	416/418
3-클로로-2-메틸-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E135)	396/398
4-클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드(E136)	382/384
5-브로모티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드(E137)	432/434

실시예 138

2,3-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드(E138) $MS(MH^+) 430/432$ 를 실시예 1의 일반적 방법에 따라 제조하였다.

실시예 139-141

하기의 화합물은 실시예 68 내지 75와 유사한 방법으로 제조되었다.

	$MS(MH^+)$
1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-5-페닐-6-피페라진-1-일-2,3-디히드로-1H-인돌(E139)	524/526
5-클로로-1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-6-피페라진-1-일-2,3-디히드로-1H-인돌(E139)	482/484
1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-7-피페라자닐-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(E141)	462/464

실시예 142

5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드(E142)

표제 화합물(E142)을 실시예 1의 방법에 따라 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐클로라이드 및 4-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)벤젠아민으로부터 제조하였다. $MH^+ = 448/450$.

실시예 143

(S)-5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메톡시-3-(1-메틸피롤리딘-2-일메톡시)페닐]아미드(E143)

DIEA(0.162ml ; $9.3 \times 10^{-4}\text{ mol}$)을 함유한 (S)-1-메틸-2-(2-메톡시-5-아미노페녹시)피롤리딘(D44, 0.22g; $9.3 \times 10^{-4}\text{ mol}$)의 DCM(10ml) 용액에 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐 클로라이드(0.262 ; $9.3 \times 10^{-4}\text{ mol}$)를 분할하여 첨가하였다. 상온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 감압 증류하고 잔여물을 Sep-Pak 실리카 걸 칼럼 크로마토그래피에서 용출액으로 $2\%MeOH/DCM$ 을 사용하여 정제하여 표제 화합물을 무색 투명한 검 상태로 얻었다(0.14g , 31%). 이것을 HCl의 Et_2O 용액(1.0M 용액 0.31ml)으로 적정하여 염산 염으로 변형시켜서 표제 화합물(E143)을 백색 결정형 고체 염으로 얻었다(0.13g). $MH^+ = 481/483$.

〈5-HT6 길항 활성의 애세이 방법〉

시험 화합물을 폴리에틸렌 글리콜 : 디메틸 솔풀시드(1:1)에 1 또는 10mM 로 용해시키고 5mM 트리스 완충액(pH 7.7 @ 25°C)을 사용하여 0.1mM 로 희석시켰다. 5M HCl을 0.02ml 첨가하고 40°C로 가열하고 10분간 음파 파쇄하여 용해를 촉진시켰다. 동일한 완충액에서의 연속적인 약의 희석은 테akan 5052(TECAN 5052) 또는 바이오멕 2000(Biomek 2000) 워크스테이션을 이용하여 수행하였다. 희석된 시험 화합물(0.05ml)의 시료도 성장 완충액에서 제조된 0.05ml 의 방사성 표지-리간드 [^3H]-LSD, 및 세척된 HeLa_5HT6 세포(Dr. D. Sibley), NIH, Bethesda로부터 얻어짐, 참고 문헌 1 참조, 표1 참조)의 막의 제조물의 혼탁액

과 성장 완충액에서 혼합하였다. 각각의 에세이의 상세한 성장 조건은 표2에 기재되어 있다. 성장 완충액은 50mM 트리즈마(Trizma, Sigma, UK)pH7.7@25°C, 4mM MgCl₂이었다.

37°C에서 성장시킨 후, 혼합물을 팩카드 톱카운트 포맷(Packard TopCount format)에서 팩카드 필터메이트(Filtermate)를 사용하여 여과하였다. 필터를 4 x 1ml 분취량의 얼음-냉각 성장 완충액으로 세척하였다. 필터를 건조시킨 후 마이크로신트 20(Microscint 20)(Packard) 0.04ml를 주입하였다. IC₅₀ 수치를 액셀(2)에서 4 매개 변수 로지스틱 곡선 적합도로부터 측정하였다. K_i 수치는 청(Cheng) 및 프루소프(Prusoff)의 방법을 사용하여 계산하였다. pIC₅₀ 및 pK_i는 각각의 1몰당 IC₅₀ 및 K_i의 음의 log₁₀ 값이다.

[표 1]

결합 에세이를 위한 막을 제조하기 위하여 사용된 방법의 상세한 기재

첫번째 재현탁액 세포수/ml	스핀(spin)/재현탁 1,2,3	최종 스핀 전의 성숙	준비된 분취량에서의 단백질 농도	준비된 분취량에서의 세포수/ml
7x10 ⁷	있음	37°C에서 20분	4mg/ml	1.0x10 ⁸

[표 2]

수용체 결합 에세이 조건의 요약

단백질(μg/시료)	방사성 표지-리간드 [³ H]-LSD(nM)	특이성 활성 (Ci/mmol)	비특이성 정의	Kd(nM)
40	2.0	83	메티오테핀	3.1

<참고 문헌>

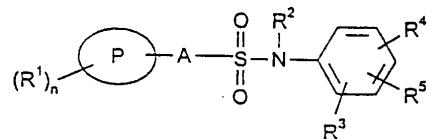
1. 몬스마, 에프. 제이.(MONSMA, F. J.), 쉐ن, 와이.(SHEN, Y.), 와드, 알. 피.(WARD, R. P.), 함블린, 엠. 더블류.(HAMBLIN, M. W.), 시블리, 디. 알.(SIBLEY, D. R.), 1993. Cloning and expression of a novel serotonin receptor with high affinity for tricyclic psychotropic drugs. Mol. Pharmacol., 43, 320-327.
 2. 보웬, 더블류. 피.(BOWEN, W. P.), 제르만, 제이. 씨.(JERMAN, J. C.), 1995, Nonlinear regression using spreadsheets. Trends in Pharmacol. Sci., 16, 413-417.
 3. 청, 와이. 씨.(CHENG, Y. C.), 프루소프, 더블류. 애이치.(PRUSOF, W. H.), 1973. Relationship between inhibition constant (Ki) and the concentration of inhibitor which causes 50% inhibition (IC₅₀) of an enzymatic reaction. Biochem. Pharmacol., 92, 881-894.
- 실시예 11, 15, 17, 61, 65, 70, 72, 77, 78, 79, 83, 84, 87 및 90의 화합물은 모두 인간의 클론된 5-HT₆ 수용체에서 8.00이상의 pKi 수치를 가지는 특히 양호한 선택적 5-HT₆ 수용체 길항제 활성을 보였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기의 화학식 (1)을 가지는 화합물 및 그의 염.

<화학식 1>



상기 식에서,

P는 폐닐, 나프틸, 비시클릭 헤테로 고리 또는 각각 산소, 질소 또는 황 중에서 선택된 헤테로 원자를 1내지 4 개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리이고;

A는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌 또는 C₁₋₆알케닐렌 기이며;

R¹은 할로겐, 하나 이상의 할로겐 원자에 의하여 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, COC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, OCF₃, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, 니트로, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노, 시아노이거나 또는 R¹은 폐닐, 나프틸, 비시클릭 헤테로 고리 또는 각각 산소, 질소 또는 황 중에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 4 개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬 또는 아릴 C_{1-6} 알킬이고;

R^3 은 R^5 기이거나 또는 R^5 와 함께 $(CH_2)_2O$ 기 또는 $(CH_2)_3O$ 기를 형성하거나 또는 R^3 은 R^2 에 결합되어 $(CH_2)_2$ 기 또는 $(CH_2)_3$ 기를 형성하며;

R^4 는 X가 단일 결합, CH_2 , O, NH 또는 $N-C_{1-6}$ 알킬인 $-X(CH_2)p-R^6$ 이고 p가 0 내지 6이며 R^6 이 선택적으로 치환된 질소, 황 또는 산소 중에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3 개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리 이거나, 또는 R^6 은 R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 아릴 C_{1-6} 알킬인 NR^7R^8 이고;

R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, COC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알콕시, 아실, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 아릴이다.

청구항 2

제1항에 있어서, P가 페닐, 티오펜, 벤조티오펜 또는 나프틸인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R¹이 할로겐 또는 하나 이상의 할로겐 원자에 의하여 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^2 가 수소인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 가 선택적으로 치환된 피페라진 고리인 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 하나의 항에 있어서, R^4 가 치환되지 않은 피폐라진 고리인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁵가 C₁₋₆알콕시인 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁵가 술폰아미드 결합에 대하여 파라 위치에 있는 화합물.

첨구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 하나의 항에 있어서, P-A가 5-클로로-3-메틸-벤조[2]티오펜-2-일인 화합물.

청구항 10

제 1항에 따른 하기의 화합물.

4-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-5-(피리딘-2-일)-2-티오펜술폰아미드, 2,5-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3-티오펜술폰아미드, 4-브로모-5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 3-브로모-5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤질술폰아미드, 2-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 3-브로모-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 3-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-4-메틸벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-트란스-스티렌술폰아미드, 3,4-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 3,5-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-[2,1,3]벤조티아디아졸-4-술폰아미드, 5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3-메틸-2-벤조티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-메틸-5-니트로벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-트리플루오로메틸벤젠술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-3-트리플루오로메틸벤zen술폰아미드, 2,5-디메톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 4-플루오로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 4-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 4-요오도-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 4-에틸-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠술폰아미드, 4-tert-부틸-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤zen술폰아미드, 4-이소프로필-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤zen술폰아미드, 4-tert-아밀-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤zen술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-4-트리플루오로메톡시벤zen술폰아미드, 4-n-부톡시-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤zen술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-4-메틸벤zen술폰아미드, 5-클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-2-티오펜술폰아미드, N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]-1-

3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[2-(2-히드록시에틸)-4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드, 1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-5-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2,3-디히드로-1H-인돌 히드로클로라이드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[3-메톡시-4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드, 4-브로모-N-[4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]벤젠솔폰아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메톡시-3-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]아미드, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메톡시-3-(1-메틸피페리딘-4-일)페닐]아미드, 나프탈렌-2-솔폰산[3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드, 2,3,4-트리클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드, 2,3-디클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤zen솔폰아미드, 3-클로로-2-메틸-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드, 4-클로로-N-(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)벤젠솔폰아미드, 5-브로모티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드, 2,3-디클로로-N-[4-메톡시-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]벤젠솔폰아미드, 1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-5-페닐-6-피페라진-1-일-2,3-디히드로-1H-인돌, 5-클로로-1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-6-피페라진-1-일-2,3-디히드로-1H-인돌, 1-(5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔포닐)-7-피페라진-1-일-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메틸-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐]아미드, (S)-5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산[4-메톡시-3-(1-메틸피롤리딘-2-일메톡시)페닐]아미드, 및 제약학적으로 허용 가능한 그의 염.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 5-클로로-3-메틸벤조[b]티오펜-2-솔폰산(4-메톡시-3-피페라진-1-일페닐)아미드 히드로클로라이드인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 치료에 사용되는 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 유익한 활성이 5-HT6 수용체의 길항 작용에 의하여 효과를 나타내는 것인, 치료에 사용되는 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 정신분열증, 알쓰하이머 병 및/또는 우울증의 치료에 사용되는 화합물.

청구항 15

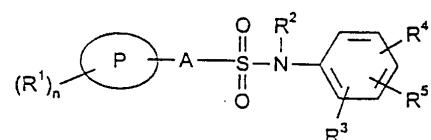
제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항의 화합물 및 제약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 16

하기 화학식 (I)를 가지는 화합물과 하기의 화학식 (III)을 가지는 화합물을 결합시키고, 이어서 선택적으로

- 임의의 보호기를 제거하고,
 - 제약학적으로 허용 가능한 염을 형성하는 단계를 포함하는,
- 하기 화학식 (I)을 가지는 화합물 또는 그의 염의 제조 방법.

〈화학식 I〉



상기 식에서,

P는 페닐, 나프틸, 비시클릭 헤테로 고리 또는 각각 산소, 질소 또는 황 중에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 4 개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리이고;

A는 단일 결합, C₁₋₆알킬렌 또는 C₁₋₆알케닐렌 기이며;

R¹은 할로겐, 하나 이상의 할로겐 원자에 의하여 선택적으로 치환된 C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, COC₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, OCF₃, 히드록시, 히드록시C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알콕시C₁₋₆알콕시, C₁₋₆알카노일, 니트로, 아미노, 알킬아미노 또는 디알킬아미노, 시아노이거나 또는 R¹은 페닐, 나프틸, 비시클릭 헤테로 고리 또는 각각 산소, 질소 또는 황 중에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 4 개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이며;

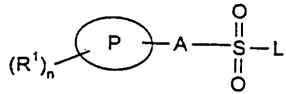
R²는 수소, C₁₋₆알킬 또는 아릴C₁₋₆알킬이고;

R^3 은 R^5 기이거나 또는 R^5 와 함께 $(CH_2)_2O$ 기 또는 $(CH_2)_3O$ 기를 형성하거나 또는 R^3 은 R^2 에 결합되어 $(CH_2)_2$ 기 또는 $(CH_2)_3$ 기를 형성하며;

R^4 는 X 가 단일 결합, CH_2 , 0, NH 또는 $N-C_{1-6}$ 알킬인 $-X(CH_2)p-R^6$ 이고 p 가 0 내지 6이며 R^6 이 선택적으로 치환된 질소, 황 또는 산소 중에서 선택된 헤테로 원자를 1 내지 3 개 함유하는 5- 내지 7-원 헤테로 고리이거나, 또는 R^6 은 R^7 및 R^8 이 독립적으로 수소, C_{1-6} 알킬 또는 아릴 C_{1-6} 알킬인 NR^7R^8 이고;

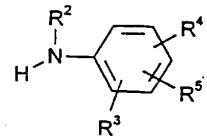
R^5 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, COC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알콕시 C_{1-6} 알콕시, 아실, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노 또는 아릴이다.

〈화학식 II〉



상기 식에서, R^1 , n , P 및 A는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같거나 또는 그들의 보호된 유도체이고 L은 이탈기이다.

〈화학식 III〉



상기 식에서, R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 는 화학식 (I)에서 정의된 바와 같거나 또는 그들의 보호된 유도체이다.