

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 513/04

(11) 공개번호 특2000-0075641
(43) 공개일자 2000년12월26일

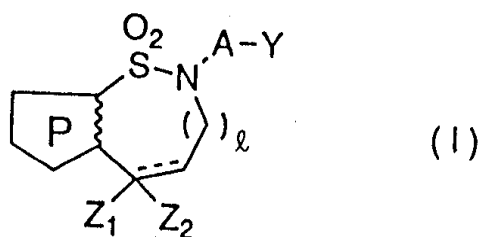
| | | | |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------|
| (21) 출원번호 | 10-1999-7007706 | (87) 국제공개번호 | W0 1999/33840 |
| (22) 출원일자 | 1999년08월24일 | (87) 국제공개일자 | 1999년07월08일 |
| 번역문제출일자 | 1999년08월24일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/JP1998/05954 | | |
| (86) 국제출원출원일자 | 1998년12월25일 | | |
| (81) 지정국 | EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 칼 스웨덴 핀란드 사이프러스 | | |
| | 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 중국 헝가리 대한민국 | | |
| (30) 우선권주장 | 1997-366756 1997년12월26일 일본(JP) | | |
| (71) 출원인 | 산토리 가부시카가이샤 도리이 신이치로 | | |
| | 일본 오사카후 오사카시 기타쿠 도지마하마 2초메 1-40 | | |
| (72) 발명자 | 미즈노아키라 | | |
| | 일본국교토교토시후시미구후카쿠사신몬조초17-1-1-811 | | |
| | 시바타마코토 | | |
| | 일본국도치기아시카가시다나카초946-5-506 | | |
| | 가메이도모에 | | |
| | 일본국오사카다카쓰키시돈다초5-7-13-202 | | |
| | 후카미하루카즈 | | |
| | 일본국교토교토시미나미구키스쇼인시마데자이케초36 | | |
| | 이노마타노리오 | | |
| | 일본국오사카미노시사쿠라이3-5-8 | | |
| (74) 대리인 | 서종완 | | |

심사청구 : 없음

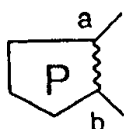
(54) 세로토닌-2 수용체 길항작용 및 알파 1-저해 작용을 갖는 피롤로티아진 및 피롤로티아제핀 화합물

요약

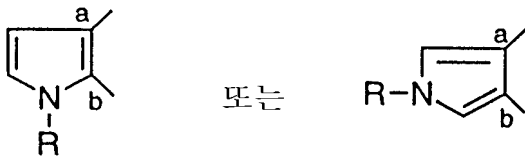
다음 식(I)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체:



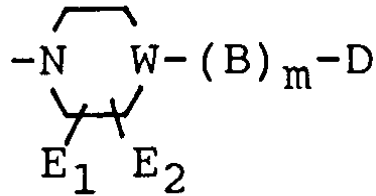
식 중, 하기 식으로 표시되는 고리 P는



다음 구조식을 갖는 피롤 고리를 의미하며



(식 중, R은 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬-알킬 또는 아르알킬기를 나타낸다.); 점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고; 결합이 존재할 경우, Z₂는 존재하지 않고 Z₁은 수소 원자를 나타내지만, 결합이 존재하지 않을 경우, Z₁은 수소 원자를 나타내고 Z₂는 히드록실기를 나타내거나 Z₁ 및 Z₂가 함께 연합하여 산소 원자 또는 NOR₁기 (식중, R₁은 수소 원자, 알킬, 아르알킬기 또는 아릴기를 나타낸다)를 나타내고; ℓ 은 0 또는 1을 나타내며; A는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌을 나타내고; Y는 다음 식으로 표시되는 기를 나타낸다.



[식중, W는 CH, C= 또는 질소 원자를 나타내고; W가 CH 또는 N을 나타낼 경우, m은 0 또는 1이고, W가 C=일 경우 m은 1을 나타내며, B는 특정의 2가 기(divalent group)를 나타내고; E₁ 및 E₂는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내며; D는 방향족 탄화수소기 또는 헤테로고리기를 나타낸다.] 화합물 (1)은 강력한 세로토닌-2 수용체 길항작용 및 낮은 독성 및 적은 부작용을 가지며, 허혈성 심장 질환, 뇌혈관 장애 및 말초 순환 장애 같은 순환계 질병의 치료제로 유용하다.

색인어

피롤술폰아미드 유도체, 알파 1-저해작용, 세로토닌-2 수용체 길항작용 및 순환계 질병 치료제

명세서

기술분야

본 발명은 신규의 피롤술폰아미드 유도체에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 선택성이 우수하고 강력한 세로토닌-2 수용체 길항작용을 갖으며 예를 들면 협심증, 부정맥, 심근 경색, 울혈성 심장마비 및 후-PTCA 레스테노시스(restenosis) 같은 허혈성 심장 질환, 거미막하출혈 후의 뇌 후유증 및 뇌 경색 같은 뇌혈관 장애, 폐색성 동맥경화, 폐색성 혈전맥관염(thromboangiitis obliterans) 및 레이노병(Raynaud disease) 같은 말초 순환계 장애, 및 고혈압을 예방 또는 치료하는데 유용한 피롤로[2,3-e][1,2]티아진 유도체, 피롤로[3,4-e][1,2]티아진 유도체, 피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀 유도체 및 피롤로[3,4-f][1,2]티아제핀 유도체, 및 그들의 염; 그들의 제조방법; 및 그들을 유효 성분으로 함유하는 의약품에 관한 것이다.

배경기술

세로토닌은 혈액 성분의 하나인 혈소판에 많이 함유되어 있는 화합물로서 중추신경계에서 신경전달물질로서 작용한다. 혈소판에서, 세로토닌은 트롬복산 A₂, ADP, 콜라겐 등의 자극에 의해 방출되어, 혈소판 및 혈관의 평활근 세포 내의 세로토닌-2 수용체의 활성화를 통하여 각종 혈소판 응집 인자의 방출, 그리고 또한 α_1 수용체를 통하여 노르에피네프린에 의한 혈관 수축에 상승적으로 작용함으로써, 강력한 혈소판 응집 및 혈관 수축을 유도한다. [P.M. Vanhoutte, "Journal of Cardiovascular Pharmacology", Vol.17 (Supple. 5), S6-S12 (1991)]

세로토닌은 또한 혈관 평활근 세포의 증식을 촉진하는 것으로도 알려져 있다 [S. Araki et al., "Atherosclerosis", Vol. 83, pp. 29-34 (1990)]. 특히 동맥경화나 심근 경색에서와 같이 내피 세포가 손상될 경우, 세로토닌의 혈관 수축 작용 및 혈전 형성 작용은 더욱 심해져서 심근, 뇌 및 말초 기관에의 혈액 공급을 감소시키거나 심지어는 정지시킨다 [P. Golino et al., "The New England Journal of Medicine", Vol. 324, No. 10, pp. 641-648(1991), Y. Takiguchi et al., "Thrombosis and Haemostasis", Vol. 68(4), pp.460-463(1992), A.S. Weyrich et al., "American Journal of Physiology", Vol. 263, H349-358(1992)]. 세로토닌 또는 세로토닌-2 수용체의 이러한 작용에 관심을 갖게 되어, 심장, 뇌 및 말초 조직의 허혈성 질환을 위한 의약품으로서 세로토닌-2 수용체 길항제를 사용하는 것이 여러 가지로 시도되고 있다.

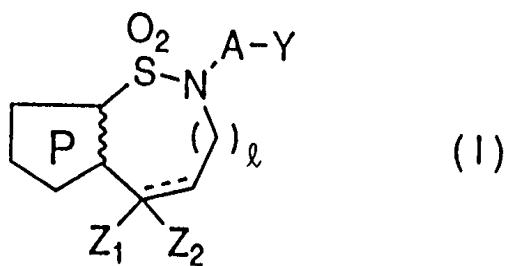
사르포그렐레이트(sarpogrelate)를 비롯한 몇몇 화합물들이 세로토닌-2 수용체 길항작용을 갖는 것으로 알려져 있다. 그러나, 이들은 피롤로[2,3-e][1,2]티아진 골격, 피롤로[3,4-e][1,2] 티아진 골격, 피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀 골격 또는 피롤로[3,4-f][1,2]티아제핀 골격을 갖는 것을 포함하고 있지는 않다. 세로토닌-2 수용체 길항작용을 갖는 것으로 알려진 화합물들은 효능, 독성, 부작용 등에서 개선되어야 할

많은 문제점들을 수반한다. 한편, 항-세로토닌 작용 및 α_1 -저해 작용을 겸비한 의약품들은 항고혈압 작용에 의해 유발되는 체위성 저혈압 및 반사성 빈박증과 같은 부작용을 α_1 -저해 작용에 기초하여 감소시킬 수 있는 가능성을 가지고 있으며 고혈압은 허혈성 심장질환을 일으키는 심각한 위험 인자이기 때문에, 이들 의약품들은 고혈압 및 허혈성 심장질환의 치료 및 예방에 매우 효과적인 의약품이 될 것으로 생각된다.

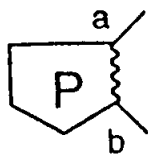
발명의 상세한 설명

이러한 상황에서, 본 발명자들은 강력한 세로토닌-2 수용체 길항작용을 가지며, 낮은 독성과 보다 적은 부작용을 가지며, 허혈성 심장 질환, 뇌혈관 장애 및 말초순환계 장애의 치료 및 예방에 유용한 화합물을 수득하기 위하여 광범위한 연구를 수행하였다. 그 결과, 하기 식(1)로 표시되는 피롤술폰아미드 화합물이 상기 조건에 부합됨을 발견하였다. 또한, 본 발명에 따르는 화합물들은 α_1 -저해 작용을 겸하여 갖는 화합물들을 포함하며, 이러한 화합물들은 적은 부작용을 갖는 항고혈압제 등으로 유용하며 순환계 질환의 치료 및 예방에 널리 사용가능하다는 사실도 발견하였다.

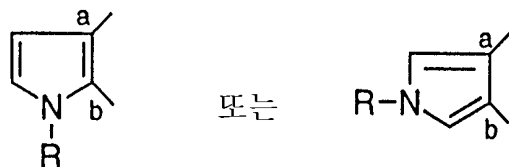
본 발명은 상술한 발견을 기초로 완성되었다. 본 발명의 첫 번째 목적은 하기 식(1)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체 또는 그의 염을 제공하는 것이다:



식중, 하기식으로 표시되는 고리 P는



다음 구조식으로 표시되는 피롤 고리를 의미하며



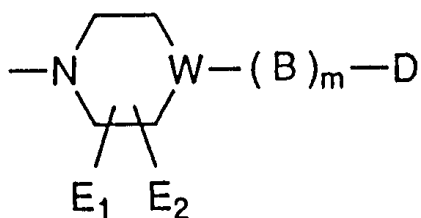
(식중, R은 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알킬-알킬 기 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬기(aryl group)를 나타낸다.);

점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고; 점선으로 표시된 결합이 존재할 경우, Z_2 는 존재하지 않고 Z_1 은 수소 원자를 나타내지만, 점선으로 표시된 결합이 존재하지 않을 경우, Z_1 은 수소 원자를 나타내고 Z_2 는 히드록실기를 나타내거나; Z_1 및 Z_2 가 함께 연합하여 산소 원자 또는 NOR_1 기 (식중, R_1 은 수소 원자, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아르알킬기 또는 치환 또는 비치환된 아릴기를 나타낸다)를 나타내고;

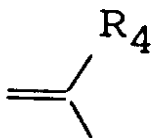
l 은 0 또는 1을 나타내며;

A는 치환 또는 비치환된 알킬렌기, 치환 또는 비치환된 알케닐렌기 또는 치환 또는 비치환된 알키닐렌기를 나타내며; 그리고

Y는 다음 식으로 표시되는 기를 나타낸다:



[식중, W는 CH, C= 또는 질소 원자를 나타내고; W가 CH를 나타낼 경우, m은 0 또는 1이고, B는 카르보닐기, 술폰닐기, 알킬렌기, 알케닐렌기, -C(OH)R₂-기 (여기에서, R₂는 치환 또는 비치환된 아릴기이다), -CHR₃-기(여기에서, R₃는 치환 또는 비치환된 아릴기이다), 또는 치환 또는 비치환된 고리 또는 비고리형 아세탈 기이며; W가 C=일 경우, m은 1을 나타내고, B는 다음식으로 표시되는 기



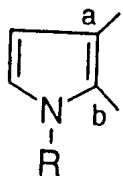
(식중, 이중 결합은 W와 결합되고, R₄는 치환 또는 비치환된 아릴기 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬기를 나타낸다)를 나타내며; W가 질소 원자일 경우, m은 0 또는 1을 나타내고, B는 카르보닐기, 술폰닐기, 알킬렌기, 알케닐렌기 또는 -CHR₅-기 (여기에서, R₅는 치환 또는 비치환된 아릴기를 나타낸다)를 나타낸다.)를 나타내며; E₁ 및 E₂는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고; D는 치환 또는 비치환된 방향족 탄화수소기, 또는 치환 또는 비치환된 방향족 헤테로고리기를 나타낸다.]

본 발명의 또 하나의 목적은 피롤술폰아미드 유도체(I) 및 그의 염의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 피롤술폰아미드 유도체(I) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 함유하여 순환계 질환의 치료 등에 사용가능한 의약품을 제공하는 것이다.

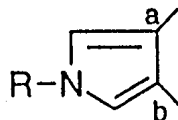
본 발명을 실시하기 위한 가장 바람직한 양태

본 발명의 피롤술폰아미드 유도체(I)에서, 고리 P는 다음 피롤 고리 중 하나를 나타낸다.



(A)

또는



(B)

(식중, R은 상기 정의한 바와 같다.)

피롤 고리의 질소 원자에 결합된 R기의 바람직한 예에는, 바람직하게는 탄소수 1-8의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들면 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필 및 n-펜틸; 탄소수 3-8의 시클로알킬기, 예를 들면 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실; 탄소수 4-8의 시클로알킬-알킬기, 예를 들면 시클로프로필메틸, 시클로헥실메틸 및 시클로헥실에틸; 및 탄소수 7-22의 아르알킬기, 예를 들면 디페닐메틸, 벤질 및 펜에틸이 포함된다. 예를 들어, 이들 기의 각각에서 하나 또는 그 이상의 수소 원자가 같은 수 만큼의, 불소, 염소 및/또는 브롬 원자 같은 할로겐 원자로, 바람직하게는 탄소수 1-4의 알킬기, 예를 들면 메틸 및/또는 에틸기로, 및/또는 바람직하게는 탄소수 1-4의 알콕시기, 예를 들면 메톡시 및/또는 에톡시기로 치환되어도 좋다. 그 중에서도, 특히 바람직한 것은 메틸과 에틸이다.

또한, l은 본 발명에 따르는 화합물(I)에서 0 또는 1을 나타낸다. 고리 P와 l 사이의 조합으로서, 바람직한 예는 (A)와 1, (A)와 0, 그리고 (B)와 1이다. 그 중, (A)와 1의 조합 및 (A)와 0의 조합이 특히 바람직하다.

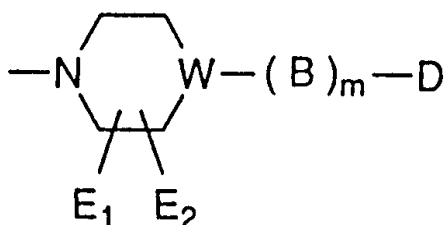
한편, 본 발명에 따르는 화합물(I)에서 A기의 바람직한 예에는, 탄소수 2-10의 직쇄 또는 분지쇄 알킬렌, 예를 들면, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌 및 옥타메틸렌; 탄소수 4-10의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐렌기, 예를 들면 2-부테닐렌 및 3-펜테닐렌; 및 탄소수 4-10의 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐렌기, 예를 들면 2-부틸닐렌 및 3-펜틸닐렌이 포함될 수 있다. 이들 기 각각의 수소 원자 중 하나 이상이 불소, 염소 및/또는 브롬 원자 같은 동수의 할로겐 원자로 치환되어도 좋다. 상기 기들 중, 트리메틸렌 및 테트라메틸렌이 특히 바람직하다.

또한, 본 발명에 따르는 화합물(I)에서 Z₁ 기 및 Z₂ 기의 바람직한 예에는 다음의 조합이 포함될 수 있다:

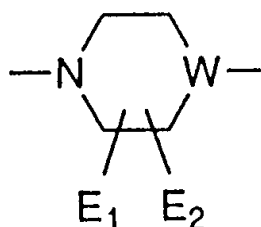
점선으로 표시된 결합이 존재할 경우, Z_2 는 존재하지 않고, Z_1 은 수소원자를 나타내고; 점선으로 표시된 결합이 존재하지 않을 경우, Z_1 은 수소 원자를 나타내고 Z_2 는 히드록실기를 나타내거나, Z_1 및 Z_2 는 함께 연합하여 산소 원자 또는 NOR_1 기를 나타낸다.

NOR_1 기 중 R_1 의 바람직한 예에는, 수소 원자; 바람직하게는 탄소수 1-4의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들면 메틸 및 에틸; 탄소수 6-14의 아릴기, 예를 들면 페닐 및 나프틸; 및 탄소수 7-22의 아르알킬기, 예를 들면 벤질 및 펜에틸이 포함될 수 있다. 이들 기 중 각각의 하나 이상의 수소 원자가 같은 수 만큼의, 불소, 염소 및/또는 브롬 원자 같은 할로겐 원자로, 바람직하게는 탄소수 1-4의 알킬기, 예를 들면 메틸 및/또는 에틸로, 및/또는 바람직하게는 탄소수 1-4의 알콕시기, 예를 들면 메톡시 및/또는 에톡시로 치환되어도 좋다. 그 중에서도, 수소 원자 및 메틸기가 특히 바람직하다.

본 발명에 따르는 화합물(I)에서, Y는 다음식의 기를 나타낸다:

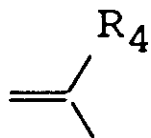


(식중, B, D, E_1 , E_2 , W 및 m은 상기 정의한 바와 같다.). 다음 식으로 표시되는 기:



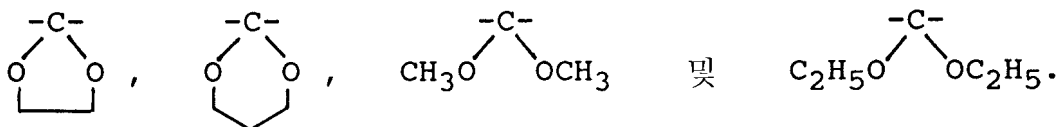
(식중, E_1 , E_2 및 W는 상기 정의한 바와 같다)는 피페리딘 또는 피페라진으로부터 유도된 헤테로고리기이며, 그 고리상의 둘 이하의 수소 원자가 같은 수 만큼의, 탄소수 1-4의 알킬기, 예를 들면 메틸 및/또는 에틸로 치환되어도 좋다.

상술한 기가 피페리딘으로부터 유도된 헤테로고리기인 경우에, m은 0 또는 1을 나타내고 (단, W가 C=를 나타내는 경우에, m은 1을 나타낸다), B는 카르보닐기, 술폰기, 알킬렌기 (바람직하게는 탄소수 1-4의 알킬렌기, 특히 바람직하게는 메틸렌기), 알케닐렌기 (바람직하게는 탄소수 2-5의 알케닐렌기, 특히 바람직하게는 2-프로페닐렌기), $-C(OH)R_2$ -기 (식중, R_2 는 탄소수 6-14의 아릴기, 예를 들면, 페닐 또는 나프틸 이고, 수소 원자 중 하나 이상이 치환되어도 무방함), $-CHR_3$ -기 (식중, R_3 는 탄소수 6-14의 아릴기, 예를 들면 페닐 또는 나프틸이고, 수소 원자 중 하나 이상이 치환되어도 무방함), 다음 식의 기



(식중, 이중 결합은 W와 결합되어 있고, R_4 는 탄소수 6-14의 아릴기, 예를 들면 페닐 또는 나프틸, 또는 탄소수 7-22의 아르알킬기, 예를 들면, 벤질 또는 펜에틸을 나타내며, 이들 기는 치환된 형태여도 무방하다), 또는 고리형 또는 비고리형 아세탈기(하나 이상의 수소 원자가 치환되어도 무방함)를 나타낸다.

고리형 또는 비고리형 아세탈기의 예에는, 다음 식의 것들을 포함한다:



상술한 바와 같은 B의 정의에서, R_2 , R_3 및 R_4 기 상의 치환기의 바람직한 예에는, 하나 이상의, 탄소수 1-4의 알킬기, 예를 들면 메틸 및 에틸; 탄소수 6-14의 아릴기, 예를 들면, 페닐 및 나프틸; 할로겐 원자, 예를 들면 불소, 염소 및 브롬 원자; 탄소수 1-4의 알콕시기, 예를 들면 메톡시 및 에톡시; 히드록실기; 시아노기; 및 니트로기가 포함될 수 있다.

또한, 고리형 또는 비고리형 아세탈 상의 치환기의 예로서 할로겐 원자, 예를 들면 불소 원자, 염소 원자 및 브롬 원자; 탄소수 1-4의 알킬기, 예를 들면 메틸 및 에틸; 탄소수 6-14의 아릴기, 예를 들면 페닐 및 나프틸; 탄소수 7-22의 아르알킬기, 예를 들면 벤질 및 펜에틸; 및 바람직하게는 탄소수 1-4의 알킬리덴기, 예를 들면 메틸리덴 및 에틸리덴을 들 수 있다.

B의 특히 바람직한 예로서, 카르보닐기를 들 수 있다.

헤테로고리기가 피페라진으로부터 유도된 기일 경우, m 은 0 또는 1(바람직하게는 0)을 나타내고, B는 카르보닐기, 술폰기, 알킬렌기 (바람직하게는, 탄소수 1-4의 알킬렌기, 특히 바람직하게는 메틸렌기), 알케닐렌기 (바람직하게는, 탄소수 3-6의 알케닐렌기, 특히 바람직하게는 2-프로페닐렌기), $-CHR_5-$ 기 (식중, R_5 는 탄소수 6-14의 아릴기, 예를 들면 페닐 또는 나프틸)를 나타낸다.

상술한 R_5 기는 그 예로서 할로겐 원자, 예를 들면 불소, 염소 및/또는 브롬; 바람직하게는 탄소수 1-4의 알킬기, 예를 들면 메틸 및/또는 에틸; 바람직하게는 탄소수 1-4의 알콕시기, 예를 들면 메톡시 및/또는 에톡시; 히드록실기 등의 하나 이상으로 더욱 치환되어도 좋다.

상술한 B의 바람직한 예로서, 치환 또는 비치환된 페닐메틸렌기를 들 수 있다.

D기의 바람직한 예로서, 바람직하게는 탄소수 6-28의 방향족 탄화수소기, 즉 예를 들면 수소 원자의 하나 이상이 치환되어도 무방한 페닐기 및 수소 원자의 하나 이상이 치환되어도 무방한 나프틸기가 포함될 수 있다.

D의 다른 바람직한 예에는, 방향족 헤테로고리기, 바람직하게는, 모노시클릭 또는 바이시클릭 화합물로서 3개 이하의 헤테로 원자를 갖는 것들, 예를 들면, 수소 원자의 하나 이상이 치환되어도 좋은 피리딘, 피리미딘, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 인다졸릴 및 인돌릴기가 포함될 수 있다. 헤테로 원자의 예에는, 산소, 황 및 질소 원자가 포함될 수 있다.

상술한 방향족 탄화수소기 또는 방향족 헤테로고리기의 치환기의 예에는, 할로겐 원자, 예를 들면 불소, 염소 및 브롬; 바람직하게는 탄소수 1-4의 알킬기, 예를 들면 메틸 및 에틸; 바람직하게는 탄소수 1-4의 알콕시기, 예를 들면 메톡시 및 에톡시; 탄소수 6-14의 아릴기, 예를 들면 페닐 및 나프틸; 탄소수 7-22의 아르알킬기, 예를 들면 벤질 및 펜에틸; 바람직하게는 탄소수 7-22의 아르알킬옥시기, 예를 들면 벤질옥시; 시아노기; 니트로기; 카르복실기; 알콕시카르보닐기 (바람직하게는 1-6개의 탄소 원자를 갖는 알코올 잔기를 갖는); 저급 알킬술폰아미노기 (바람직하게는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 알킬 잔기를 갖는); 카르바모일기; 및 히드록실기가 포함될 수 있다.

이상과 같은 D기의 예 중에서도 바람직한 것에는, 비치환 또는 하나 이상의 할로겐 원자, 알콕시기 및/또는 히드록실기로 치환되어도 좋은 페닐기; 비치환 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되어도 좋은 벤즈이소티아졸릴기; 비치환 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되어도 좋은 벤즈이속사졸릴기; 및 비치환 또는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환되어도 좋은 인다졸릴기가 포함될 수 있다. 특히 바람직한 것은 비치환된 페닐기; 및 하나 이상의 불소 원자, 메톡시기 및/또는 히드록실기로 치환된 페닐기이다.

본 발명에 따르는 화합물(I)의 다수는 이성체를 갖는다. 이들 이성체 및 그들의 혼합물도 모두 본 발명에 포함됨을 밝혀 둔다.

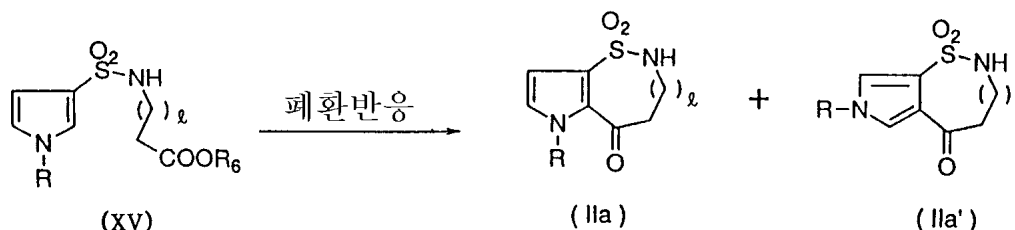
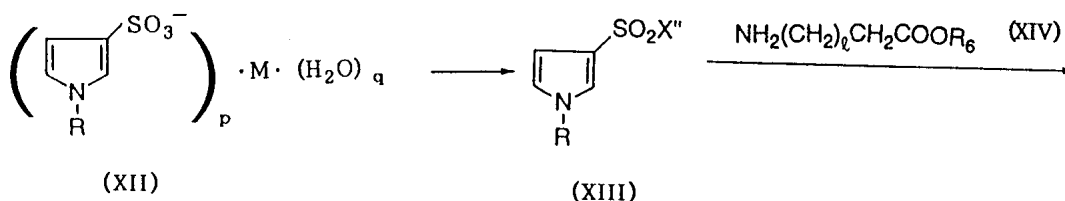
본 발명에 따르는 피롤술폰아미드 유도체(I)는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 그러나, 각 화합물을 제조하는데 바람직하게는, 예를 들어 후술하는 방법1에 의해 수득가능한 피롤술폰아미드 유도체(IIa) 또는 (IIa')를 사용하고, 후술하는 방법2의 방법 중 어느 하나에 따른다.

방법 1:

출발 물질로 유용한 피롤술폰아미드 유도체(IIa) 및 (IIa')는 예를 들면 다음 방법에 의해 합성될 수 있다:

방법 (a)

식(IIa) 및 (IIa')로 표시되는 화합물들은 다음 반응 도식에 따라 수득될 수 있다. 즉, 식(XII)으로 표시되는 1-치환 피롤-3-술폰산 또는 그의 염을 식(XIII)으로 표시되는 1-치환 피롤-3-술폰일 할라이드로 변환시키고, 식(XIV)으로 표시되는 글리신, β -알라닌 또는 그 유도체, 또는 그의 유기 또는 무기산염을 화합물(XIII)과 반응시킨 다음, 필요하다면 탈보호 반응을 수행하여 식(XV)으로 표시되는 화합물을 수득하고 이어서 상기 수득된 화합물을 폐환반응시킴으로써 수득될 수 있다.

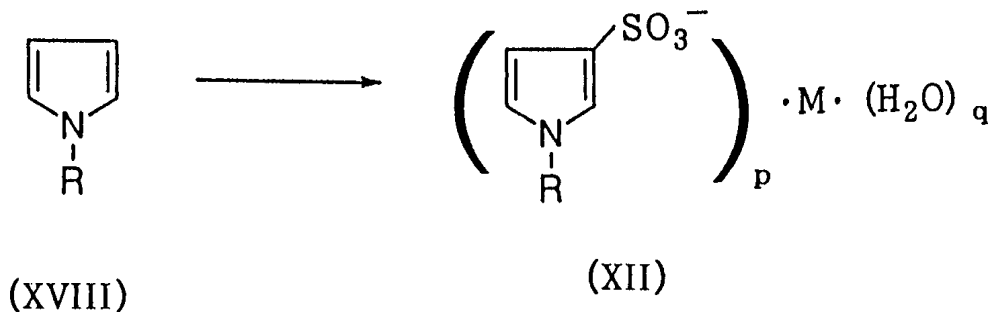


식중, M은 수소 이온, 알칼리 금속 이온, 알칼리토금속 이온 또는 사차 암모늄 이온을 나타내고, M이 수소 이온, 알칼리 금속 이온 또는 사차 암모늄 이온일 경우 p는 1을 나타내고, M이 알칼리 토금속 이온을 나타낼 경우 p는 2를 나타내며, q는 0 또는 1을 나타내고, R₆은 수소 원자 또는 카르복실-보호기를 나타내며, X''은 염소 원자 또는 브롬 원자를 나타내고, R 및 ℓ은 상기 정의한 바와 같은 의미이다.

상기 도식 중 식(XII)로 표시되는 화합물의 M의 예로서, 수소 이온; 나트륨 이온 및 칼륨 이온 같은 알칼리 금속 이온; 바륨 이온 같은 알칼리 토금속 이온; 및 피리디늄 이온 같은 사차 암모늄 이온이 있다. 식(XII)으로 표시되는 화합물의 대표적인 제조 방법으로, 다음의 두가지 공정을 언급할 수 있다.

[화합물 (XII)의 제조방법 - 1]

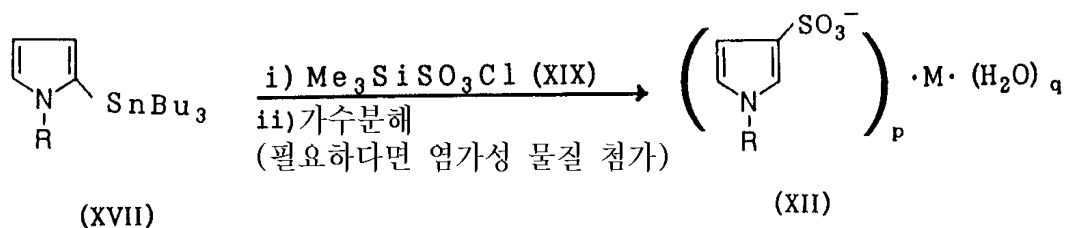
식(XII)으로 표시되는 화합물은 다음 식에 따라서 수득될 수 있다. 즉, 삼산화황-피리딘 착물과 같은 술폰화제를 1-치환 피롤(XVIII)에 작용시키고, 필요하다면, 수득된 화합물을 염산이나 황산 같은 산, 또는 수산화 나트륨, 탄산 나트륨, 탄산수소나트륨 또는 수산화 바륨 같은 염기로 처리하는 것이다.



식중, M, R, p 및 q는 상기 정의한 바와 같은 의미이다.

[화합물 (XII)의 제조방법 - 2]

식(XII)로 표시되는 화합물은 다음 식에 따라서 수득될 수 있다. 즉, 트리메틸실릴 클로로술포네이트(XIX)를 식(XVII)으로 표시되는 1-치환-2-트리-n-부틸스테인피롤과, 반응에 관여하지 않는 용매(예를 들면, 사염화 탄소 또는 1,2-디클로로에탄) 중에서 작용시킨 다음, 수득된 화합물을 가수분해하는 것이다. 여기에서, 염기성 물질을 동시에 존재하도록 함으로써 반응 생성물을 염으로 수득할 수도 있다.



식중, M, R, p 및 q는 상기 정의한 바와 같은 의미이다.

또한, 화합물(XIII)은 오염화인 또는 오브롬화인을, 반응에 관여하지 않는 용매(예, 에틸 에테르 또는 톨

루엔) 중에서 화합물(XII)와 작용시켜 수득할 수도 있다.

또한, 화합물(XIV) 중 R_6 기로 표시되는 카르복실-보호기로서는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 및 t-부틸 같은 저급 알킬기 외에도, 벤질 및 9-안트릴메틸과 같은 탄소수 7-20의 아르알킬기, 문헌[T.W. Greene: "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, Inc.)]에 기재된 것과 같은 통상의 보호기 등을 사용하는 것이 가능하다.

또, 화합물(XV)의 합성 방법의 예로서, 화합물(XIII)에 필요에 따라 염기를 가하고, 글리신, β -알라닌 또는 그의 유도체, 또는 그의 유기 또는 무기산염을 작용시키는 방법도 언급할 수 있다. 사용가능한 염기의 예에는, 트리에틸아민 및 피리딘 같은 유기 염기, 그리고 탄산수소 나트륨, 탄산 칼륨 및 수산화 나트륨 같은 무기 염기가 포함될 수 있다.

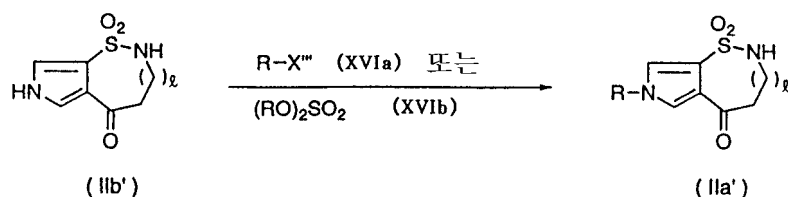
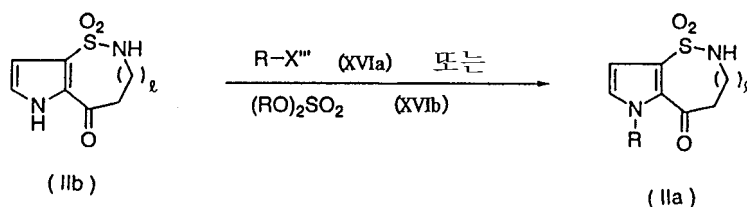
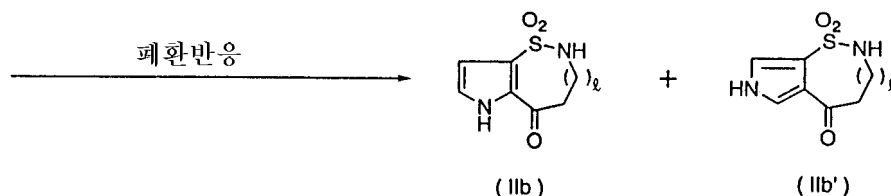
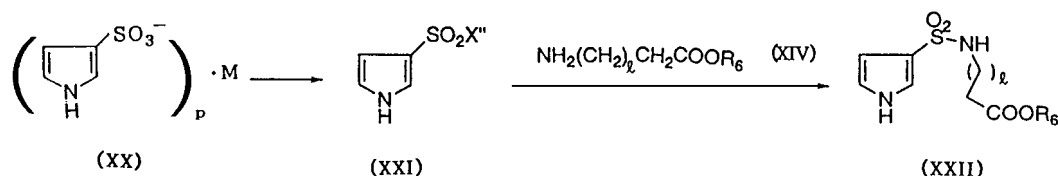
이와 같이 수득된 화합물(XV)을, 산이나 염기의 작용 또는 촉매 환원 같은 적절한 방법에 의해 보호기를 임의로 제거한 후, 고리화 반응시킨다. 이러한 고리화 반응은 화합물(XV)을 메탄술폰산 같은 유기산, 황산이나 폴리인산 같은 무기산, 또는 그러한 유기 또는 무기산과 오산화인과의 혼합물과 함께, 실온 내지 170°C, 바람직하게는 80-120°C에서 처리함으로써 수행된다.

이 경우, 반응에 관여하지 않는 용매가 필요에 따라 첨가될 수 있다.

또한, 고리화 반응은 R_6 가 수소 원자인 화합물(XV)에 디메틸포름아미드 같은 촉매를 임의로 가한 후, 그 화합물을 옥살릴 클로라이드, 티오닐 클로라이드, 티오닐 브로마이드, 옥살릴 브로마이드, 포스겐, 삼염화인, 삼브롬화인, 포스포릴 클로라이드, 포스포릴 브로마이드 등으로 처리하여 그것을 상응하는 산 할라이드로 변환시킨 다음, 그 산 할라이드를 -20°C 내지 환류 온도에서, 염화 알루미늄, 브롬화 알루미늄, 삼불소화 붕소-에테르 착물 또는 사염화 주석 같은 루이스 산의 존재하에 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄 또는 니트로메탄 같은 용매 중 처리함으로써 수행될 수도 있다. 상술한 반응에서, 화합물(IIa) 및 화합물(IIa')는 반응 조건을 변화시킴으로써 다양한 비율로 형성될 수 있다.

방법 (b)

식(IIb) 및 (IIb')으로 표시되는 화합물들은 다음 반응 도식에 따라 수득될 수 있다. 즉, 식(XX)으로 표시되는 피롤-3-술폰산 또는 그의 염을 식(XXI)으로 표시되는 피롤-3-술폰일 할라이드로 변환시키고, 식(XIV)으로 표시되는 글리신, β -알라닌 또는 그 유도체, 또는 그의 유기, 또는 무기산염을 화합물(XXI)과 반응시킨 다음, 필요하다면 탈보호 반응을 수행하여 식(XXII)로 표시되는 화합물을 수득하고 이어서 상기 수득된 화합물을 폐환반응시킴으로써 수득될 수 있다. 이어서, 화합물(IIa) 및 화합물(IIa')은 화합물(IIb), (IIb') 각각의 피롤-질소 원자에 R기를 도입함으로써 수득될 수 있다.



식 중, X'' 는 제거가능한 기를 나타내고, M, R, R_6 , X'' , ℓ 및 p는 상기 정의한 바와 같은 의미이다.

상기 반응 도식에서, 식(XX)으로 표시된 화합물은 피롤을 출발물질로 하여, 방법 1의 방법(a) 하의 화합물(XII)의 제조 방법 - 1에 따라 합성될 수 있다. 나아가, 화합물(XX)의 화합물(IIb) 및 화합물(IIb')로의 변환은 방법 1의 방법(a)에서 화합물(XII)로부터 화합물(IIa) 및 화합물(IIa')로의 변환에서와 유사한 방식으로 수행될 수 있다.

화합물(IIb)로부터 화합물(IIa)로의 변환은 화합물(IIb)를 유기 또는 무기 염기로 처리한 다음 식(XVIa) 또는 (XVIb)로 표시되는 화합물을 반응시키거나, 화합물(XVIa) 또는 화합물(XVIb)을 그러한 염기의 존재 하에 화합물(IIb)에 작용시킴으로써 수행될 수 있다.

화합물(XVIa)에서 X'' 기로 표시되는 제거가능한 기의 예에는, 염소, 브롬 및 요오드 같은 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시 같은 알킬술폰닐옥시기, 및 p-톨루엔술폰닐옥시와 같은 아릴술폰닐옥시기가 포함될 수 있다. 유기 또는 무기 염기의 예에는, 탄산 칼륨, 수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 수산화 나트륨, 트리에틸아민, 소듐 메톡사이드 및 포타슘 t-부톡사이드가 포함될 수 있다. 또한, 상기 반응에 사용가능한 용매의 예에는, 아세톤, 2-부탄온, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드 및 디메틸설폭사이드가 포함된다. 반응은 -20°C 내지 환류 온도에서 수행된다.

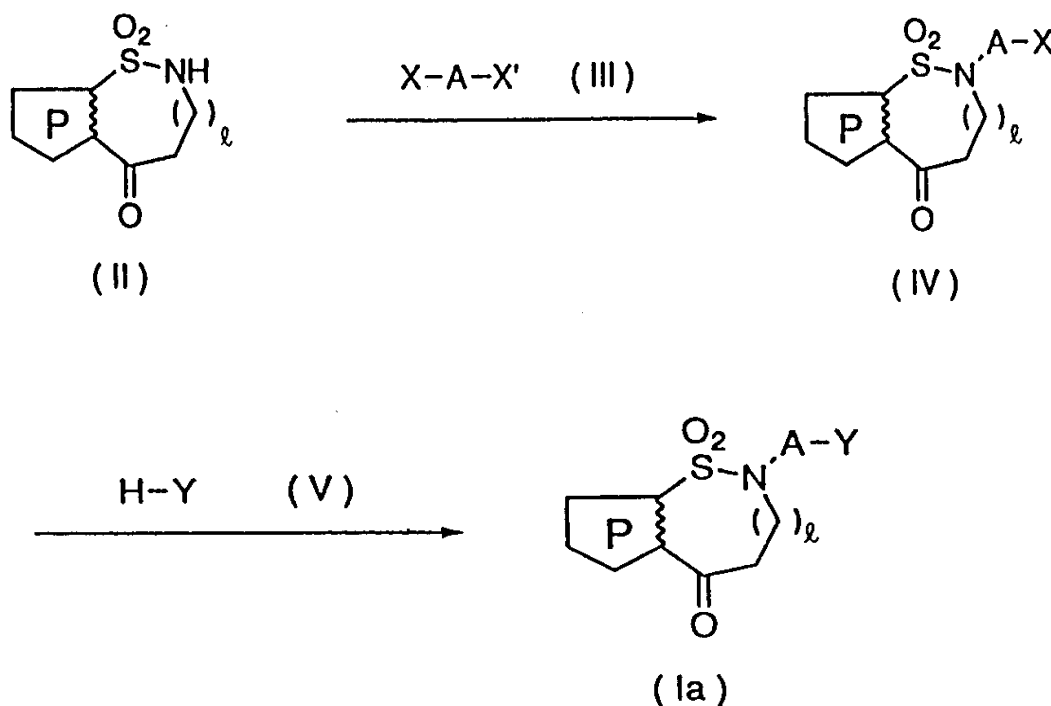
한편, 화합물(IIb')으로부터 화합물(IIa')로의 변환도 화합물(IIb)로부터 화합물(IIa)로의 상술한 변환에서와 같은 조건 하에 수행될 수 있다.

방법 2:

피롤술폰아미드 유도체(I) 중에서, Z_1 및 Z_2 가 함께 연합하여 산소 원자를 나타내는 각 경우의 화합물(Ia)는, 예를 들면 다음 방법들의 하나에 의해 합성될 수 있다.

방법 (a)

각 화합물(Ia)은 다음 반응 도식에 따라 수득될 수 있다. 즉, 식(II)로 표시되는 화합물을 식(III)으로 표시되는 화합물과 반응시켜 화합물(II)를 식(IV)로 표시되는 화합물로 변환시킨 다음, 식(V)로 표시되는 질소-함유 화합물 또는 그의 염을 화합물(IV)와 반응시키는 것이다.



식중, X 및 X' 은 동일 또는 상이한 제거가능한 기를 나타내고, A, 고리 P, Y 및 ℓ 은 상기 정의한 바와 같은 의미이다.

상술한 반응에서, 화합물(II)로부터 화합물(IV)로의 변환은 화합물(II)를 유기 또는 무기 염기로 처리한 다음 화합물(III)을 화합물(II)와 반응시키거나, 화합물(III)을 상기 염기의 존재 하에 화합물(II)와 작용시킴으로써 수행될 수 있다.

화합물(III)에서의 X 및 X' 기는 제거가능한 기이다. 그 예로서, 염소 및 브롬 같은 할로겐 원자, 메탄술폰닐옥시 같은 알킬술폰닐옥시기, 및 p-톨루엔술폰닐옥시 같은 아릴술폰닐옥시기를 들 수 있다.

무기 염기 또는 유기 염기의 예에는, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 나트륨, 트리에틸아민, 소듐 메톡사이드, 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드, 및 포타슘 t-부톡사이드가 포함될 수 있다. 반응은 반응에 관여하지 않는 용매 중 -78°C 내지 환류 온도에서 수행될 수 있다.

상기 수득된 화합물(IV) 및 질소-함유 화합물(V)로부터 화합물(Ia)를 제조하기 위하여는, 단지 질소-함유

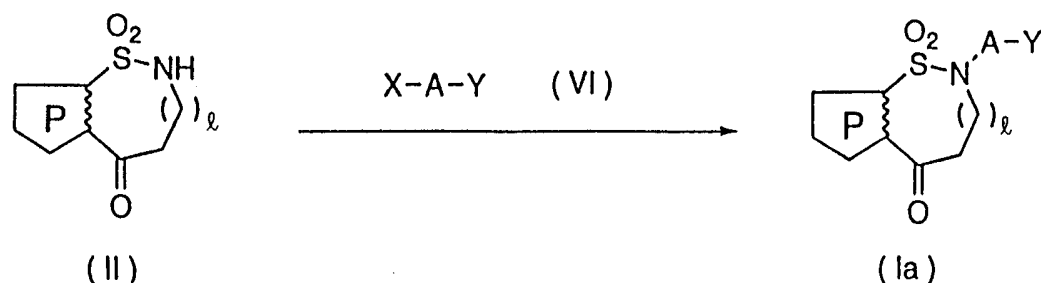
화합물(V) 또는 그의 유기산염이나 무기산염을 화합물(IV)과, 임의로 트리에틸아민, 피리딘, 콜리딘 또는 포타슘 t-부톡시드 같은 유기 염기, 또는 탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산수소 나트륨, 수산화 나트륨 또는 수소화 나트륨 같은 무기 염기와 함께, 그리고 임의로 요오드화 칼륨 또는 요오드화 나트륨 같은 알칼리 요오드화물의 첨가와 함께, 무용매 방식으로, 또는 아세톤, 2-부탄온, 아세토니트릴, 디메틸포름아미드, 메탄올, 에탄올 등과 같은 용매의 존재하에 실온 내지 150℃에서 반응시키는 것이 필요하다.

질소-함유 화합물(V)의 예에는, 1-페닐피페라진, 1-(2-플루오로페닐)피페라진, 1-(3-플루오로페닐)피페라진, 1-(4-플루오로페닐)피페라진, 1-(4-히드록시페닐)피페라진, 1-(2-클로로페닐)피페라진, 1-(3-클로로페닐)피페라진, 1-(4-클로로페닐)피페라진, 1-(2-메톡시페닐)피페라진, 1-(3-메톡시페닐)피페라진, 1-(4-메톡시페닐)피페라진, 1-(4-메탄술폰아미도페닐)피페라진, 1-(4-시아노페닐)피페라진, 1-(4-카르바모일페닐)피페라진, 1-(4-메톡시카르보닐페닐)피페라진, 1-(2-피리딜)피페라진, 1-(2-피리미디닐)피페라진, 1-벤질피페라진, 1-디페닐메틸피페라진, 1-신나밀피페라진, 1-벤조일피페라진, 1-(4-벤질옥시벤조일)피페라진, 1-(4-히드록시벤조일)피페라진, 1-(2-푸로일)피페라진, 1-(1,2-벤즈이속사졸-3-일)피페라진, 4-페닐피페리딘, 4-벤질피페리딘, α , α -비스(4-플루오로페닐)-4-피페리딘메탄올, 4-(4-플루오로벤조일)피페리딘, 4-벤조일피페리딘, 4-(4-메톡시벤조일)피페리딘, 4-(4-클로로벤조일)피페리딘, 4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)피페리딘, 4-(6-플루오로-1H-인다졸-3-일)피페리딘, 4-[(4-플루오로페닐)술포닐]피페리딘, 4-[비스(4-플루오로페닐)메틸렌]피페리딘, 및 4-(4-플루오로벤조일)피페리딘 에틸렌 아세탈이 포함될 수 있다.

이들 화합물은 당 분야에서 공지되어 있거나, 이 분야에서 그 자체로서 공지인 방법, 또는 상기 공지 방법과 유사한 방법에 의해 쉽게 얻어질 수 있다.

방법 (b)

또한, 화합물(Ia)는 다음 반응식에 따라서 식(VI)으로 표시되는 질소-함유 화합물을 식(II)로 표시되는 화합물 상에 작용시킴으로써 수득될 수도 있다.



식중, A, 고리 P, X, Y 및 l 은 상기 정의한 바와 같은 의미이다.

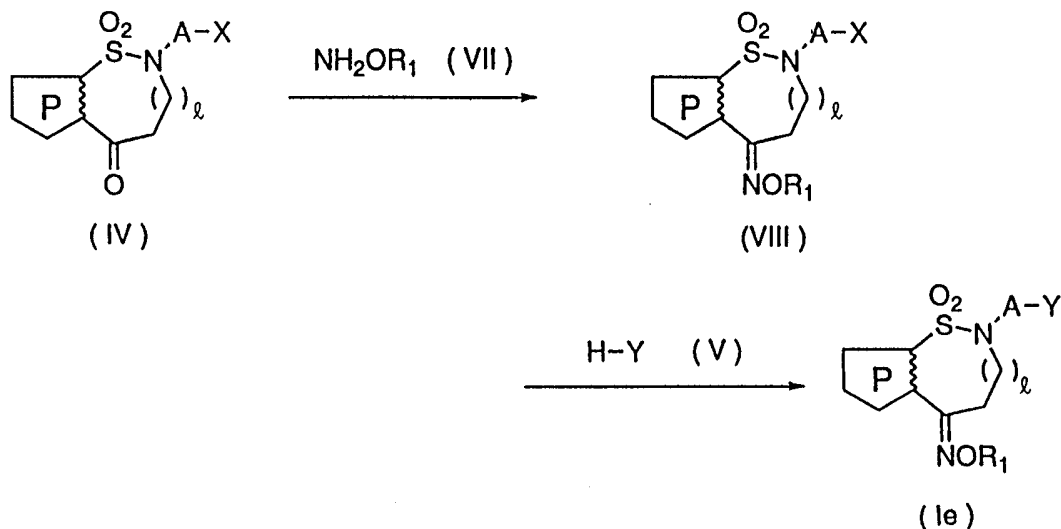
화합물(II)로부터 화합물(Ia)로의 변환은, 화합물(II)를 무기 염기 또는 유기 염기로 처리한 후, 또는 무기 염기 또는 유기 염기의 존재 하에 화합물(VI)과 작용시킴으로써 수행된다. 반응 조건은 화합물(II)를 화합물(IV)로 변환시킬 때 사용한, 방법 2의 방법(a) 하에 상술한 것과 유사하다. 또한, 화합물(VI)은 당업계에 그 자체로서 공지된 방식에 따라 화합물(III)을 화합물(V)와 반응시킴으로써 합성될 수 있다.

방법 3:

피롤술폰아미드 유도체(I) 중에서, Z_1 및 Z_2 가 함께 연합하여 NOR_1 을 나타내는 화합물(Ic) 및 (Ie)는 다음 방법 중 어느 하나에 의해 합성될 수 있다.

방법 (a)

각 화합물(Ie)는 다음 반응 도식에 따라 수득될 수 있다. 즉, 히드록실아민 또는 그의 유도체(VII) 또는 그의 염을 식(IV)으로 표시되는 화합물에 작용시킨 다음, 질소-함유 화합물(V)을 작용시키는 것이다.



식중, A, 고리 P, R₁, X, Y 및 ℓ 은 상술한 것과 같은 의미이다.

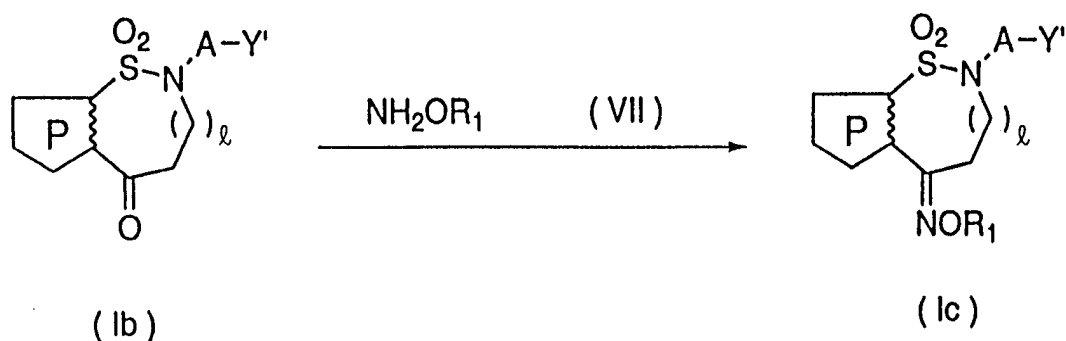
화합물(IV)과 히드록실아민 또는 그 유도체(VII) 사이의 반응은, 필요하다면 피리딘, 트리에틸아민, 콜리딘 또는 소듐 아세테이트 같은 유기 염기, 또는 탄산 칼륨이나 수산화 나트륨 같은 무기 염기의 존재 하에 수행된다. 히드록실아민 또는 그 유도체(VII)는 유기산염 또는 무기산염의 형태로 사용될 수도 있다.

반응은 0°C 내지 환류온도, 바람직하게는 0°C 내지 100°C에서, 필요에 따라 적절한 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 테트라히드로푸란, 디메틸포름아미드 또는 디메틸설폭시드를 사용하여 수행될 수 있다.

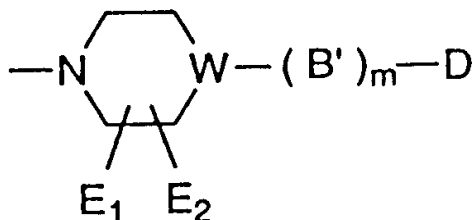
또한, 상기 수득된 화합물(VIII)로부터 화합물(Ie)로의 변환은 상기 방법 2의 방법 (a)에 나타난 바와 같은, 화합물(IV)로부터 화합물(Ia)로의 변환에서와 유사한 조건 하에 수행될 수 있다.

방법 (b)

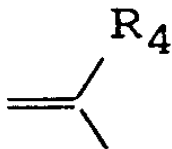
각 화합물(Ic)는 히드록실아민 또는 그의 유도체(VII) 또는 그의 염을 다음 반응식에 따라 화합물(Ib)에 작용시킴으로써 수득된다.



식중, A, 고리 P, R₁ 및 ℓ 은 상기 정의한 바와 같은 의미이고, Y'은 하기 식의 기를 나타낸다.



[식중, W가 CH를 나타내는 경우, B'은 술폰닐기, 알킬렌기, 알케닐렌기, $\text{—C(OH)R}_2\text{—}$ (여기에서, R₂는 치환 또는 비치환된 아릴기), $\text{—CHR}_3\text{—}$ (R₃는 치환 또는 비치환된 아릴기), 또는 치환 또는 비치환된 고리 또는 비고리형 아세탈 기이며; W가 C=일 경우, B'는 다음식으로 표시되는 기



(식중, 이중 결합은 W와 결합되고, R₄는 치환 또는 비치환된 아릴기 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬기)를 나타내며; W가 질소 원자일 경우, B'는 카르보닐기, 술폰닐기, 알킬렌기, 알케닐렌기 또는 -CHR₅-기 (여기에서, R₅는 치환 또는 비치환된 아릴기를 나타낸다)를 나타내며; 그리고 D, E₁, E₂ 및 m은 상기 정의한 바와 같은 의미이다.]

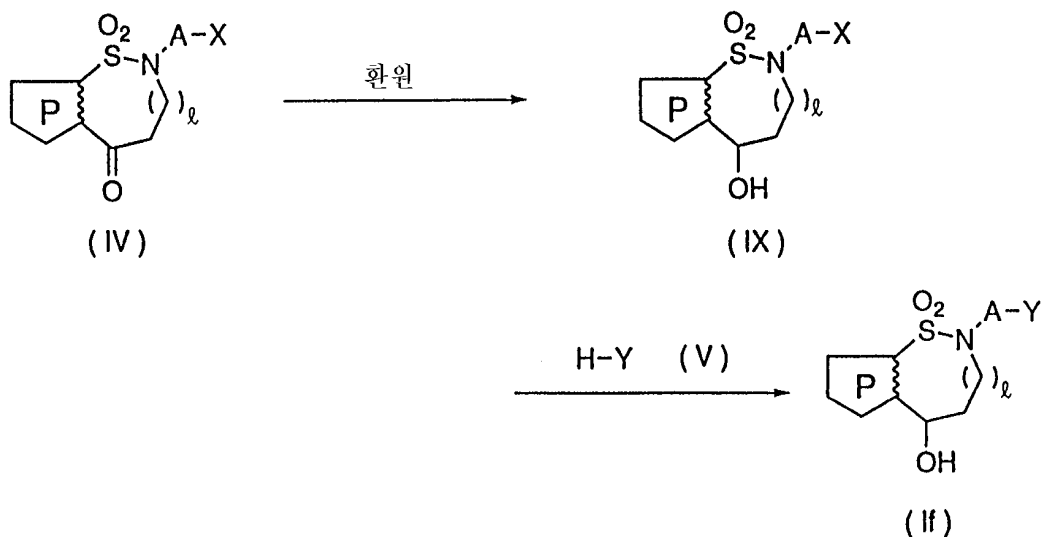
화합물(1b)로부터 화합물(1c)로의 변환은 상기 방법 3의 방법 (a) 하에 나타낸 화합물(IV)로부터 화합물(VIII)로의 변환에서와 유사한 조건 하에 수행될 수 있다.

방법 4:

피롤술폰아미드 유도체(I) 중에서, Z₁은 수소 원자를 나타내고 Z₂는 히드록실기를 나타내는 화합물(Id) 및 (If)는 다음 방법 중 어느 하나에 의해 합성될 수 있다.

방법 (a)

각 화합물(If)는 다음 반응 도식에 따라 수득될 수 있다. 즉, 식(IV)로 표시되는 화합물을 환원시킨 다음 질소-함유 화합물(V)를 작용시키는 것이다.



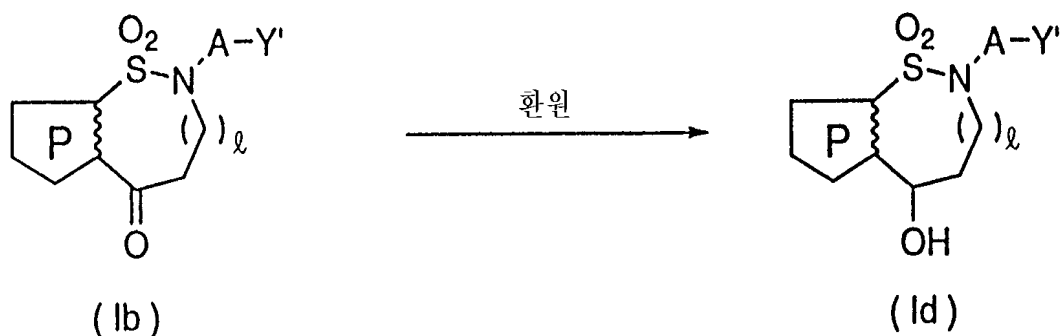
식중, A, 고리 P, X, Y 및 ℓ 는 상기 정의한 바와 같은 의미이다.

화합물(IV)로부터 화합물(IX)로의 변환은 식(IV)로 표시되는 화합물을 -78°C 내지 환류 온도에서, 바람직하게는 -20°C 내지 실온에서 통상적으로 사용되는 용매 중 수소화붕소 나트륨, 수소화붕소 칼륨 또는 소듐 시아노보로하이드라이드 같은 환원제로 처리함으로써 수행된다.

화합물(IX)로부터 화합물(If)로의 변환은 상기 방법 2의 방법 (a) 하에 나타낸 화합물(IV)로부터 화합물(1a)로의 변환에서와 유사한 조건 하에 수행될 수 있다.

방법 (b)

각 화합물(1d)는 하기 반응식에 따라 식(1b)로 표시되는 화합물을 환원시킴으로써 수득된다.



식중, A, 고리 P, Y' 및 ℓ 은 상술한 것과 같은 의미이다.

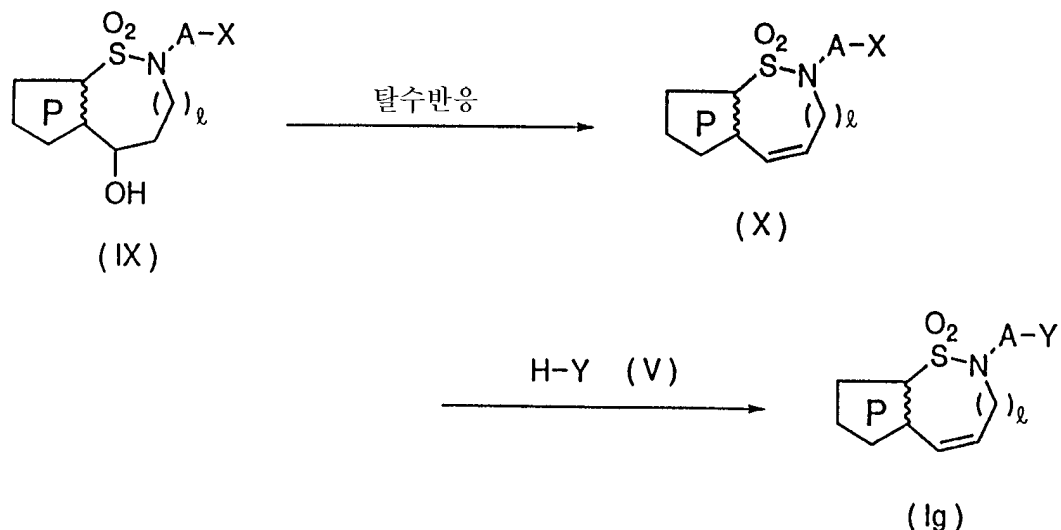
화합물(1b)로부터 화합물(1d)로의 변환은 상기 방법 4의 방법 (a) 하에 나타난 화합물(IV)로부터 화합물 (IX)로의 변환에서와 유사한 조건 하에 수행될 수 있다.

방법 5:

피롤술폰아미드 유도체(I) 중, 점선으로 나타낸 결합이 존재하고 Z₁이 수소 원자를 나타내는 각 화합물 (1g)는 다음 방법 중 어느 하나에 의해 합성될 수 있다.

방법 (a)

각 화합물(1g)는 다음 반응 도식에 따라 수득된다. 즉, 식(IX)로 표시되는 화합물을 탈수반응시켜 식 (X)으로 표시되는 화합물을 수득한 후, 질소-함유 화합물(V)을 화합물(X)에 작용시키는 것이다.



식중, A, 고리 P, X, Y 및 ℓ 은 상기 정의한 바와 같다.

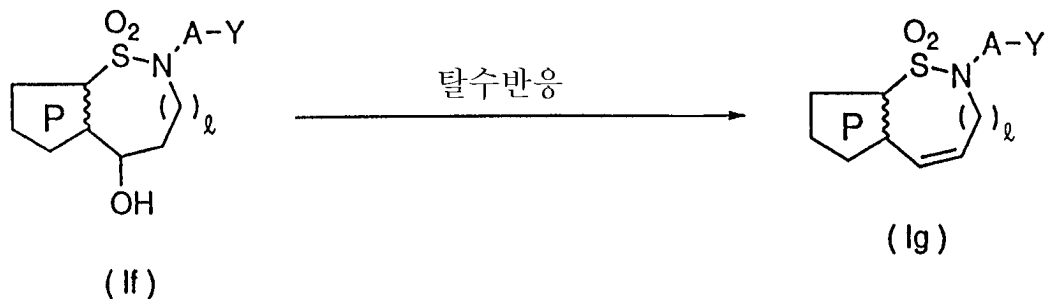
상술한 반응에서, 화합물(IX)로부터 화합물(X)로의 변환은 화합물(IX)를 염화 수소, 브롬화 수소, 황산, 메탄술폰산 또는 p-톨루엔술폰산 같은 산으로 -20℃ 내지 100℃에서, 바람직하게는 -20℃ 내지 실온에서 물, 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 클로로포름 또는 톨루엔 같은 용매 중 처리함으로써 수행될 수 있다.

그렇지 않으면, 화합물(X)로의 변환은 메탄술폰닐 클로라이드, p-톨루엔술폰닐 클로라이드, 삼염화인, 옥 시염화인, 티오닐 클로라이드 등과 트리에틸아민, 피리딘 또는 콜리딘 같은 염기를, 필요하다면 디클로로 메탄, 클로로포름 또는 톨루엔 같은 용매 중에서, 화합물(IX)에 작용시킴으로써 수행될 수도 있다.

화합물(X)으로부터 화합물(1g)로의 변환은 상기 방법 2의 방법 (a) 하에 기술된 화합물(IV)로부터 화합물 (1a)로의 변환에서와 유사한 조건 하에 수행될 수 있다.

방법 (b)

각 화합물(Ig)는 식(IIf)로 표시되는 화합물을 다음 반응식에 따라 탈수반응시킴으로써 수득된다:



식중, A, 고리 P, Y 및 l 은 상기 정의한 바와 같다.

상술한 반응에서, 화합물(IIf)로부터 화합물(Ig)로의 변환은 방법 5의 방법 (a) 하에 기술된 화합물(IX)로부터 화합물(X)로의 변환에서와 유사한 조건 하에 수행될 수 있다.

필요하다면, 상술한 방법에 따라 수득된 본 발명의 화합물(I)을 다양한 산의 하나와 반응시켜 염으로 변환시킬 수 있다. 그 다음, 수득되는 염을 재결정이나 칼럼 크로마토그래피 같은 방법으로 정제할 수 있다.

피롤술폰아미드 유도체(I)를 그 염으로 변환시키는데 사용가능한 산의 예에는, 염산, 질산, 황산, 인산 및 브롬화수소산 같은 무기산; 및 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 젖산, 시트르산, 아세트산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아디프산, 팔미틴산 및 탄닌산 같은 유기산이 포함될 수 있다.

나아가, 본 발명에 따르는 화합물(I)은 비대칭 중심을 함유하는 화합물들을 포함한다. 여러 가지 방법 중 하나 또는 그 이상에 의해 각각의 라세믹 혼합물을 분리함으로써, 하나의 광학 활성인 물질을 수득할 수 있다. 사용가능한 방법들의 예에는, 다음 방법을 포함한다:

- (1) 광학적 활성을 가진 칼럼에 의한 분리
- (2) 광학적 활성을 가진 산을 이용하여 염으로 변환시킨 후 재결정으로 분리
- (3) 효소 반응에 의한 분리
- (4) 상기 (1) 내지 (3)의 방법의 조합에 의한 분리

상술한 바와 같이 수득되는 피롤술폰아미드 유도체(I) 및 그들의 염은 후술하는 시험예에서 보여지는 바와 같이 강력한 세로토닌-2 저해 작용을 갖는다. 더욱이, 본 발명에 따르는 화합물(I)은 α_1 -저해 작용도 함께 갖는 화합물들을 포함하는 것으로 확인되었다. 독성 시험의 결과로부터 본 발명에 따르는 화합물(I)은 높은 안전성을 갖는 것으로 나타났다.

따라서, 본 발명에 따르는 화합물(I)은 허혈성 심장 질환, 뇌혈관 장애, 말초순환계 장애 및 고혈압 같은 순환계 질병을 치료하기 위한 의약품으로 사용될 수 있다.

본 발명에 따르는 피롤술폰아미드 유도체(I)를 의약품으로 사용하는 경우에, 그들은 그대로 유효 투여량 만큼 투여될 수 있다. 그렇지 않으면, 상기 유도체들은 공지의 방법에 따라 다양한 제제 형태로 제조된 후 투여될 수도 있다.

의약품으로서의 제형의 예에는 주사제 및 좌제와 같은 비경구 투여용 제형 뿐만 아니라 정제, 산제, 과립제, 캡슐제 및 시럽제 같은 경구 투여용 제형을 포함한다. 어떠한 제형이 사용되든지, 제형의 제조에 사용가능한 공지의 액체 또는 고체의 희석제 또는 담체가 사용될 수 있다.

그러한 희석제 또는 담체의 예에는, 폴리비닐피롤리돈, 아라비아 고무, 젤라틴, 소르비톨, 시클로덱스트린, 트라가칸트 고무, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알코올, 실리카, 유당, 결정성 셀룰로오스, 백당, 전분, 인산 칼슘, 식물성 오일, 카르복시메틸셀룰로오스, 소듐 라우릴설페이트, 물, 에탄올, 글리세린, 만니톨, 시럽 등을 포함한다.

본 발명에 따르는 화합물(I)이 의약품으로 사용되는 경우에, 그 투여량은 투여 목적, 투여할 환자의 연령, 체중, 상태 등에 의존하여 변화된다. 경구 투여의 경우, 일일 투여량은 일반적으로 약 0.01 내지 1,000 mg이다.

이제, 본 발명을 이하의 참고예, 실시예 및 시험예에 의해 더 상세히 기술한다. 그러나, 본 발명은 어떠한 의미에서건 이하의 실시예에 한정되는 것은 아님을 밝혀 둔다.

참고예 1

소듐 3-피롤술포네이트 (화합물 1)의 합성

30.0 g(447 mmol)의 피롤, 75.0 g(471 mmol)의 삼산화황-피리딘 착물 및 250 ml의 1,2-디클로로에탄으로 이루어진 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물의 맨 위층을 가만히 따라 내려 제거하였다. 남은 잔사에 150 ml의 물과 30 g의 탄산 나트륨을 연속적으로 가하였다. 얻어진 혼합물을 끓인 후, 용매를 감압 하에 증류제거하였다. 잔사에 에탄올-물(9:1 v/v, 500 ml)을 가한 다음, 1시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 고온 여과하고, 여액을 서서히 식혔다. 침전된 결정을 수집하고, 차가운 에

탄올 및 디에틸 에테르로 세척한 다음, 감압 하에 건조시켜 17.0 g의 분말상 결정을 수득하였다.

참고예 2

벤질 2-(3-피롤술폰아미드)아세테이트 (화합물 2)의 합성

화합물 1 (16.9 g, 100 mmol)과 오염화인(22.9 g, 110 mmol)의 디에틸 에테르(750 ml) 중 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 4시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 서서히 식힌 다음, 여과하였다. 여액을 얼음물(2회), 차가운 탄산수소 나트륨 포화 수용액, 얼음물 및 차가운 염화 나트륨 포화 수용액의 순서로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜, 11.2 g의 3-피롤술폰닐 클로라이드를 조(crude) 결정으로 수득하였다.

이와 같이 수득된 조 결정 전량, 글리신 벤질 에스테르 p-톨루엔술포네이트 (32.6 g, 96.6 mmol), 트리에틸아민(19.6 g, 193 mmol) 및 테트라히드로퓨란(250 ml) [이하, THF라 함]로 구성된 혼합물을 6시간 동안 환류시킨 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사에 에틸 아세테이트를 가하였다. 형성된 혼합물을 10% 시트르산 수용액, 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 메탄올 중에서 가온하면서 활성탄으로 처리한 후, 메탄올로부터 재결정하여, 12.6 g의 표제 화합물을 수득하였다 (수율: 소듐 3-피롤술포네이트를 기준으로 43%).

참고예 3

벤질 3-(3-피롤술폰아미드)프로피오네이트 (화합물 3)의 합성

참고예 2의 방법에 의해 수득된 3-피롤술폰닐 클로라이드(1.66 g, 10 mmol), 베타-알라닌 벤질 에스테르 p-톨루엔술포네이트(7.03 g, 20 mmol), 트리에틸아민(4.05 g, 40 mmol) 및 THF(100 ml)로 구성된 혼합물을 16 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트를 잔사에 가하였다. 유기 층을 탄산수소 나트륨 포화수용액, 물, 10% 시트르산 수용액, 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 연속하여 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔(Merck & Co. Inc. No. 9385, 이하의 예에서도 같은 실리카겔을 사용하였음) 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/헥산 = 1/1)로 정제하여, 2.82 g의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 92%).

참고예 4

2-(3-피롤술폰아미드)아세트산 (화합물 4)의 합성

화합물 2(4.85 g, 16 mmol)의 THF(150 ml) 중 용액에, 10% Pd/C (palladium on charcoal) (480 mg)을 가한 다음, 실온에서 수소 기류 하에 15 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 아세토니트릴로 재결정하여, 2.87 g의 표제 화합물을 수득하였다 (수율: 88%).

참고예 5

3-(3-피롤술폰아미드)프로피온산 (화합물 5)의 합성

화합물 3(19.60 g, 64 mmol)의 THF(400 ml) 중 용액에, 5% Pd/C (1.96 g)을 가한 다음, 실온에서 수소 기류 하에 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트로 재결정하여, 11.96 g의 표제 화합물을 수득하였다 (수율: 86%).

참고예 6

2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-e][1,2]-티아진-4-온 1,1-디옥사이드 (화합물 6) 및 2,3,4,6-테트라히드로피롤로[3,4-e][1,2]티아진-4-온 1,1-디옥사이드 (화합물 7)의 합성

화합물 4(5.00 g, 24.5 mmol), 옥살릴 클로라이드(4.27 ml, 49 mmol), THF (120 ml) 및 세 방울의 DMF를 빙냉 하에 혼합하고, 얻어진 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사에 120 ml의 1,2-디클로로에탄을 가하였다. 빙냉 하에 교반하면서, 염화 알루미늄(6.53 g, 49 mmol)을 첨가한 다음, 같은 온도에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 빙냉 하에, 43 ml의 6N 염산을 가하였다. 수득된 혼합물을 염화 나트륨으로 포화시키고, 그 혼합물을 THF로 (3회) 추출하였다. 유기 층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/헥산 = 1/1 → 2/1)에 의해 분리하여, 화합물 6 (2.27 g) 및 화합물 7 (62 mg)을 수득하였다(수율: 각각 50% 및 1%).

참고예 7

3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 8) 및 3,4,5,7-테트라히드로-2H-피롤로[3,4-f][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 9)의 합성

화합물 5 (6.00 g, 27.5 mmol)와 폴리인산(300 g)으로 이루어진 혼합물을 100℃의 오일욕 상에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉한 후, 얼음물에 부었다. 진한 수산화 나트륨 수용액을 가하여 pH를 4로 조절하였다. 이어서, 염화 나트륨으로 포화시키고, 형성된 혼합물을 THF로 (3회) 추출하였다. 유기 층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/헥산 = 2/1)로 분리하여, 2.50 g의 화합물 8 및 497 mg의 화합물 9를 수득하였다(수율: 각각 46% 및 9%).

실시예

실시예 1

소듐 1-메틸피롤-3-술포네이트 일수화물 (화합물 10)의 합성

아르곤 기체 환경 하에, 트리메틸실릴 클로로술포네이트(9.44 g, 50 mmol)의 사염화 탄소(50 ml) 중 용액을 1-메틸-2-트리-*n*-부틸스테닐피롤(18.5 g, 50 mmol)의 사염화탄소(150 ml) 중 용액에 교반 하에 서서히 가한 후, 50℃에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 300 ml의 탄산수소 나트륨 포화 수용액을 가한 후, 실온에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 방치하여 두 층으로 분리되게 하였다. 물 층을 취하여 에틸 에테르(100 ml × 3회)로 세척하였다. 물층으로부터, 물을 감압 하에 증류제거한 다음, 잔사에 에탄올을 가하였다. 생성된 혼합물을 끓인 다음, 고온 여과하였다. 여액 중 용매를 감압 하에 증류 제거하고, 수득된 고체를 *n*-펜탄(200 ml × 2회)으로 세척한 후, 감압 하에 건조시켰다. 무색의 분말상 결정(6.67 g)이 수득되었다.

실시예 2

소듐 1-메틸피롤-3-술포네이트 일수화물 (화합물 10)의 합성 (또다른 방법)

1-메틸피롤(48.3 g, 595 mmol), 삼산화황-피리딘 착물(100 g, 628 mmol) 및 325 ml의 1,2-디클로로에탄으로 이루어진 혼합물을 24시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물의 맨 위층을 가만히 따라 내어 제거하고, 남은 잔사에 225 ml의 물과 100 g의 탄산 나트륨을 연속적으로 가하였다. 얻어진 혼합물을 끓인 후, 용매를 감압 하에 증류제거하였다. 잔사에 에탄올-물(9:1 v/v, 1167 ml)을 가하였다. 얻어진 혼합물을 30분 동안 환류시키고 고온 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 물-에탄올로부터 재결정하여, 7.05 g의 분말상 결정을 수득하였다.

실시예 3

벤질 2-[3-(1-메틸피롤)술포나미드]프로피오네이트 (화합물 11)의 합성

실시예 1에서 수득된 소듐 1-메틸피롤-3-술포네이트 일수화물(7.40 g, 36.8 mmol)과 오산화인(9.25 g, 44.4 mmol)의 디에틸 에테르(303 ml) 중 현탁액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 냉수, 차가운 탄산수소 나트륨 반-포화 수용액, 냉수 및 차가운 염화 나트륨 포화 수용액의 순서로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켜, 4.14 g의 3-(1-메틸피롤)술포닐 클로라이드를 조(crude) 결정으로 수득하였다.

이와 같이 수득된 조 결정 전량, 베타-알라닌 벤질 에스테르 *p*-톨루엔술포네이트(12.18 g, 34.65 mmol), 트리메틸아민(7.01 g, 69.3 mmol) 및 THF(200 ml)로 구성된 혼합물을 17시간 동안 환류시킨 후, 반응 혼합물을 방치하여 식히고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사에 에틸 아세테이트를 가하였다. 형성된 혼합물을 물, 10% 시트르산 수용액, 물 및 염화 나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/헥산 = 1/1)로 정제하여, 5.97 g의 표제 화합물을 수득하였다 (수율: 50%).

실시예 4

3-[3-(1-메틸피롤)술포나미드]프로피온산 (화합물 12)의 합성

화합물 11(5.595 g, 17.36 mmol)의 THF(200 ml) 중 용액에, 5% Pd/C (560 mg)을 가한 다음, 실온에서 수소 기류 하에 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 2-프로판올-디이소프로필 에테르로 재결정하여, 3.49 g의 표제 화합물을 수득하였다 (수율: 81%).

실시예 5

5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-*e*][1,2]티아진-4-온 1,1-디옥사이드 (화합물 13)의 합성

화합물 6(2.06 g, 14 mmol), 디메틸 술페이트(1.3 ml, 14 mmol), 탄산 칼륨(1.90 g, 14 mmol)의 아세톤 140 ml 중 현탁액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: THF/메틸렌 클로라이드 = 1/7)로 정제하여, 2.40 g의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 86%).

실시예 6

6-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-*f*][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 14)의 합성

화합물 8(200 mg, 1 mmol), 디메틸 술페이트(126 mg, 1 mmol) 및 탄산 칼륨(138 mg, 1 mmol)의 아세톤(20 ml) 중 현탁액을 12시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사에 염화 나트륨 포화 수용액을 가하였다. 형성된 혼합물을 클로로포름(3회)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 메탄올/클로로포름 = 1/19)로 정제하여, 135 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 63%).

실시예 7

7-메틸-3,4,5,7-테트라히드로-2H-피롤로[3,4-*f*][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 15)의 합성

화합물 9(480 mg, 2.4 mmol), 디메틸 술페이트(303 mg, 2.4 mmol) 및 탄산 칼륨(332 mg, 2.4 mmol)의 아세톤(50 ml) 중 현탁액을 실온에서 22시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사에 물과 1 g의 시트르산을 가하였다. 형성된 혼합물을 클로로포름(3회)으로 추출하였다. 유기 층을 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 후 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 메탄올/클로로포름 = 1/19)로 정제하여, 347 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 68%).

실시예 8

7-메틸-3,4,5,7-테트라히드로-2H-피롤로[3,4-*f*][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 15)의 합성 (또다른 방법)

화합물 12(497 mg, 2 mmol)와 폴리인산(25 g)으로 이루어진 혼합물을 100℃의 오일욕 상에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 200 ml의 얼음물에 가하고, 탄산 칼륨을 가하여 pH를 4로 조절하였다. 염화 나트륨으로 포화시킨 다음, 형성된 혼합물을 클로로포름으로 (3회) 추출하였다. 유기 층을 물과 염화 나트륨 포화 수용액으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트)로 정제하여, 80 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 17%).

실시에 9

2-(3-클로로프로필)-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-e][1,2]티아진-4-온 1,1-디옥사이드 (화합물 16)의 합성

화합물 13(200 mg, 1 mmol), 1-브로모-3-클로로프로판(189 mg, 1.2 mmol) 및 탄산 칼륨(345 mg, 2.5 mmol)의 아세톤(5 ml) 중 현탁액을 6시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드 = 1/3)로 정제하여, 125 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 45%).

실시에 10

2-(3-브로모프로필)-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-e][1,2]티아진-4-온 1,1-디옥사이드 (화합물 17)의 합성

화합물 13(500 mg, 2.5 mmol), 1,3-디브로모프로판(2.5 g, 12.5 mmol) 및 탄산 칼륨(690 mg, 5 mmol)의 아세톤(25 ml) 중 현탁액을 12시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/메틸렌 클로라이드 = 1/40)로 정제하여, 274 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 34%).

실시에 11

2-(3-클로로프로필)-6-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 18)의 합성

화합물 14(214 mg, 1 mmol), 1-브로모-3-클로로프로판(630 mg, 4 mmol) 및 탄산 칼륨(276 mg, 2 mmol)의 아세톤(5 ml) 중 현탁액을 6시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트/헥산 = 1/2)로 정제하여, 275 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 95%).

실시에 12

2-(3-클로로프로필)-4-히드록시이미노-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-e][1,2]티아진 1,1-디옥사이드 (화합물 19)의 합성

화합물 16(300 mg, 1.08 mmol), 히드록실아민 염산염(113 mg, 1.62 mmol) 및 아세트산 칼륨(159 mg, 1.62 mmol)의 메탄올(10 ml) 중 현탁액을 7 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물에 75 mg(1.08 mmol)의 히드록실아민 염산염 및 106 mg(1.08 mmol)의 아세트산 칼륨을 가한 다음, 13 시간 동안 더 환류시켰다. 실시예 9에서와 같이 후처리 및 정제를 수행하여, 277 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 88%).

실시에 13

2-(3-클로로프로필)-5-히드록시이미노-6-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀 1,1-디옥사이드 (화합물 20)의 합성

화합물 18(404 mg, 1.39 mmol), 히드록실아민 염산염(290 mg, 4.17 mmol) 및 아세트산 나트륨(342 mg, 4.17 mmol)의 메탄올(40 ml) 중 현탁액을 22 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물에 97 mg(1.39 mmol)의 히드록실아민 염산염 및 114 mg(1.39 mmol)의 아세트산 나트륨을 가한 다음, 19 시간 동안 더 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사에 탄산 칼륨 반-포화 수용액을 가하였다. 수득된 혼합물을 클로로포름으로 (3회) 추출하였다. 유기 층을 물과 염화 나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 클로로포름)로 정제하여, 338 mg의 표제 화합물을 수득하였다 (수율: 80%).

실시에 14

2-[3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-e][1,2]티아진-4-온 1,1-디옥사이드 (화합물 21)의 합성

화합물 17(54 mg, 0.17 mmol), 1-(4-플루오로페닐)피페라진(46 mg, 0.25 mmol) 및 탄산수소 나트륨(57 mg, 0.68 mmol)의 디옥산(3.4 ml) 중 현탁액을 7 시간 동안 환류시켰다. 실시예 9에서와 같은 방법으로 후처리 및 정제를 수행하여, 67 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 94%).

실시에 15

2-[3-[4-(4-플루오로벤조일)피페리디노]프로필]-6-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 22)의 합성

화합물 18(116 mg, 0.4 mmol), 4-(4-플루오로벤조일)피페리딘 염산염(97 mg, 0.4 mmol), 탄산수소 나트륨(134 mg, 1.6 mmol) 및 요오드화 나트륨(120 mg, 0.8 mmol)의 아세토니트릴(5 ml) 중 현탁액을 17 시간 동안 환류시켰다. 실시예 13에서와 같은 방법으로 후처리를 수행하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 메탄올/클로로포름 = 3/97)로 정제하여, 137 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 74%).

실시에 16

2-[3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-6-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 23)의 합성

화합물 18(116 mg, 0.4 mmol), 1-(4-플루오로페닐)피페라진(108 mg, 0.6 mmol), 탄산칼륨(83 mg, 0.6 mmol) 및 요오드화 나트륨(120 mg, 0.8 mmol)의 아세트니트릴(6 ml) 중 현탁액을 19시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사에 탄산 칼륨 반-포화 수용액을 가한 후, 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물과 염화 나트륨 포화 수용액으로 연속적으로 세척하고, 무수 황산 나트륨으로 건조시킨 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 메탄올/클로로포름 = 3/97)로 정제하여, 173 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 100%).

실시예 17

2-[3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-7-메틸-3,4,5,7-테트라히드로-2H-피롤로[3,4-f][1,2]티아제핀-5-온 1,1-디옥사이드 (화합물 24)의 합성

화합물 15(236 mg, 1.1 mmol), 1-(3-클로로프로필)-4-(4-플루오로페닐)피페라진(308 mg, 1.2 mmol) 및 탄산 칼륨(304 mg, 2.2 mmol)의 2-부탄온(15 ml) 중 현탁액을 16시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 에틸 아세테이트)로 정제하여, 276 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 58%).

실시예 18

2-[3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-4-히드록시이미노-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-e][1,2]티아진 1,1-디옥사이드 (화합물 25)의 합성

화합물 19(116 mg, 0.4 mmol), 1-(4-플루오로페닐)피페라진(108 mg, 0.6 mmol), 탄산수소 나트륨(134 mg, 1.6 mmol) 및 요오드화 나트륨(120 mg, 0.8 mmol)의 아세트니트릴(8 ml) 중 현탁액을 23시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1/20)로 정제하여, 152 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 87%).

실시예 19

2-[3-[4-(4-플루오로벤조일)피페리디노]프로필]-4-히드록시이미노-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-e][1,2]티아진 1,1-디옥사이드 (화합물 26)의 합성

화합물 19(116 mg, 0.4 mmol), 4-(4-플루오로벤조일)피페리딘 염산염(389 mg, 0.6 mmol), 탄산수소 나트륨(134 mg, 1.6 mmol) 및 요오드화 나트륨(120 mg, 0.8 mmol)의 아세트니트릴(8 ml) 중 현탁액을 24시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1/15)로 정제하여, 90 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 49%).

실시예 20

2-[3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-5-히드록시이미노-6-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀 1,1-디옥사이드 (화합물 27)의 합성

화합물 20(112 mg, 0.4 mmol), 1-(4-플루오로페닐)피페라진(108 mg, 0.6 mmol), 탄산 칼륨(83 mg, 0.6 mmol) 및 요오드화 나트륨(120 mg, 0.8 mmol)의 아세트니트릴(6 ml) 중 현탁액을 18시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사에 탄산 칼륨 반-포화 수용액을 가하였다. 물 층을 염화 나트륨으로 포화시키고, 이렇게 수득된 혼합물을 THF로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 메탄올/클로로포름 = 3/97)로 정제하여, 53 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 29%).

실시예 21

2-[3-[4-(4-플루오로벤조일)피페리디노]프로필]-5-히드록시이미노-6-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀 1,1-디옥사이드 (화합물 28)의 합성

화합물 20(112 mg, 0.4 mmol), 4-(4-플루오로벤조일)피페라진 염산염(97 mg, 0.4 mmol), 탄산수소 나트륨(134 mg, 1.6 mmol) 및 요오드화 나트륨(120 mg, 0.8 mmol)의 아세트니트릴(5 ml) 중 현탁액을 14시간 동안 환류시켰다. 실시예 15에서와 같은 방식으로 후처리 및 정제를 수행하여, 181 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 95%).

실시예 22

2-[3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-4-히드록시-5-메틸-2,3,4,5-테트라히드로피롤로[2,3-e][1,2]티아진 1,1-디옥사이드 (화합물 29)의 합성

화합물 21(42 mg, 0.1 mmol)의 메탄올(5 ml) 중 현탁액에 수소화붕소 나트륨(38 mg, 1 mmol)을 빙냉 및 교반 하에 서서히 첨가하였다. 형성된 혼합물을 빙냉 하에 1시간 동안 교반하고, 실온에서 13 시간 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물에 물(5 ml)을 가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 실시예 15에서와 같은 방식으로 후처리 및 정제를 수행하여, 36 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 85%).

실시예 23

2-[3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-5-히드록시-6-메틸-3,4,5,6-테트라히드로-2H-피롤로[2,3-f][1,2]티아제핀 1,1-디옥사이드 (화합물 30)의 합성

화합물 23(240 mg, 0.57 mmol)의 에탄올(5 ml) 중 현탁액에 수소화붕소 나트륨(200 mg, 5.3 mmol)을 빙냉 및 교반 하에 서서히 첨가하였다. 형성된 혼합물을 빙냉 하에 1시간 동안 교반하고, 실온에서 4 시간 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물에 염화 암모늄 포화 수용액을 빙냉 하에 가한 다음, 탄산수소 나트륨 포화 수용액을 가하여 혼합물을 알칼리화하였다. 물 층을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액: 메탄올/메틸렌 클로라이드 = 1/20)로 정제하여, 186 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 77%).

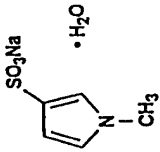
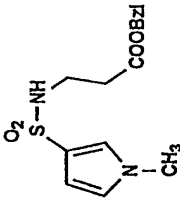
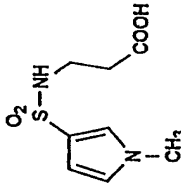
실시예 24

2-[3-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]프로필]-5-히드록시-7-메틸-3,4,5,7-테트라히드로-2H-피롤로[3,4-f][1,2]티아제핀 1,1-디옥사이드 (화합물 31)의 합성

화합물 24(174 mg, 0.4 mmol)의 에탄올(8 ml) 중 현탁액에 수소화붕소 나트륨(151 mg, 4 mmol)을 빙냉 및 교반 하에 서서히 첨가하였다. 형성된 혼합물을 빙냉 하에 1시간 동안 교반하고, 실온에서 13 시간 동안 더 교반하였다. 반응 혼합물에 물(80 ml)을 가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 30분간 교반시킨 후, 감압 하에 농축시켰다. 실시예 15에서와 같은 후처리 및 정제를 수행하여, 151 mg의 표제 화합물을 수득하였다(수율: 86%).

실시예 1-24에서 수득된 화합물들의 물리적 데이터를 표 1-6에 나타낸다.

[표 1]

| 화합물 번호 | 구조식 | 성질 용점(재결정용매) | NMR (δ ppm) * (): 관측 주파수 | IR (cm^{-1}) (): 측정 방법 |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 0 |  | 무색 분말상 결정 $\geq 250^{\circ}\text{C}$ | (400MHz) ($\text{D}_2\text{O}/\text{TSP-d}_4^{**}$) 3.67 (3H, s), 6.37 (1H, s), 6.75 (1H, s), 7.11 (1H, s) | (KBr) 3446, 3132, 1636, 1526, 1186, 1148, 1060, 1048, 942, 802, 699, 662 |
| 1 1 |  | 무색 오일 | (400MHz) 2.60 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 3.23 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.93 (1H, br. t), 6.38 (1H, m), 6.59 (1H, m), 7.11 (1H, m), 7.28-7.41 (5H, m) | (film) 3283, 1732, 1519, 1323, 1155, 1119, 801, 699 |
| 1 2 |  | 담황색 분말상 결정 95.5-98.0 $^{\circ}\text{C}$ (이소프로판올 - 이소프로필 에테르) | (400MHz) ($\text{DMSO-d}_6/\text{TMS}$) 2.37 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.92 (2H, m), 3.66 (3H, s), 6.27 (1H, m), 6.83 (1H, m), 6.99 (1H, br), 7.25 (1H, m), 12.18 (1H, br) | (KBr) 3281, 1718, 1522, 1422, 1310, 1241, 1150, 1040, 801, 688 |

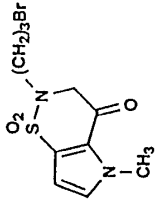
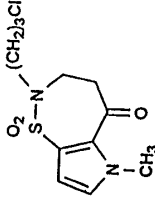
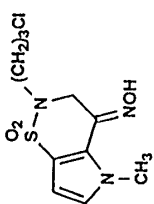
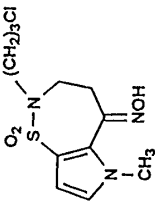
* 달리 표시하지 않는 한 TMS를 내부 표준물질로 사용하여 CDCl_3 에서 측정된 것.** TSP- d_4 = 소디움 3-(트리메틸실릴)프로피오네이트- d_4

[표 2]

| 화합물 번호 | 구조식 | 성질 융점(재결정용매) | NMR (δ ppm)* (): 관측주파수 | IR (cm^{-1}) (): 측정방법 |
|-----------|-----|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 | | 무색 분말상 결정 142.0-143.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (270MHz) 3.98 (3H, s), 4.16 (2H, d, J=7.3Hz), 5.30 (1H, t, J=7.3Hz), 6.55 (1H, d, J=2.6Hz), 6.91 (1H, d, J=2.6Hz) | (KBr) 3196, 1673, 1648, 1382, 1328, 1307, 1209, 1162, 1142, 1083, 762 |
| 14 | | 무색 프리즘 결정 132.0-133.5°C (클로로포름) | (270MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 3.01 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.82 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=2.6Hz), 7.22 (1H, d, J=2.6Hz), 7.86 (1H, t, J=5.6Hz) | (KBr) 3303, 1652, 1481, 1403, 1321, 1200, 1151, 1094, 1018, 983, 866, 783, 766, 674 |
| 15 | | 담황색 프리즘 결정 135.0-138.0°C (에틸 아세테이트 - 이소프로필 에테르) | (400MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 2.83 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.68 (3H, s), 7.43 (1H, d, J=2.4Hz), 7.45 (1H, d, J=2.4Hz), 7.75 (1H, br. s.) | (KBr) 3235, 1642, 1538, 1322, 1242, 1153, 1050, 858, 755 |
| 16 | | 무색 프리즘 결정 96.0-97.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (270MHz) 2.08 (2H, quint., J=6.6Hz), 3.35 (2H, t, J=6.6Hz), 3.65 (2H, t, J=6.6Hz), 3.99 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=2.6Hz), 6.92 (1H, d, J=2.6Hz) | (KBr) 1680, 1387, 1326, 1210, 1150, 1011, 900, 774, 705 |

*달리 표시하지 않는 한 TMS를 내부 표준물질로 사용하여 CDCl₃ 에서 측정된 것

[표 3]

| 화합물 번호 | 구조식 | 성질 용점 (재결정용매) | NMR (δ ppm) * | IR (cm^{-1}) (): 측정방법 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 |  | 무색 프리즘 결정 84.0-85.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (270MHz) 2.16 (2H, quint., J=6.6Hz), 3.34 (2H, t, J=6.6Hz), 3.50 (2H, t, J=6.6Hz), 3.99 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.53 (1H, d, J=2.6Hz), 6.91 (1H, d, J=2.6Hz) | (KBr) 1680, 1484, 1389, 1328, 1260, 1212, 1149, 1006, 898, 715 |
| 18 |  | 무색 침상 결정 71.0-74.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (270MHz) 2.04 (2H, quint., J=6.6Hz), 3.17 (2H, t, J=6.6Hz), 3.25 (2H, m), 3.53-3.67 (4H, m), 3.92 (3H, s), 6.66 (1H, d, J=2.6Hz), 6.81 (1H, d, J=2.6Hz) | (KBr) 3120, 2964, 1661, 1472, 1405, 1375, 1330, 1213, 1196, 1152, 1096, 1026, 964, 854, 757, 707 |
| 19 |  | 무색 프리즘 결정 126.0-127.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (270MHz) 2.09 (2H, quint., J=6.6Hz), 3.17 (2H, t, J=6.6Hz), 3.67 (2H, t, J=6.6Hz), 3.84 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=2.6Hz), 6.71 (1H, d, J=2.6Hz), 7.53 (1H, s) | (KBr) 3465, 1610, 1483, 1365, 1298, 1207, 1148, 1023, 994, 936, 848, 795 |
| 20 |  | 무색 프리즘 결정 110.0-111.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (400MHz) 2.04 (2H, quint., J=6.4Hz), 3.15-3.21 (4H, m), 3.60-3.66 (4H, m), 3.73 (3H, s), 6.57 (1H, d, J=2.9Hz), 6.60 (1H, d, J=2.9Hz), 7.59 (1H, s) | (KBr) 3358, 3120, 2949, 1486, 1413, 1308, 1194, 1142, 1062, 988, 953, 936, 907, 870, 757, 730, 707 |

*달리 표시하지 않는 한 TMS를 내부 표준물질로 사용하여 CDCl_3 에서 측정된 것

[표 4]

| 화합물 번호 | 구조식 | 성질 용점 (재결정용매) | NMR (δ ppm) * | IR (cm^{-1}) (): 측정방법 |
|-----------|-----|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 1 | | 무색 침상 결정 141.0-142.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (270MHz) 1. 81(2H, quint., J=7.3Hz), 2. 47(2H, t, J=7.3Hz), 2. 58(4H, m), 3. 11(4H, m), 3. 27(2H, t, J=7.3Hz), 3. 98(3H, s), 4. 23(2H, s), 5. 52(1H, d, J=2.6Hz), 6. 84-6. 99(5H, m) | (KBr) 2950, 2833, 1684, 1510, 1386, 1335, 1238, 1155, 1005, 900, 815, 782, 719 |
| 2 2 | | 무색 분말상 결정 105.0-107.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (270MHz) 1. 69-1. 89(6H, m), 2. 06(2H, m), 2. 41(2H, m), 2. 95(2H, m), 3. 06(2H, t, J=7.3Hz), 3. 18(1H, m), 3. 24(2H, m), 3. 56(2H, m), 3. 92(3H, s), 6. 65(1H, d, J=2.6Hz), 6. 80(1H, d, J=2.6Hz), 7. 14(2H, m), 7. 96(2H, m) | (KBr) 2948, 2778, 1726, 1668, 1596, 1508, 1464, 1405, 1375, 1322, 1228, 1146, 1046, 980, 856, 755 |
| 2 3 | | 무색 분말상 결정 72.0-73.5°C (에틸 아세테이트-헥산) | (270MHz) 1. 77(2H, quint., J=7.3Hz), 2. 44(2H, t, J=7.3Hz), 2. 57(4H, m), 3. 03-3. 14(6H, m), 3. 25(2H, m), 3. 56(2H, m), 3. 92(3H, s), 6. 65(1H, d, J=2.6Hz), 6. 80(1H, d, J=2.6Hz), 6. 87(2H, m), 6. 95(2H, m) | (KBr) 3609, 3128, 2842, 1661, 1508, 1452, 1404, 1386, 1318, 1247, 1216, 1143, 1038, 1014, 980, 958, 930, 846, 828, 780, 710 |
| 2 4 | | 무색 오일 | (400MHz) 1. 81(2H, quint., J=7.0Hz), 2. 46(2H, t, J=7.0Hz), 2. 58(4H, m), 3. 05(2H, m), 3. 10(4H, m), 3. 16(2H, t, J=7.0Hz), 3. 68(2H, m), 3. 71(3H, s), 6. 86(2H, m), 6. 95(2H, m), 7. 14(1H, d, J=2.5Hz), 7. 25(1H, d, J=2.5Hz) | (film) 3124, 2945, 2819, 1655, 1531, 1509, 1456, 1329, 1232, 1156, 1038, 959, 827, 717 |

*탈리 표시하지 않는 한 TMS를 내부 표준물질로 사용하여 CDCl_3 에서 측정된 것

[표 5]

| 화합물 번호 | 구조식 | 성질 용점 (재결정용매) | NMR (δ ppm) * | IR (cm^{-1}) (): 측정방법 |
|-----------|-----|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 5 | | 무색 침상 결정 177.0-178.0°C (에탄올) | (270MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 1.71 (2H, m), 2.38 (2H, t, J=6.6Hz), 2.47 (4H, m), 2.94 (2H, t, J=6.6Hz), 3.05 (4H, m), 3.83 (3H, s), 4.51 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=3.3Hz), 6.93 (2H, m), 7.02 (2H, m), 7.06 (1H, d, J=3.3Hz), 11.89 (1H, s) | (KBr) 2833, 1513, 1332, 1244, 1203, 1156, 950, 824, 725, 695 |
| 2 6 | | 무색 침상 결정 209.0-210.0°C (분해) (에탄올) | (270MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 1.56 (2H, m), 2.64-2.78 (4H, m), 2.04 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.85-2.95 (4H, m), 3.35 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.49 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=3.3Hz), 7.08 (1H, d, J=3.3Hz), 7.34 (2H, m), 8.04 (2H, m), 11.89 (1H, s) | (KBr) 2953, 1684, 1598, 1508, 1412, 1330, 1206, 1157, 973, 942, 837, 778, 739, 721 |
| 2 7 | | 무색 분말상 결정 237.0-239.0°C (아세트니트릴 - 이소프로필 에테르) | (400MHz) (DMSO-d ₆ /TMS) 1.69 (2H, quint., J=6.9Hz), 2.33 (2H, m), 2.48 (4H, m), 2.93 (2H, m), 2.99 (2H, t, J=6.9Hz), 3.05 (4H, m), 3.55 (2H, m), 3.67 (3H, s), 6.37 (1H, d, J=2.9Hz), 6.89 (1H, d, J=2.9Hz), 6.92 (2H, m), 7.02 (2H, m), 11.78 (1H, s) | (KBr) 2960, 2824, 1509, 1448, 1323, 1245, 1231, 1195, 1150, 1040, 993, 995, 924, 816, 757, 728, 706 |
| 2 8 | | 무색 분말상 결정 192.5-195.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (400MHz) 1.72-1.96 (6H, m), 2.14 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.99-3.08 (4H, m), 3.16-3.28 (3H, m), 3.55 (2H, m), 3.75 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=3.0Hz), 6.59 (1H, d, J=3.0Hz), 7.14 (2H, m), 7.95 (2H, m), 10.13 (1H, br. s) | (KBr) 3402, 2953, 1680, 1597, 1505, 1450, 1412, 1327, 1196, 1150, 993, 973, 855, 726, 700 |

* 달리 표시하지 않는 한 TMS를 내부 표준물질로 사용하여 CDCl₃ 에서 측정된 것

[표 6]

| 화합물 번호 | 구조식 | 성질 용점(재결정용매) | NMR (δ ppm) * | IR (cm^{-1}) (): 측정방법 |
|-----------|-----|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 | | 무색 분말상 결정 157.5-161.5°C (에틸 아세테이트-헥산) | (400MHz) 1.83(2H, m), 2.35(2H, m), 2.46(1H, m), 2.61(2H, m), 2.70(1H, m), 2.82(2H, m), 2.95-3.05(3H, m), 3.52(1H, dd, J=2.0Hz, 14.8Hz), 3.63(3H, s), 3.92(1H, m), 4.20 (1H, dd, J=2.8Hz, 14.8Hz), 4.52(1H, t, J=2.3Hz), 6.44(1H, d, J=3.0Hz), 6.60 (1H, d, J=3.0Hz), 6.79(2H, m), 6.94(2H, m) | (KBr) 3528, 2953, 2820, 2360, 1510, 1464, 1310, 1232, 1209, 1140, 1059, 1003, 958, 920, 815, 776, 738, 713 |
| 30 | | 무색 오일 | (270MHz) 1.82(2H, quint., J=7.3Hz), 1.93(1H, m), 2.14(1H, m), 2.40(1H, m), 2.49- 2.65(5H, m), 2.78(1H, m), 3.10(4H, m), 2.25-2.38(2H, m), 3.67(3H, s), 4.40(1H, m), 4.92(1H, m), 6.43- 6.45(2H, m), 6.87(2H, m), 6.95(2H, m) | (film) 3500, 2822, 1731, 1505, 1456, 1232, 1138, 930, 818, 706 |
| 31 | | 무색 판상 결정 165.5-169.0°C (에틸 아세테이트-헥산) | (400MHz) 1.81(2H, quint., J=7.1Hz), 1.92(2H, m), 2.47(2H, m), 2.59(4H, m), 2.83(1H, m), 3.05-4.05(6H, m), 3.44(1H, m), 3.62 (3H, s), 4.12(1H, m), 4.87(1H, br. s), 6.56(1H, d, J=2.4Hz), 6.87(2H, m), 6.95(2H, m), 7.02(1H, d, J=2.4Hz) | (KBr) 3122, 2959, 2828, 1509, 1448, 1328, 1247, 1151, 1124, 1062, 1009, 928, 897, 830, 780, 758, 711, 692 |

*달리 표시하지 않는 한 TMS를 내부 표준물질로 사용하여 CDCl_3 에서 측정된 것

시험예

본 발명의 특정 화합물에 대하여, 그들의 항-세로토닌(5-HT) 작용 및 항- α_1 작용을 후술하는 방법에 의해 조사하였다. 몇가지 대표적인 화합물들의 결과를 표 7에 나타낸다.

(1) 항-세로토닌 (5-HT) 작용

하틀리 수컷 기니피그(체중: 300-500 g)의 상부 장관막 동맥을 절개하였다. 나선 형으로 절단한 시료를, 미리 95% 산소 및 5% 이산화 탄소 기체 혼합물로 폭기시키고 37°C를 유지시킨 티로드(Tyrode) 용액이 채워진 마그너스(Magnus) 실린더 중 0.3 g의 휴면 장력으로 부유시켰다. 등축 변환기(isometric

transducer, "UL-10", Shinkoh K.K. 제품) 및 압력 예비증폭기("DSA-605A", Shinkoh K.K. 제품)를 사용하여, 장력의 변화를 측정하였다. 등축 장력(isometric tensions)은 펜-사용 기록기("VP-6537A", National K.K. 제품) 상에 기록되었다. 10^{-5} M 세로토닌(5-HT)에 의해 유발된 수축을 100%로 하여, 10^{-7} M 및 10^{-6} M의 각 시험약 존재 시의 10^{-5} M 5-HT에 의한 수축 백분율을 항-5-HT 작용으로 평가하였다.

(2) 항- α_1 작용

각 하틀리 수컷 기니피그(체중: 300-500 g)의 흉부 대동맥을 절개하였다. 나선 형으로 절단한 시료를, 미리 95% 산소 및 5% 이산화 탄소 기체 혼합물로 폭기시키고 37°C를 유지시킨 티로드(Tyrod) 용액이 채워진 마그너스(Magnus) 실린더 중 1 g의 하중으로 부유시켰다. 등축 변환기(isometric transducer, "TB-612", Nihon Kohden Corporation 제품) 및 압력 예비증폭기("AP-620G", Nihon Kohden Corporation 제품)를 사용하여, 장력의 변화를 측정하였다. 등축 장력은 열펜-사용 기록기("WT-647G", Nihon Kohden Corporation 제품) 상에 기록되었다. 10^{-5} M 노르에피네프린(NE)에 의해 유발된 수축을 100%로 하여, 10^{-8} M 및 10^{-7} M의 각 시험약 첨가 시의 수축 백분율을 α_1 작용으로 기록하였다.

[표 7]

| 화합물 번호 | 항 5-HT 작용(대조군에 대한 백분율) | | 항 α_1 작용(대조군에 대한 백분율) | |
|--------|------------------------|-------------|------------------------------|-------------|
| | 10^{-7} M | 10^{-6} M | 10^{-8} M | 10^{-7} M |
| 22 | 75.3 | 21.3 | 91.2 | 64.9 |
| 25 | 69.8 | 19.6 | 65.3 | 24.1 |
| 26 | 54.6 | 18.2 | 99.6 | 73.1 |
| 27 | 76.2 | 22.7 | 91.2 | 53.0 |
| 30 | 83.5 | 37.2 | 102.3 | 88.0 |

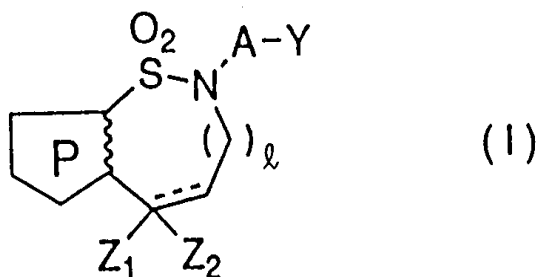
산업상이용가능성

본 발명에 따르는 피롤술폰아미드 유도체(1) 및 그의 염은 강력한 세로토닌-2 저해 작용 및 높은 안전성을 갖는다. 따라서, 본 발명은 세로토닌-2 수용체에 대한 길항 작용을 이용하는 의약품, 예를 들면 허혈성 심장 질환, 뇌혈관 장애 및 말초순환 장애와 같은 각종 순환계 질병에 대한 치료제를 제공하는 것을 가능케 하였다. 더욱이, 본 발명에 따르는 화합물은 α_1 -저해 작용도 함께 갖는 화합물들을 포함하고 있다. 이들 화합물은 항고혈압제로서도 유효하므로, 보다 다양한 순환계 질병에 대한 치료약으로 극히 유용하다.

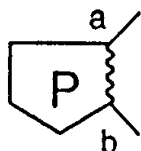
(57) 청구의 범위

청구항 1

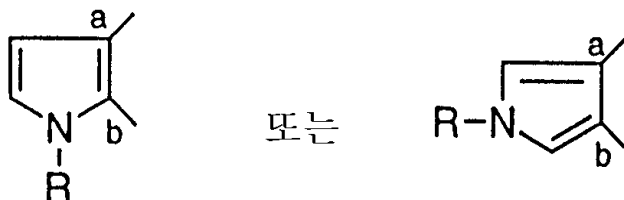
하기 식(1)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체 또는 그의 염:



식중, 하기식으로 표시되는 고리 P는



다음 구조식으로 표시되는 피롤 고리를 의미하며



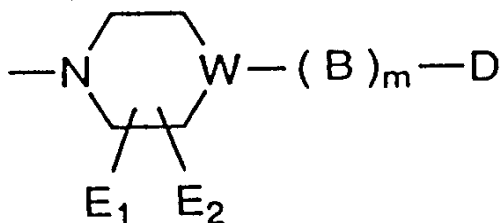
(식중, R은 알킬기, 시클로알킬기, 시클로알킬-알킬 기 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬기를 나타낸다.);

점선은 결합의 존재 또는 부재를 나타내고; 점선으로 표시된 결합이 존재할 경우, Z_2 는 존재하지 않고 Z_1 은 수소 원자를 나타내지만, 점선으로 표시된 결합이 존재하지 않을 경우, Z_1 은 수소 원자를 나타내고 Z_2 는 히드록실기를 나타내거나; Z_1 및 Z_2 는 함께 연합하여 산소 원자 또는 NOR_1 기 (식중, R_1 은 수소 원자, 치환 또는 비치환된 알킬기, 치환 또는 비치환된 아르알킬기 또는 치환 또는 비치환된 아릴기)를 나타내고;

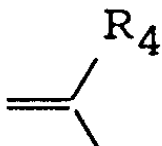
l 은 0 또는 1을 나타내며;

A는 치환 또는 비치환된 알킬렌기, 치환 또는 비치환된 알케닐렌기 또는 치환 또는 비치환된 알키닐렌기를 나타내며; 그리고

Y는 다음 식으로 표시되는 기를 나타낸다.



[식중, W는 CH, C= 또는 질소 원자를 나타내고; W가 C=를 나타낼 경우, m은 0 또는 1이고, B는 카르보닐기, 술폰닐기, 알킬렌기, 알케닐렌기, $-\text{C}(\text{OH})\text{R}_2$ -기 (여기에서, R_2 는 치환 또는 비치환된 아릴기이다), $-\text{CHR}_3$ -기(여기에서, R_3 는 치환 또는 비치환된 아릴기이다), 또는 치환 또는 비치환된 고리 또는 비고리형 아세탈 기이며; W가 C=일 경우, m은 1을 나타내고, B는 다음식으로 표시되는 기



(식중, 이중 결합은 W와 결합되고, R_4 는 치환 또는 비치환된 아릴기 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬기)를 나타내며; W가 질소 원자일 경우, m은 0 또는 1을 나타내고, B는 카르보닐기, 술폰닐기, 알킬렌기, 알케닐렌기 또는 $-\text{CHR}_5$ -기 (여기에서, R_5 는 치환 또는 비치환된 아릴기)를 나타내며; E_1 및 E_2 는 각각 독립적으로 수소 원자 또는 저급 알킬기를 나타내고; D는 치환 또는 비치환된 방향족 탄화수소기 또는 치환 또는 비치환된 방향족 헤테로고리기를 나타낸다.]

청구항 2

제 1 항에 있어서, 식(1)의 Z_1 이 수소 원자를 나타내고, Z_2 가 히드록실기를 나타내는 것을 특징으로 하는 피롤술폰아미드 유도체 또는 그의 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 식(1)의 Z_1 및 Z_2 가 함께 연합하여 산소 원자 또는 NOH 기를 나타내는 것을 특징으로 하는 피롤술폰아미드 유도체 또는 그의 염.

청구항 4

제 1 내지 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 식(1)의 A가 트리메틸렌기인 것을 특징으로 하는 피롤술폰아미드 유도체 또는 그의 염.

청구항 5

제 1 내지 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 식(1)의 W가 질소원자를 나타내고, m이 0이며, D가 치환 또는

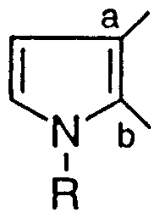
비치환된 페닐기를 나타내는 것을 특징으로 하는 피롤술폰아미드 유도체 또는 그의 염.

청구항 6

제 1 내지 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 식(I)의 E₁ 및 E₂가 모두 수소 원자를 나타내는 것을 특징으로 하는 피롤술폰아미드 유도체 또는 그의 염.

청구항 7

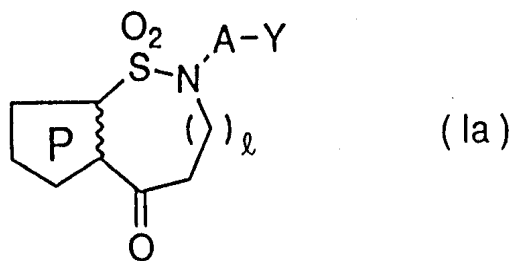
제 1 내지 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 식(I)의 고리 P가 하기식으로 표시되는 것을 특징으로 하는 피롤술폰아미드 유도체 또는 그의 염:



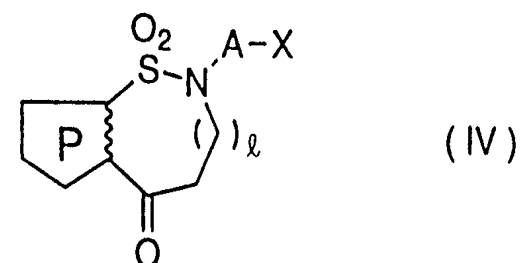
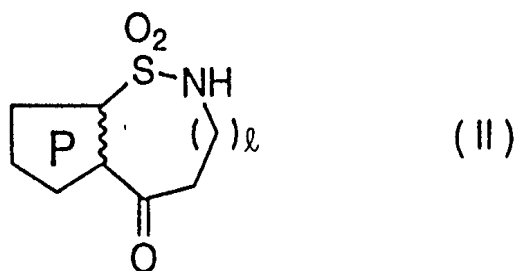
식중, R은 상기 정의된 바와 같다.

청구항 8

하기 식(III)으로 표시되는 화합물을 하기 식(II)로 표시되는 화합물에 반응시켜 하기 식(IV)로 표시되는 화합물을 수득한 다음, 하기 식(V)로 표시되는 질소-함유 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 하기 식(Ia)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체의 제조 방법:



X-A-X' (III)

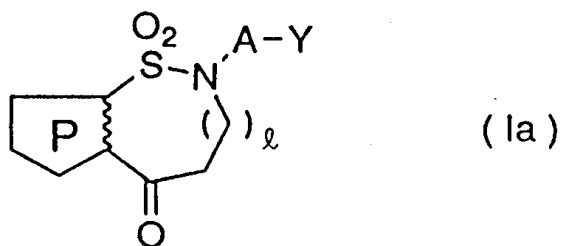


H-Y (V)

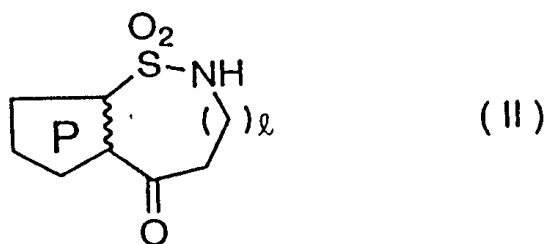
상기 식 중, A, 고리 P, Y 및 l은 상기 정의한 바와 같고, X 및 X'은 동일 또는 상이한 제거가능한 기이다.

청구항 9

하기 식(VI)으로 표시되는 화합물을 하기 식(II)로 표시되는 화합물에 반응시키는 것을 포함하는, 하기 식(Ia)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체의 제조 방법:



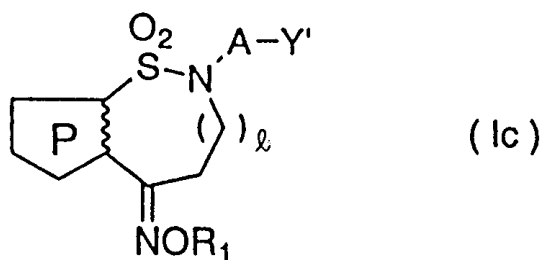
X-A-Y (VI)



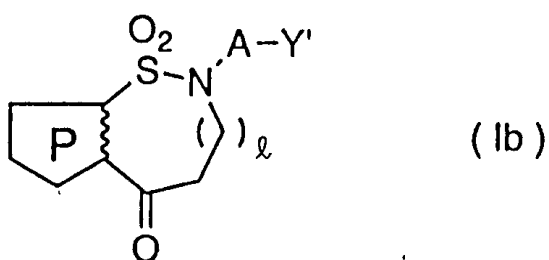
상기 식중, A, 고리 P, X, Y 및 l 은 상기 정의한 바와 같다.

청구항 10

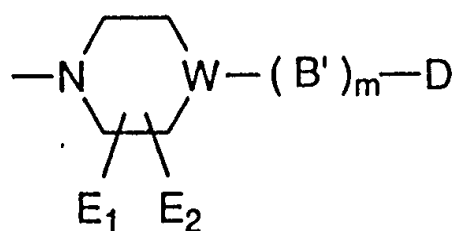
하기 식(VII)으로 표시되는 히드록실아민 또는 그의 유도체를 하기 식(Ib)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체와 반응시키는 것을 포함하는, 하기 식(Ic)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체의 제조 방법:



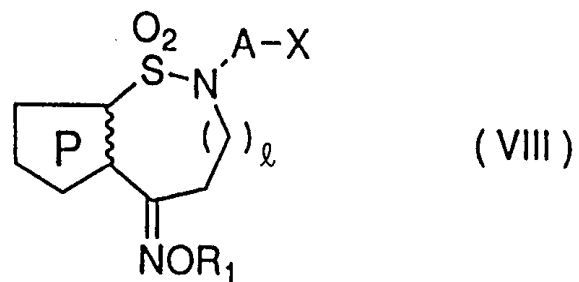
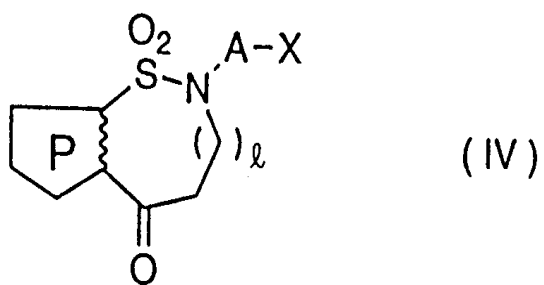
NH₂OR₁ (VII)



상기 식중, A, 고리 P, R₁ 및 l 은 상기 정의한 바와 같은 의미이고, Y'은 하기 식의 기를 나타낸다.



[식중, W가 OH를 나타내는 경우, B'은 술폰닐기, 알킬렌기, 알케닐렌기, -C(OH)R₂- (여기에서, R₂는 치환

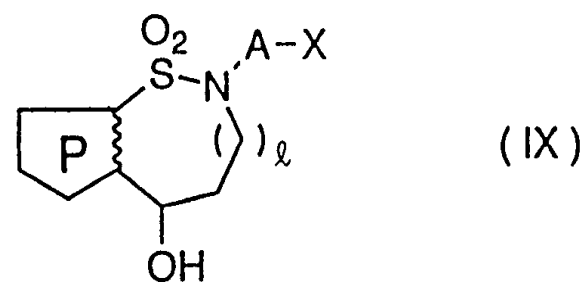
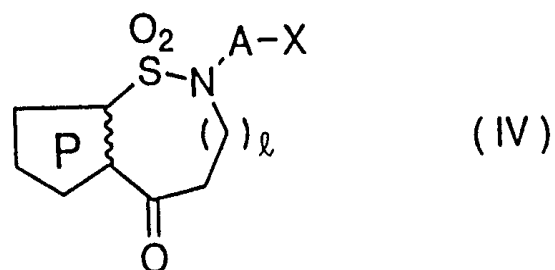
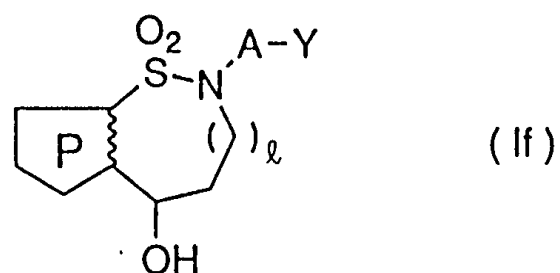
NH₂OR₁ (VII)

H-Y (V)

상기 식중, A, 고리 P, R₁, X, Y 및 l 은 상기 정의한 바와 같다.

청구항 13

하기 식(IV)로 표시되는 화합물을 환원시켜 하기 식(IX)로 표시되는 화합물을 수득한 다음, 하기식(V)로 표시되는 질소-함유 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 하기 식(If)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체의 제조 방법:

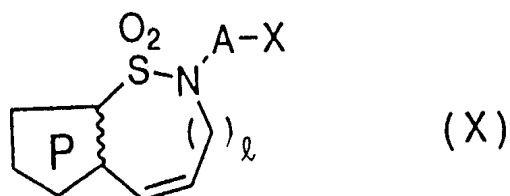
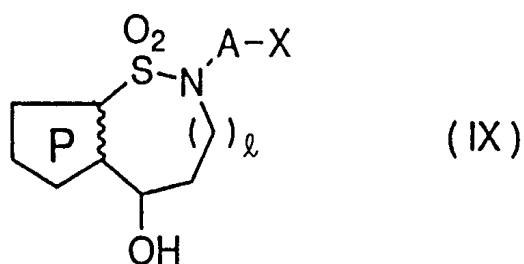
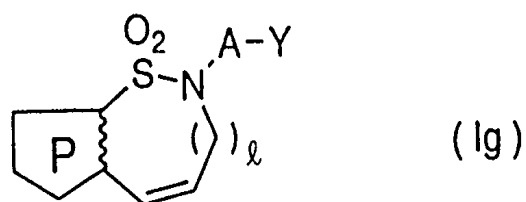


H-Y (V)

상기 식중, A, 고리 P, X, Y 및 ℓ 은 상기 정의한 바와 같다.

청구항 14

하기 식(IX)로 표시되는 화합물을 탈수 처리하여 하기 식(X)으로 표시되는 화합물을 수득한 다음, 하기식(V)로 표시되는 질소-함유 화합물을 반응시키는 것을 포함하는, 하기 식(Ig)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체의 제조 방법:

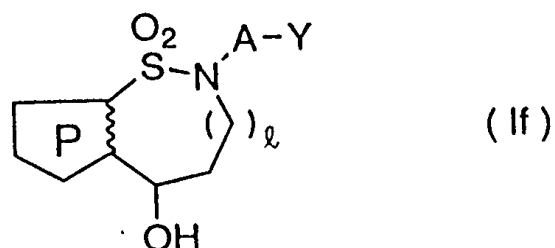
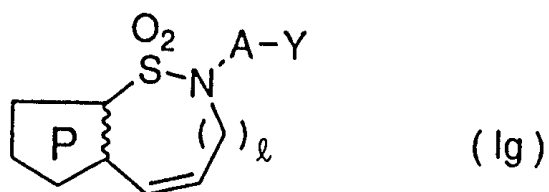


H-Y (V)

상기 식중, A, 고리 P, X, Y 및 ℓ 은 상기 정의한 바와 같다.

청구항 15

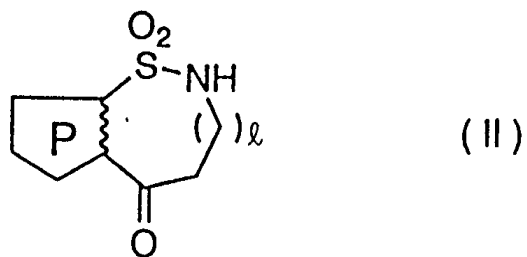
하기 식(If)로 표시되는 화합물을 탈수 처리하는 것을 포함하는, 하기 식(Ig)로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체의 제조 방법:



상기 식중, A, 고리 P, Y 및 ℓ 은 상기 정의한 바와 같다.

청구항 16

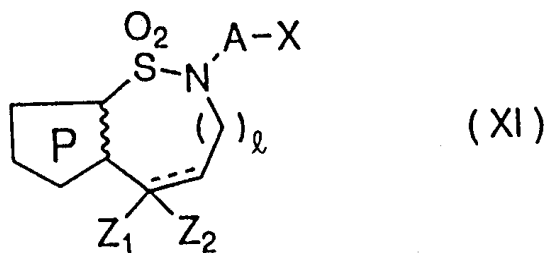
하기 식(II)로 표시되는 화합물:



식중, 고리 P 및 l 은 상기 정의한 바와 같다.

청구항 17

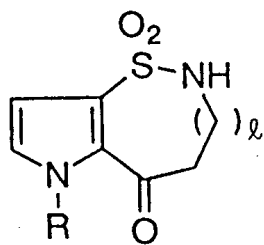
하기 식(XI)로 표시되는 화합물:



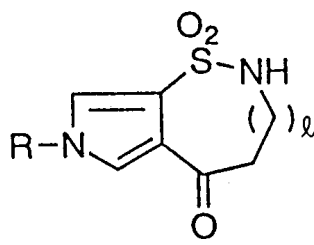
식중, 점선, A, 고리 P, X, Z_1 , Z_2 및 l 은 상기 정의한 바와 같다.

청구항 18

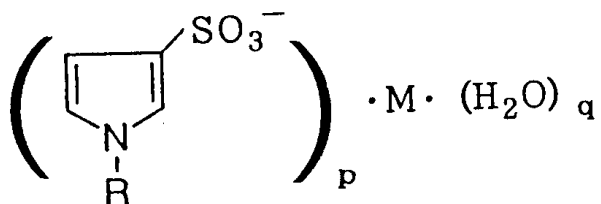
하기 식(XII)로 표시되는 1-치환-피롤-3-술폰산 또는 그의 염을 하기 식(XIII)으로 표시되는 화합물로 변환시키고, 하기 식(XIV)으로 표시되는 글리신 또는 베타-알라닌 또는 그의 유도체를 작용시켜 하기 식(XV)로 표시되는 화합물을 수득한 다음, 상기 화합물을 폐환 반응시키는 것을 포함하는, 하기 식(IIa) 또는 (IIa')으로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체의 제조 방법:



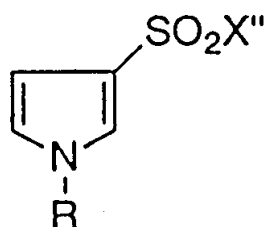
(IIa)



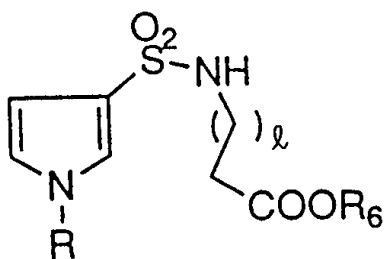
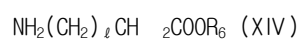
(IIa')



(XII)



(XIII)

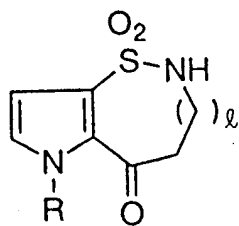


(XV)

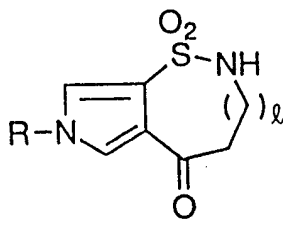
상기 식중, R 및 ℓ 은 상기 정의한 바와 같고, M은 수소 이온, 알칼리 금속 이온, 알칼리 토금속 이온 또는 사차 암모늄 이온을 나타내며, M이 수소 원자, 알칼리 금속 이온 또는 사차 암모늄 이온을 나타낼 경우 p는 1을 나타내고, M이 알칼리 토금속 이온을 나타낼 경우 p는 2를 나타내며, q는 0 또는 1을 나타내고, X''은 염소 원자 또는 브롬 원자를 나타내며, R₆는 수소 원자 또는 카르복실 보호기를 나타낸다.

청구항 19

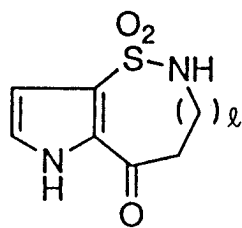
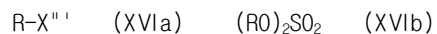
하기 식(XVIa) 또는 (XVIb)로 표시되는 화합물을 하기 식(IIb) 또는 (IIb')로 표시되는 화합물과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 식(IIa) 또는 (IIa')로 표시되는 피롤술폰아미드 유도체의 제조 방법:



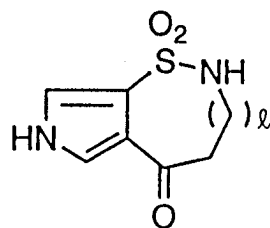
(IIa)



(IIa')



(IIb)

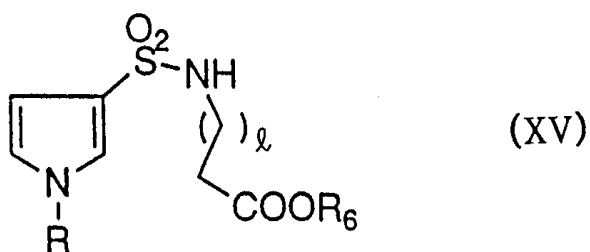


(IIb')

상기 식중, R 및 l 은 상기 정의한 바와 같고, X'' 은 제거가능한 기를 나타낸다.

청구항 20

하기 식(XV)로 표시되는 화합물:

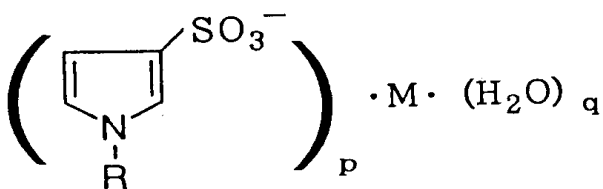


(XV)

식중, R, R_6 및 l 은 상기 정의한 바와 같다.

청구항 21

하기 식(XII)로 표시되는 화합물:



(XII)

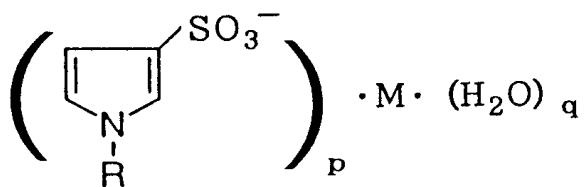
식중, M, R, p 및 q는 상기 정의한 바와 같다.

청구항 22

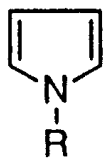
제 21 항에 있어서, 식(XII)의 R이 메틸기이고, M이 나트륨 이온이며, p는 1, q는 0 또는 1인 화합물.

청구항 23

하기 식(XVIII)으로 표시되는 화합물을 삼산화황-피리딘 착물로 처리하는 것을 포함하는, 하기 식(XII)으로 표시되는 화합물의 제조방법:



(XII)

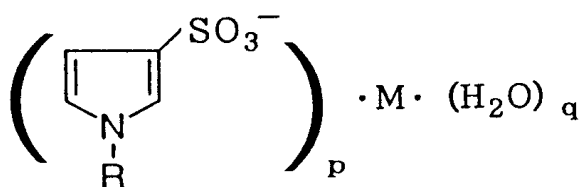


(XVIII)

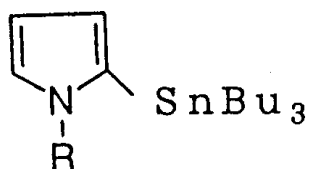
상기 식중, M, R, p 및 q는 상기 정의한 바와 같다.

청구항 24

하기 식(XVII)으로 표시되는 화합물을 트리메틸실릴 클로로술포네이트로 처리하고, 이어서 알칼리 가수분해하는 것을 포함하는, 하기 식(XII)으로 표시되는 화합물의 제조 방법:



(XII)



(XVII)

상기 식중, M, R, p 및 q는 상기 정의한 바와 같다.

청구항 25

제 1 항에 따르는 피롤술포나미드 유도체 또는 그의 염을 유효 성분으로 포함하는 의약품.

청구항 26

제 1 항에 따르는 피롤술포나미드 유도체 또는 그의 염을 유효 성분으로 포함하는 순환계 질환 치료제.

청구항 27

제 1 항에 따르는 피롤술포나미드 유도체 및 그의 염을 유효 성분으로 포함하는 세로토닌-2 수용체 길항제.