

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2012년 8월 2일 (02.08.2012)



(10) 국제공개번호
WO 2012/102459 A1

- (51) 국제특허분류:
C07D 275/04 (2006.01) A61K 31/425 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2011/007858
- (22) 국제출원일: 2011년 10월 20일 (20.10.2011)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0006999 2011년 1월 24일 (24.01.2011) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **이화여자대학교 산학협력단 (Ewha University - Industry Collaboration Foundation)** [KR/KR]; 서울 서대문구 대현동 11-1, 120-750 Seoul (KR).
- (72) 발명자: **김**
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **박혜영 (Park Choo, Hea-Young)** [KR/KR]; 서울 강남구 압구정동 현대아파트 86 동 603 호, 135-110 Seoul (KR). **박명호 (Park, Myung Ho)** [KR/KR]; 서울 성북구 돈암동 한신아파트 111 동 1108 호, 136-751 Seoul (KR). **유은아 (Yu, Euna)** [KR/KR]; 서울 용산구 문배동 40-19 삼라마이더스빌 아파트 808 호, 140-100 Seoul (KR).
- (74) 대리인: **안소영 (Ahn, So-Young)**; 서울 서초구 서초동 1676-1 신승빌딩 10 층 안소영국제특허법률사무소, 137-881 Seoul (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

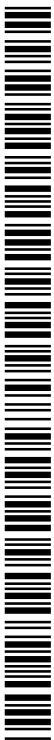
- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

(54) Title: NOVEL BENZOTHAZOLE AND BENZISOTHAZOLE DERIVATIVES HAVING 5-HT₆ RECEPTOR INHIBITORY ACTIVITY, PREPARATION METHOD THEREOF, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 발명의 명칭 : 5-HT₆ 수용체 억제 작용을 갖는 신규한 벤조티아졸 및 벤즈이소티아졸유도체, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물

(57) Abstract: The present invention provides a compound of chemical formula I as novel benzothiazole and benzisothiazole derivatives having a 5-HT₆ receptor inhibitory activity or pharmaceutically acceptable salts, a preparation method thereof, and a pharmaceutical composition containing the same.

(57) 요약서: 본 발명은 5-HT₆ 수용체 억제 작용을 갖는 신규한 벤조티아졸 유도체 또는 벤즈이소티아졸 유도체인 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.



WO 2012/102459 A1

명세서

발명의 명칭: 5-HT₆ 수용체 억제 작용을 갖는 신규한 벤조티아졸 및 벤즈이소티아졸유도체, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 5-HT₆ receptor 억제작용을 가지는 신규한 벤조티아졸 및 벤즈이소티아졸유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT)은 위장관의 enterochromaffin cell, 혈소판, 중추신경계의 특정부위에 고농도로 존재하며, 심혈관계, 위장관계 등 많은 종류의 평활근의 효과인자, 혈소판 기능의 조절인자, 및 중추신경계에서의 신경전달물질로서 잘 알려져 있다.
- [4] 중추신경계(Central nervous system, CNS)에서 serotonin은 presynaptic neuron (serotonergic neurons, pineal gland, catecholaminergic neurons)에서 합성되고 저장된다. CNS에서의 serotonin의 기능은 매우 광범위하고 forebrain, brainstem 및 cerebellum에 있어서 serotonergic neuron의 역할과 관련되어 있다. 이 CNS의 rostral nuclei로부터의 projection은 체온, 식욕, 수면, 구토, 성 행위를 조절하는 데 도움을 주며 caudal nuclei로부터의 projection은 통증과 운동 기능에 참여한다.
- [5] 그 동안의 연구결과에 따르면, 5-HT는 감정, 식욕, 인지, 구토, 내분비계 기능, 소화기계 기능, 운동기능, 향신경성, 지각, 감각 기능, 성, 수면 및 혈관계 기능 등 거의 모든 생리학적, 행동학적 영향을 갖는 것으로 보여진다. 특히 정신과 질환의 치료 (우울증, 조울증, 정신분열증, 자폐증, 강박신경증, 불안장애)를 위해 최근 사용되고 있는 대부분의 약물들이 serotonergic mechanism을 거쳐 작용하는 것으로 알려져 있으며, 편두통, 고혈압, 섭식장애, 과민성 대장증후군 (IBS; irritable bowel syndrome)등의 질병이 5-HT와 관련되어 있다. 5-HT가 이러한 다양한 기능에 참여할 수 있는 것은 5-HT 세포체 (cell body)가 뇌간 솔기핵 (brainstem raphe nuclei)에 밀집되어 있으면서 중추신경계 신경축 (neuraxis)의 모든 영역에 영향을 미치는 거대한 신경돌기를 갖는 serotonergic system의 해부학적 구조와 세포막에 존재하는 다양한 5-HT receptor subtype들의 분자적 다양성, 특징적인 세포학적 분포 때문이다[Mohammad-Zadeh, L. F.; Moses, L.; Gwaltney-Brant, S. Serotonin: a review. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* (2008) 31, 187-199, Glennon, R. A.; Dukat, M.; Westkaemper, R. B. *Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress.*].
- [6] 5-HT receptor는 구조적, 기능적, 약리적 기준에 따라 7개의 주요 group, 14개의

subtype으로 나뉘어진다. Ligand-gated ion channel인 5-HT₃ receptor를 제외하고는 모두 G-protein coupled receptor (GPCR)에 속한다.

- [7] 이 중에서 5-HT₆ receptor는 mammalian 5-HT receptor family에 속하는 adenylate cyclase에 positively coupled된 G-protein coupled receptor으로, 약 440개의 아미노산으로 구성된 7-transmembrane-spanning protein이며, 사람과 rat의 receptor는 89%의 sequence homology를 갖는다. 주로 nucleus accumbens, striatum, hippocampus, olfactory tubercle과 같은 중추신경계 (CNS)에 존재하고, 그 특징적인 위치분포와 5-HT₆ receptor antagonist의 정신분열 및 우울증 치료제에 대한 높은 친화성은 5-HT₆ receptor가 Alzheimer's disease (cognitive function), schizophrenia, anxiety, obesity와 같은 CNS-mediated disease에 대한 promising, novel target으로서의 가능성을 제시한다[Holenz, J.; Pauwels, P. J.; Diaz, J. L.; Merce, R.; Codony, X.; Buschmann, H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT₆ receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Discovery Today* (2006) 11 (7/8), 283-299].
- [8] 정신분열증 치료제와 항우울제들은 그들의 주된 약리학적 target이외에도 5-HT₆ receptor에 대하여 유의적인 친화력을 갖는다. Human 5-HT₆ receptor에 K_i value < 50 nM로 결합하는 약물로는 5-methoxytryptamine, bromocriptine, octoclothepein, neuroleptics clozapine, olanzapine, loxapine, chlorpromazine, fluphenazine 등이 있다. 첫번째 5-HT₆ receptor ligand는 Roche와 GSK의 compound library에서 high-throughput screening을 통해 1990년대 후반 발견되었으며, 이 후 antagonist tool Ro 04-6790과 Ro 63-0563은 불충분한 BBB통과로 중단되었지만, phenyl-piperazine SB-271046은 처음으로 임상개발 phase I human trial에 들어갔다.
- [9] 동시에 5-HT₆ receptor ligand 합성 선구자 중의 한 사람인 Glennon은 endogenous 5-HT ligand로부터 첫 indole-based 구조를 합성하였고, 계속해서 높은 친화력을 가지면서 선택성과 기능성을 개선하기 위해 다양한 chemical group을 도입한 물질을 만들었다. 그의 연구결과는 EMDT, MS-245 (Glennon, Merck Sharp & Dohme), ALX-1161, ALX-1175 (Allelix/NPS Pharmaceutical) 등과 같은 많은 indole-derived, selective 5-HT₆ receptor binding 구조를 합성하기에 이르렀다. 또한 5-HT₆ receptor에 충분히 결합하기 위해 indole-type 구조에서 sulfonamide motif가 중요하다는 사실이 밝혀졌다.
- [10] 처음으로 5-HT-like structure의 SAR에 대한 연구결과가 1993년 발표된 이후, 최근 receptor-based modeling과 ligand-based modeling 등에 의해 5-HT₆ receptor pharmacophore에 대한 많은 이해가 이루어졌다. 연구결과에 의하면, 5-HT₆ receptor pharmacophore는 4개의 주요 key 부분이 요구되며, 이들은 proton donor로써 역할을 하는 positive ionizable atom (PI), hydrogen bond acceptor group (HBA), hydrophobic site (HYD), aromatic ring hydrophobic site (AR)로 이루어진다[Lopez-Rodriguez, M. L.; Benhamu, B.; Fuente, T.; Sanz, A.; Pardo, L.; Campillo, M. A three-dimensional pharmacophore model for 5-hydroxytryptamine6

- (5-HT₆) receptor antagonists. *J. Med. Chem* (2005) 48, 4216-4219].
- [11] PI feature는 biogenic amine GPCRs과 작용하는 대부분의 ligand의 공통된 pharmacophoric element로, 주로 piperazine이나 (dimethylamino)ethyl moiety이다. Protonated piperazine moiety는 transmembrane (TM) 3의 Asp^{3.32}와 결합한다. AR features 대부분의 경우 4-methoxyphenyl, quinoline, 다양하게 치환된 indole ring에 의해 나타나며, 이 aromatic ring들은 주로 TM 6의 Phe^{6.52}, 부분적으로 TM 5의 Phe^{5.47}와 상호작용한다.
- [12] 추가적인 hydrogen bond donor/acceptor 기능을 갖는 aromatic ring을 포함하는 화합물의 경우 Cys^{3.36}와 hydrogen bond를 형성할 수 있다. HBA feature는 sulfonyl group에 의해 형성되며, sulfonyl group의 oxygen atom은 TM 5에서 Ser^{5.43}, TM 6에서 Asn^{6.55}와 hydrogen bond interaction을 형성함에 있어서 hydrogen bond acceptor로써 작용한다. 반면, sulfonamide group의 NH는 TM 5의 Ser^{5.43}과 추가적인 interaction을 이룬다. 마지막으로 HYD feature는 benzothiophene, benzene, naphthalene system에서 보여지며, 이들 moiety는 GPCR의 hydrophobic 잔기 (Val^{3.33}과 Ala^{5.42}) 및 aromatic 잔기 (Phe^{5.38})와의 사이에서 interaction이 일어난다. AR의 aromatic ring과 HYD feature가 이루는 각이 대략 90°가 되는 것이 중요하다[Holenz, J. *et al.* Medicinal Chemistry Driven Approaches toward Novel and Selective Serotonin 5-HT₆ Receptor Ligands. *J. Med. Chem* (2005) 48, 1781-1795].
- [13] 세계의 중추신경계 질환 치료 시장은 최근 급속하게 확대되고 있으며 2007년 세계 제약시장의 6대 치료영역 가운데서 중추신경계 치료제 시장이 전체의 17%를 차지하며 최대 규모로 부상하였다. 특히 최근 우울증 및 정신분열증 환자가 늘어감에 따라 이 분야의 시장은 앞으로도 더욱 확대될 것으로 예상된다. 이런 가운데 5-HT₆ receptor가 중추신경계 관련 질환의 새로운 target으로 관심을 받고 있으며 아직 임상시험을 마친 화합물이 없는 상황이기 때문에 활성이 좋은 5-HT₆ receptor antagonist의 합성이 제품 개발로 이어진다면 고수익을 창출할 수 있으리라 기대된다.
- [14] 이에 5-HT₆ pharmacophore modeling frame을 토대로 더 우수한 약효를 갖는 정신분열증, Alzheimer's disease 및 비만 치료제 개발을 위하여 benzothiazole/benzisothiazole 모핵에 sulfonamide 구조로 치환된 유도체를 디자인하였다.

[15]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [16] 본 발명의 목적은 5-HT₆ receptor 저해제로 유용한 저분자 화합물질인 신규한 benzothiazole 및 benzisothiazole 유도체를 제공하는데 있다.
- [17] 또한, 본 발명의 목적은 신규한 benzothiazole 및 benzisothiazole 유도체를 제조하는 방법을 제공하는데 있다.
- [18] 또한, 본 발명의 목적은 신규한 benzothiazole 및 benzisothiazole 유도체를

포함하는 화합물을 통해 5-HT₆ receptor 매개 질환의 완화, 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공하는데 있다.

- [19] 또한, 본 발명의 목적은 신규한 benzothiazole 및 benzisothiazole 유도체를 포함하는 화합물의 유효량을 5-HT₆ receptor 매개 질환의 완화, 예방 및 치료를 요하는 인간을 포함하는 포유류에게 투여하여, 5-HT₆ receptor 매개 질환의 완화, 예방 및 치료하는 방법을 제공하는데 있다.

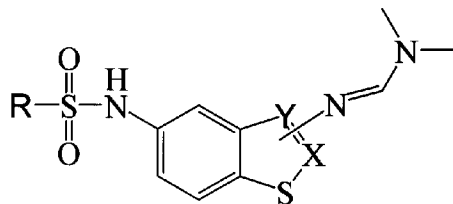
[20]

과제 해결 수단

- [21] 본 발명은 하기 <화학식 I> 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[22] <화학식 I>

[23]



- [24] 상기 식에서,

[25] R은 C1-6의 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 니트로 및 페닐기로 구성된 그룹에서 선택된 1종 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 나프탈렌기 또는 퀴놀린기이고,

[26] X 및 Y는 각각 탄소 또는 질소로 서로 다른 원소를 나타내며, i) X가 탄소이고 Y가 질소인 경우 <화학식 I>의 치환기 N,N-디메틸-N'-포름이미다미드는 X에 결합되며, ii) Y가 탄소이고 X가 질소인 경우 <화학식 I>의 치환기 N,N-디메틸-N'-포름이미다미드는 Y에 결합된다.

[27] 상기 <화학식 I>의 화합물은, R이 페닐기, p-메틸페닐기, p-클로로(chloro)로 페닐기, 1-나프탈렌기, 2-나프탈렌기인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 것이 바람직하며, R이 p-메틸페닐기 또는 2-나프탈렌기인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 것이 보다 더 바람직하다.

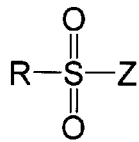
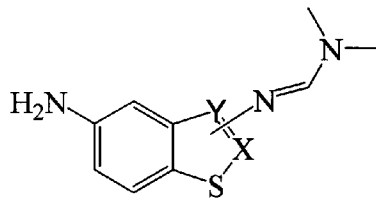
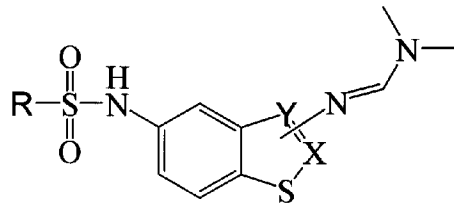
[28] 본 발명에서, C1-6알킬은 직쇄형, 가지형 또는 고리형일 수 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 있다.

[29] 본 발명에서, 페닐기, 나프탈렌기 또는 퀴놀린기에 치환기가 치환될 경우, 치환기는 다양한 위치를 가질 수 있다. 예를 들어, 페닐기에 치환기가 치환될 경우, 파라(para)-, 메타(meta)-, 오르소(ortho)-위치에 치환될 수 있으며, 파라 위치가 바람직하다.

[30] 상기 <화학식 I> 화합물은 또한,

[31] N,N-디메틸-N'-(5-(페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,

- [32] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-메틸페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [33] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-이소프로필페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [34] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [35] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-클로로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [36] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-니트로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [37] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(2,6-디플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [38] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [39] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [40] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
- [41] *N'*-(5-(비페닐-4-일설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)-*N,N*-디메틸포름이미다미드,
- [42] *N,N*-디메틸-*N'*-(6-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드 및
- [43] *N,N*-디메틸-*N'*-(6-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드 중에서 선택된 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하며,
- [44] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-메틸페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드 및 *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드 중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 보다 더 바람직하다.
- [45] 본 발명에서 약학적으로 허용되는 염은 통상적으로 약제조업자가 의약품을 제조하는데 사용하는 무기산 및 유기산 염을 의미하며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 말레인산, 벤조산, 글루콘산, 글리콜산, 숙신산, 4-모폴린에탄술폰산, 캄포술폰산, 4-니트로벤젠술폰산, 히드록시-*O*-술폰산, 4-톨루엔술폰산, 칼록투론산, 엠보산, 글루탐산, 아스파르트산 등을 사용할 수 있다.
- [46] 또한, 본 발명은 하기 <화학식 II> 및 <화학식 III>을 유기용매 중에 강염기 존재하에서 반응시켜 <화학식 I> 화합물을 제조하는 방법을 제공한다(이하,



[60] 본 발명의 제조방법 1에서, <화학식 III> 화합물은 시중에서 판매되거나,

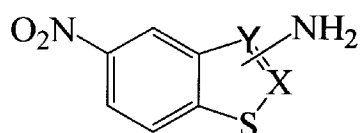
공지된 방법으로 제조된 것일 수 있다.

[61] 본 발명의 제조방법 1에서, <화학식 II> 화합물은, 본 발명에서 제공하는 <화학식 II> 화합물 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

[62] 따라서, 본 발명은 a) 유기용매 중에 하기 <화학식 IV> 화합물과 디메틸카바밀클로라이드(dimethylcarbamyldchloride)를 N-메틸모르포린(N-methylmorpholine)하에서 반응시켜 하기 <화학식 V> 화합물을 제조하는 단계 및 b) a)단계에서 제조한 <화학식 V> 화합물을 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응으로 <화학식 II> 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다(이하, 제조방법 2라 한다.).

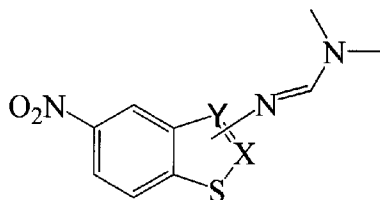
[63] <화학식 IV>

[64]



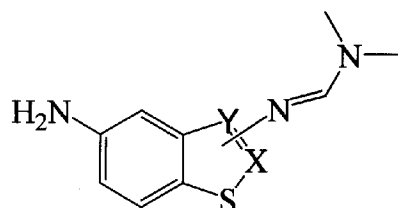
[65] <화학식 V>

[66]



[67] <화학식 II>

[68]



[69] 상기 식에서,

[70] X 및 Y는 <화학식 I> 화합물에서 정의한 바와 같다.

[71] 본 발명의 제조방법 2에서, 출발물질인 <화학식 IV> 화합물은 시중에서 판매된 것을 사용하거나, 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[72] 본 발명의 제조방법 2의 a) 단계에서, 유기용매는 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO) 및 디메틸아세트아미드중에서 선택된 1종 이상이 바람직하다.

[73] 본 발명의 제조방법 2의 a) 단계에서, 반응온도는 반응용매에 따라 달라질 수 있으며, 용매가 DMF인 경우 약 60 내지 120°C가 바람직하며, 약 100°C가 보다 더 바람직하다.

- [74] 본 발명의 제조방법 2에서, <화학식 IV> 화합물과 디메틸카바밀클로라이드의 몰비는 다양하게 변할 수 있으나, 1: 0.9 내지 1.5 몰비가 바람직하며, 1: 1 몰비가 시약의 절약 및 부가 반응 감소를 위해 보다 더 바람직하다.
- [75] 본 발명의 제조방법 2에서, <화학식 IV> 화합물과 N-메틸모르포린의 몰비는 다양하게 변할 수 있으나, 1: 2 내지 3 몰비가 바람직하며, 1: 2.5 몰비가 시약의 절약 및 부가 반응 감소를 위해 보다 더 바람직하다.
- [76] 본 발명의 제조방법 2의 b) 단계에서, 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응은 유기화학분야의 통상의 기술자에게 알려진 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응을 의미한다. 예를 들어, 수소기체 및 팔라듐 촉매하에서 수행되는 반응이 있다. 이때 사용가능한 팔라듐 촉매는 5% Pd-C, 10% Pd-C. 등을 이용할 수 있으며, 사용되는 촉매의 사용 중량은 출발물질의 사용 중량의 약 두 배가 바람직하다.
- [77] 본 발명의 제조방법 2의 b) 단계에서, 반응용매는 메탄올, 에탄올 및 아세토니트릴 중에서 선택된 1종 이상이 바람직하다.
- [78] 본 발명의 제조방법 2의 b) 단계에서, 반응온도는 반응시간에 따라 달라질 수 있으나, 실온이 바람직하다.
- [79] 또한, 본 발명은 본 발명의 제조방법 1 및 제조방법 2를 포함하는 <화학식 I> 화합물 제조방법을 제공한다.
- [80] 또한, 본 발명은 본 발명의 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [81] 본 발명에서, 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상은 알츠하이머병(인지기능), 정신분열증, 불안장애 또는 비만을 의미한다.
- [82] 또한, 본 발명은 본 발명의 <화학식 I> 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료를 요하는 인간을 포함하는 포유류에게 투여함으로써 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상을 예방, 완화 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [83] 또한, 본 발명은 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료를 위한 약제학적 제제를 제조를 위한 본 발명의 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [84] 본 발명의 조성물은 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 추가하여 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.
- [85] 본 발명의 조성물은, 투여를 위해서 상기한 성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의

첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당 분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화 할 수 있다.

[86] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용) 할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 화학식 1의 유도체 화합물의 일일 투여량은 약 0.001 내지 1,000mg/kg 이고, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여하는 것이 더욱 바람직하다.

[87] 본 발명의 조성물은 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

[88]

발명의 효과

[89] 본 발명의 화합물은 5-HT₆ 수용체 억제작용을 가지므로, 5-HT₆에 매개된 질병 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[90]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[91] 이하 하기 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예 및 실험예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예 및 실험예로 한정되는 것은 아니다.

[92] 또한, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Aldrich 사, Alfa Aesar 사, Acros 사 또는 Merck사로부터 구입한 것이며, ¹H-NMR 데이터는 Unity 400 (Varian 사) 기계로 측정된 값이며, Mass 데이터는 JMS-AX 505wA, JMS-HX/HX 110A와 JMS 700 (JEOL 사) 기계로 측정된 값이다.

[93]

A. 합성

[95] **제조예 1**: *N,N*-디메틸-*N'*-(5-니트로벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-nitrobenzo[d]isothiazol-3-yl)formimidamide)(1)의 합성

[96] DMF(디메틸포름아미드) 10 mL 중에 3-아미노-5-니트로벤조이소티아졸(3-Amino-5-nitrobenzisothiazole) 0.4 g (2.04 mmol, 1 eq)을 용해한 후 *N*-메틸모르포린(*N*-methylmorpholine) 0.56 mL (d= 0.92, 5.10 mmol, 2.5 eq)를 가하여 교반하였다. 여기에 DMF 30 mL 중의 디메틸카르바밀 클로라이드(dimethylcarbamy chloride) 0.19 mL (d= 1.172, 2.04

mmol, 1 eq)를 가하여 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 에틸아세테이트(ethyl acetate) 30 mL로 추출하였다. 이를 1N HCl로 한 번, 포화된 중탄산나트륨(sat. NaHCO₃)로 씻어주고 마지막으로 sat. NaCl로 씻어주었다. 이를 MgSO₄를 사용하여 수분을 제거하고 감압여과, 증발한 후 에틸아세테이트를 용리액으로 컬럼크로마토그래피하여 분리하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[97] Red solid (81%), mp 147-148°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 7.734 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.336 (s, 1H), 8.068 (dd, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.514 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.350 (s, 3H), 3.302 (s, 3H).

[98]

[99] **제조예 2** : *N'*-(5-아미노벤조[d]이소티아졸-3-일)-*N,N*-디메틸포름이미다미드(*N'*-(5-aminobenzo[d]isothiazol-3-yl)-*N,N*-dimethylformimidamide (2))의 합성

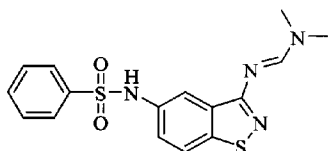
[100] 제조예 1에서 제조한 *N,N*-디메틸-*N'*-(5-니트로벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드 (*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-nitrobenzo[d]isothiazol-3-yl)formimidamide) 0.1 g (0.38 mmol)과 5% Pd-C 약 0.2 g을 메탄올 10 mL 중에 실온에서 교반하여 용해한 후 H₂ gas 하에서 16시간 동안 교반하여 환원하였다. 이를 셀라이트(celite)를 이용하여 감압여과한 후 증발하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[101] Brown solid (35%), mp 100-102°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 7.973 (s, 1H), 7.231 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.968 (dd, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.738 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.543 (s, 2H), 3.179 (s, 3H), 3.117 (s, 3H).

[102]

[103] **실시예 1** : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(phenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl)formimidamide (3))의 합성

[104]



[105] 상기 제조예2에서 제조한 화합물 0.1 g (0.42 mmol, 1 eq)을 DMF 7 mL에 용해한 후 수소화나트륨(sodium hydride) 20 mg (0.84 mmol, 2 eq)을 가하여 100°C에서 가열, 교반하였다. 여기에 DMF 5 mL 중의 벤젠설폰닐클로라이드(benzenesulfonyl chloride) (0.84 mmol, 2 eq)를 천천히 적가한 후 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 물층의 pH를 sat. NaHCO₃를 이용하여 약염기로 맞춘 후 에틸아세테이트 30 mL로 2회 추출하였다. 이 유기층을 sat. NaCl 30 mL로 씻어준 후 MgSO₄를 사용하여 수분을 제거하고 감압여과한 후 증발하였다. 마지막으로 에틸아세테이트를 용리액으로 컬럼크로마토그래피하여 표제의 화합물을

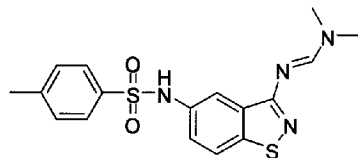
수득하였다.

- [106] Yellow oil (19%): ^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz) δ 8.056 (s, 1H), 7.803 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.611-7.568 (m, 1H), 7.538-7.481 (m, 3H), 7.314 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.217 (dd, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.230 (s, 3H), 3.158 (s, 3H). HR-EI Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 361.0971, Found: 361.0975.

[107]

- [108] **실시예 2**: *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-메틸페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-methylphenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (4))의 합성

[109]

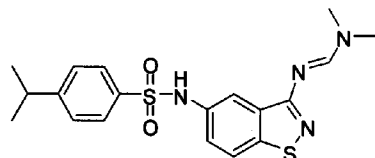


- [110] 상기 실시예 1에서 벤젠설폰닐클로라이드 대신에 상기 4-메틸페닐설폰닐클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

- [111] Yellow solid (17%), mp 180-182°C: ^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz) δ 8.058 (s, 1H), 7.677 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.520-7.482 (m, 2H), 7.310 (dd, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.231 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.229 (s, 3H), 3.161 (s, 3H), 2.347 (s, 3H). HR-EI Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 375.0949, Found: 375.0947.

- [112] **실시예 3**: *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-이소프로필페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-isopropylphenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (5))의 합성

[113]

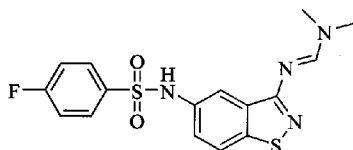


- [114] 상기 실시예 1에서 벤젠설폰닐클로라이드 대신에 상기 4-이소프로필페닐설폰닐클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

- [115] Yellow solid (41%), mp 159-161°C: ^1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz) δ 8.055 (s, 1H), 7.719 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.490 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.384 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.320 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.235 (dd, $J=9.6$ Hz, 1H), 3.225 (s, 3H), 3.155 (s, 3H), 2.983-2.914 (m, 1H), 1.201 (d, $J=6.8$ Hz, 6H). HR-EI Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ ($\text{M}^+ + \text{H}$): 403.1262, Found: 403.1265.

[116] 실시예 4 : *N,N*-디메틸-*N'*

- (5-(4-플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-fluorophenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (6))의 합성



[117] 상기 실시예 1에서 벤젠설폰닐클로라이드 대신에 상기

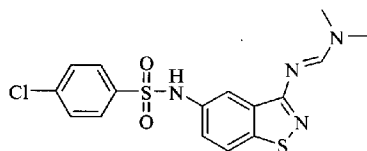
4-플루오로페닐설폰닐클로라이드(4-fluorophenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[118] Brown solid (23%), mp 172-174°C: ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.785 (s, 1H), 7.772-7.737 (m, 2H), 7.415 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.088 (tt, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.002 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.473 (s, 1H), 3.167 (s, 6H).). HR-EI Calcd for C₁₆H₁₆FN₄O₂S₂ (M⁺+H): 379.0699, Found: 379.0696.

[119] 실시예 5 : *N,N*-디메틸-*N'*

- (5-(4-클로로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-chlorophenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (7))의 합성

[120]



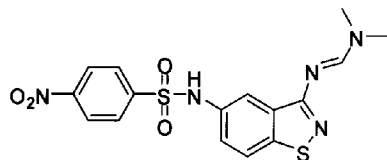
[121] 상기 실시예 1에서 벤젠설폰닐클로라이드 대신에 상기

4-클로로페닐설폰닐클로라이드(4-chlorophenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[122] Yellow solid (35%), mp 200-201°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 8.071 (s, 1H), 7.781 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.565 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.474 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.330 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.203 (dd, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.237 (s, 3H), 3.163 (s, 3H). HR-EI Calcd for C₁₆H₁₆ClN₄O₂S₂ (M⁺+H): 395.0403, Found: 395.0400.

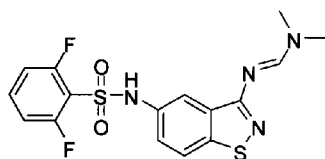
[123] 실시예 6 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-니트로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-nitrophenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (8))의 합성

[124]



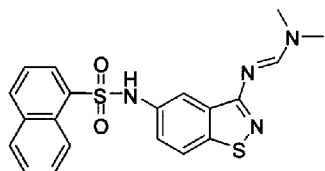
- [125] 상기 실시예 1에서 벤젠설폰닐클로라이드 대신에 상기 4-니트로페닐설폰닐클로라이드(4-nitrophenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- [126] Brown solid (11%), mp 213-215°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 8.377 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 8.081 (s, 1H), 8.045 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 7.499 (s, 1H), 7.334 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 7.199 (dd, *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.234 (s, 3H), 3.153 (s, 3H). HR-EI Calcd for C₁₆H₁₆N₅O₄S₂ (M⁺+H): 406.0644, Found: 406.0647.
- [127] **실시예 7**: *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(2,6-디플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(2,6-difluorophenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (9))의 합성

[128]



- [129] 상기 실시예 1에서 벤젠설폰닐클로라이드 대신에 상기 2,6-디플루오로페닐설폰닐클로라이드(2,6-difluoro phenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- [130] Yellow solid (12%), mp 217-218°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 8.069 (s, 1H), 7.708-7.635 (m, 1H), 7.610 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.357 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.302 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.163 (t, *J*= 10.0 Hz, 2H), 3.236 (s, 3H), 3.174 (s, 3H). HR-EI Calcd for C₁₆H₁₅F₂N₄O₂S₂ (M⁺+H): 397.0605, Found: 397.0602.
- [131] **실시예 8**: *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(naphthalene-1-sulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (10))의 합성

[132]

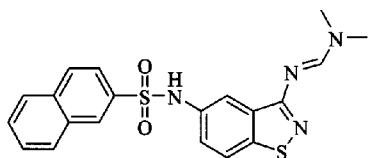


- [133] 상기 실시예 1에서 벤젠설폰닐클로라이드 대신에 상기 1-나프탈렌설폰닐클로라이드(1-naphthalenesulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- [134] Brown solid (11%), mp 165-167°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 8.866 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 8.228 (dd, *J*= 7.2 Hz, 1H), 8.157 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.047 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.993 (s, 1H), 7.706 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.649 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.552 (t, *J*= 8.0

Hz, 1H), 7.359 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.202 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.080 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 3.207 (s, 3H), 3.125 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{20}H_{19}N_4O_2S_2$ ($M^+ + H$): 411.0949, Found: 411.0951.

- [135] **실시예 9** : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-2-설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(naphthalene-2-sulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (11))의 합성

[136]

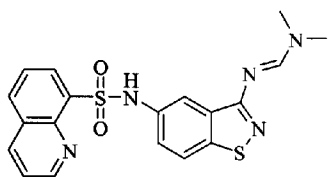


- [137] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 2-나프탈렌설포닐클로라이드(2-naphthalenesulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

- [138] Yellow oil (25%); 1H NMR (Acetone- d_6 , 400 MHz) δ 8.405 (s, 1H), 8.042 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.001 (s, 1H), 7.980 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.826 (dd, J = 8.8 Hz, 1H), 7.687-7.601 (m, 2H), 7.474 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.288 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.241 (dd, J = 9.2 Hz, 1H), 3.199 (s, 3H), 3.108 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{20}H_{19}N_4O_2S_2$ ($M^+ + H$): 411.1127, Found: 411.1130.

- [139] **실시예 10** : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(퀴놀린-8-설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(quinoline-8-sulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (12))의 합성

[140]

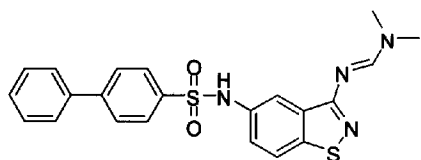


- [141] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 8-퀴놀린설포닐클로라이드(8-quinolinesulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

- [142] Yellow solid (68%), mp 270-272°C: 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 9.172 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.532 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.306 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.257 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.742 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.679 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.118 (s, 3H), 3.041 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{19}H_{18}N_5O_2S_2$ ($M^+ + H$): 412.1080, Found: 411.1006.

- [143] **실시예 11** : *N'*-(5-(비페닐-4-일설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)-*N,N*-디메틸포름이미다미드(*N'*-(5-(biphenyl-4-ylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl)-*N,N*-dimethyl formimidamide (13))의 합성

[144]

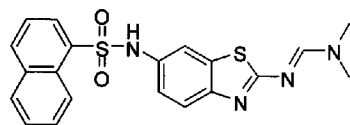


- [145] 상기 실시예 1에서 벤젠설폰닐클로라이드 대신에 상기 1-비페닐설폰닐클로라이드(1-biphenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- [146] Brown solid (15%), mp 104-106°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 8.045 (s, 1H), 7.872 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.801 (d, *J*= 10.4 7.716-7.661 (m, 2H), 7.514-7.451 (m, 3H), 7.409 (tt, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.338 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 7.268 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 3.205 (s, 3H), 3.125 (s, 3H). HR-EI Calcd for C₂₂H₂₁N₄O₂S₂ (M⁺+H): 437.1106, Found: 437.1102.
- [147] **제조예 3** : *N,N*-디메틸-*N'*-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)formimidamide (14)의 합성
- [148] DMF 10 mL 중에 2-아미노-5-니트로벤조티아졸(2-amino-5-nitrobenzothiazole) 0.4 g (2.04 mmol, 1 eq)을 용해한 후 *N*-메틸모르포린(*N*-methylmorpholine) 0.56 mL (*d*= 0.92, 5.10 mmol, 2.5 eq)를 가하여 교반하였다. 여기에 DMF 30 mL 중의 디메틸카르바미클로라이드(dimethylcarbonyl chloride) 0.19 mL (*d*= 1.172, 2.04 mmol, 1 eq)를 가하여 100 °C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 에틸아세테이트 30 mL로 추출하였다. 이를 1N HCl로 한 번, sat. NaHCO₃로 씻어주고 마지막으로 sat. NaCl로 씻어주었다. 이를 MgSO₄를 사용하여 수분을 제거하고 감압여과시킨 후 용매를 증발시키고 에틸아세테이트를 용리액으로 컬럼크로마토그래피하여 표제의 화합물을 수득하였다.
- [149] Yellow solid (63%), mp 176-178°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 7.728 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.648 (s, 1H), 8.208 (dd, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.680 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 3.334 (s, 3H), 3.173 (s, 1H).
- [150] **제조예 4** : *N'*-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)-*N,N*-디메틸포름이미다미드(*N'*-(6-aminobenzo[d]thiazol-2-yl)-*N,N*-dimethylformimidamide (15))의 합성
- [151] 제조예 3에서 제조한 *N,N*-디메틸-*N'*-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)formimidamide) 0.1 g (0.38 mmol)과 5% Pd-C 약 0.2 g을 메탄올 10 mL 중에 실온에서 교반하여 용해한 후 H₂ gas 하에서 16시간 동안 교반하여 환원하였다. 이를 셀라이트 celite를 이용하여 감압여과한 후 용매를 증발시켜 표제의 화합물을 수득하였다.
- [152] Brown solid (31%), mp 103-104°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 8.362 (s, 1H), 7.309 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 6.990 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 6.702 (dd, *J*= 8.4 Hz, 1H),

3.195 (s, 3H), 3.045 (s, 3H).

- [153] **실시예 12** : *N,N*-디메틸-*N'*-(6-(나프탈렌-1-설포아미도)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(6-(naphthalene-1-sulfonamido)benzo[d]thiazol-2-yl) formimidamide (16))의 합성

[154]

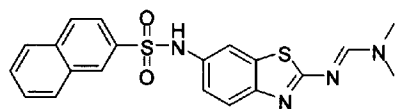


- [155] 상기 제조예4에서 제조한 화합물 0.1 g (0.42 mmol, 1 eq)을 DMF 7 mL에 용해한 후 수소화나트륨(sodium hydride) 20 mg (0.84 mmol, 2 eq)을 가하여 100°C에서 가열, 교반하였다. 여기에 DMF 5 mL 중의 1-나프탈렌설포닐클로라이드(1-naphthalenesulfonyl chloride) (0.84 mmol, 2 eq)를 천천히 적가한 후 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 물층의 pH를 sat. NaHCO₃로 약염기로 맞춘 후 에틸아세테이트 30 mL로 2회 추출하였다. 이 유기층을 sat. NaCl 30 mL로 씻어준 후 MgSO₄를 사용하여 수분을 제거하고 감압여과한 후, 용매를 증발시켰다. 마지막으로 에틸아세테이트를 용리액으로 컬럼크로마토그래피하여 표제의 화합물을 수득하였다.

- [156] Pale brown solid (14%), mp 225-227°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 8.827 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.405 (s, 1H), 8.197 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.149 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.041 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.713-7.625 (m, 2H), 7.540 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.476 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.309 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.989 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.211 (s, 3H), 3.054 (s, 3H). HR-EI Calcd for C₂₀H₁₉N₄O₂S₂ (M⁺+H): 410.0871, Found: 410.0869.

- [157] **실시예 13** : *N,N*-디메틸-*N'*-(6-(나프탈렌-2-설포아미도)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(6-(naphthalene-2-sulfonamido)benzo[d]thiazol-2-yl) formimidamide (17))의 합성

[158]



- [159] 상기 실시예 12에서 1-나프탈렌설포닐클로라이드(1-naphthalenesulfonyl chloride) 대신에 상기 2-나프탈렌설포닐클로라이드(2-naphthalenesulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.
- [160] Pale brown solid (16%), mp 205-207°C: ¹H NMR (Acetone-*d*₆, 400 MHz) δ 8.420 (s, 1H), 8.364 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.032 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.978 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.767 (dd, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.687-7.600 (m, 3H), 7.387 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.133 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.211 (s, 3H), 3.054 (s, 3H).

= 8.8 Hz, 1H), 3.218 (s, 3H), 3.061 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{20}H_{19}N_4O_2S_2$ ($M^+ + H$): 411.0949, Found: 411.0948.

[161]

[162] **B. 약효평가**[163] <실험예 1> FDSS6000 를 사용한 $G\alpha_s$ -과(family) 세로토닌 수용체 에세이(assay)

[164] FDSS6000 high-throughput screening (HTS) 기기를 이용한 형광 이미징법으로 5-HT₆에 의해 유도되는 세포내 칼슘 ($[Ca^{2+}]_i$) 변화로 세로토닌 수용체(serotonin receptor) 활성을 측정하였다. 구체적으로 FDSS6000은 다양한 종류의 GPCR에 결합할 수 있는 promiscuous $G\alpha_{15}$ 단백질을 발현시켜 모든 GPCR들이 GPCR/ $G\alpha_q$ /PLC/ Ca^{2+} 신호기전으로 작동하게 하여 가장 빠르게 리간드를 검색 할 수 있는 Ca^{2+} -센싱 HTS법이다[1. Yun HM, Kim S, Kim HJ, Kostenis E, Kim JI, Seong JY, Baik JH, Rhim H. *J Biol Chem.* 2007. 282(8):5496-505, 2. Kim HJ, Yun HM, Kim T, Nam G, Roh EJ, Kostenis E, Choo HY, Pae AN, Rhim H. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2008. 11(4):316-24.]

[165] 1) 본 발명의 화합물의 HeLa 세포에서의 세로토닌 5-HT₆ 수용체 억제효과 확인

[166] 5-HT₆ receptor assay를 위해 human recombinant 5-HT₆ serotonin receptor가 영구 발현된 HeLa cell를 사용하였다. 칼슘측정을 위해 $G\alpha_{15}$ 단백질을 HeLa 세포에 발현시켰다. 활성측정 당일 플루오-4/AM 칼슘형광 표지염료를 1 시간 loading 후 사용하였다. FDSS6000 기기 외부에서 15 분간 본 발명에 사용된 화합물들을 전처리 후 FDSS6000 기기안으로 이동하여 base line 측정 후 100 nM 5-HT를 처리 하였다. 시험물질 대신 buffer만을 처리한 샘플의 480 nm에서 측정한 5-HT에 의한 칼슘증가의 반응비율 (R_i/R_0)을 100%로 잡고 시험물질(본 발명의 화합물)의 억제 효과를 구한 후 HeLa 세포에 대한 농도-의존성 그래프와 이로부터 IC_{50} 값을 구하였으며, 그 결과는 [표 1] 및 [표 2]와 같다.

[167] [표 1] 본 발명의 <화학식 I> 화합물 5-HT₆ Inhibition (%)

[168]

Compound	% inhibition (10 μ M)	Compound	% inhibition (10 μ M)
3	42.6 $\pm$ 2.4	9	10.8 $\pm$ 3.1
4	84.3 $\pm$ 3.9	10	43.5 $\pm$ 6.7
5	27.0 $\pm$ 1.7	11	99.1 $\pm$ 0.3
6	20.2 $\pm$ 2.0	12	12.1 $\pm$ 3.7
7	51.1 $\pm$ 5.1	16	25.5 $\pm$ 5.3
8	9.8 $\pm$ 5.6	17	66.32 $\pm$ 6.3

[169] [표 2] 본 발명의 <화학식 I> 화합물의 5-HT₆ Inhibition (IC_{50})

[170]

Compound	IC ₅₀ (μM)	Compound	IC ₅₀ (μM)
4	0.36	11	0.44
7	3.6	17	2.3

[171] 위 [표 1] 및 [표 2]와 같이, 본 발명의 <화학식 1> 화합물은 우수한 5-HT₆ 저해효과를 나타낸다.

[172] 2) 본 발명의 <화학식 1> 화합물의 HEK293 세포에서의 세로토닌 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ 수용체 간의 선택성 비교

[173] 본 발명의 화합물들의 5-HT receptor에 대한 선택성 실험을 위해 HEK293세포에서 5-HT₄, 5-HT₆, 및 5-HT₇ 수용체를 일시적으로 발현시킨 후, 본 발명의 화합물들의 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ 수용체 활성을 측정한 후 비교 분석하였다.

[174] HEK293 세포에서 serotonin receptor인 5-HT₄, 5-HT₆, 5-HT₇ 각각과 Gα15 유전자를 1:1 비율로 Lipofectamine을 사용하여 트랜스펙션 한 후 칼슘측정을 위해 Gα15 단백질을 HEK293세포에 발현시켰다. 활성측정 당일 플루오-4/AM 칼슘형광 표지염료를 1 시간 loading 후 사용하였다. FDSS6000 기기 외부에서 15 분간 본 발명에 사용된 화합물들을 전처리 후 FDSS6000 기기안으로 이동하여 base line 측정 후 100 nM 5-HT를 처리 하였다. 시험물질 대신 buffer만을 처리한 샘플의 480 nm에서 측정한 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₇ 각각에 의한 칼슘증가의 반응비율 (R₁/R₀)을 100%로 잡고 시험물질(본 발명의 화합물)의 억제 효과를 구한 후 HEK293 세포에 대한 억제도(% inhibition)을 구하였으며, 그 결과는 하기 [표 3]과 같다.

[175] [표 3] 세로토닌 수용체 선택성

[176]

Compound	Selectivity (10 μM) (n=3) tested in HEK 293 cells		
	5-HT ₄ receptor	5-HT ₆ receptor	5-HT ₇ receptor
4	21.9±1.8	86.5±4.5	68.8±4.8
7	11.6±1.2	53.9±6.0	40.2±0.1
11	17.4±1.4	98.8±0.1	28.9±7.8
17	11.0±1.7	61.1±5.3	18.1±0.2

[177] 위 [표 3]과 같이 본 발명의 <화학식 1> 화합물은 5-HT₆ 수용체에 대하여 우수한 선택성을 나타낸다.

[178]

산업상 이용가능성

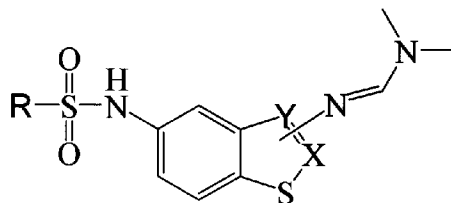
[179] 본 발명의 화합물은 5-HT₆ 수용체 억제작용을 가지므로, 5-HT₆에 매개된 질병 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[180]

청구범위

[청구항 1]

하기 <화학식 I> 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:
<화학식 I>



상기 식에서,

R은 C1-6의 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 니트로 및 페닐기로 구성된 그룹에서 선택된 1종 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 나프탈렌기 또는 퀴놀린기이고, X 및 Y는 각각 탄소 또는 질소로 서로 다른 원소를 나타내며, i) X가 탄소이고 Y가 질소인 경우 <화학식 I>의 치환기 N,N-디메틸-N'-포름이미다미드는 X에 결합되며, ii) Y가 탄소이고 X가 질소인 경우 <화학식 I>의 치환기 N,N-디메틸-N'-포름이미다미드는 Y에 결합된다.

[청구항 2]

제1항에 있어서, R은 페닐기, p-메틸페닐기, p-클로로(chloro)로 페닐기, 1-나프탈렌기, 2-나프탈렌기인 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[청구항 3]

제2항에 있어서, p-메틸페닐기 또는 2-나프탈렌기인 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[청구항 4]

제1항에 있어서,
N,N-디메틸-N'-(5-(페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
N,N-디메틸-N'-(5-(4-메틸페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
N,N-디메틸-N'-(5-(4-이소프로필페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
N,N-디메틸-N'-(5-(4-플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
N,N-디메틸-N'-(5-(4-클로로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
N,N-디메틸-N'-(5-(4-니트로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,
N,N-디메틸-N'-(5-(2,6-디플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티

아졸-3-일) 포름이미다미드,
N,N-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-1-설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)
) 포름이미다미드,
N,N-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-2-설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)
) 포름이미다미드,
N,N-디메틸-*N'*-(5-(퀴놀린-8-설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)
) 포름이미다미드,
N'-(5-(비페닐-4-일설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)-*N,N*-디메
 틸포름이미다미드,
N,N-디메틸-*N'*-(6-(나프탈렌-1-설포아미도)벤조[d]티아졸-2-일)
) 포름이미다미드 및
N,N-디메틸-*N'*-(6-(나프탈렌-2-설포아미도)벤조[d]티아졸-2-일)포
 림이미다미드 중에서 선택된 것인 <화학식 I> 화합물 또는 이의
 약제학적으로 허용되는 염.

[청구항 5]

제4항에 있어서, *N,N*-디메틸-*N'*
 -(5-(4-메틸페닐설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)
) 포름이미다미드 및 *N,N*-디메틸-*N'*
 -(5-(나프탈렌-2-설포아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)
) 포름이미다미드 중에서 선택된 것인 <화학식 I> 화합물 또는 이의
 약제학적으로 허용되는 염.

[청구항 6]

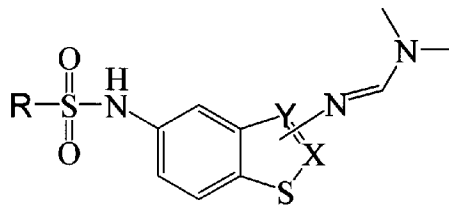
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 <화학식 I> 화합물 또는 이의
 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 5-HT₆
 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료용 조성물.

[청구항 7]

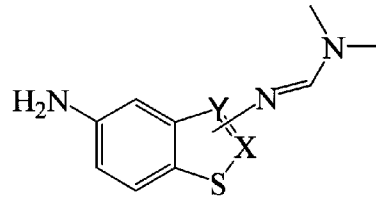
제6항에 있어서, 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상은
 알츠하이머병(인지기능), 정신분열증, 불안장애 또는 비만인
 조성물.

[청구항 8]

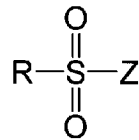
하기 <화학식 II> 및 <화학식 III>을 유기용매 중에 강염기
 존재하에서 반응시켜 <화학식 I> 화합물을 제조하는 방법.
 <화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서,

R, Y 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고,

Z는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[청구항 9]

제8항에 있어서, 강한염기는 NaH, NaOCH₃, NaOCH₂CH₃, KOCH₃, KOCH₂CH₃, LiOH, NaOH, KOH, RbOH, CsOH, Ca(OH)₂, SrOH 및 Ba(OH)₂ 중에서 선택된 것인 제조방법.

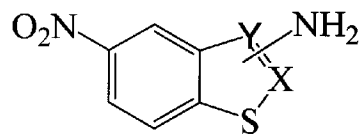
[청구항 10]

제9항에 있어서, 유기용매는 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO) 및 디메틸아세트아미드 중에서 선택된 것인 제조방법.

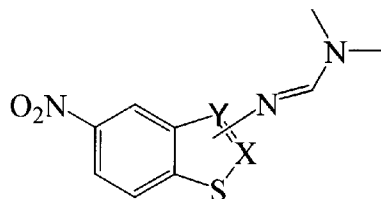
[청구항 11]

a) 유기용매 중에 하기 <화학식 IV> 화합물과 디메틸카바밀클로라이드(dimethylcarbamyldchloride)를 N-메틸모르포린(N-methylmorpholine)하에서 반응시켜 하기 <화학식 V> 화합물을 제조하는 단계 및 b) a)단계에서 제조한 <화학식 V> 화합물을 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응으로 제8항의 <화학식 II> 화합물을 제조하는 방법.

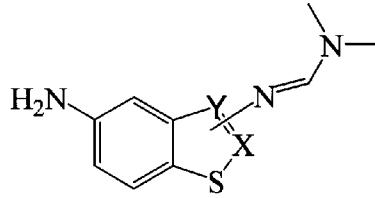
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 II>



상기 식에서,

X 및 Y는 제1항에서 정의된 바와 같다.

- [청구항 12] 제11항에 있어서, b) 단계의 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응이 수소기체 및 팔라듐 촉매하에서 이루어지는 것인 제조방법.
- [청구항 13] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료를 요하는 인간을 포함하는 포유류에게 투여하여 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료하는 방법.
- [청구항 14] 제13항에 있어서, 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상은 알츠하이머병(인지기능), 정신분열증, 불안장애 또는 비만인 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료하는 방법.
- [청구항 15] 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료를 위한 약제학적 제제의 제조를 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.
- [청구항 16] 제15항에 있어서, 5-HT₆ 수용체 매개 질환 또는 증상은 알츠하이머병(인지기능), 정신분열증, 불안장애 또는 비만인 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2011/007858**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER*****C07D 275/04(2006.01)i, C07D 417/12(2006.01)i, A61K 31/425(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i***

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 275/04; C07D 215/40; C07D 487/04; C07D 209/16; C07D 487/08; C07D 401/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN(Registry, Caplus) & Keywords: benzothiazole, benzoisothiazole, sulfonamide, 5-HT6 receptor, Alzheimer, CNS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-0184911 B1 (PFIZER INC.) 01 May 1999 See abstract, all claims, chemical formulas 1 and 2.	1-12,15-16
A	WO 02-060871 A3 (ELI LILLY AND COMPANY et al.) 08 August 2002 See abstract.	1-12,15-16
A	WO 03-080580 A2 (GLAXO GROUP LIMITED et al.) 02 October 2003 See abstract, all claims, chemical formula (I).	1-12,15-16
A	Park, Chul Min et al. 1-(Arylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one derivatives as 5-HT6 serotonin receptor ligands. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2011, vol.21, pp.698-703(Available online 8 December 2010) See abstract, figure 1, figure 2.	1-12,15-16
A	Resimont, Melissa et al. Synthesis and in vitro binding studies of piperazine-alkyl-naphthamides:Impact of homology and sulphonamide/carboxamide bioisosteric replacement on the affinity for 5-HT1A, α2A, D4.2, D3 and D2L receptors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010, vol.20, pp.5199-5202 See abstract.	1-12,15-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 MAY 2012 (25.05.2012)

Date of mailing of the international search report

29 MAY 2012 (29.05.2012)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2011/007858

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **13-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 13-14 pertain to a method for the treatment of 5-HT₆ receptor-mediated diseases by the administration of a compound specified in the claims to mammals including humans and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17 (2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2011/007858

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-0184911 B1	01.05.1999	CA 2124206 A1	10.06.1993
		CA 2124206 C	27.02.2001
		CN 1045294 C	29.09.1999
		CN 1072679 A	02.06.1993
		CN 1072679 C0	02.06.1993
		EP 0619805 A1	01.09.1999
		EP 0619805 B1	15.03.2000
		JP 02-840448 B2	16.10.1998
		JP 08-239363 A	17.09.1996
		JP 2840448 B2	24.12.1998
		JP 6510793 T	01.12.1994
		US 05639752 A	17.06.1997
		WO 93-11106 A1	10.06.1993
WO 02-060871 A3	08.08.2002	AT 340795 T	15.10.2006
		AU 2002-236730 B2	15.06.2006
		BR 0206595 A	13.07.2004
		CA 2433351 A1	08.08.2002
		CN 1489591 A	14.04.2004
		CN 1489591 C0	20.09.2006
		DE 60214990 D1	09.11.2006
		DE 60214990 T2	05.04.2007
		EP 1377580 A2	07.01.2004
		EP 1377580 B1	27.09.2006
		ES 2272667 T3	01.05.2007
		JP 2004-526699 A	02.09.2004
		JP 2004-526699 T	02.09.2004
		US 2004-0102481 A1	27.05.2004
		US 2007-0135484 A1	14.06.2007
		US 7230011 B2	12.06.2007
		WO 02-060871 A2	08.08.2002
		WO 02-060871 A3	12.09.2003
		WO 02-060871 A8	18.12.2003
WO 03-080580 A2	02.10.2003	AR 039127 A1	09.02.2005
		AT 398108 T	15.07.2008
		AU 2003-219103 A1	08.10.2003
		AU 2003-219103 B2	23.10.2008
		BR 0308696 A	25.01.2005
		CA 2479786 A1	02.10.2003
		CA 2479786 C	29.11.2011
		CN 1315809 C	16.05.2007
		CN 1656075 A	17.08.2005
		DE 60321558 D1	24.07.2008
		DK 1497266 T3	06.10.2008
		EP 1497266 A2	19.01.2005
		EP 1497266 B1	11.06.2008
		EP 1956004 A1	13.08.2008
		ES 2307919 T3	01.12.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2011/007858

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		HK 1074439 A1	06.02.2009
		IL 164108 A	31.05.2010
		IL 164108 D0	18.12.2005
		IS 7470 A	24.09.2004
		JP 04-455064 B2	12.02.2010
		JP 2005-531518 A	20.10.2005
		JP 2005-531518 T	20.10.2005
		JP 2009-235080 A	15.10.2009
		JP 4455064 B2	21.04.2010
		KR 10-1020399 B1	08.03.2011
		NO 20044588 A	25.10.2004
		NO 329319 B1	27.09.2010
		NZ 535239 A	28.03.2008
		PL 374378 A1	17.10.2005
		PT 1497266 E	10.09.2008
		RU 2004131641 A	27.06.2005
		RU 2309154 C2	27.10.2007
		SI 1497266 T1	31.10.2008
		TW 268928 B	21.12.2006
		TW 1268928 B	21.12.2006
		US 2005-0124628 A1	09.06.2005
		US 2009-0036682 A1	05.02.2009
		US 2009-0298841 A1	03.12.2009
		US 2010-0305107 A1	02.12.2010
		US 2011-0237792 A1	29.09.2011
		US 7452888 B2	18.11.2008
		US 7601837 B2	13.10.2009
		US 7799774 B2	21.09.2010
		US 7977337 B2	12.07.2011
		WO 03-080580 A2	02.10.2003
		WO 03-080580 A3	02.10.2003
		WO 03-080580 A3	05.02.2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 275/04(2006.01)i, C07D 417/12(2006.01)i, A61K 31/425(2006.01)i, A61P 25/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07D 275/04; C07D 215/40; C07D 487/04; C07D 209/16; C07D 487/08; C07D 401/04

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: benzothiazole, benzoisothiazole, sulfonamide, 5-HT6 receptor, Alzheimer, CNS

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	KR 10-0184911 B1 (화이자인코포레이티드) 1999.05.01 요약, 청구항 전항, 화학식 1 및 2 참조.	1-12, 15-16
A	WO 02-060871 A3 (ELI LILLY AND COMPANY 외 9명) 2002.08.08 요약 참조.	1-12, 15-16
A	WO 03-080580 A2 (GLAXO GROUP LIMITED 외 8명) 2003.10.02 요약, 청구항 전항, 화학식 (I) 참조.	1-12, 15-16
A	Park, Chul Min 외 5명. 1-(Arylsulfonyl)-2,3-dihydro-1H-quinolin-4-one derivatives as 5-HT6 serotonin receptor ligands. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2011, vol.21, pp.698-703(Available online 8 December 2010) 요약, Figure 1, Figure 2 참조.	1-12, 15-16
A	Resimont, Melissa 외 1 명. Synthesis and in vitro binding studies of piperazine-alkyl-naphthamides: Impact of homology and sulphonamide/carboxamide bioisosteric replacement on the affinity for 5-HT1A, α2A, D4.2, D3 and D2L receptors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2010, vol.20, pp.5199-5202 요약 참조.	1-12, 15-16

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2012년 05월 25일 (25.05.2012)

국제조사보고서 발송일

2012년 05월 29일 (29.05.2012)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

 대한민국 특허청
(302-701) 대전광역시 서구 청사로 189,
정부대전청사
팩스 번호 82-42-472-7140

심사관

김은희

전화번호 82-42-481-5590



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 13-14
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
제13-14항은 청구항에 특정된 화합물을 인간을 포함하는 포유동물에게 투여하여 5-HT6 수용체 매개 질환을 치료하는 방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(IV)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-0184911 B1	1999.05.01	CA 2124206 A1	1993.06.10
		CA 2124206 C	2001.02.27
		CN 1045294 C	1999.09.29
		CN 1072679 A	1993.06.02
		CN 1072679 C0	1993.06.02
		EP 0619805 A1	1999.09.01
		EP 0619805 B1	2000.03.15
		JP 02-840448 B2	1998.10.16
		JP 08-239363 A	1996.09.17
		JP 2840448 B2	1998.12.24
		JP 6510793 T	1994.12.01
		US 05639752 A	1997.06.17
		WO 93-11106 A1	1993.06.10
WO 02-060871 A3	2002.08.08	AT 340795 T	2006.10.15
		AU 2002-236730 B2	2006.06.15
		BR 0206595 A	2004.07.13
		CA 2433351 A1	2002.08.08
		CN 1489591 A	2004.04.14
		CN 1489591 C0	2006.09.20
		DE 60214990 D1	2006.11.09
		DE 60214990 T2	2007.04.05
		EP 1377580 A2	2004.01.07
		EP 1377580 B1	2006.09.27
		ES 2272667 T3	2007.05.01
		JP 2004-526699 A	2004.09.02
		JP 2004-526699 T	2004.09.02
		US 2004-0102481 A1	2004.05.27
		US 2007-0135484 A1	2007.06.14
		US 7230011 B2	2007.06.12
		WO 02-060871 A2	2002.08.08
		WO 02-060871 A3	2003.09.12
		WO 02-060871 A8	2003.12.18
WO 03-080580 A2	2003.10.02	AR 039127 A1	2005.02.09
		AT 398108 T	2008.07.15
		AU 2003-219103 A1	2003.10.08
		AU 2003-219103 B2	2008.10.23
		BR 0308696 A	2005.01.25
		CA 2479786 A1	2003.10.02
		CA 2479786 C	2011.11.29
		CN 1315809 C	2007.05.16
		CN 1656075 A	2005.08.17
		DE 60321558 D1	2008.07.24
		DK 1497266 T3	2008.10.06
		EP 1497266 A2	2005.01.19
		EP 1497266 B1	2008.06.11
		EP 1956004 A1	2008.08.13
		ES 2307919 T3	2008.12.01

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		HK 1074439 A1	2009.02.06
		IL 164108 A	2010.05.31
		IL 164108 D0	2005.12.18
		IS 7470 A	2004.09.24
		JP 04-455064 B2	2010.02.12
		JP 2005-531518 A	2005.10.20
		JP 2005-531518 T	2005.10.20
		JP 2009-235080 A	2009.10.15
		JP 4455064 B2	2010.04.21
		KR 10-1020399 B1	2011.03.08
		NO 20044588 A	2004.10.25
		NO 329319 B1	2010.09.27
		NZ 535239 A	2008.03.28
		PL 374378 A1	2005.10.17
		PT 1497266 E	2008.09.10
		RU 2004131641 A	2005.06.27
		RU 2309154 C2	2007.10.27
		SI 1497266 T1	2008.10.31
		TW 268928 B	2006.12.21
		TW 1268928 B	2006.12.21
		US 2005-0124628 A1	2005.06.09
		US 2009-0036682 A1	2009.02.05
		US 2009-0298841 A1	2009.12.03
		US 2010-0305107 A1	2010.12.02
		US 2011-0237792 A1	2011.09.29
		US 7452888 B2	2008.11.18
		US 7601837 B2	2009.10.13
		US 7799774 B2	2010.09.21
		US 7977337 B2	2011.07.12
		WO 03-080580 A2	2003.10.02
		WO 03-080580 A3	2003.10.02
		WO 03-080580 A3	2004.02.05