(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 403/14

(11) 공개번호 특2001-0086471
(43) 공개일자 2001년09월12일

(21) 출원번호 10-2001-7008780
(22) 출원일자 2001년07월11일
번역문 제출일자 2001년07월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2000/00177
(86) 국제출원출원일자 2000년01월12일
(87) 국제공개번호 WO 2000/42036
(87) 국제공개일자 2000년07월20일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카연방, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그레나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 유고슬라비아, 짐바브웨,
AP ARIPO특허: 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨, 시에라리온, 탄자니아,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀랜드, 사이프러스,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기네비쏘,

(30) 우선권주장 19900811.6 1999년01월12일 독일(DE)

(71) 출원인 바스프 악티엔게젤샤프트
스타르크, 카르크
독일 데-67056 루드빅샤펜 칼-보쉬-스트라쎄 38

(72) 발명자 슈타크,도로테아
독일데-67059루드빅샤펜카이져-빌헬름-슈트라쎄31
트라이버,한스-죄르크
독일데-68782브뤼흘스퍼버베크1
운거,릴리안
독일데-67065루드빅샤펜볼슈트라쎄129
노이만-슐츠,바바라
독일데-68526라덴부르크라인가우슈트라쎄42
블룸바흐,카이
독일데-97337데텔바흐카타리넨베르크26
슈외벨,디트마르
독일데-68167만하임바이스부켄베크9

(74) 대리인 주성민
김영

심사청구 : 없음

(54) 도파민-D3-수용체 친화성을 갖는 트리아졸 화합물

요약

본 발명은 R^1, R^2, A 및 B가 발명의 상세한 설명에 주어진 의미를 갖는 화학식 I의 트리아졸 화합물에 관한 것이다. 본 발명에서 제공되는 화합물은 도파민 D_3 수용체에 대해 높은 친화성을 가지며, 따라서 도파민 D_3 수용체 리간드의 영향에 반응하는 질병의 치료에 적합하다.

색인어
도파민, 도파민 D3, 트리아졸.

명세서

기술분야

본 발명은 트리아졸 화합물 및 그의 용도에 관한 것이다. 상기 화합물은 유익한 치료적 특성을 가지며 도파민 D_3 수용체 리간드의 영향에 반응하는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

배경기술

본 명세서에서 논의되는 생리 활성을 갖는 화합물의 종류는 이미 공지되어 있다. 따라서, WO 94/25013, 96/02520, 97/43262, 97/47602, 98/06699, 98/49145, 98/50363, 98/50364 및 98/51671은 도파민 수용체에 작용하는 화합물들을 기술하고 있다. DE 44 25 144 A, WO 96/30333, WO 97/25324, WO 97/40015, WO 97/47602, WO 97/17326, EP 887 350, EP 779 284 A 및 문헌[Bioorg. & Med. Chem. Letters 9(1999) 2059-2064]은 도파민 D3 수용체 리간드로서의 활성을 갖는 추가 화합물을 개시하고 있다. US 4,338,453, US 4,408,049 및 US 4,577,020은 항알레르기성 및 항정신성 활성을 갖는 트리아졸 화합물들을 개시하고 있다. WO 93/08799 및 WO 94/25013은 본 명세서에서 논의되고 엔도텔린 수용체 길항제를 구성하는 화합물의 종류를 기술하고 있다. 혈소판 응집을 억제하고 혈압강하 효과를 갖는 추가 트리아졸 화합물이 문헌[Pharmazie46(1991), 109-112]에 기술되어 있다. 생리 활성을 갖는 추가 트리아졸 화합물이 EP 691 342, EP 556 119, WO 97/10210, WO 98/24791, WO 96/31512 및 WO 92/20655에 개시되어 있다.

뉴런은 특히 G 단백질 결합 수용체(G protein-coupled receptor)에 의해 정보를 얻는다. 이들 수용체들을 통해 영향을 발휘하는 물질이 많이 있다. 이들중 하나가 도파민이다.

도파민 존재에 관한 많은 사실 및 신경전달물질로서의 그의 생리 기능은 확실하게 알려져 있다. 도파민성 전달물질 시스템의 장애는 정신분열증, 우울증 및 파킨슨 병과 같은 질환을 초래한다. 이들 및 다른 질환들은 도파민 수용체와 상호작용을 하는 약물로 치료된다.

1990년까지, 도파민 수용체의 2가지 아형, 즉 D_1 및 D_2 수용체가 약리학적으로 명확히 정의되어 왔다.

최근에는, 세번째 아형, 즉 항정신성 및 항파킨슨성 제제의 효과를 일부 매개하는 것처럼 보이는 D_3 수용체가 발견되었다{문헌[The Dopamine D_3 Receptor as a Target for Antipsychotic, in Novel Antipsychotic Drugs, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York, 1992, 135-144](J.C. Schwartz 등), [Drugs and Aging 1998, 12, 495-514](M. Dooley 등)}.

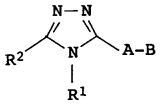
D_3 수용체는 변연계에서 주로 발현되기 때문에, 선택성 D_3 리간드가 알려진 항정신제의 특성을 가질 것이라고 추측은 되지만, 도파민 D_3 수용체 매개 신경계 부작용을 갖지 않는 것으로 생각된다{ 문헌[Localization and Function of the D_3 Dopamine Receptor,Arzneim. Forsch./Drug Res.42(1), 224(1992)](P. Sokoloff 등), [Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor(D3) as a Target for Neuroleptics,Nature,347, 146(1990)](P. Sokoloff 등)}.

발명의 상세한 설명

놀랍게도, 어떤 트리아졸 화합물은 도파민 D_3 수용체에 대한 높은 친화성 및 D_2 수용체에 대한 낮은 친화성을 보인다는 사실이 발견되었다. 이들 화합물들은 결과적으로 선택성 D_3 리간드이다.

따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 그의 생리학적으로 허용되는 산과의 염에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서,

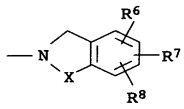
R^1 은 H, C_1-C_6-알킬(OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음), C_3-C_6-시클로알킬 또는 페닐이고,

R^2 는 H, C_1-C_6-알킬(OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음), C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬티오, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_3-C_6-시클로알킬, 할로겐, CN, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3R^4, SO_2R^3, $SO_2NR^3R^4$ 이거나, 또는 페닐, 나프틸 및 1, 2, 3 또는 4개의 이종원자(O, N 및 S로부터 서로 독립적으로 선택됨)를 갖는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 라디칼로부터 선택된 방향족 라디칼인데, 여기서, 상기 방향족 라디칼은 C_1-C_6-알킬(OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음), C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_3-C_6-시클로알킬, 할로겐, CN, COR^3, NR^3R^4, NO_2, SO_2R^3, $SO_2NR^3R^4$ 및 페닐(C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, NR^3R^4, CN, CF_3, CHF_2 또는 할로겐으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼로 치환될 수 있음)로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있으며,

R^3 및 R^4 는 서로 독립적으로 H, C_1-C_6-알킬(OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음) 또는 페닐이고,

A는 O, S, $CONR^3$, COO, CO, C_3-C_6-시클로알킬 및 이중 또는 삼중결합으로부터 선택된 1종 이상의 기 Z를 포함하는 C_4-C_{10}-알킬렌 또는 C_3-C_{10}-알킬렌이고,

B는 하기 화학식의 라디칼이고,



이때, X는 CH_2 또는 CH_2CH_2이고,

R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 H, C_1-C_6-알킬[OH, OC_1-C_6-알킬(아미노, 모노- 또는 디-C_1-C_4-알킬아미노에 치환될 수 있음), C_1-C_6-알킬티오, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음], OH, C_1-C_6-알콕시, OCF_3, OSO_2CF_3, SH, C_1-C_6-알킬티오, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, 할로겐, CN, NO_2, CO_2R^3, SO_2R^3, $SO_2NR^3R^4$ (여기서 R^3 및 R^4는 상기한 바와 같으며, 이들이 결합된 N 원자와 함께 1 또는 2개의 이종원자 N 및(또는) O 및 5 내지 7개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 불포화 헤테로사이클을 형성할 수도 있음), $CONR^3R^4$, $NHSO_2R^3$, NR^3R^4, 5- 또는 6-원 카르보시클릭 방향족 또는 비방향족고리 및 1 또는 2개의 이종원자(O, N 및 S로부터 서로 독립적으로 선택됨)를 갖는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족 고리로부터 선택되는데, 여기서, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리가 C_1-C_6-알킬, 페닐, 페녹시, 할로겐, C_1-C_6-알콕시, OH, NO_2, CF_3 및 CHF_2로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체를 가질수 있고, 치환체 R^6, R^7 및 R^8 중 2개는 이들이 결합된 페닐 고리의 탄소원자와 함께 상기 페닐 고리에 융합된 페닐, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 고리(융합된 고리 중의 CH 또는 CH_2기 중 1 또는 2개가 질소원자, NH 또는 N-(C_1-C_6-알킬)기에 의해 대체될 수 있음)를 형성할 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 변연계에서 입체선택적 방식으로 작용하고, D_2 수용체에 대한 낮은 친화성으로 인해 D_2 수용체 길항제인 고전적인 신경이완제보다 부작용이 적은 선택성 도파민 D_3 수용체 리간드이다. 따라서, 상기 화합물은 도파민 D_3 리간드에 반응하는 질환들을 치료하는데 사용가능하다. 즉, 상기 화합물은 도파민 D_3 수용체에 영향을 미쳐(조절하여) 임상상(clinical picture)을 개선시키거나 치료하는 것에 관련된 질병을 치료하는데 유용하다. 이와 같은 질병의 예로는 심혈관계 및 심장 질환, 중추신경계 질환, 특히 정신분열증, 정동성 정신장애, 신경증적 스트레스 및 신체형 장애, 정신증, 파킨슨증, 주의력 결핍 장애, 과잉행동 유아장애, 간질, 기억상실 및 인지장애[예, 학습 및 기억 장애(손상된 인지 기능)], 불안상태, 치매, 망상, 인격장애, 수면장애(예, 하지불안증후군), 성생활 장애(남성 발기부전), 식이장애 및 중독장애를 들 수 있다. 또한, 상기 화합물은 뇌졸중(stroke)을 치료하는데 유용하다.

중독장애에는 항정신성 물질(예, 약물 또는 약제)에 의해 유발된 정신 장애 및 행동 장애, 및 다른 중독장애 예컨대, 강박성 도박(어디에서도 분류되지 않는 충동조절장애)가 포함된다. 중독성 물질로는 오피오이드(예, 모르핀, 헤로인, 코데인), 코카인, 니코틴, 알코올, GABA 클로라이드 채널 복합체(GABA chloride channel complex), 진정제, 최면약, 신경안정제와 작용하는 물질(예, 벤조디아제핀), LSD, 카나비노이드, 정신운동흥분제(예컨대, 3,4-메틸렌디옥시-N-메틸암페타민)(엑스터시), 암페타민 및 암페타민 유사 물질(예, 메틸페니데이트, 또는 기타 카페인을 포함한 흥분제)을 들 수 있다. 특히 관심있는 중독성 물질은 오피오이드, 코카인, 암페타민 또는 암페타민 유사 물질, 니코틴 및 알코올이다.

본 발명에 따른 화합물은 정동성 정신장애, 신경증적 스트레스 및 신체형 장애, 및 정신증(예, 정신분열증)을 치료하는데 사용하는 것이 바람직하다.

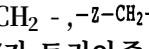
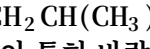
본 발명과 관련하여, 하기 용어는 아래와 같은 의미를 갖는다.

알킬(알콕시, 알킬티오, 알킬아미노 등과 같은 라디칼 중의 알킬도 포함)은 1 내지 6개, 특히 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지 알킬기이다. 알킬기는 OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로부터 서로 독립적으로 선택된 1종 이상의 치환체를 가질 수 있다. 할로겐 치환체의 경우, 알킬기는 특히 1 이상의 C 원자위에, 바람직하게는 α 또는 ω위치에 위치할 수 있는 1, 2, 3 또는 4개의 할로겐을 포함한다. CF_3, CHF_2, CF_2Cl 또는 CH_2F가 특히 바람직하다.

알킬기의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸 등을 들 수 있다.

시클로알킬기는 특히 C_3-C_6-시클로알킬, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이다.

알킬렌 라디칼은 직쇄이거나 분지쇄이다. 만약 A가 Z기를 갖지 않는 다면, 4 내지 10개, 바람직하게는 4 내지 8개의 탄소원자를 포함한다. 또한 트리아졸 핵과 B기 사이의 사슬은 4개 이상의 탄소원자를 갖는다. 만약 A가 1 이상의 상기 Z기를 갖는다면, A는 3 내지 10개, 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소원자를 포함한다.

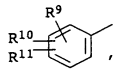
만약 알킬렌기가 1 이상의 Z기를 갖는다면, 이러한 기(들)는 임의의 위치 또는 A기의 1 또는 2 위치(트리아졸 라디칼로부터)에서 알킬렌 사슬 중에 배열될 수 있다. 라디칼 $CONR^2$ 및 COO는 카르보닐기가 각각의 경우 트리아졸 고리와 마주보도록 배열되는 것이 바람직하다. A가 -Z-C_3-C_6-알킬렌, 특히 -Z-$CH_2CH_2CH_2$-, -Z-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-, -Z-$CH_2CH=CHCH_2$-, -Z-$CH_2C(CH_3)=CHCH_2$-,  , -Z-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-이거나 또는 선형 -Z-C_7-C_{10}-알킬렌 라디칼인 화학식 I의 화합물(Z가 트리아졸 고리에 결합됨)이 특히 바람직하다. Z는 바람직하게는 CH_2, O이고, 특히 S이다. 또한, A가 -$(CH_2)_4$-, -$(CH_2)_5$-, -$CH_2CH_2CH=CHCH_2$-,  , -$CH_2CH_2C(CH_3)=CHCH_2$- 또는 -$CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2$-인 것이 바람직하다.

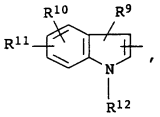
할로겐은 F, Cl, Br 또는 I, 바람직하게는 F 또는 Cl이다.

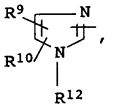
X는 -CH_2CH_2-가 바람직하다.

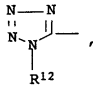
R^1은 H, C_1-C_6-알킬 또는 C_3-C_6-시클로알킬인 것이 바람직하다.

만약, R^2가 방향족 라디칼이면, 이 라디칼은 하기 라디칼 중 하나인 것이 바람직하다.









상기 식 중,

R^9 내지 R^{11} 은 H이거나, 또는 상기에 언급한 방향족 라디칼의 치환체이고,

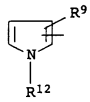
R^{12} 는 H, C_1 - C_6 - 알킬 또는 페닐이고,

T는 N 또는 CH이다.

페닐 라디칼이 치환된다면, 치환체는 m위치 또는 p위치가 바람직하다.

방향족 라디칼로는 하기 화학식의 군이 특히 바람직하다:

,



,

식 중, R^9, R^{10} 및 R^{12} 는 상기한 의미를 갖는다. 상기 페닐, 피리딘, 티아졸릴 및 피롤 라디칼이 특히 바람직하다.

라디칼 R^9 내지 R^{11} 은 바람직하게는 H, C_1 - C_6 - 알킬, OR^3, CN, 페닐(C_1 - C_6 - 알킬, C_1 - C_6 - 알콕시 또는 할로겐으로 치환될 수 있음), CF_3 및 할로겐이며, 특히 H, C_1 - C_6 - 알킬, OR^3 및 할로겐이 바람직하다. 본 명세서에서, R^3 는 상기한 의미를 갖는다.

특히 바람직하게는, R^2 는 H, C_1 - C_6 - 알킬, NR^3R^4 (R^3 및 R^4 는 서로 독립적으로, H 또는 C_1 - C_6 - 알킬임), 페닐이거나, 또는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 이종원자를 갖는 5원 방향족 헤테로시클릭 라디칼이다. 상기 헤테로시클릭 라디칼은 피롤 라디칼 또는 피리딘 라디칼이 바람직하다.

A는 O, S, COO, CO, 이중결합 및 시클로헥실로부터 선택된 1종 이상의 기 Z를 포함하는 C_4 - C_{10} - 알킬렌 또는 C_3 - C_{10} - 알킬렌이 바람직하다.

바람직하게는, 라디칼 R^6, R^7 및 R^8 중 적어도 하나는 H이다.

라디칼 R^6, R^7 및 R^8 은 서로 독립적으로 H, C_1 - C_6 - 알킬, OH, C_1 - C_6 - 알콕시, C_1 - C_6 - 알킬티오 - C_1 - C_6 - 알킬, 할로겐, CN, NO_2, SO_2R^3, $SO_2NR^3R^4$ 및 $CONR^3R^4$ 로부터 선택되는 것이 바람직하다. 특히 바람직하게는, 상기 융합 페닐기는 1 또는 2개의 치환체, 즉, 라디칼 R^6, R^7 및 R^8 중 1 또는 2개는 C_1 - C_6 - 알킬, 할로겐, CN, NO_2, SO_2R^3 이고, 특히 $SO_2NR^3R^4$ 이다(여기서, R^3 및 R^4 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 5-, 6- 또는 7원 헤테로사이클을 형성할 수 있는데, 이 고리는 상기 질소원자 외에 N, O 또는 S로부터 선택된 1 또는 2개의 이종원자를 더 포함할 수 있으며, 예를 들면, 치환된 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 또는 아제핀일 수 있음).

라디칼 R^6, R^7 및 R^8 중 하나가 5- 또는 6원 헤테로시클릭 고리라면, 이 고리는 예를 들면, 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피리딘, 피리미딘, 트리아진, 피롤, 티오펜 또는 피라졸 라디칼이며, 피롤, 피롤리딘, 피라졸 또는 티에닐 라디칼이 바람직하다.

라디칼 R^6, R^7 및 R^8 중 하나가 카르보시클릭 라디칼이라면, 이 라디칼은 특히는, 페닐, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 라디칼이다.

R^1은 H, C_1-C_6-알킬 또는 페닐이고,

R^2는 H, C_1-C_6-알킬, 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리딜, 피롤릴, 티아졸릴 또는 피라지닐이고,

A는 이중결합을 포함할 수 있는 -SC_3-C_{10}-알킬렌이고,

R^6, R^7 및 R^8은 H, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로겐, $SO_2NR^3R^4$, CN, NO_2, CF_3, $CONR^3R^4$, CHF_2, OSO_2CF_3, OCF_3 및 $NHSO_2$-C_1-C_6-알킬로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

여기서 X는 특히 CH_2CH_2이다.

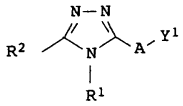
본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 산과의 산 부가염을 포함한다. 생리학적으로 허용되는 유기 및 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 락트산, 타르타르산, 아디프산 또는 벤조산이다. 기타 사용할 수 있는 산들은 문헌 {Fortschritte der Arzneimittelforschung [Advances in pharmaceutical research], Volume 10, pages 224 ff., Birkhauder Verlag, Basle and Stuttgart, 1966}에서 기술하고 있다.

화학식 I의 화합물은 1 이상의 비대칭 중심을 나타낼 수 있다. 그러므로 본 발명은 라세미체뿐만 아니라 관련 에난티오머 및 디아스테레오머도 포함한다. 각각의 토오토머 형태도 본 발명에 포함된다.

화학식 I의 화합물을 제조하는 방법은

a) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계

화학식 II



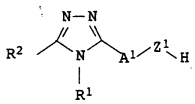
화학식 III

HB

[식 중, Y^1은 할로겐, 알킬술포닐옥시, 아릴술포닐옥시 등의 통상적 이탈기임], 또는

b) 하기 화학식 IV의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 반응시키는 단계

화학식 IV



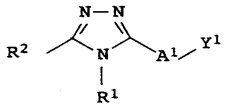
화학식 V

Y^1-A^2-B

[식 중, Z^1은 O 또는 S이고, A^1은 C_1-C_{10}-알킬렌이거나 결합이고, Y^1은 상기한 의미를 가지고, A^2는 C_2-C_{10}-알킬렌인데, A^1 및 A^2는 함께 3 내지 10개의 탄소원자를 지니며, 적절하다면 A^1 및(또는) A^2는 1 이상의 기 Z를 포함함], 또는

c) 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키는 단계

화학식 VI



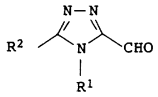
화학식 VII

$H-Z^1-A-B$

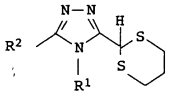
[식 중, Y^1 및 A^1 와 Z^1 은 상기한 의미를 가짐], 또는

d) 예를 들면, 문헌 [Tetrahedron, 1983, 39, 3207](Albright) 또는 [Synthesis 1969, 17 및 1979, 19](D. See bach) 또는 [Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 639](H. Stetter) 또는 [Tetrahedron 1989, 45, 7643](van Ni el 등) 또는 [Synthesis 1979, 633](Martin 등)에서 기술하고 있는 바와 같이, 문헌으로부터 공지된 1,3-프로판디티올, KCN/물, TMSCN(트리메틸실릴 시아니드) 또는 KCN/모르폴린 등의 시약을 사용하여(예로써 1,3-프로판디티올을 사용) 하기 화학식 VIII의 화합물의 극성을 역전시켜 하기 화학식 VIIIa의 생성물을 얻은 후, 하기 화학식 IX의 화합물로 사슬을 연장시키고, 탈보호 또는 환원시킨 후 하기 화학식 Ia의 화합물을 얻는 단계

화학식 VIII



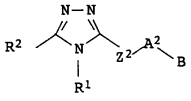
화학식 VIIIa



화학식 IX

Y^1-A^3-B

화학식 Ia



[식 중, Y^1 은 상기한 의미를 가지고, A^3 은 Z기를 함유할 수 있는 C_3 - C_9 - 알킬렌이고, Z^2 는 CO 또는 메틸렌기이고, Z^2 및 A^2 는 함께 4 내지 10개의 C원자를 가짐], 또는

e) 화학식 VIII의 화합물을, 문헌 {Houben Weyl " Handbuch der Organischen Chemie" [Textbook of Organic C hemistry], 4th Ed, Thieme Verlag Stuttgart, Volume V/1b p. 383 ff, 또는 Vol. V/1c p. 575 ff}에서 기술한 바와 같은 통상적 방법과 유사하게 하기 화학식 X의 화합물과 반응시키는 단계

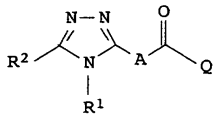
화학식 X

Y^2 - A - B

[식 중, Y^2는 포스포란 또는 포스폰산 에스테르임], 또는

f) 하기 화학식 XI의 화합물을 예를 들면 문헌 [J. Org. Chem. 1986, 50, 1927] 또는 WO 92/20655에서 기술하고 있는 바와 같은 공지된 방법과 유사하게 환원적 조건하에서 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계로 이루어진다:

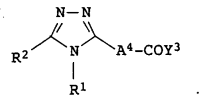
화학식 XI



[식 중, Q는 H 또는 OH임].

A가 COO 또는 $CONR^3$ 기를 포함하는 경우, 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법은 하기 화학식 XII의 화합물을 하기 화학식 XIII의 화합물과 반응시키는 단계로 이루어진다:

화학식 XII



화학식 XIII

B - A - Z^3

[식 중, Y^3는 OH, OC_1 - C_4 - 알킬, Cl이거나, CO와 함께 활성화된 카르복실기이고, A^4는 C_0 - C_9 - 알킬렌이고, Z^3는 OH 또는 NHR^3임].

화학식 B - H의 화합물은 예를 들면, 문헌 [Synth. Commun. 1984, 14, 1221], [Bioorg. Med. Chem. Lett. 1988, 8, 2859](S. Smith 등), WO 97/47602 또는 WO 920655 또는 [J. Med. Chem. 1987, 30, 2111 및 2208, 및 1999, 42, 118]에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

화학식 IV형의 화합물은 공지되어 있거나, 예를 들면, 본 명세서에 참고로 인용된 문헌 [A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) " Comprehensive Heterocyclic Chemistry" , Pergamon Press] 또는 [" The Chemistry of Heterocyclic Compounds" J. Wiley & Sons Inc. NY] 및 [Chem. Pharm. Bull. 1975, 23, 955](S. Kubota 등) 또는 [Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Khim. 1975, 23, 955](Vosilevskii 등)에 기술되어 있는 공지 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

상기 화학식에서, R^1, R^2, R^6, R^7, R^8, A, B 및 X는 화학식 I에 관하여 주어진 의미를 갖는다.

본 발명에 따른 화합물과 출발 물질 및 중간체는 최초에 언급한 바 있는 특허공보에 기술되어 있는 방법과 유사한 방법으로 제조할 수도 있다.

상기 반응들은 일반적으로 실온과 사용 용매의 비점 사이의 온도에서 용매중에서 행하여진다. 사용할 수 있는 용매의 예는 에틸 아세테이트와 같은 에스테르, 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 에테르, 디메틸포름아미드, 디메틸 술폭시드, 디메톡시에탄, 톨루엔, 크실렌, 아세토니트릴, 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤과 같은 케톤, 또는 에탄올 또는 부탄올과 같은 알코올이다.

원한다면, 반응을 산-결합제의 존재하에 행할 수 있다. 적합한 산-결합제는 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 무기 염기, 또는 탄산수소나트륨 또는 탄산수소칼륨, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 수소화나트륨, 또는 부틸 리튬 또는 알킬 마그네슘 화합물과 같은 유기금속 화합물, 또는 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 유기 염기이다. 후자는 동시에 용매로서 작용할 수도 있다.

공정(f)는 적절하다면, 염화아연 등의 루이스산의 존재하에, 또는 산 매질 중에서 환원 조건, 예를 들면, 수소화붕소나트륨, 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 트리아세톡시 보로하이드라이드를 사용하여 행하여지거나, 촉매접촉수소화에 의해 행하여진다.

조 생성물은 통상적 방법, 예를 들면 여과, 용매 증류제거 또는 반응혼합물로부터 추출 등에 의해 단리시킨다. 생성 화합물은 통상적 방법, 예를 들면, 용매로부터 재결정, 크로마토그래피 또는 산 부가 화합물로의 전환에 의해 정제할 수 있다.

산 부가 염은, 적절하다면, 예컨대 저급 알코올(예; 메탄올, 에탄올 또는 프로판올), 에테르(예; 메틸 3급부틸 에테르), 케톤(예; 아세톤 또는 메틸 에틸 케톤), 또는 에스테르(예; 에틸 아세테이트)와 같은 유기 용매중의 용액 중에서 대응 산과 유리 염기를 혼합하는 통상적 방법으로 제조된다.

상기 질병을 치료하기 위해, 본 발명에 따른 화합물은 통상적 방법으로 경구 또는 비경구(피하, 정맥내, 근내 또는 복강내) 투여될 수 있다. 증기 또는 분무를 사용하여 비인두 공간을 통해 투여를 행할 수도 있다.

투여량은 환자의 연령, 증상 및 체중과 투여 형태에 따라 다르다. 대체로, 활성 화합물의 일일 투여량은 경구투여시 약 10 내지 1000mg/환자/일이고, 비경구투여시 약 1 내지 500mg초과량/환자/일이다.

본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 약제에 관한 것이다. 통상적인 약리학적 투여 형태에서, 이러한 약제는 고상 또는 액상 형태, 예를 들면, 정제, 필름 정제, 캡슐, 분말, 그래뉼, 당의정, 좌약, 용제 또는 스프레이로 존재한다. 본 명세서에서, 활성 화합물은 통상적인 약리학적 보조 물질(예; 정제 결합제, 충전제, 방부제, 정제 붕해제, 방출 조절제(flow-regulating agent), 가소제, 습윤제, 분산제, 유제, 용매, 지연제, 항산화제 및(또는), 촉진 가스)과 함께 마무리될 수 있다(문헌 [Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978](H. Sucker 등)참조). 생성 투여형태는 대게 1 내지 99중량%의 양으로 활성 화합물을 포함한다.

하기 실시예는 본 발명을 제한하지 않고 이를 설명한다.

실시예

실시예 1

6,7-디메톡시-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

1A 출발 물질의 제조

2-(3-클로로프로필)-6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

6,7-디메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 7.2g(37mmol)을 1-브로모-3-클로로프로판 4.05ml(40mmol), 탄산칼륨 11.3g(81mmol) 및 요오드화나트륨 610mg(40mmol)과 함께 아세토니트릴 250ml 중에서 4시간 동안 70℃에서 교반시키면서 가열하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 증류 제거하고, 잔류물을 물에 넣고 염화메틸렌으로 추출하였다. 수거한 유기상을 건조 및 농축시키고, 조 생성물을 실리카겔상 크로마토그래피로 정제하였다(이동상: 염화메틸렌/메탄올 = 9/1).

황색 오일 4.8g(이론치의 45%)을 얻었다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.0 (m, 2H); 2.6-2.8 (m, 6H); 3.5 (s, 2H); 3.6 (t, 2H); 3.8 (2s, 6H); 6.5 (s, 1H); 5.6 (s, 1H).

1B 최종 생성물의 제조

3-메르캅토-4-메틸-5-페닐-1,2,4(4H)-트리아졸 380mg(1.7mmol)을 염소 처리된 염기 1A 450mg(1.7mmol) 및 DMF 5ml 중의 수산화리튬 40mg(1.7mmol)과 5시간 동안 100℃에서 교반시키면서 가열하였다. 마무리는 물 50ml 첨가, 메틸 3급부틸 에테르로 수 회 추출, 수거한 유기상의 건조, 증발 및 실리카겔상 크로마토그래피에 의한 정제를 수반하였다(이동상: 염화메틸렌/2-5% 메탄올). 수득량: 0.2g(이론치의 49%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.6 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.8 (m, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (2s, 6H); 6.3 (s, 1H); 6.5 (s, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.8 (m, 2H).

표제 화합물을 에테르성 염산으로 처리하여 얻었다.

$C_{23}H_{28}N_4O_2S \times HCl$

융점: 180 - 183℃

실시예 2

6-메톡시-2-{3-[(4-메틸-5-피롤-2-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

2A 출발 화합물의 제조

2-(3-클로로프로필)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

상기 물질을 6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을 사용하여 1A와 유사한 방법으로 제조하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.0 (q, 2H); 2.5-2.6 (m, 4H); 2.9 (m, 2H); 3.5 (s, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.8 (s, 3H); 6.6 (d, 1H); 6.7 (dd, 1H); 6.9 (d, 1H).

2B최종 생성물의 제조

염소처리가 된 2A에서 제조된 염기를 3-메르캅토-4-메틸-5-(2-피롤릴)-1,2,4(4H)-트리아졸과 반응시켜 실시예 1과 유사하게 제조하였다.

수득량: 이론치의 52%

$C_{20}H_{25}N_5OS$ (383.5)

융점: 179 - 181℃

실시예 3

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

3A출발 물질의 제조

3-(3-클로로프로필메르캅토)-4-메틸-5-페닐-1,2,4(4H)-트리아졸

1-브로모-3-클로로프로판 2.6g(16.5mmol), 요오드화나트륨 0.22g(1.5mmol), 3-메르캅토-4-메틸-5-페닐-1,2,4(4H)-트리아졸 2.7g(15mmol) 및 탄산칼륨 2.1g(15mmol)의 에탄올 70ml 중의 현탁액을 한시간 동안 비등점까지 가열하였다. 고온에서 여과한 후, 여액을 농축시키고, 물에 넣고 디클로로메탄으로 추출하였다. 수거한 유기상을 건조시키고, 여과 및 농축시키고, 잔류물은 크로마토그래피를 행하였다(이동상: 염화메틸렌/2% 메탄올).

수득량: 백색 고체 1.35g(이론치의 34%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.3 (q, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (t, 2H); 7.5-7.7 (m, 5H).

$C_{12}H_{14}ClN_3S$ (267.8)

융점: 137 - 141℃

3B 최종 생성물의 제조

상기 화합물 3A 0.7g을 트리에틸아민 1.1ml(7.5mmol) 및 부탄올 6ml 중의 요오드화나트륨 촉매량의 존재하에 6-메톡시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 옥살산염 0.6g(2.5mmol)과 120℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후, 물 및 메틸 3급부틸 에테르로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조 및 농축시켜 마무리하고, 조 생성물을 실리카겔상 크로마토그래피(이동상: 0-3% 메탄올을 갖는 염화메틸렌)를 행하였다. 백색 고체 110mg을 단리시켰다.

$C_{22}H_{26}N_4OS$ (394.5) MS(m/z): 395 $[M]^+$

실시예 4

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(피페리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

4A N-아세틸-7-(피페리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린의 제조

THF 50ml 중의 2-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-술포닐 클로라이드(문헌 [J. Med. Chem 1999, 42, 118-134](G. Grunewald 등)에 기술된 대로 제조) 21.1g(77mmol)를 THF 230ml 중의 피페리딘 6.0g(70mmol) 및 디이소프로필에틸아민 10.9g(84mmol)의 용액에 적가하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공 제거하고, 잔류물

을 디클로로메탄/물에 넣고, 10% 농도의 수산화나트륨 용액으로 염기성으로 만든 후, 상을 분리시키고, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과 및 용매 제거 후 남겨진 조 생성물을 실리카겔상 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다(이동상: 3% 메탄올을 갖는 염화메틸렌).

수득량: 18.6g(57.6mmol; 82%)

융점: 171 - 174℃

4B7 - (피페리딘 - 1 - 일술포닐) - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린

상기 화합물을 50% 농축 염산과 2시간 동안 비등점까지 가열하였다. 생성물은 냉각시 백색 침전물을 형성하였다. 잔류물을 단리시키고, 물로 세척하고, 디에틸 에테르에서 온침시키고 진공 건조시켰다.

수득량: 12.1g(38.2mmol), 이론치의 56%

4C 2 - (3 - 클로로프로필) - 7 - (피페리딘 - 4 - 일술포닐)1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린

7 - (피페리딘 - 1 - 일술포닐) - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린 12.1g(38.2mmol) 및 트리에틸 아민 8.4g(84mmol)을 40℃에서 DMF 중에 용해시키고, 1 - 브로모 - 3 - 클로로프로판 9.0g(57.2mmol)을 적가하고, 혼합물을 50℃에서 7시간 동안 교반시켰다. 마무리를 위해, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물에 넣고 디클로로메탄으로 추출하였다. 황산나트륨상에서의 건조, 여과 및 용매 제거에 이어 크로마토그래피를 행하여(실리카겔; 이동상: 3% 메탄올을 갖는 염화메틸렌), 황색 오일 11.7g(323.7mmol)을 얻었다.

수득량: 이론치의 86%.

4D 최종 화합물의 제조

염소처리된 상기 염기 4C 10.0g(28.0mmol), 3 - 메르캅토 - 4 - 메틸 - 5 - 페닐 - 4H - 1,2,4 - 트리아졸 6.4g(28mmol) 및 수산화리튬 0.7g(28.0mmol)을 DMF 77ml 중에서 100℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 물과 혼합하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수거한 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다.

조 생성물의 크로마토그래피(이동상: 0 - 5% 메탄올을 갖는 염화메틸렌)로 백색 고체 3.9g(7.5mmol)을 얻었다.

수득량: 이론치 27%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.4 (m, 2H); 1.7 (m, 4H); 2.1 (q, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (m, 6H); 3.35 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.5 (m, 4H); 7.7 (m, 2H).

$C_{26}H_{33}N_5O_2S_2$ (511.7) MS(m/z): 512.3 $[M+H]^+$

융점: 105 - 108℃

실시예 5

2-[4-(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)부틸]-7-(모르폴린-4-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

출발 화합물의 제조

5A N-아세틸-7-(모르폴린-4-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린을

THF 중의 디이소프로필아민의 존재하에 2-아세틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-술포닐 클로라이드와 모르폴린을 반응시키고 50% 농축 염산과 함께 가열하여 실시예 4A에서 기술한 바와 같이 얻었고, 염기성 마무리 후, 대응 7-(모르폴린-4-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린으로 전환되었다.

$C_{13}H_{18}N_2O_3S$ (282) MS(m/z): 283 $[M+H]^+$

5B 2-(3-클로로프로필)-7-(모르폴린-4-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

7-(모르폴린-4-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 1.2g(4.4mmol) 및 트리에틸아민 1.0g(10mmol)을 DMF 중에 40℃에서 용해시키고, 1-브로모-3-클로로프로판 1.1g(6.6mmol)을 적가하고, 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 마무리를 위해, 혼합물을 농축시키고, 잔류물은 물에 넣고 메틸 3급부틸 에테르로 추출하였다. 황산나트륨 상에서의 건조, 여과 및 용매 제거에 이어서 크로마토그래피(실라카겔; 이동상: 2% 메탄올을 갖는 염화메틸렌)에 의한 정제를 행하여 흐릿한 오일 0.7g(2mmol)을 얻었다.

수득량: 이론치의 46%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.0 (q, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (m, 6H); 3.6-3.8 (m, 8H); 7.3 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.5 (d, 1H).
$C_{16}H_{23}N_2O_3S$ (359)

$C_{16}H_{23}N_2O_3S$ (354)

최종 화합물의 제조

2-[4-메틸-5-페닐-1,2,4-(4H)-트리아졸-3-일]-1,3-디티안(WO 9902503에 기술) 280mg(1mmol)을 건조 THF 2.5ml 중에 용해시키고, -70℃에서, 요오드화나트륨 0.15g을 가하고, n-헥산 중의 부틸리튬의 15% 농도 용액 0.75ml(1.2mmol)로 처리하였다. -70℃에서 45분간 교반시킨 후, THF 중에 용해된 2-[3-클로로프로필]-7-(모르폴린-4-일-술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 5B 0.37g(1mmol)을 적가하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 천천히 가온한 후 완전 전환이 이루어지도록 40℃에서 90분간 가열하였다. 마무리는 얼음/물에의 첨가 및 염화메틸렌으로의 수 회 추출을 수반하였다. 건조 및 농축 후, 치환된 디티안 0.5g(이론치의 82%)이 남겨졌고 이를 라니 니켈 및 테트라히드로푸란 중의 수소로 40℃에서 3시간에 걸쳐 수소화하였다. 촉매 제거 후, 잔류물은 크로마토그래피(실리카겔, 5% 메탄올을 갖는 염화메틸렌)로 정제하였다.

수득량: 120mg(이론치의 29%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8 (m, 2H); 2.0 (q, 2H); 2.6 (m, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.0 (m, 6H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 6H); 7.2 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.5 (m, 4H); 7.7 (m, 2H).

표제 화합물은 에테르성 HCL을 첨가하여 얻었다.

$C_{26}H_{33}N_5O_3S \cdot HCl$ (531.6)

융점: 87 - 89℃

하기 화합물을 유사한 방법으로 얻었다:

실시예 6

1-(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-4-(7-(피페리딘-1-일-술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)부탄-1-온

$C_{27}H_{33}N_5O_3S$ (507.7) MS: 508.3 $[M+H]^+$

실시예 7

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-카르보니트릴

$C_{22}H_{23}N_5S$ (389.5)

융점: 116 - 118℃

실시예 8

5-[2-(디에틸암모니오)에톡시]-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 디히드로클로라이드

$C_{27}H_{37}N_5OS \cdot 2HCl$ (552.6)

융점: 110 - 112℃

실시예 9

N-벤질-2-(3-{[4-메틸-5-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-술폰아미드

$C_{26}H_{30}N_6O_2S_3$ (554.8)

융점: 67 - 70℃

실시예 10

N-벤질-2-{3-[(4-메틸-5-피리딘-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-술폰아미드

$C_{27}H_{30}N_6O_2S_2 \cdot 2HCl$ (607.6)

융점: 81 - 84℃

실시예 11

5-메톡시-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{22}H_{26}N_4OS$ (394.5)

융점: 73 - 75℃

실시예 12

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{21}H_{24}ClN_5O_2S$ (446)

융점: 190 - 192℃

실시예 13

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.65 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 7.0 (m, 1H); 7.2 (m, 3H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H).

$C_{21}H_{24}N_4S$ (365.5)

실시예 14

2-(3-{[4-메틸-5-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.55 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 2.75 (t, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.65 (s, 2H); 7.0 (m, 1H); 7.1 (m, 3H); 8.9 (s, 1H).

$C_{19}H_{23}N_5S_2$ (386.5)

실시예 15

2-{3-[(4-메틸-5-피리디늄-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 디히드로클로라이드

$C_{20}H_{23}N_5S \cdot 2HCl$ (438.4)

융점: 87 - 89℃

실시예 16

7-[(디메틸아미노)술포닐]-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.65 (m, 8H); 2.75 (t, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.4-7.6 (m, 7H).

$C_{23}H_{29}N_5O_2S_2$ (472.6)

실시예 17

7-[(디메틸아미노)술포닐]-2-(3-{[4-메틸-5-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.5 (s, 3H); 2.6-2.8 (m, 10H); 2.9 (m, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 7.2 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 8.9 (s, 1H).

$C_{21}H_{28}N_6O_2S_3$ (493.7)

실시예 18

메틸-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-카르복실레이트 옥살레이트

$C_{23}H_{27}N_4O_2S \cdot C_2HO_4$ (512.6)

융점: 160 - 163℃

실시예 20

2-(3-{[4-메틸-5-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-7-(피페리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.4 (m, 2H); 1.7 (m, 4H); 2.1 (q, 2H); 2.5 (s, 3H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 3.0 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.6 (s, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.45 (s, 1H); 7.5 (d, 1H); 8.9 (s, 1H).

$C_{24}H_{32}N_6O_2S_3$ (532.8)

실시예 21

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.6 (m, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.4-7.7 (m, 10H); 7.9 (d, 2H).

C_{27} H_{28} N_4 O_2 S_2 (504.7)

실시예 22

2-(3-{[4-메틸-5-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일 페닐 술폰

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.5 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 2.95 (t, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.65 (m, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.4-7.7 (m, 5H); 7.9 (d, 2H); 8.9 (s, 1H).

C_{25} H_{29} N_5 O_2 S_3 (525.7)

실시예 23

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(모르폴린-4-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (t, 4H); 3.35 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 6H); 7.3 (m, 1H); 7.4-7.6 (m, 5H); 7.9 (d, 2H).

C_{25} H_{31} N_5 O_3 S_2 (525.7)

실시예 24

2-[4-(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)부틸]-7-(페닐술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

C_{28} H_{30} N_4 O_2 S (486.6)

실시예 25

2-{3-[(4-메틸-5-피리딘-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-술폰아미드

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.3 (m, NH); 2.1 (q, 2H); 2.6 (m, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (m, 6H); 7.3 (m, 1H); 7.4-7.6 (m, 5H); 7.9 (d, 2H).

C_{26} H_{28} N_6 O_2 S_2 (520.7)

융점: 58 - 61℃

실시예 26

2-(3-{[4-메틸-5-(4-메틸-1,3-티아졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-술폰아미드

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.5 (s, 3H); 2.7 (m, 4H); 2.9 (m, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.5 (s, 3H); 3.6 (s, 32H); 7.0-7.2 (m, 6H); 7.5 (m, 2H); 8.9 (s, 1H).

$C_{25}H_{28}N_6O_2S_3$ (540.7)

융점: 77 - 81℃

실시예 27

2-(3-{[5-(2,4-디메톡시)페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-7-(메틸술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.2 (q, 2H); 2.9 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 3.05 (s, 3H); 3.1 (m, 2H); 3.3 (m, 5H); 3.7 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.9 (s, 2H); 6.5 (s, 1H); 6.65 (d, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.8 (d, 1H).

$C_{24}H_{30}N_4O_4S_2$ (502.7) MS: 503.5 $[M+H]^+$

실시예 28

6,7-디클로로-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4S$ (433.4)

융점: 138 - 139℃

실시예 29

7,8-디클로로-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

1H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.7 (m, 4H); 2.9 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 6.95 (d, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H), 나유리 염기 .

에테르성 HCl과의 염 침전형성으로 표제 화합물을 얻었다.

$C_{21}H_{22}Cl_2N_4S \cdot x\ HCl$ (469.9)

융점: 109℃

실시예 30

7-시아노-2-[4-(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)부틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

$C_{23}H_{25}N_5 \cdot HCl$ (407.9)

융점: 175℃

실시예 31

2-{3-[(4-메틸-5-티엔-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-6-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

$C_{20}H_{21}F_3N_4S_2 \cdot Cl$ x HCl (475)

융점: 184 - 185℃

실시예 32

1-{2-[3-({4-메틸-5-[4-(트리플루오로메틸)페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}술파닐)프로필]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일}에타논

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.15 (q, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.75 (s, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.6-7.8 (m, 6H).

$C_{24}H_{25}F_3N_4OS$ (474.5)

표제 화합물의 히드로클로라이드를 에테르성 염산으로 처리하여 얻었다:

융점: 183℃

실시예 33

6,7-디클로로-2-(3-{[4-메틸-5-(4-메틸페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.7 (m, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.5 (s, 2H); 3.6 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); [유리 염기].

표제 화합물을 에테르성 염산으로 처리하여 얻었다

$C_{22}H_{24}Cl_2N_4S \cdot HCl$ (483.9)

융점: 207 - 210℃

실시예 34

6-클로로-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.7 (m, 4H); 2.8 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.5 (s, 2H); 3.6 (s, 3H); 7.1 (s, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); [유리 염기].

에테르성 HCl과의 염 침전 형성으로 표제 화합물을 얻었다.

$C_{21}H_{23}ClN_4S \cdot HCl$ (435.4)

융점: 188 - 191℃

실시예 35

2-(3-{[4-메틸-5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-7-(피페리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.4 (m, 2H); 1.7 (m, 4H); 2.1 (q, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (m, 6H); 3.35 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 3.9 (s, 3H); 6.2 (m, 1H); 6.4 (m, 1H); 6.8 (m, 1H); 7.2 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.5 (m, 2H).

$C_{25}H_{34}N_6O_2S_2$ (514.7)

융점: 96 - 100℃

실시예 36

2-[4-(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)부틸]-7-(피페리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{27}H_{35}N_5O_2S$ (493.7) MS: 494.3 $[M+H]^+$

실시예 37

2-(3-{[4-메틸-5-티엔-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-7-(피페리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.4 (m, 2H); 1.7 (m, 4H); 2.15 (q, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.7 (m, 5H); 7.2 (d, 1H); 7.4 (s, 1H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (s, 1H).

$C_{24}H_{31}N_5O_2S_3$ (517.7) MS: 518.3 $[M+H]^+$

융점: 192 - 195℃

실시예 38

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-N-페닐-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-술폰아미드

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.55 (s, 2H); 3.6 (s, 3H); 7.0 (m, 2H); 7.2 (m, 4H); 7.5 (m, 5H); 7.7 (m, 2H).

$C_{27}H_{29}N_5O_2S_2$ (519.7) MS: 520.3 $[M+H]^+$

실시예 39

6-클로로-2-{3-[(4-메틸-5-티엔-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{19}H_{21}ClN_4S_2$ (405)

융점: 99 - 100℃

실시예 40

7-[(디에틸암모니오)메틸]-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 디히드로클로라이드

$C_{26}H_{35}N_5S \cdot 2HCl$ (522.6)

융점: 75℃

실시예 41

2-{3-[(4-메틸-5-티엔-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]-프로필}-7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

출발 물질의 제조

41A 7-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

농축 황산 10.0ml를 빙초산 7.5ml 중의 N-트리플루오로아세틸-2-(4-트리플루오로페닐페닐)에틸아민[2-(4-트리플루오로메틸페닐)에틸아민 및 트리플루오로아세트산 무수물로부터 -5℃에서 제조] 1.77g(6.2mmol)의 용액에 천천히 적가하고, 얼음 중에서 냉각시키면서, 포르말린 용액 2ml를 적가하였다. 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 빙수 130ml에 붓고 디클로로메탄으로 추출하고, 수거한 유기상을 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음 물로 세척하였다. 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 여과 및 증발로 2-트리플루오로아세틸-7-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 1.7g을 단리시키고 에탄올/3N HCl(1:1) 중에서 환류하에 가열하고 염기성 마무리에 의해 7-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린으로 전환시켰다.

수득량: 1.0g(4.7mmol), 이론치의 75%.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.0 (sbr, 1H); 2.9 (t, 2H); 3.2 (t, 2H); 4.0 (s, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.3 (s, 1H); 7.4 (s, 1H).

41B2-(3-클로로프로필)-7-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

상기 화합물 0.95g(4.7mmol)을 실온에서 실시예 4B에 기술한 바와 같은 방법으로 1-브로모-3-클로로프로판과 반응시키고, 크로마토그래피(실리카겔, 이동상: 2% 메탄올을 갖는 디클로로메탄)로 정제하였다.

수득량: 0.9g(3.2mmol), 이론치의 69%.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.0 (m, 2H); 2.65 (m, 2H); 2.75 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 3.65 (m, 4H); 7.2 (dd, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.4 (dd, 1H).

41C최종 생성물의 제조

2-(3-클로로프로필)-7-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 0.45g(1.6mmol), 3-메르캅토-4-메틸-5-티엔-3-일-4H-1,2,4-트리아졸 0.36g(1.6mmol) 및 수산화리튬 40mg을 DMF 6ml 중에서 4시간 동안 100℃에서 교반시켰다. 마무리는 얼음/물에 붓기, 메틸 3급부틸 에테르로 추출, 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과 및 증발 후 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 이동상: 3-5% 메탄올을 갖는 디클로로메탄)에 의한 정제를 수반하였다:

수득량: 0.3g(0.7mmol), 이론치의 42%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (m, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 3.0 (m, 2H); 3.35 (t, 2H); 3.7 (m, 5H); 7.1 (d, 1H); 7.2 (s, 1H); 7.3 (d, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.7 (s, 1H); [유리 염기].

표제화합물을 에테르성 HCl로 처리하여 얻었다

$C_{20}H_{21}F_3N_4S_2 \cdot HCl$ (475)

융점: 192 - 194℃

실시예 42

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-8-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

출발 물질의 제조

42A6/8-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

N-트리플루오로아세틸-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)에틸아민[2-(3-트리플루오로메틸페닐)-에틸아민 및 트리플루오로아세테이트 무수물로부터 -5℃에서 제조] 5.3g(18.6mmol) 및 파라포름알데히드 0.9g(29mmol)을 빙초산 22ml 및 농축 황산 30ml의 혼합물에 가하였다. 실온에서 18시간 후, 반응 혼합물을 빙수 350ml에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하고 수거한 유기상을 중탄산나트륨 용액으로 세척한 다음 물로 세척하였다. 황산나트륨 상에서 건조, 여과 및 증발 후, 2-트리플루오로아세틸-6- 및 -8-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린의 혼합물을 단리시켰다. 에탄올/3N HCl (1:1) 혼합용액 중에서 환류하에 가열하여 보호기를 제거하였다. 2가지 이성질체가 마무리 및 크로마토그래피(실리카겔, 이동상: 2-4% 메탄올을 갖는 디클로로메탄)에 의한 정제 후 분리되었다:

F18 - 트리플루오로메틸 - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린 1.2g(5.7mmol; 이론치의 32%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.9 (sbr, 1H); 2.8 (t, 2H); 3.1 (t, 2H); 4.2 (s, 2H); 7.2 (m, 2H); 7.5 (d, 1H).

F26 - 트리플루오로메틸 - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린 1.4g(6.8mmol; 이론치의 38%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.8 (sbr, 1H); 2.8 (t, 2H); 3.1 (t, 2H); 4.0 (s, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.4 (m, 2H).

42B2 - (3 - 클로로프로필) - 8 - 트리플루오로메틸 - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린

2 - (3 - 클로로프로필) - 8 - 트리플루오로메틸 - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린을 실시예 4C의 기술내용과 유사한 방법으로 브로모클로로프로판과 42 - A F1을 반응시켜 73% 수율로 수득하였다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.0 (q, 2H); 2.7-2.8 (m, 4H); 3.0 (t, 2H); 3.6 (t, 2H); 3.8 (s, 2H); 7.2-7.3 (m, 2H); 7.4 (d, 1H).

42C최종 생성물의 제조

3 - 메르캅토 - 4 - 페닐 - 5 - 페닐 - 1,2,4(4H) - 트리아졸 0.7g(3.0mmol)를 100℃에서 수산화리튬 70mg의 존재하에 DMF 10ml 중의 2 - (3 - 클로로프로필) - 8 - 트리플루오로메틸 - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린 [42B1] 0.83g(3.0mmol)과 반응시켜 4D에 기술한바와 같이 마무리한 후, 최종 화합물 0.84g(1.9mmol)을 얻었다.

수득량: 0.84g(1.9mmol), 이론치의 65%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.6-2.7 (m, 4H); 2.9 (t, 2H); 3.4 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.8 (s, 2H); 7.1 (t, 1H); 7.25 (d, 1H); 7.4 (d, 1H), 7.5 (m, 3H); 7.6 (m, 2H).

표제 화합물은 에테르성 HCl로 처리하여 얻었다.

$C_{22}H_{23}F_3N_4S \cdot HCl$ (469)

융점: 118℃

실시예 43

2 - {3 - [(4 - 메틸 - 5 - 페닐 - 4H - 1,2,4 - 트리아졸 - 3 - 일)술파닐]프로필} - 6 - (트리플루오로메틸) - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

출발 물질의 제조

43 B22 - (3 - 클로로프로필) - 6 - 트리플루오로메틸 - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린

2 - (3 - 클로로프로필) - 6 - 트리플루오로메틸 - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린을 4C에 기술한 것과 유사한 방법으로 브로모클로로프로판과 6 - 트리플루오로메틸 - 1,2,3,4 - 테트라히드로이소퀴놀린 [42AF2] (42A에 기술한 대로 수득)를 반응시켜 96% 수율로 얻었다.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.0 (m, 2H); 2.6-2.8 (m, 4H); 2.9 (t, 2H); 3.6 (m, 4H) 7.1 (d, 1H); 7.4 (m, 2H).

43C 최종 화합물의 제조

3-메르캅토-4-메틸-5-페닐-1,2,4(4H)-트리아졸 0.7g(3.0mmol)을 100℃에서 수산화리튬 70mg의 존재하에 DMF 10ml 중의 2-(3-클로로프로필)-6-트리플루오로메틸-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 0.83g(3.0mmol)과 반응시켜 4D 하에 기술된 대로 마무리 한 후, 최종 생성물 0.75g(1.7mmol)을 수득하였다.

수득량: 0.75g(1.7mmol), 이론치의 58%

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.6 (t, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.3 (m, 2H); 7.5 (m, 3H); 7.7 (m, 2H); [유리 염기].

표제 화합물은 에테르성 HCl로 처리하여 얻었다.

$C_{22}H_{23}F_3N_4S \cdot HCl$ (469)

융점: 200 - 202℃

실시예 44

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(트리플루오로메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

$C_{22}H_{23}F_3N_4S \cdot HCl$ (469)

융점: 205 - 207℃

실시예 45

2-{3-[(4-메틸-5-(티엔-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(4-메틸피페라진-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.2 (s, 3H); 2.4 (m, 4H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.0 (m, 4H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (m, 5H); 7.2 (d, 2H); 7.45 (m, 4H); 7.7 (m, 1H).

$C_{24}H_{32}N_6O_2S_3$ (538.8)

실시예 46

2-{3-[(4-메틸-5-(페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]-프로필}-7-(4-메틸피페라진-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.2 (s, 3H); 2.5 (m, 4H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 2.9-3.0 (m, 6H); 3.3 (t, 2H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.5 (m, 5H); 7.6 (m, 2H).

$C_{26}H_{34}N_6O_2S_3$ (564.8)

실시예 47

2-{3-[(4-메틸-5-(티엔-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.1 (q, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 2.9 (t, 2H); 3.2-3.3 (m, 4H); 3.6 (m, 2H); 3.7 (m, 5H); 4.2 (m, 2H); 7.1 (m, 4H); 7.2 (d, 1H); 7.4-7.6 (m, 4H); 7.7 (m, 1H).

$C_{28}H_{31}N_5O_2S_3$ (565)

실시예 48

2-{3-[(4-메틸-5-(피리드-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ = 2.1 (q, 2H); 2.7 (t, 2H); 2.8 (t, 2H); 2.9 (m, 4H); 3.3 (m, 4H); 3.6 (s, 3H); 3.7 (s, 2H); 4.2 (s, 2H); 7.0-7.2 (m, 5H); 7.2 (m, 1H); 7.4-7.6 (m, 3H); 8.0 (m, 1H); 8.7 (m, 1H); 8.9 (m, 1H).

$C_{29}H_{32}N_6O_2S_2$ (558)

실시예 49

7-[(3,3-디메틸피페리딘-1-일)술포닐]-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{28}H_{37}N_5O_2S_2$ (539.8)

융점: 75 - 76℃

실시예 50

2-{3-[(4-시클로프로필-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(3,3-디메틸피페리딘-1-일)술포닐]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{30}H_{39}N_5O_2S_2$ (558)

실시예 51

2-[(4-{[(4-메틸-5-(1-메틸-1H-피롤-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]메틸}시클로헥실)메틸]-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{26}H_{31}N_5O_2S$ (477.6)

융점: 160℃

실시예 52

2-{(E)-4-[(4-메틸-5-피리딘-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]부트-2-에닐}-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{21}H_{22}N_6O_2S$ (422) MS: 423 $[M+H]^+$

실시예 53

2-[(4-{[(4-메틸-5-피리딘-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]메틸}시클로헥실)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-카르보니트릴

$C_{27}H_{31}N_5S$ (457.6)

융점: 156 - 158℃

실시예 54

1-(2-{3-[(4-메틸-5-(3-시아노)페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일)에타논 히드로클로라이드

$C_{24}H_{25}N_5OS \times HCl$ (468)

융점: 185℃

실시예 55

7-니트로-2-[(4-{[(4-메틸-5-피리딘-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]메틸}시클로헥실)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{26}H_{31}N_6O_2S$ (477.6)

융점: 160℃

실시예 56

1-{2-[3-({4-메틸-5-페닐]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}술파닐)프로필]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일}에타논 히드로클로라이드

$C_{23}H_{27}N_4OS \times HCl$ (443)

융점: 165℃

실시예 57

7,8-디클로로-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{21}H_{22}ClN_4S$ (399)

융점: 72 - 75℃

실시예 58

1-{2-[3-({5-(2,4-디니트로페닐)-4-메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일}-술파닐)프로필]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일}에타논 히드로클로라이드

$C_{23}H_{25}N_6O_5S \times HCl$ (500.6)

융점: 193℃

실시예 59

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(옥타히드로이소퀴놀린-2(1H)-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{30}H_{39}N_5O_2S_2$ (565.8) MS: 567 $[M+H]^+$

실시예 60

2-{3-[(4-메틸-5-피리딘-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(옥타히드로이소퀴놀린-2(1H)-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{29}H_{38}N_6O_2S_2$ (566.8) MS: 568 $[M+H]^+$

실시예 61

2-{3-[(4-시클로프로필-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(아제판-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{29}H_{37}N_5O_2S_2$ (551.8) MS: 552 $[M+H]^+$

실시예 62

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(피롤리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{25}H_{31}N_5O_2S_2$ (497.7)

실시예 63

2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(아제판-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{27}H_{35}N_5O_2S_2$ (525.7)

실시예 64

7-클로로-2-(3-{[4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}부트-2-에닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

$C_{21}H_{23}ClN_4S$ (399)

융점: 72 - 75℃

실시예 65

2-(3-{[4-메틸-5-메틸아미노-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-7-(아제판-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 66

N,4-디메틸-5-{[3-(7-피페리딘-1-일술포닐)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)프로필]술파닐}-4H-1,2,4-트리아졸-3-아민

실시예 67

7-3급부틸-2-(3-{[4-메틸-5-(4-페닐-1,3-티아졸-5-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 68

2-(3-{[4-메틸-5-피리딘-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(아제판-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 69

7-({4-[2-3급부틸-6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페라진-1-일}술포닐)-2-{3-[(4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 70

8-브롬-2-(3-{[5-시클로헥실-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}부트-2-에닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 71

4-메틸-5-페닐-N-[4-(7-(피롤리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)부틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복사미드

실시예 72

6-메틸-2-(3-{[4-메틸-5-(1-메틸-1H-피롤-3-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-7-(피롤리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 73

7-시아노-2-[(2-{[(4-메틸-5-피리딘-3-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]-메틸}-시클로프로필)메틸]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 74

1-(2-{3-[(4-메틸-5-(3-메톡시)페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)옥시]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7일)에타논

실시예 75

4-(7-(피롤리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-2-일)부틸-4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-카르복실레이트

실시예 76

2-[2-({[5-(N-메틸피롤-2-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}메틸)프로프-2-에닐]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-카르복사미드

실시예 77

2-{3-[(4-시클로프로필-5-(4-메틸술포닐)페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(피롤리딘-1-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 78

6-3급부틸-2-(3-{[5-(2,4-디니트로페닐)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 79

N-[2-(8-{[5-(디메틸아미노)-4-부틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}옥틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일]메탄술폰아미드

실시예 80

2-{3-[(4-메틸-5-피라진-2-일-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-7-(옥타히드로이소퀴놀린-2(1H)-일술포닐)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 81

7-시아노-2-{3-[(4-메틸-5-(2-메틸옥사졸-4-일)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]프로필}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 82

2-{6-[(5-(2,5-디메틸푸란-3-일)-4-메틸-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)술파닐]헥실}-7-트리플루오로메탄술포닐옥시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린

실시예 83

2-[2-({[4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}메틸)-프로프-2-에틸]-7-니트로-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 히드로클로라이드

$C_{22}H_{23}N_5O_2S \times HCl$ (460)

융점: 146 - 150℃

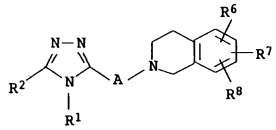
실시예 84

N-[2-(3-{[4-메틸-5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]술파닐}프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-7-일]메탄술폰아미드

C_{22} H_{27} N_5 O_2 S_2 x HCl (494.1)

융점: 90℃

하기 화합물들은 이론상 유사 방법으로 제조할 수 있다:



[표 1a]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
85	Me	에톡시카르보닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)	8-메틸	
86	Me	N,N-디메틸아미노-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	6-메틸	7-시아노	
87	Et	3급부틸	$(CH_2)_4$-	7-시아노		
88	부틸	메틸술파닐	$(CH_2)_4$-	6-플루오로		
89	cycProp	메틸	S-$(CH_2)_3$-	6-클로로	7-클로로	
90	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-CH_2-CH=CH=CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
91	Me	3-티에닐	COO-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
92	Me	페닐-	$(CH_2)_4$-	7-(3,3-디메틸-피페리딘-1-일-술포닐)		
93	Me	2,4-디메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
94	Me	아미노-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
95	Prop	페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	8-트리플루오로메틸		
96	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
97	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_6$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
98	Me	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
99	Me	페닐-	CONH-$(CH_2)_4$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
100	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
101	페닐	메틸	$(CH_2)_4$-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
102	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
103	Et	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
104	Et	3-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
105	Et	4-메틸페닐	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
106	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
107	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
108	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	7-페닐술포닐		
109	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		

[표 1b]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
110	Me	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
111	헥실	3-피리딜-	S-$(CH_2)_3$-	6-클로로	7-클로로	
112	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
113	Me	2-피라지닐-	CO-$(CH_2)_3$-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
114	Prop	페닐	S-$(CH_2)_4$-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
115	Me	3-메톡시페닐	$(CH_2)_4$-	6-트리플루오로메틸		
116	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
117	Et	3-피리딜	S-$(CH_2)_7$-	6-메틸	7-시아노	
118	Me	4-메틸티아졸-5-일	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
119	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	7-시아노		
120	Et	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
121	Et	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
122	Prop	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-(아제판-1-일-술포닐)	
123	Et	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
124	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
125	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	4-메톡시		
126	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
127	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	7-페닐술포닐		
128	Me	2-클로로-페닐	CO-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메톡시		
129	Et	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-7		
130	Et	4-메톡시페닐	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
131	Et	4-메틸티아졸-5-일	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
132	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_6$-	7-니트로		
133	Me	5-메틸 이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
134	Me	3-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
135	Me	페닐메틸	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(아제판-1-일-술포닐)		
136	Et	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH(CH_3)CH_2-N(CH_3)-7		
137	Et	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
138	Me	3-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		

[표 1c]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
139	Et	페닐	S-$(CH_2)_3$-	8-트리플루오로메틸		
140	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_5$-	8-트리플루오로메틸		
141	Me	페닐-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
142	Me	시클로헥실	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
143	iProp	3-피리딜	S-$(CH_2)_7$-	7-클로로	8-클로로	
144	Me	아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
145	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
146	Me	3-피롤릴	S-CH_2-cycProp-CH_2-	6-트리플루오로메틸		
147	cycProp	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-7		
148	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
149	Me	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
150	Me	5-메틸-이미다졸-4-일-	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	3급부틸		
151	Me	메틸아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
152	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
153	Me	페닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2	5-메톡시		
154	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
155	Prop	페닐-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
156	Me	3-피리디닐	S-$(CH_2)_8$-	7-CHF_2		
157	Me	테트라졸릴-	$(CH_2)_4$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
158	Me	4-페닐	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	7-브로모		
159	Me	4-메틸페닐	COO-$(CH_2)_4$-	7-니트로		
160	Et	3-시아노-페닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	6-메틸		
161	Et	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
162	Et	페닐-	$(CH_2)_4$-	7-(3,3-디메틸-피페리딘-1-일-술포닐)		
163	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
164	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
165	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		

[표 1d]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
166	Et	3-피리디닐	S-$(CH_2)_8$-	7-CHF_2		
167	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
168	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	7-페닐술포닐		
169	Et	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	8-트리플루오로메틸		
170	Me	5-메틸 이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
171	iProp	페닐	S-$(CH_2)_3$-	6-브로모		
172	Prop	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
173	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
174	Et	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	6-클로로	7-클로로	
175	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
176	Prop	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-니트로	
177	Me	4-요오드-페닐	COO-$(CH_2)_4$-	7-시아노		
178	iProp	4-이미다졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(아제판-1-일-술포닐)		
179	Et	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_8$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
180	부틸	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
181	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-CH_2-$C(CH_3)$=CH-CH_2-	7-(아제판-1-일-술포닐)		
182	Et	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
183	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
184	Me	프로필	CO-$(CH_2)_3$-	5-메톡시		
185	Me	2-피라지닐-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
186	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
187	Prop	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
188	헥실	페닐	$(CH_2)_4$-	8-니트로		
189	Prop	페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
190	Me	3-피리딜	S-$(CH_2)_7$-	7-클로로	8-클로로	
191	Et	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
192	Et	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-$CH(CH_3)CH_2$-NH-7		
193	Me	3-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
194	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
195	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
196	Me	페닐	$(CH_2)_4$-	8-니트로		
197	Me	4-메틸페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
198	cycProp	페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-카르복사미드		
199	Me	3-요오드-페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		

[표 1e]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
200	Me	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
201	Me	3-요오드-페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
202	Me	3-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-페닐술포닐		
203	부틸	피리딘-3-일-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
204	cycProp	2,4-디메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
205	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
206	Et	4-메톡시페닐	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
207	Et	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-니트로	
208	Et	페닐-	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	6-메톡시		
209	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
210	Me	메틸아미노-	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	7-시아노		
211	Et	3급부틸	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시		
212	Me	페닐	S-$(CH_2)_3$-	6-플루오로		
213	Me	페닐메틸	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
214	iProp	4-메톡시페닐	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
215	iProp	4-시아노-페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
216	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
217	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-7		
218	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
219	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
220	Et	페닐	$(CH_2)_4$-	8-니트로		
221	Me	아미노	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
222	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_8$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
223	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
224	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
225	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
226	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
227	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		

[표 1f]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
228	페닐	시아노	S-$(CH_2)_3$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
229	Me	테트라졸릴-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
230	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-시아노	
231	Et	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
232	Me	피리딘-3-일-	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(아제판-1-일-술포닐)		
233	Et	페닐	S-$(CH_2)_3$-	6-브로모		
234	Prop	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
235	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
236	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
237	cycProp	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH_2-CH_2-CH_2-7		
238	Me	피리딘-3-일	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
239	Et	5-메틸 이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_{10}$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
240	Me	메틸아미노	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
241	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_6$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
242	부틸	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-시아노	
243	페닐	3-피리딜-	S-$(CH_2)_6$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
244	Me	테트라졸릴-	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
245	헥실	3-요오드페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-클로로	7-클로로	
246	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-CH_2-cycProp-CH_2-	7-시아노		
247	페닐	3급부틸	S-$(CH_2)_3$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
248	Me	3급부틸	$(CH_2)_4$-	6-메톡시		
249	cycProp	3급부틸	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시		
250	Me	아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
251	Me	아미노-	S-$(CH_2)_3$-	6-메톡시		
252	Et	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_8$-	7-시아노		
253	Me	메틸아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
254	Me	페닐	S-$(CH_2)_3$-	8-에테닐		
255	Et	페닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-	7-트리플루오로메톡시		
256	Et	N-메틸-2-피롤릴-	S-CH_2-cycProp-CH_2-	8-트리플루오로메틸		
257	Prop	3-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
258	Me	메틸아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		

[표 1g]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
259	Me	테트라졸릴-	S-CH_2-cycHex-CH_2	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
260	Me	메틸아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
261	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
262	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
263	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
264	Me	4-이미다졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(아제판-1-일-술포닐)		
265	Me	프로필	$(CH_2)_4$-	5-메톡시		
266	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	6-트리플루오로메틸		
267	Me	4-메틸페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
268	cycProp	페닐	$(CH_2)_4$-	8-니트로		
269	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
270	iProp	페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-아세틸		
271	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_8$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
272	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
273	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
274	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
275	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
276	Me	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	6-메틸	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)	
277	Me	페닐-	CO-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
278	cycProp	4-메톡시페닐	$(CH_2)_4$-	8-에테닐		
279	Me	페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
280	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
281	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	8-트리플루오로메틸		
282	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
283	펜틸	3-피리딜-	S-$(CH_2)_3$-	6-클로로	7-클로로	
284	Me	피리딘-3-일-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
285	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
286	Me	2-피라지닐-	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
287	Et	페닐-	CO-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
288	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
289	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		

[표 1h]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
290	Me	페닐	COO-$(CH_2)_4$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
291	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
292	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
293	Me	4-메틸페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	7-시아노		
294	Me	3-피롤릴	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
295	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
296	Me	2-피라지닐-	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
297	Me	피리딘-3-일-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
298	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
299	Et	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
300	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
301	iProp	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	6-메틸	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)	
302	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
303	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	7-니트로		
304	Me	시클로헥실-	S-$(CH_2)_6$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
305	Me	3_피롤릴	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	6-클로로		
306	Et	2-피라지닐-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
307	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
308	Me	3-피리디닐	S-$(CH_2)_8$-	7-CHF_2		
309	Me	3-피리딜	COO-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
310	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
311	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
312	Me	4-메톡시페닐	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	5-히드록시		
313	Me	아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
314	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-CH_2-cycProp-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
315	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-페닐술포닐		
316	Me	페닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-	7-트리플루오로메톡시		
317	페닐	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		

[표 1i]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
318	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
319	Me	4-메틸페닐	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
320	Prop	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
321	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
322	Me	4-메톡시1-페닐	S-$(CH_2)_8$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
323	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_7$-	7-아제판-1-일-술포닐		
324	Me	메틸아미노-	S-CH_2-cycProp-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
325	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
326	부틸	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
327	iProp	3-피롤릴	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
328	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	7-클로로		
329	부틸	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)	8-클로로	
330	Et	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
331	Me	페닐	S-CH_2-cycProp-CH_2-	6-메톡시		
332	Me	3-푸라닐	S-CH_2-cycProp-CH_2-	7-(N-메틸아닐린-1-술포닐)		
333	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
334	cycProp	2-피라지닐-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
335	Et	페닐	S-$(CH_2)_4$-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
336	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
337	Me	4-메틸페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
338	부틸	페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-아세틸		
339	Et	4-시아노-페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
340	부틸	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)	
341	부틸	페닐	S-$(CH_2)_3$-	8-클로로		
342	Et	피리딘-3-일-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
343	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
344	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	5-메톡시		

[표 1j]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
345	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
346	cycProp	페닐	CONH-$(CH_2)_5$-	8-트리플루오로메틸		
347	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
348	Et	3-피리딜	S-$(CH_2)_7$-	7-클로로	8-클로로	
349	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-	6-메톡시		
350	Me	메틸아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
351	Et	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
352	Et	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH_2-CH_2-CH_2-7		
353	Et	페닐	S-$(CH_2)_4$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
354	부틸	2-피라지닐-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
355	Me	4-메톡시l-페닐	S-$(CH_2)_8$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
356	Me	페닐-	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	6-메톡시		
357	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
358	Prop	페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-아세틸		
359	Me	4-메틸페닐	COO-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
360	Et	2-Me-4-옥사졸릴-	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
361	부틸	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
362	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	6-트리플루오로메틸		
363	헥실	3-피리딜-	S-$(CH_2)_3$-	7-클로로	8-클로로	
364	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
365	Et	페닐-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
366	cycProp	페닐-	$(CH_2)_4$-	7-(3,3-디메틸-피페리딘-1-일-술포닐)		
367	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	6-클로로	7-클로로	
368	Et	4-이미다졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(아제판-1-일-술포닐)		
369	Me	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
370	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
371	Prop	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	8-트리플루오로메틸		
372	Me	2,4-디메톡시-페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
373	Me	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
374	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		

[표 1k]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
375	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
376	Me	2-피라지닐-	S-CH_2-cycHex-CH_2-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
377	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
378	Me	페닐-	$(CH_2)_4$-	8-트리플루오로메틸		
379	Prop	4-메톡시페닐-	$(CH_2)_4$-	8-에테닐		
380	Me	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
381	iProp	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
382	iProp	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)	8-클로로	
383	iProp	페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-카르복사미드		
384	Me	페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-트리플루오로메틸		
385	Et	페닐	CONH-$(CH_2)_5$-	8-트리플루오로메틸		
386	iProp	3-피롤릴	S-$(CH_2)_6$-	7-시아노		
387	Me	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)	8-클로로	
388	Et	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
389	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
390	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
391	Prop	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
392	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
393	Et	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	7-클로로		
394	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
395	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
396	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
397	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
398	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
399	Me	3-티에닐	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
400	헥실	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-시아노	
401	Me	3-피리딜	S-$(CH_2)_7$-	6-메틸	7-시아노	
402	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
403	Me	3-티에닐	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
404	Prop	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-(피페리딘-1-일-술포닐)	

[표 1l]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
405	Et	2,4-디메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
406	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
407	Me	4-메톡시페닐	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
408	Me	페닐	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-메톡시		
409	페닐	3-티에닐	$(CH_2)_4$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
410	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
411	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
412	페닐	3급부틸	O-$(CH_2)_3$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
413	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
414	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
415	iProp	페닐	S-$(CH_2)_3$-	8-트리플루오로메틸		
416	부틸	3-티에닐	S-$(CH_2)_8$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
417	Me	페닐-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
418	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
419	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-페닐술포닐		
420	Me	4-메틸티아졸-5-일	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
421	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
422	Me	4-메틸술포닐-페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
423	부틸	3-피리딜-	S-$(CH_2)_3$-	7-클로로	8-클로로	
424	Me	메틸아미노-	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
425	Me	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
426	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-페닐술포닐		
427	Et	3-피롤릴	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
428	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
429	Me	5-메틸 이미다졸-4-일	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
430	Prop	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
431	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
432	Prop	피리딘-3-일	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		

[표 1m]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
433	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
434	부틸	페닐	$(CH_2)_4$-	8-니트로		
435	Me	4-메틸페닐	COO-$(CH_2)_4$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
436	Me	3-푸라닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	7-페닐술포닐		
437	Me	3-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
438	Et	2-피라지닐-	O-$(CH_2)_3$-	8-에테닐		
439	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
440	Me	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
441	Me	피리딘-3-일-	S-CH_2-cycHex-CH_2-	6-메톡시		
442	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
443	Me	2-피라지닐-	$(CH_2)_4$-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
444	Prop	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	8-에테닐		
445	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
446	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
447	Me	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
448	Me	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
449	부틸	페닐-	$(CH_2)_4$-	7-(3,3-디메틸-피페리딘-1-일-술포닐)		
450	Et	페닐	S-$(CH_2)_3$-	8-에테닐		
451	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
452	iProp	페닐	S-$(CH_2)_4$-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
453	Me	시아노	S-$(CH_2)_8$-	6,7-디메톡시		
454	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
455	Et	페닐	COO-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
456	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
457	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
458	Me	3-시아노-페닐	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
459	cycProp	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_8$-	7-시아노		
460	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
461	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
462	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		

[표 1o]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
463	부틸	페닐	$(CH_2)_4$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
464	Prop	4-메틸페닐	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
465	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH_2-CH_2-CH_2-7		
466	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
467	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
468	Et	시아노	S-$(CH_2)_8$-	6-메톡시	7-메톡시	
469	cycProp	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH(CH_3)CH_2-NH-7		
470	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
471	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH(CH_3)CH_2-N(CH_3)-7		
472	Et	4-메톡시페닐	$(CH_2)_4$-	8-에테닐		
473	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
474	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
475	ME	4-피리딜-	$(CH_2)_4$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
476	cycProp	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	6-클로로	7-클로로	
477	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_6$-	7-니트로		
478	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
479	Me	4-메톡시페닐	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
480	Me	시아노	S-$(CH_2)_8$-	6-메톡시	7-메톡시	
481	Me	3급부틸	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시		
482	Et	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
483	Prop	시아노	S-$(CH_2)_8$-	6-메톡시	7-메톡시	
484	Me	3-피롤릴	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	7-시아노		
485	Me	메틸아미노-	S_$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
486	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
487	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
488	iProp	4-메톡시페닐	$(CH_2)_4$-	8-에테닐		
489	Et	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
490	Me	페닐	COO-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
491	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
492	Me	3-티에닐	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
493	Et	페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	8-트리플루오로메틸		
494	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_6$-	7-니트로		

[표 1p]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
495	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
496	Et	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-시아노	
497	Prop	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
498	Me	페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
499	Me	4-시아노-페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
500	Et	페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-카르복사미드		
501	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
502	Me	아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노술포닐)		
503	Me	2,4-디메톡시-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
504	Me	3-벤즈티에닐-	CO-(CH_2)3-	7-페닐술포닐		
505	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
506	Et	페닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	5-메톡시		
507	Et	3-피롤릴	S-$(CH_2)_6$-	7-시아노		
508	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
509	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
510	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
511	Me	3-티에닐	COO-$(CH_2)_4$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
512	Et	2-Me-4-옥사졸릴	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
513	Me	피리딘-4-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
514	부틸	N-메틸-2-피롤리딘	S-$(CH_2)_8$-	7-시아노		
515	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH(CH_3)CH_2-NH-7		
516	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
517	Me	3-티에닐	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	7-(3,3-디메틸-피페리딘-1-일-술포닐)		
518	Me	2,4-디메톡시페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
519	Me	4-메틸술포닐-페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
520	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
521	Me	아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
522	Prop	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_8$-	7-시아노		

[표 1q]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
523	Me	5-메틸 이미다졸-4-일	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
524	Me	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
525	Et	피리딘-3-일-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
526	Prop	페닐	S-$(CH_2)_3$-	8-에테닐		
527	Me	5-메틸 이미다졸-4-일	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
528	Me	테트라졸릴-	S-CH_2-cycProp-CH_2-	6-메톡시		
529	Me	페닐-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
530	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
531	Et	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	6-메틸	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)	
532	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
533	Me	2-피라지닐-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
534	Et	3-요오드-페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
535	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메톡시		
536	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
537	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
538	cycProp	4-메틸티아졸-5-일	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
539	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
540	Et	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
541	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
542	Me	3-피리딜	COO-$(CH_2)_4$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
543	Prop	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
544	Me	4-요오드-페닐	COO-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
545	헥실	페닐-	$(CH_2)_4$-	7-(3,3-디메틸-피페리딘-1-일-술포닐)		
546	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
547	Et	페닐-	S-$(CH_2)_7$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)	8-클로로	
548	Prop	페닐	S-$(CH_2)_4$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
549	Me	N-프로필-테트라졸릴	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
550	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		

[표 1r]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
551	Me	페닐	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	8-트리플루오로메틸		
552	부틸	3급부틸	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시		
553	Prop	5-메틸 이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_{10}$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
554	Me	4-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
555	Me	5-메틸 이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
556	Me	3-벤즈티에닐-	$(CH_2)_4$-	7-페닐술포닐		
557	Me	피리딘-3-일-	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
558	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
559	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_6$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
560	cycProp	페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-아세틸		
561	iProp	페닐	S-$(CH_2)_4$-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
562	Me	페닐-	S-(CH2)3-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
563	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
564	Me	5-메틸 이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
565	Prop	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-CH(CH_3)CH_2-N(CH_3)-7		
566	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
567	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
568	Me	페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
569	Me	4-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
570	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
571	Prop	3-피리딜	S-$(CH_2)_7$-	6-메틸	7-시아노	
572	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
573	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
574	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
575	Et	페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
576	Me	메틸아미노-	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
577	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
578	Me	2-클로로-페닐	$(CH_2)_4$-	7-트리플루오로메톡시		
579	부틸	3-피롤릴	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
580	cycProp	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		

[표 1s]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
581	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		
582	Me	4-메톡시페닐	COO-$(CH_2)_4$-	7-트리플루오로메틸		
583	Me	5-메틸 이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
584	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
585	Me	3-티에닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-	7-트리플루오로메톡시		
586	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
587	Et	3-티에닐	COO-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
588	Prop	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노술포닐)		
589	부틸	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
590	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
591	Et	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
592	Prop	페닐	S-$(CH_2)_{10}$-	7-카르복사미드		
593	Et	3-푸라닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	7-페닐술포닐		
594	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
595	Me	3-시아노-페닐	S-CH_2-cycHex-CH_2-CH_2-	6-메틸		
596	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-메탄술폰아미드		
597	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
598	Prop	페닐	S-$(CH_2)_3$-	6-브로모		
599	Prop	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	7-메틸술포닐		
600	Me	2,4-디메톡시페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
601	Et	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-니트로		
602	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
603	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_6$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
604	iProp	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-시아노	
605	Et	2-피라지닐-	CO-$(CH_2)_3$-	7-(모르폴린-1-일-술포닐)		
606	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	6-메틸	7-니트로	
607	부틸	4-메틸티아졸-5-일	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	7-(아제판-1-일-술포닐)		
608	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-(디메틸아미노-술포닐)		

[표 1t]

실시예	R^1	R^2	A	R^6	R^7	R^8
609	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_6$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
610	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-메톡시		
611	cycProp	피리딘-3-일-	O-$(CH_2)_3$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
612	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
613	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	8-트리플루오로메틸		
614	Prop	페닐	S-$(CH_2)_3$-	8-트리플루오로메틸		
615	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	7-트리플루오로메틸		
616	Et	페닐	S-$(CH_2)_3$-	7-아세틸		
617	Me	피리딘-3-일-	S-CH_2-cycProp-CH_2-	7-(피롤리딘-1-일-술포닐)		
618	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_7$-	7-(피페리딘-1-일-술포닐)		
619	페닐	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
620	Me	3-요오드-페닐	O-$(CH_2)_3$-	7-시아노		
621	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	6-메톡시	8-메틸	
622	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	6-CH(CH_3)CH_2-NH-7		5-메틸
623	Me	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	6-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-7		8-브로모
624	Me	4-피리딜	S-$(CH_2)_3$-	6-CH_2-CH_2-CH_2-7		8-에테닐
625	Me	3-피리딜-	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시	7-클로로	8-클로로
626	Me	3-페닐-	O-$(CH_2)_3$-	6-클로로	7-클로로	8-메틸

달리 언급이 없다면, R^7 및 R^8 은 수소이다.

상기 표 1a-t 및 하기 표들에서 약칭들의 의미는 다음과 같다:

Me = 메틸

Et = 에틸

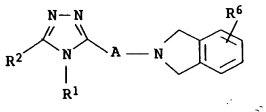
cycProp = 시클로프로필

Prop = n-프로필

iProp = 이소프로필

cycHex = 시클로헥실.

하기 화합물은 이론상 유사한 방법으로 제조할 수 있다:



[표 2a]

실시예	R^1	R^2	A	R^6
627	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	5-니트로
628	부틸	메틸아미노	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
629	Me	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_7$-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
630	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_7$-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
631	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
632	Et	3-티에닐	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
633	Me	카르복사미드	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	5-메톡시
634	부틸	시클로헥실-	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-클로로
635	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
636	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
637	펜틸	3급부틸	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시
638	Me	피리딘-3-일-	CO-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
639	Me	4-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
640	Me	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_8$-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
641	iProp	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
642	cycProp	3급부틸	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시
643	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
644	cycProp	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_8$-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
645	Me	피리딘-3-일-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-메톡시
646	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-니트로
647	cycProp	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
648	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
649	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
650	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
651	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-메톡시
652	Me	페닐-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
653	Me	4-요오드-페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
654	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
655	Me	페닐-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
656	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
657	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-메톡시
658	Me	페닐	O-$(CH_2)_3$-	5-시아노

[표 2b]

실시예	R^1	R^2	A	R^6
659	펜틸	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
660	Me	3-벤즈티에닐-	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-플루오로
661	펜틸	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
662	Et	5-메틸 이미다졸-4-일	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-메톡시
663	iProp	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
664	Me	3-벤즈티에닐-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
665	부틸	시클로헥실-	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-메톡시
666	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
667	Prop	N-프로필-테트라졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-플루오로
668	펜틸	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	5-시아노
669	Me	페닐-	CO-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
670	Prop	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
671	부틸	메틸아미노	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
672	Me	4-메틸아미노	S-$(CH_2)_3$-	5-시아노
673	cycProp	N-프로필-테트라졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-니트로
674	cycProp	프로필	CO-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
675	Me	옥사디아졸-2-일	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-니트로
676	Me	3-피리딜	S-$(CH_2)_7$-	5-클로로
677	Me	5-메틸이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
678	Me	5-메틸이미다졸-4-일-	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	5-(피롤리딘-1-일-술포닐)
679	Me	3-피롤릴	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
680	Me	시클로헥실-	O-$(CH_2)_3$-	5-니트로
681	Me	메틸아미노-	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
682	iProp	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
683	Me	3-시아노-페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
684	펜틸	N-프로필-테트라졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-클로로
685	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	5-시아노
686	cycProp	페닐	COO-$(CH_2)_3$-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
687	Me	아미노	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
688	Me	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	5-클로로
689	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
690	Me	4-요오드-페닐	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-니트로
691	Me	2-피라지닐-	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-(피롤리딘-1-일-술포닐)
692	Me	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
693	펜틸	4-메틸술포닐-페닐	S-$(CH_2)_8$-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
694	펜틸	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
695	cycProp	페닐	O-$(CH_2)_3$-	5-시아노

[표 2c]

실시예	R^1	R^2	A	R^6
696	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
697	Me	3-피롤릴	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	6-클로로
698	Me	옥사디아졸-2-일	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	5-플루오로
699	Me	6-클로로-비페닐-2-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
700	부틸	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
701	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
702	Prop	N-프로필-테트라졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-클로로
703	Me	5-메틸 이미다졸-4-일-	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	3급부틸
704	펜틸	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
705	Me	2-피라지닐-	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
706	펜틸	페닐-	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시
707	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
708	Me	페닐-	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시
709	Me	테트라졸릴-	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	5-니트로
710	cycProp	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
711	cycProp	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
712	cycProp	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
713	iProp	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
714	Me	아미노	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-플루오로
715	Me	3-티에닐	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	5-플루오로
716	Me	3-티에닐	O-$(CH_2)_3$-	5-니트로
717	Me	3급부틸	CO-$(CH_2)_3$- .	6-메톡시
718	Me	아미노	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
719	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
720	Et	테트라졸릴-	S-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-	5-메톡시
721	Prop	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
722	Et	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
723	Me	4-이미다졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
724	Me	4-메틸티아졸-5-일	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
725	Et	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
726	부틸	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
727	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
728	Me	3-Br-피리딘-5-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
729	펜틸	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
730	cycProp	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
731	Prop	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
732	cycProp	3-피리딜	S-$(CH_2)_7$-	5-클로로
733	cycProp	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
734	Me	N-프로필-테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
735	Me	메틸아미노	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로

[표 2d]

실시예	R^1	R^2	A	R^6
736	Me	피리딘-3-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
737	Me	2-아미노티아졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
738	Et	옥사디아졸-2-일	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
739	Me	3-시아노-페닐	S-CH_2-C(=CH_2)-CH_2	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
740	cycProp	페닐-	CO-$(CH_2)_3$-	6-메톡시
741	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	$(CH_2)_2$-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-	5-(모르폴린-1-일-술포닐)
742	Et	2-아미노티아졸-4-일-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5-메톡시
743	Me	2,5-디메틸-푸라닐-3-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
744	Me	페닐	COO-$(CH_2)_3$-	5-(피페리딘-1-일-술포닐)
745	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
746	iProp	피리딘-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
747	Me	메틸아미노	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-메톡시
748	Me	5-메틸 이미다졸-4-일-	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
749	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-시아노
750	cycProp	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	5-시아노
751	Me	테트라졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
752	펜틸	시클로헥실-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
753	Prop	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-클로로
754	Me	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로
755	cycProp	N-프로필-테트라졸릴-	S-CH_2-CH=CH-CH_2-	5,6-디클로로
756	펜틸	프로필	CO-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
757	Me	4-메톡시페닐	S-$(CH_2)_3$-	5-니트로
758	Me	프로필	CO-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
759	Me	2-Me-4-옥사졸릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-메톡시
760	cycProp	페닐	CONH-$(CH_2)_4$-	5-시아노
761	Me	카르복사미도	S-$(CH_2)_3$-	5-시아노
762	Et	3급부틸	S-CH_2-cycProp-$(CH_2)_2$-	5-메톡시
763	cycProp	N-메틸-2-피롤릴-	S-$(CH_2)_3$-	5-플루오로

약학적 투여형의 예

A) 정제

하기 조성물의 정제는 통상적 방법으로 정제 제조기에서 가공하였다.

실시예 1로부터의 물질 40mg

옥수수 전분 120mg

젤라틴 13.5mg

락토오스45mg

에어로실(Aerosil(등록상표))2.25mg(초현미경적 미세 분산상태의 화학적으로 순수한 규산)

감자 전분6.75mg(6%의 페이스트)

B) 당의정

실시예 3으로부터의 물질20mg

코어(core) 조성물60mg

당의(sugar-coating) 조성물70mg

상기 코어 조성물은 옥수수 전분 9부, 락토오스 3부 및 비닐피롤리돈-비닐 아세테이트 60:40 공중합체 1부로 이루어진다. 상기 당의 조성물은 자당 5부, 옥수수 전분 2부, 탄산칼슘 2부 및 활석 1부로 이루어진다. 이러한 방식으로 제조된 당의정은 장용피로 제공된다.

생물학적 검사 - 수용체 결합 연구

1) D_3 결합 시험

클로닝된 인간 D_3-수용체-발현 CCL 1,3 마우스 섬유모세포{Res. Biochemicals Internat. (미국 01760-2418 매사추세츠주 나틱 원 스트라쓰모어 로드에 소재)로부터 구입가능}를 결합 연구를 위해 사용하였다.

세포 제조

D_3-발현 세포를 10% 우태아혈청(GIBCO No. 041-32400 N), 페니실린/ml 100 U 및 0.2% 스트렙토마이신(미국 매릴랜드주 게티스버그 소재 GIBO BRL 제품)을 함유하는 RPMI-1640에서 증식시켰다. 48시간 후, 세포들을 PBS로 세척하고 0.05% 트립신-함유 PBS로 5분간 배양하였다. 그 후, 용액을 배지로 중화시키고 세포를 300g에서 원심분리하여 수거하였다. 세포를 용해(lyse)시키기 위해, 펠렛을 용해 버퍼(lysis buffer)(5mM 트리스-HCl, pH 7.4, 글리세롤 10% 함유)로 가볍게 씻었고, 이어서 용해 버퍼 1 ml 당 10^7개의 세포 농도 및 4℃의 온도에서 30 분간 배양시켰다. 상기 세포를 200g에서 10분간 원심분리시키고, 펠렛을 액체 질소 중에 저장하였다.

결합 시험

D_3-수용체 결합 시험을 위해, 시험 혼합물 250 μℓ당 약 10^6개의 세포 농도에서, 배양 버퍼[120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM $CaCl_2$, 2mM $MgCl_2$, 10μM 퀴놀리놀, 0.1% 아스코르브산 및 0.1% BSA를 함유하는 트리스-HCl 50 mM (pH 7.4)] 중에 멤브레인을 현탁시키고, 시험 물질의 존재 또는 부재하에서, 30℃에서 ^{125} 요오도술피라이드 0.1 nM에 대해 배양시켰다. 10^{-6} M의 스피페론을 사용하여 비특이성 결합을 결정하였다.

60분 후, 스캐트론 세포 수거기(Skatron cell harvester)(노르웨이 리에르 소재 Skatron 제품) 상에서 GF/B 유리섬유 필터(영국 Whatman 제품)를 통해 여과시켜 유리 방사리간드 및 결합 방사리간드를 분리시키고, 필터를 빙냉 트리스-HCl 버퍼(pH 7.4)로 씻었다. 패커드(Packard) 2200 CA 액체섬광계수기를 사용하여 필터상에 수거된 방사활성을 정량화하였다.

K_i값은 리간드(LIGAND) 프로그램을 사용하는 비선형 회귀분석으로 결정하였다.

2) D_2 결합 시험

세포 배양

안정하게 발현된 인간 도파민 D2A 수용체를 갖는 HEK-293 세포를 글루타믹스(Glutamix) I(상표) 함유 RPMI 1640 및 10% 우태아혈청 알부민 함유 HEPES 25 mM 중에서 배양시켰다. 모든 배지는 1몰 당 페니실린 100 유닛 및 1 mL당 스트렙토마이신 100 μg을 함유하였다. CO_2 (5%) 함유 수분 분위기 및 37℃에서 세포를 유지시켰다.

실온에서 3 내지 5분간 세포를 트립신 처리(트립신 0.05% 용액)하여 결합에 관한 연구를 위한 세포를 제조하였다. 이어서, 이 세포를 250 g에서 10분간 원심분리시키고, 4℃에서 30분간 용해 버퍼(트리스-HCl 5 mM, 글리세롤 10%, pH 7.4)로 처리하였다. 250g에서 10분간 원심분리시킨 후, 잔류물을 사용 전까지 -20℃에서 저장하였다.

수용체 결합 시험

^{125} I-스피페론을 사용한 저친화성 상태의 도파민 D_2 수용체(81 TBq/mmol, DuPont de Nemours, Dreieich)

시험 혼합물(1 ml)은 배양 버퍼(50mM 트리스, 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM $MgCl_2$ 및 2mM $CaCl_2$, HCl에 의해 pH 7.4로 조절) 및 0.1mM ^{125} I-스피페론(총결합) 또는 추가적인 1 μM 할로페리돌(비특이성 결합) 또는 시험 물질 중의 세포 1 x 10^5 개로 구성되었다.

시험 혼합물을 25℃에서 60분간 배양시킨 후, 스캐트론 세포 수거기(독일 프랑크푸르트 소재 Zinsser로부터 구입가능) 상에서 GF/B 유리섬유 필터(영국 Wharman 제품)를 통해 여과시키고, 필터를 빙냉 트리스-HCl 버퍼(pH 7.4, 50 mM)로 씻었다. 패커드 2200 CA 액체섬광계수기를 사용하여 필터상에 수거된 방사활성을 정량화하였다.

K_i값은 리간드 프로그램을 사용하는 비선형 회귀분석으로 결정하거나 또는 셍-프루소프식(Cheng and Prusoff formula)을 사용해 IC_{50} 값을 변환하여 결정하였다.

이 시험에서, 본 발명에 따른 화합물들은 D_3 수용체에 대해 매우 우수한 친화성(1 μ몰 미만, 특히 100 nmol 미만)을 나타냈고 D_3 수용체에 선택적으로 결합하였다.

실시예 3, 4 및 7의 화합물에 대한 $pK_i(D_3)$ 값{D_3 수용체에 대해 일정한 친화성의 음(-)의 로그} 및 D_2 수용체에 대한 선택성($K_i(D_2)/K_i(D_3)$)을 아래 표 3에 나타냈다.

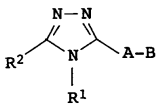
[표 3]

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 트리아졸 화합물 및 그의 생리학적으로 허용가능한 산과의 염:

< 화학식 I>



상기 식에서,

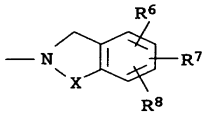
R^1은 H, C_1-C_6-알킬(OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음), C_3-C_6-시클로알킬 또는 페닐이고,

R^2는 H, C_1-C_6-알킬(OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음), C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬티오, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_3-C_6-시클로알킬, 할로겐, CN, $COOR^3$, $CONR^3R^4$, NR^3R^4, SO_2R^3, $SO_2NR^3R^4$이거나, 또는 페닐, 나프틸 및 1, 2, 3 또는 4개의 이종원자(O, N 및 S로부터 서로 독립적으로 선택됨)를 갖는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 라디칼로부터 선택된 방향족 라디칼인데, 여기서, 상기 방향족 라디칼은 C_1-C_6-알킬(OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음), C_1-C_6-알콕시, C_2-C_6-알케닐, C_2-C_6-알키닐, C_3-C_6-시클로알킬, 할로겐, CN, COR^3, NR^3R^4, NO_2, SO_2R^3, $SO_2NR^3R^4$ 및 페닐(C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, NR^3R^4, CN, CF_3, CHF_2 또는 할로겐으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 라디칼로 치환될 수 있음)로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체를 가질 수 있으며,

R^3 및 R^4는 서로 독립적으로 H, C_1-C_6-알킬(OH, OC_1-C_6-알킬, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음) 또는 페닐이고,

A는 O, S, $CONR^3$, COO, CO, C_3-C_6-시클로알킬 및 이중 또는 삼중결합으로부터 선택된 1종 이상의 기 Z를 포함하는 C_4-C_{10}-알킬렌 또는 C_3-C_{10}-알킬렌이고,

B는 하기 화학식의 라디칼이고,



이때, X는 CH_2 또는 CH_2CH_2이고,

R^6, R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 H, C_1-C_6-알킬[OH, OC_1-C_6-알킬(아미노, 모노- 또는 디-C_1-C_4-알킬아미노에 치환될 수 있음), C_1-C_6-알킬티오, 할로겐 또는 페닐로 치환될 수 있음], OH, C_1-C_6-알콕시, OCF_3, OSO_2CF_3, SH, C_1-C_6-알킬티오, C_2-$_6$-알케닐, C_2-C_6-알키닐, 할로겐, CN, NO_2, CO_2R^3, SO_2R^3, $SO_2NR^3R^4$ (여기서 R^3 및 R^4는 상기한 바와 같으며, 이들이 결합된 N 원자와 함께 1 또는 2개의 이종원자 N 및 5 내지 7개의 고리 원자를 갖는 포화 또는 불포화 헤테로사이클을 형성할 수도 있음), $CONR^3R^4$, $NHSO_2R^3$, NR^3R^4, 5- 또는 6-원 카르보시클릭 방향족 또는 비방향족 고리 및, 1 또는 2개의 이종원자(O, N 및 S로부터 서로 독립적으로 선택됨)를 갖는 5원 또는 6원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족 고리로부터 선택되는데, 여기서, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리가 C_1-C_6-알킬, 페닐, 페녹시, 할로겐, C_1-C_6-알콕시, OH, NO_2, CF_3 및 CHF_2로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체를 가질수 있고, 치환체 R^6, R^7 및 R^8 중 2개는 이들이 결합된 페닐 고리의 탄소원자와 함께 상기 페닐 고리에 융합된 페닐, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 고리(융합된 고리 중의 CH 또는 CH_2기 중 1 또는 2개가 질소원자, NH 또는 N-C_1-C_6-알킬기에 의해 대체될 수 있음)를 형성할 수 있다.

청구항 2.

제1항에 있어서, X가 CH_2CH_2인 화합물.

청구항 3.

제1 또는 2항에 있어서, A가 O, S, COO, CO, 이중 또는 삼중결합, 및 C_3-C_6-시클로알킬로부터 선택된 1종 이상의 기 Z를 포함하는 C_4-C_{10}-알킬렌 또는 C_3-C_{10}-알킬렌인 화합물.

청구항 4.

제1 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서, A가 O, S, 이중결합 및 시클로헥실로부터 선택된 1종 이상의 기 Z를 포함하는 C_4 - C_{10} - 알킬렌 또는 C_3 - C_{10} - 알킬렌인 화합물.

청구항 5.

제1 내지 4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 치환되지 않거나 C_1 - C_6 - 알킬, OH, C_1 - C_6 - 알콕시, 페닐, CN 및 할로겐으로부터 서로 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체를 갖는 것인 화합물.

청구항 6.

제1 내지 5항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 H, C_1 - C_6 - 알킬, 페닐, 티에닐, 푸라닐, 테트라졸릴, 피롤릴, 피리딜 또는 피라지닐인 화합물.

청구항 7.

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 H, C_1 - C_6 - 알킬 또는 C_3 - C_6 - 시클로알킬인 화합물.

청구항 8.

제1 내지 7항 중 어느 한 항에 있어서, R^6, R^7 및 R^8이 서로 독립적으로 H, C_1 - C_6 - 알킬, OH, C_1 - C_6 - 알콕시, C_1 - C_6 - 알킬티오 - C_1 - C_6 - 알킬, 할로겐, CN, NO_2, SO_2R^3, $SO_2NR^3R^4$ 및 $CONR^3R^4$로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서,

R^1이 H, C_1 - C_6 - 알킬 또는 페닐이고,

R^2가 H, C_1 - C_6 - 알킬, 페닐, 티에닐, 푸라닐, 테트라졸릴, 피롤릴, 티아졸릴 또는 피라지닐이고,

A가 이중결합을 포함할 수 있는 - SC_3 - C_{10} - 알킬렌이고,

R^6, R^7 및 R^8이 H, C_1 - C_6 - 알킬, C_1 - C_6 - 알콕시, 할로겐, $SO_2NR^3R^4$, CN, NO_2, CF_3, $CONR^3R^4$, CHF_2, OSO_2CF_3, OCF_3 및 $NHSO_2$ - C_1 - C_6 - 알킬로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 10.

제1 내지 9항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물을 포함하며, 적합하다면 생리학적으로 허용가능한 부형제 및(또는) 보조제(adjuvant)를 함께 포함하는 약제.

청구항 11.

도파민 D_3 수용체 길항제 또는 작용제의 영향에 반응하는 질병 치료용 약제 제조를 위한 제1 내지 9항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물의 용도.