

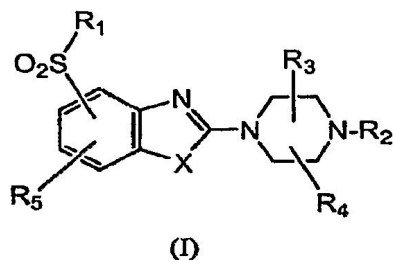
	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0023641 (43) 공개일자 2009년03월05일
(51) Int. Cl. <i>C07D 263/58</i> (2006.01) <i>C07D 277/82</i> (2006.01) <i>A61K 31/423</i> (2006.01) <i>A61K 31/428</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2008-7031621 (22) 출원일자 2008년12월26일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2008년12월26일 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/012569 국제출원일자 2007년05월25일 (87) 국제공개번호 WO 2007/142904 국제공개일자 2007년12월13일 (30) 우선권주장 60/809,996 2006년06월01일 미국(US)		(71) 출원인 와이어쓰 미합중국 뉴저지 매디슨 파이프 지랄다-팜즈 (우 편번호 07940-0874) (72) 발명자 뤼 케빈 미국 08550 뉴저지주 웨스트 원저 그린필드 드라 이브 노스 7 로비차우드 알버트 진 미국 08551 뉴저지주 링고즈 리버뷰 코트 3 엘로크다 하싼 마무드 미국 19454 펜실베이니아주 노스 웨일즈 카터 레인 1319 (74) 대리인 김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 5-히드록시트립타민-6 리간드로서의 벤족사졸 및 벤조티아졸 유도체

(57) 요약

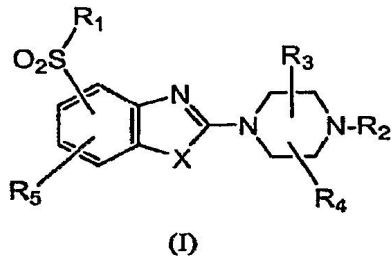
본 발명은 하기 화학식 (I)의 화합물, 및 5-HT6 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계 장애의 치료를 위한 상기 화합물의 용도를 제공한다:



특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식 중,

X는 0 또는 SO_n 이고;

n은 0, 또는 1 또는 2의 정수이며;

R_1 은 각각 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기, 또는 다리목(bridgehead)에서 N 원자를 가지고 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 8~13원의 2환 또는 3환 고리계이며;

R_2 는 H이거나 각각 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아릴 기이고;

R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬기이며;

R_5 는 H, 할로젠, NR_6R_7 이거나, 각각 임의로 치환된 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬 기이고;

R_6 는 각각 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬 기이며;

R_7 은 H이거나 각각 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬 기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X는 0인 것인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_2 는 H이거나 임의로 치환된 알킬기인 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 은 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸 기인 것인 화합물.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, SO_2-R_1 부분은 벤조사졸 고리의 4번 또는 7번 위치에 결합되는 것인 화합물.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 는 H 또는 C_1-C_4 알킬인 것인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, R_3 , R_4 및 R_5 는 H인 것인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

- 4-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 7-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 5-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 6-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 6-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일벤조티아졸;
- 4-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일벤조티아졸;
- 7-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일벤조티아졸;
- 4-(2,5-디클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 7-(2,5-디클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 5-(2,5-디클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-에틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-7-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-에틸피페라진-1-일)-7-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-5-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 2-(4-에틸피페라진-1-일)-5-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- 4-(페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 7-(페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 5-(페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 4-(3-플루오로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 7-(3-플루오로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 4-(4-플루오로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 7-(4-플루오로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 4-(3-클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 7-(3-클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 4-(4-이소프로필페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 7-(4-이소프로필페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- 2-(피페라진-1-일)-4-{3-(트리플루오로메틸)페닐설포닐}-1,3-벤족사졸;
- 2-(피페라진-1-일)-7-{3-(트리플루오로메틸)페닐설포닐}-1,3-벤족사졸;
- 4-(3-메톡시페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;

7-(3-메톡시페닐설폰일)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
 4-(1-나프틸설폰일)-2-(4-프로필-피페라진-1-일)-1,3-벤족사졸;
 2-(4-n-부틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설폰일)-1,3-벤족사졸;
 2-(4-t-부틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설폰일)-1,3-벤족사졸;
 2-(4-시클로부틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설폰일)-1,3-벤족사졸;
 2-(4-시클로부틸피페라진-1-일)-7-(1-나프틸설폰일)-1,3-벤족사졸;
 이의 입체이성질체; 및
 이의 약학적으로 허용가능한 염
 으로 필수적으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 9

5-HT6 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계 장애의 치료가 필요한 환자에게 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 제공하는 것을 포함하는, 상기 환자에서의 5-HT6 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계 장애의 치료 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 장애는 인지 장애, 발달 장애 또는 신경퇴행성 장애인 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 장애는 인지 장애인 것인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 장애는 학습 장애; 주의력 결핍 장애; 다운 증후군; 취약 X 증후군; 및 자폐증으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 13

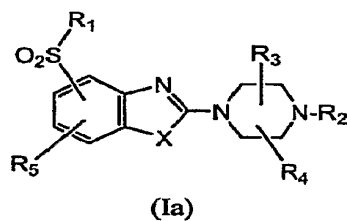
제10항에 있어서, 상기 장애는 뇌졸중 또는 두부 손상인 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 유효량 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

하기 화학식 (II)의 화합물을 임의로 용매의 존재 하에 2 몰당량 이상의 산화제와 반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 (Ia)의 화합물의 제조 방법:



[상기 식 중,

X는 O 또는 SO_n이고;

n은 0, 또는 1 또는 2의 정수이며;

R₁은 각각 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기, 또는 다리목에서 N 원자를 가지고 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 8~13원의 2환 또는 3환 고리계이며;

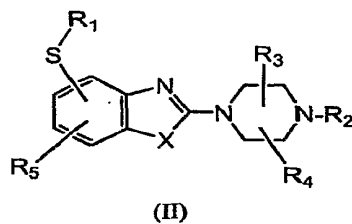
R₂는 H이거나 각각 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아릴 기이고;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬기이며;

R₅는 H, 할로젠, NR₆R₇이거나, 각각 임의로 치환된 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬 기이고;

R₆는 각각 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬 기이며;

R₇은 H이거나 각각 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬 기임],



[상기 식 중, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같음].

청구항 16

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에서 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의, 5-HT₆ 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계 장애 치료용 약제 제조에서의 용도.

명세서

기술분야

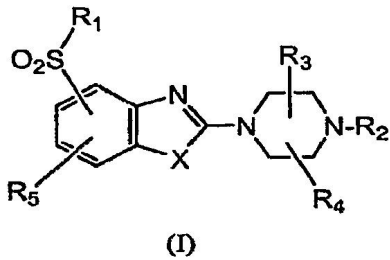
<1> 본 발명은 5-히드록시트립타민-6 리간드로서의 벤족사졸 및 벤조티아졸 유도체, 이의 제조 방법, 이의 사용 방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 세로토닌 (5-히드록시트립타민) (5-HT) 수용체는 인간 및 동물의 많은 생리학적 및 행동적 기능에서 중요한 역할을 한다. 이들 기능은 전신에 걸쳐 분포된 다양한 5-HT 수용체를 통해 매개된다. 현재 복제되는 대략 15가지의 상이한 인간 5-HT 수용체 하위유형이 있으며, 많은 수가 인간에서의 역할이 잘 규명되어 있다. 가장 최근에 확인된 5-HT 수용체 하위유형 중 하나로는 1993년에 래트 조직으로부터 처음 복제되고(Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327), 이후 인간 조직으로부터 복제된(Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66, 47-56) 5-HT₆ 수용체가 있다. 상기 수용체는 아데닐레이트 시클라제에 양성 결합된 G-단백질 결합 수용체(GPCR)이다(Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1993, 193, 268-276). 상기 수용체는 래트 및 인간 모두에서 거의 배타적으로 중추 신경계(CNS) 영역에서 발견된다. mRNA를 이용한 래트 뇌에서의 5-HT₆ 수용체의 계 내 하이브리드화 연구는 선조체, 측중격핵, 후결절 및 해마형성체를 포함하는 5-HT 투영 영역에서의 주요 국소화를 나타낸다(Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

<3> 직접 효과 및 이용가능한 과학 연구로부터의 지침을 기반으로 인간에서의 5-HT₆ 리간드의 가능한 치료적 용도가 많다. 이러한 연구는 수용체의 위치, 알려진 생체 내 활성을 갖는 리간드의 친화도, 및 지금까지 수행된 다양한 동물 연구로부터 얻은 결과를 포함하는 정보를 제공하였다(Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological disorders* 2004, 3(1), 59-79).

- <4> 5-HT₆ 수용체 기능의 조절제의 한 치료적 용도는 알츠하이머병과 같은 인간 질병에서의 인지 및 기억의 개선에 있다. 미상/피각, 해마상, 측중격핵 및 피질을 포함하는 전뇌부에서의 중요 구조체에서 확인되는 수용체의 높은 수준은 이들 영역이 기억에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있기 때문에 기억 및 인지에서의 수용체 대한 역할을 의미한다(Gerard, C.; Martres, M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). 콜린성 전달을 강화시키는 공지된 5-HT₆ 수용체 리간드의 작용은 또한 인식력 사용을 지지하였다(Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). 연구로써, 공지된 5-HT₆ 선택적 길항제가 노르아드레날린, 도파민 또는 5-HT의 수준을 상승시키지 않고 전두엽에서 글루타메이트 및 아스파르테이트 수준을 현저히 증가시켰다는 것을 증명하였다. 기억 및 인지에 관여하는 것으로 알려진 신경화학 물질의 이러한 선택적인 증가는 5-HT₆ 리간드가 인지에서 담당하는 역할을 나타낸다(Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). 공지된 선택적 5-HT₆ 길항제에 의한 기억 및 학습의 동물 연구는 긍정적인 효과를 발견하였다(Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680). 더욱 최근의 연구는 신규한 대상 식별 모델(King, M. V.; Sleight, A. J.; Wooley, M. L.; Topham, I. A.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Neuropharmacology* 2004, 47(2), 195-204 and Wooley, M. L.; Marsden, C. A.; Sleight, A. J.; Fone, K. C. F. *Psychopharmacology*, 2003, 170(4), 358-367) 및 수중 미로 모델(Rogers, D. C.; Hagan, J. J. *Psychopharmacology*, 2001, 158(2), 114-119 and Foley, A. G.; Murphy, K. J.; Hirst, W. D.; Gallagher, H. C.; Hagan, J. J.; Upton, N.; Walsh, F. S.; Regan, C. M. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(1), 93-100)을 비롯한 인지 및 기억의 몇몇 추가적인 동물 모델에서 이러한 발견을 지지하였다.
- <5> 5-HT₆ 리간드에 대한 관련된 치료적 용도는 아동 및 성인 모두에서의 주의력 결핍 장애(ADD, 주의력 결핍 과다 행동 장애 또는 ADHD로도 알려짐)의 치료이다. 5-HT₆ 길항제는 흑질선조체 도파민 경로의 활성을 증대시키고, ADHD는 미상에서의 비정상과 관련이 있어 왔기 때문에(Ernst, M.; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907), 5-HT₆ 길항제는 주의력 결핍 장애를 약화시킨다.
- <6> 공지된 치료적 용도에 의한 다양한 CNS 리간드의 친화도 및 공지된 약물에 대한 강한 구조적 유사성을 검토하는 종래 연구는 5-HT₆ 리간드를 정신 분열증 및 우울증의 치료와 연관시킨다. 예를 들어, 클로자핀(효과적인 임상 항정신병약)은 5-HT₆ 수용체 하위유형에 대한 높은 친화도를 보유한다. 또한, 몇몇 임상 항우울증치료제는 또한 상기 수용체에 대한 높은 친화도를 보유하고, 그 부위에서 길항제로서 작용한다(Brancheck, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 2000, 40, 319-334).
- <7> 또한, 최근 래트에서의 생체 내 연구는 5-HT₆ 조절제가 간질을 비롯한 운동 장애의 치료에 유용하다는 것을 의미한다(Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P and Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612).
- <8> 따라서, 본 발명의 목적은 5-HT₆ 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 다양한 중추 신경계 장애의 치료에서 치료제로서 유용한 화합물을 제공하는 것이다.
- <9> 본 발명의 또다른 목적은 5-HT₆ 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계 장애의 치료에 유용한 치료적 방법 및 약학 조성물을 제공하는 것이다.
- <10> 본 발명의 특징은 제공되는 화합물이 또한 5-HT₆ 수용체를 추가로 연구하고 해명하는 데 또한 사용될 수 있다는 것이다.
- <11> 발명의 개요
- <12> 본 발명의 하기 화학식 (I)의 벤족사졸 또는 벤조티아졸 화합물, 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



<13>

<14> 상기 식 중,

<15> X는 O 또는 SO_n이고;

<16> n은, 0 또는 1 또는 2의 정수이며;

<17> R₁은 각각 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 기, 또는 다리목(bridgehead)에서 N 원자를 가지고 N, O 또는 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 8~13원의 2환 또는 3환 고리계이며;

<18> R₂는 H이거나 각각 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아릴 기이고;

<19> R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬기이며;

<20> R₅는 H, 할로젠, NR₆R₇이거나, 각각 임의로 치환된 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬 기이고;

<21> R₆는 각각 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬 기이며;

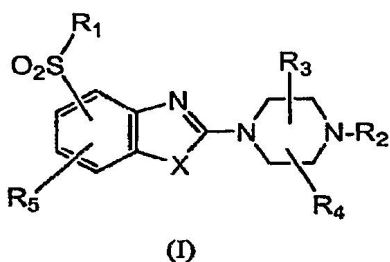
<22> R₇은 H이거나 각각 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬 기이다.

<23> 본 발명은 또한 5-HT6 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계 장애의 치료적 처치에 유용한 방법 및 조성물을 제공한다.

발명의 상세한 설명

<24> 5-히드록시트립타민-6 (5-HT6) 수용체는 분자 복제에 의해 확인되었다. 이의 뇌에서의 흥미로운 분포와 결부된, 정신의학에서 사용되는 광범위한 치료적 화합물을 결합시키는 이의 작용은 상기 수용체와 상호작용하거나 이에 영향을 미칠 수 있는 새로운 화합물에 대한 상당한 관심을 촉진시켰다. 정신의학, 인지 기능장애, 운동근 기능 및 조절, 기억, 감정 등에서의 5-HT6 수용체의 역할을 이해하는 데 상당한 노력을 기울였다. 결국, 5-HT6 수용체에 대한 결합 친화도를 증명하는 화합물이 5-HT6 수용체 연구에서의 보조제로서, 및 중추 신경계 장애 치료에서의 잠재적인 치료제로서 절실히 요망된다(예를 들어, 문헌[C. Reavill and D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd and Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79] 참조).

<25> 놀랍게도, 화학식 (I)의 벤조사졸 및 벤조티아졸 화합물이 현저한 하위 유형의 선택성과 함께 5-HT6 친화력을 나타낸다는 것을 발견하였다. 이롭게는, 상기 화학식 (I)의 화합물은 5-HT6 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계(CNS) 장애의 치료를 위한 효과적인 치료제이다. 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)의 벤조사졸 및 벤조티아졸 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

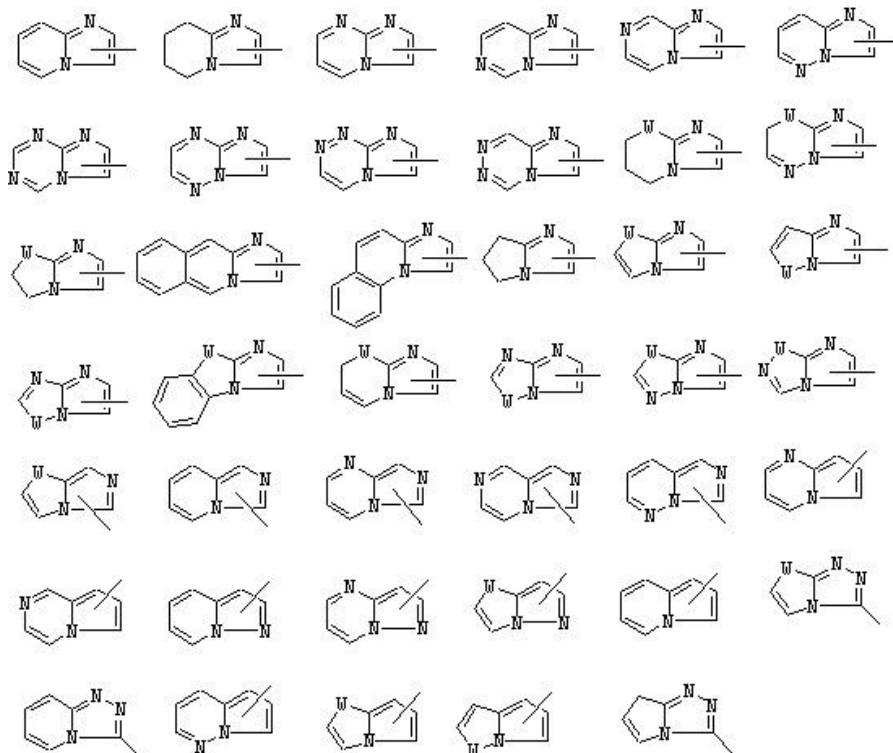


<26>

- <27> 상기 식 중,
- <28> X 는 0 또는 SO_n 이고;
- <29> n 은, 0 또는 1 또는 2의 정수이며;
- <30> R_1 은 각각 임의로 치환된 아틸 또는 헤테로아틸 기, 또는 다리목에서 N 원자를 가지고 N , 0 또는 S 로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 임의로 치환된 8~13원의 2환 또는 3환 고리계이며;
- <31> R_2 는 H 이거나 각각 임의로 치환된 알킬, 시클로알킬 또는 아틸 기이고;
- <32> R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬기이며;
- <33> R_5 는 H , 할로젠, NR_6R_7 이거나, 각각 임의로 치환된 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐 또는 시클로알킬 기이고;
- <34> R_6 는 각각 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬 기이며;
- <35> R_7 은 H 이거나 각각 임의로 치환된 알킬 또는 시클로알킬 기이다.
- <36> 본 발명의 화합물의 바람직한 화합물은 X 가 0인 화학식 (I)의 화합물이다. 바람직한 화합물의 또다른 군으로는 R_2 가 H 이거나 임의로 치환된 알킬기인 화학식 (I)의 화합물이 있다. 또한, R_1 이 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸 기인 화학식 (I)의 화합물이 바람직하다. 바람직한 치환기로는 할로, 알킬, 할로알킬 및 알콕시가 있다.
- <37> 본 발명의 더욱 바람직한 화합물로는 X 가 0이고 SO_2-R_1 부분이 벤족사줄 고리의 4번 또는 7번 위치에 결합되어 있는 화학식 (I)의 화합물이 있다. 더욱 바람직한 화합물의 또다른 군으로는 X 가 0이고 R_2 가 H 또는 C_1-C_4 알킬인 화학식 (I)의 화합물이 있다. 더욱 바람직한 화합물의 추가 군으로는 X 가 0이고, R_1 이 임의로 치환된 페닐 또는 나프틸 기이며, R_2 가 H 또는 C_1-C_4 알킬인 화학식 (I)의 화합물이 있다. 본 발명의 바람직한 화합물 중에는 하기 화합물 또는 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 있다:
- <38> 4-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사줄;
- <39> 7-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사줄;
- <40> 5-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사줄;
- <41> 6-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사줄;
- <42> 6-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일벤조티아줄;
- <43> 4-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일벤조티아줄;
- <44> 7-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일벤조티아줄;
- <45> 4-(2,5-디클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사줄;
- <46> 7-(2,5-디클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사줄;
- <47> 5-(2,5-디클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사줄;
- <48> 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사줄;
- <49> 2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사줄;
- <50> 2-(4-에틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사줄;
- <51> 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-7-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사줄;
- <52> 2-(4-메틸피페라진-1-일)-7-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사줄;
- <53> 2-(4-에틸피페라진-1-일)-7-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사줄;
- <54> 2-(4-이소프로필피페라진-1-일)-5-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사줄;

- <55> 2-(4-메틸피페라진-1-일)-5-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- <56> 2-(4-에틸피페라진-1-일)-5-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- <57> 4-(페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <58> 7-(페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <59> 5-(페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <60> 4-(3-플루오로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <61> 7-(3-플루오로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <62> 4-(4-플루오로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <63> 7-(4-플루오로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <64> 4-(3-클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <65> 7-(3-클로로페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <66> 4-(4-이소프로필페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <67> 7-(4-이소프로필페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <68> 2-(피페라진-1-일)-4-{3-(트리플루오로메틸)페닐설포닐}-1,3-벤족사졸;
- <69> 2-(피페라진-1-일)-7-{3-(트리플루오로메틸)페닐설포닐}-1,3-벤족사졸;
- <70> 4-(3-메톡시페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <71> 7-(3-메톡시페닐설포닐)-2-피페라진-1-일-1,3-벤족사졸;
- <72> 4-(1-나프틸설포닐)-2-(4-프로필-피페라진-1-일)-1,3-벤족사졸;
- <73> 2-(4-n-부틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- <74> 2-(4-t-부틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- <75> 2-(4-시클로부틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸;
- <76> 2-(4-시클로부틸피페라진-1-일)-7-(1-나프틸설포닐)-1,3-벤족사졸.
- <77> 임의로 치환되는 부분은 1 이상의 치환기로 치환될 수 있다. 임의로 존재할 수 있는 상기 치환기는 약학 화합물의 개발 또는 이의 구조/활성, 지속성, 흡수성 안정성 또는 기타 이로인 특성에 영향을 주는 상기 화합물의 개질에 통상적으로 사용되는 것 중 1 이상일 수 있다. 상기 치환기의 특정 예로는 할로젠 원자, 니트로, 시아노, 티오시아나토, 시아나토, 히드록실, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 포르밀, 알콕시카르보닐, 카르복시, 알카노일, 알킬티오, 알킬설퍼닐, 알킬설포닐, 카르바모일, 알킬아미도, 페닐, 페녹시, 벤질, 벤질옥시, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 기, 바람직하게는 할로젠 원자 또는 저급 알킬, 또는 저급 할로알킬 기를 들 수 있다. 달리 언급되지 않는 경우, 1~3개의 치환기가 존재하는 것이 전형적이다. 특정 실시양태에서, 치환기는, 예를 들어 할로젠, CN, OH, 페닐, 카르바모일, 카르보닐, 알콕시 또는 아릴옥시일 수 있다.
- <78> 본 발명에서 단독으로 사용되거나 다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이 용어 '할로' 또는 '할로겐'은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.
- <79> 본 발명에 사용되는 바와 같이 용어 '알킬'은 (C₁-C₁₀) 직쇄형 및 (C₃-C₁₂) 분지쇄형 둘 모두의 1가 포화된 탄화수소 부분을 포함한다. 알킬의 예로는 저급 알킬, 즉, C₁-C₆ 직쇄형 알킬 또는 C₃-C₆ 분지쇄형 알킬, 예를 들어 C₁-C₄ 직쇄형 알킬 또는 C₃-C₄ 분지쇄형 알킬이 있다. 포화 탄화수소 알킬 부분의 예로는 비한정적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, terf-부틸, 이소부틸, sec-부틸; 고급 동족체, 예컨대 n-펜틸, n-헥실과 같은 화학적 기들을 들 수 있다. 특히 '알킬'의 정의 내에는 임의로 치환되는 알킬기가 포함된다. 적합한 알킬 치환기로는 비한정적으로 할로젠, CN, OH, 페닐, 카르바모일, 카르보닐, 알콕시 또는 아릴옥시를 들 수 있다.

- <80> 본 발명에서 단독으로 또는 다른 기의 일부로서 사용되는 바와 같이, 용어 '알콕시'는 R이 본 원에서 정의되는 바와 같은 알킬기인 R-O- 기를 의미한다. 본 원에서 사용되는 바와 같이, 용어 '할로알킬'은 동일하거나 상이할 수 있는 1~2n+1 개의 할로겐 원자를 갖는 C_nH_{2n+1} 기를 의미한다. 할로알킬기의 예로는 CF_3 , CH_2Cl , C_2H_5BrCl , $C_3H_5F_2$ 등이 있다.
- <81> 본 원에서 사용되는 바와 같이 용어 '알케닐'은 1 이상의 이중 결합을 함유하는 (C_2-C_8) 직쇄형 또는 (C_3-C_{10}) 분지쇄형의 1가 탄화수소 부분을 의미한다. 이러한 탄화수소 알케닐 부분은 단일 또는 다중불포화될 수 있으며, E 또는 Z 배열로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 모든 가능한 E 및 Z 배열을 포함하는 것으로 의도된다. 단일 또는 다중불포화 탄화수소 알케닐 부분의 예로는 비한정적으로 비닐, 2-프로페닐, 이소프로페닐, 크로틸, 2-이소펜테닐, 부타디에닐, 2-(부타디에닐), 2,4-펜타디에닐, 3-(1,4-펜타디에닐) 등과 같은 화학적 기를 들 수 있다.
- <82> 유사하게는, 본 발명에 사용되는 바와 같이 용어 '알키닐'은 1 이상의 삼중 결합을 함유하는 (C_2-C_8) 직쇄형 또는 (C_3-C_{10}) 분지쇄형 1가 탄화수소 부분을 의미한다. 이러한 탄화수소 알케닐 부분은 단일 또는 다중불포화될 수 있으며, E 또는 Z 배열로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 모든 가능한 E 및 Z 배열을 포함하는 것으로 의도된다. 단일 또는 다중불포화 탄화수소 알키닐 부분의 예로는 비한정적으로 2-프로피닐, 3-펜티닐 등과 같은 화학적 기를 들 수 있다.
- <83> 본 원에서 사용되는 바와 같이 용어 '시클로알킬'은 3~10개 탄소 원자의 1환, 2환, 3환, 융합형, 브릿지형 또는 스피로 1가 포화 탄화수소 부분을 의미한다. 시클로알킬 부분의 예로는 비한정적으로 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 노르보르닐, 아다만틸, 스피로[4.5]데카닐 등과 같은 화학적 기를 들 수 있다.
- <84> 용어 '아릴'은 본 원에서 사용되는 바와 같이 20개 이하의 탄소 원자의 방향족 탄소환 부분을 의미하며, 이는 단일 고리(단일환) 또는 서로 융합되거나 공유 결합된 다중 고리(2환, 3환 이하)일 수 있다. 아릴 부분의 예로는 비한정적으로 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 비페닐, 안트릴, 페난트릴, 플루오레닐, 인다닐, 비페닐레닐, 아세나프테닐, 아세나프틸레닐 등을 들 수 있다. 바람직한 아릴기로는 페닐이 있다. 또다른 바람직한 아릴기로는 나프틸이 있다. 용어 '헤테로아릴'은 본 원에서 사용되는 바와 같이 방향족 복소환 고리계를 의미하며, 이는 단일 고리(단일환) 또는 서로 융합되거나 공유 결합된 다중 고리(2환, 3환 이하)이고, 예를 들어 5~20개의 고리 원자를 가질 수 있다. 헤테로아릴은 5~6원 고리인 것이 바람직하다. 고리는 N, O 또는 S로부터 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 함유할 수 있으며, 여기서, 질소 또는 황 원자는 임의로 산화되거나, 질소 원자는 임의로 4차화된 다. 바람직한 헤테로아릴기로는 5~10개의 고리 원자를 갖고 N, O 및 S로부터 선택되는 동일하거나 상이한 1~3개의 헤테로원자의 1환 또는 2환 방향족 고리이다. 헤테로아릴 부분의 예로를 비한정적으로 푸란, 티오펜, 피롤, 피라졸, 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사디아졸, 트리아졸, 피리딘, 피리미딘, 피라진, 피리다진, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤조푸란, 벤조티오펜, 티안트렌, 디벤조푸란, 디벤조티오펜, 인돌, 인다졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 푸린 등을 들 수 있다.
- <85> 본 원에서 의미되는 용어에 포함되는, 다리목에서 N 원자를 갖고 N, O 또는 S로부터 선택되는 1, 2 또는 3개의 추가 헤테로원자를 임의로 함유하는 8~13원 2환 또는 3환 고리계의 예로는 W가 NR', O 또는 S이고, R'이 H 또는 본 원에서 기술되는 바와 같은 임의의 치환기인 하기의 고리계가 있다:



<86>

<87>

화학식 (I)의 화합물은 입체화학과는 관계 없이 도시되었지만 모든 입체화학적 구조 형태, 즉, 각각의 비대칭 중심에 대한 R 및 S 배치를 포함한다. 따라서, 본 발명 화합물의 단일 입체화학 이성질체뿐만 아니라 거울상이성질체 및 부분 입체 이성질체 혼합물이 본 발명의 범위 내에 있다. 본 발명의 화합물은 1 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 광학 이성질체 및 부분 입체 이성질체가 발생할 수 있다. 본 발명은 이러한 광학 이성질체 및 부분 입체 이성질체; 뿐만 아니라 라세미체 및 분리되어 거울상이성질적으로 순수한 R 및 S 입체이성질체; 뿐만 아니라 R 및 S 입체이성질체의 또다른 혼합물, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 입체이성질체가 바람직한 경우, 일부 실시양태에서, 해당 거울상이성질체가 실질적으로 없는 입체이성질체가 제공될 수 있다. 따라서, 해당 거울상이성질체가 실질적으로 없는 거울상이성질체는 분리 기법을 통해 분리되거나 분리되거나, 또는 해당 거울상이성질체가 없이 제조되는 화합물을 의미한다. '실질적으로 없는'이란 본원에서 사용되는 바와 같이 화합물이 상당히 큰 비율, 바람직하게는 약 50% 미만, 더욱 바람직하게는 약 75% 미만, 더욱더 바람직하게는 약 90% 미만의 한 거울상이성질체로 구성된다는 것을 의미한다.

<88>

본 원에서 인용되는 화학식 (I)의 구조는 또한 단지 동위 원소가 풍부한 1 이상의 원자의 존재 하에 다른 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 수소가 듀테륨 또는 트리튬에 의해 치환된다는 것과 탄소가 ^{13}C 또는 ^{14}C 풍부한 탄소에 의해 치환된다는 것을 제외한 본 발명의 구조를 갖는 화합물이 본 발명의 범위 내에 있다.

<89>

본 발명의 화합물은 업계 공지된 절차를 이용하여 염, 특히 약학적으로 허용가능한 염으로 전환될 수 있다. 염기와의 적합한 염으로는, 예를 들어 금속 염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염, 예를 들어 나트륨, 칼륨 또는 마그네슘 염, 또는 암모니아와의 염 또는 유기 아민, 예컨대 모르폴린, 티오모르폴린, 피페리딘, 피롤리딘, 모노-, 디- 또는 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 에틸-tert-부틸-, 디에틸-, 디이소프로필-, 트리에틸-, 트리부틸- 또는 디메틸프로필아민, 또는 모노-, 디- 또는 트리히드록시 저급 알킬아민, 예를 들어 모노-, 디- 또는 트리에탄올아민이 있다. 추가로, 내부 염이 형성될 수 있다. 용어 '약학적으로 허용가능한 염'이란, 본 원에서 사용되는 바와 같이 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 말론산, 만델산, 말산, 프탈산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄설폰산, 나프탈렌설폰산, 벤젠설폰산, 톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 및 본 발명의 화합물이 염기성 부분을 함유하는 경우에 유사하게 공지된 허용가능한 산과 같은 유기산 및 무기산으로부터 유도되는 염을 의미한다.

<90>

본 발명의 화합물은 에스테르, 카르바메이트 또는 기타 통상의 프로드러그 형태를 포함하며, 이는 일반적으로 본 발명 화합물의 작용성 유도체이고 생체 내에서 본 발명의 활성 부분으로 용이하게 전환될 수 있다. 상대적으로, 본 발명의 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 특정하게 개시되지는 않으나 투여 시 생체 내에서 화학식 (I)의 화합물로 전환되는 화합물에 의한 전술된 다양한 병태의 치료를 포괄한다.

<91> 이롭게는, 본 발명은 또한 R_2 가 H 이외인 화학식 (I)의 화합물 (Ia)의 편리하고 효과적인 제조 방법으로서, 화학식 (II)의 화합물을 임의로 용매의 존재 하에 2 몰당량 이상의 산화제와 반응시켜 화학식 (Ia)의 화합물을 산출시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 R_2 가 H 이외인 공정도 (I)에서 하기 도시된다.

<92> 공정도 I

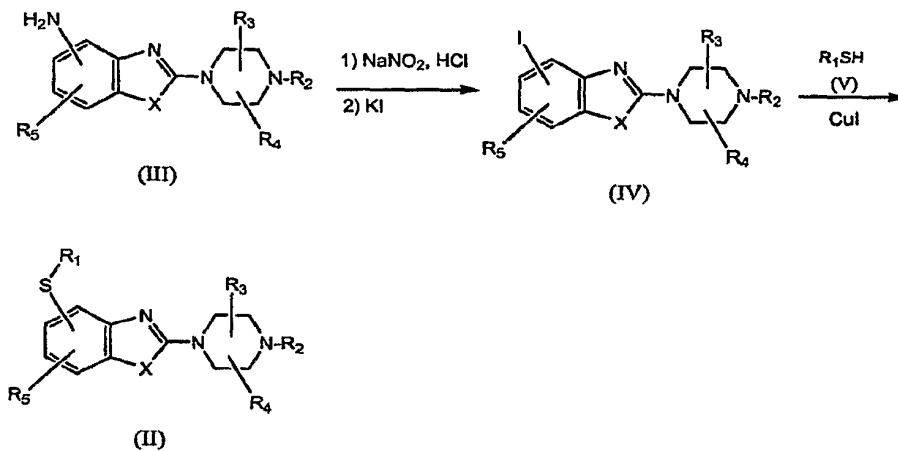


<93> 본 발명의 방법에 사용하는 데 적합한 산화제로는 칼륨 퍼옥시모노설페이트, 과초산, m-클로로과벤조산, 삼산화 크롬, t-부틸퍼옥시드, 바람직하게는 m-클로로과벤조산 등 또는 이의 혼합물을 들 수 있다.

<95> 본 발명의 방법에 사용하는 데 적합한 용매로는 알칸올, 즉, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등, 물, 아세톤, 클로로포름, 염화메틸렌 등 또는 이의 혼합물, 바람직하게는 클로로포름 또는 염화메틸렌과 같은 용매를 들 수 있다.

<96> 화학식 (II)의 화합물은 통상의 합성 방법, 필요한 경우 표준 단리 또는 분리 기법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (II)의 화합물은 순차적으로 화학식 (III)의 아미노벤조사졸 또는 벤조티아졸을 NaNO_2 로 디아조화시키고, 디아조화된 생성물을 요오드화칼륨과 반응시켜 화학식 (IV)의 요오도 화합물을 산출하며; 커플링제, 예컨대 CuI의 존재 하에 상기 화학식 (IV)의 화합물을 화학식 (V)의 티올과 커플링시켜 화학식 (II)의 소정의 화합물을 산출한다. 상기 반응은 공정도 (II)에 도시되어 있다.

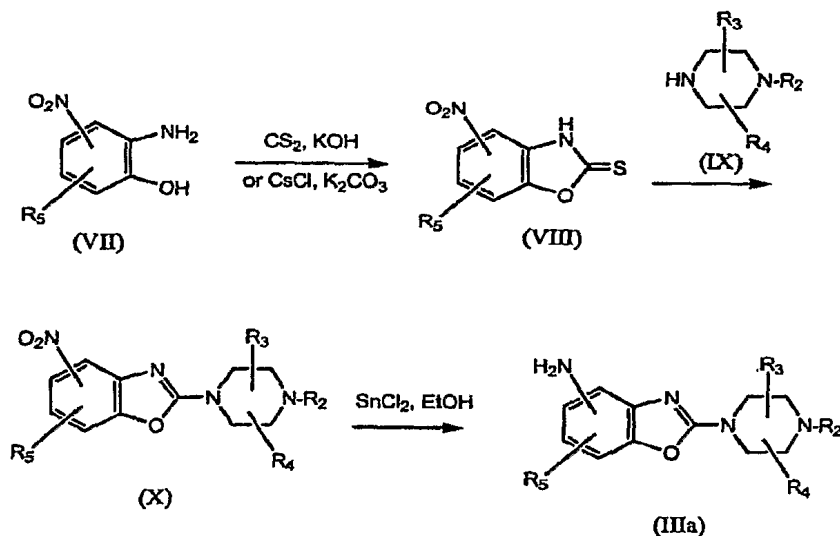
<97> 공정도 II



<98> X가 O인 화학식 (III)의 화합물(IIIa)은 염기, 예컨대 KOH의 존재 하에 CS_2 와, 또는 K_2CO_3 의 존재 하에 CsCl_2 와 화학식 (VII)의 2-아미노페놀을 반응시켜 화학식 (VIII)의 메르캅토벤조사졸 또는 벤조티아졸 화합물을 산출하고; 상기 화학식 (VIII)의 화합물을 화학식 (IX)의 피페라진과 반응시켜 화학식 (X)의 화합물을 산출하며; 상기 화학식 (X)의 화합물을 환원시켜 화학식 (IIIa)의 소정의 화합물을 산출함으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 공정도 (III)에 도시되어 있다.

<100>

공정도 III



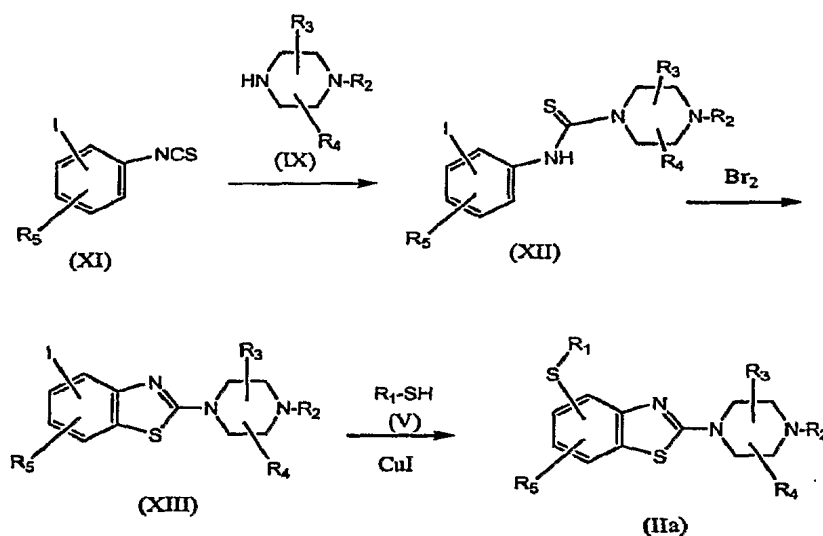
<101>

<102>

X가 S인 화학식 (II)의 화합물(IIa)은 화학식 (XI)의 이소티오시아네이트를 화학식 (IX)의 피페라진과 반응시켜 화학식 (XII)의 티오우레아를 산출하고; 상기 화학식 (XII)의 티오우레아를 브롬과 반응시켜 화학식 (XIII)의 요오도벤조티아졸 화합물을 산출하며; 상기 화합물 (XIII)을 커플링제, 예컨대 CuI의 존재 하에 화학식 (V)의 티올과 커플링시켜 화학식 (IIa)의 소정의 화합물을 산출함으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 공정도 (IV)에서 도시되어 있다.

<103>

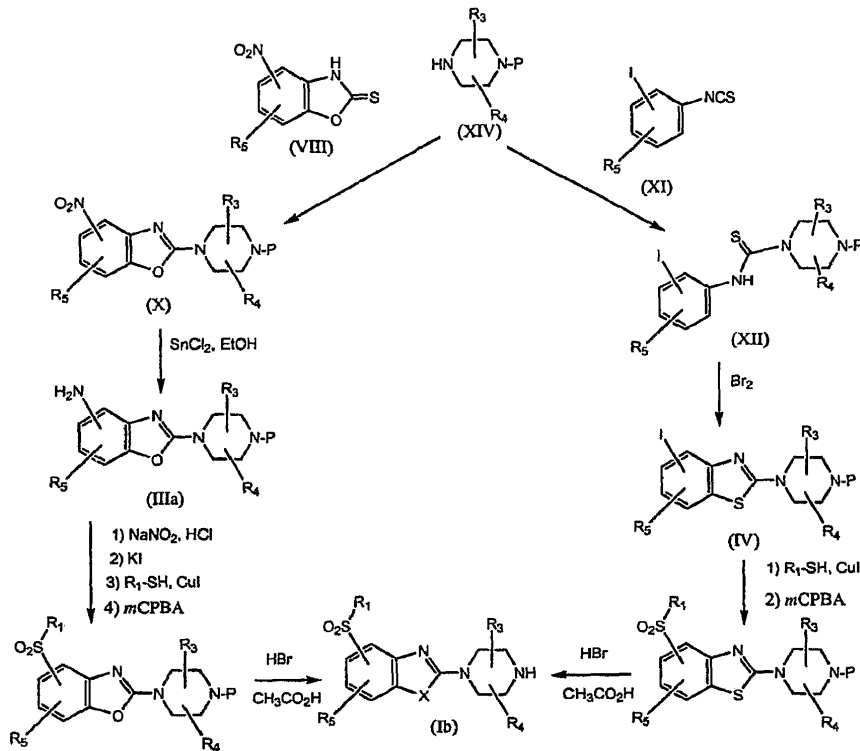
공정도 IV



<104>

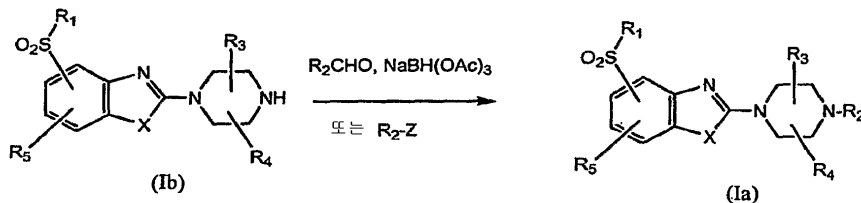
<105>

R₂가 H인 화학식 (I)의 화합물(Ib)은 공정도 (III) 또는 (IV)에서 상기 도시된 반응에서 화학식 (XIV)의 보호된 피페라진 화합물을 사용하여 보호된 화학식 (II)의 화합물을 산출하고; 공정도 (I)에서 도시되는 바와 같이 상기 화학식 (II)의 화합물을 산화시키며; 상기 산화된 화합물을 표준의 탈보호 절차, 예컨대 HBr 및 아세트산을 사용하여 탈보호시켜 화학식 (Ia)의 소정의 화합물을 산출함으로써 제조할 수 있다. 상기 반응은 공정도 (V)에 도시되어 있으며, 여기서 P는 보호기, 예컨대 벤질옥시카르보닐, t-부톡시카르보닐, 벤질, 아세틸 또는 표준 합성 절차(즉, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed, John Wiley & Sons, publisher)에서 염기성 질소를 보호하는 것으로 알려진 임의의 통상적인 기를 의미한다.



화학식 (Ib)의 화합물은 통상의 알킬화 기법, 예컨대 환원성 아미노화 또는 알킬화제에 의한 단순한 알킬화를 이용하여 알킬화시켜 R₂가 H 이외의 것인 화학식 (I)의 화합물 (Ia)를 산출할 수 있다. 본 반응은 하기 공정도 (VI)에 도시되어 있으며, 여기서 Z는 Cl, Br 또는 I를 나타내고, Ac는 아세틸을 의미한다.

공정도 VI



이렇게는, 본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 5-HT6 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 CNS 장애, 예컨대 운동근, 감정, 성격, 행태, 정신, 인지, 신경퇴행성 등의 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 주의력 결핍 장애, 불안, 간질, 우울증, 강박 장애, 수면 장애, 신경퇴행성 장애(예컨대, 두부 손상, 뇌졸중), 섭식 장애(예컨대, 식욕 부진, 다식증), 정신 분열증, 기억 상실, 약물 또는 니코틴 남용의 금단 증상과 관련된 장애 등 또는 과민성 장 증후군과 같은 특정 위장 장애의 치료에 유용하다. 따라서, 본 발명은 5-HT6 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계 장애의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 질환을 치료하는 방법으로서, 전술한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 상기 환자에게 제공하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 상기 화합물은 경구 또는 비경구 투여 또는 이를 필요로 하는 환자에게는 치료제의 효과적인 투여인 것으로 알려진 임의의 통상적인 방법으로 제공될 수 있다.

본 발명에 의해 포괄된 화합물 또는 물질을 제공하는 것과 관련하여 본 발명에서 사용되는 바와 같은 용어 '제공함'은 그러한 화합물 또는 물질을 직접 투여하거나, 체 내에서 상기 화합물 또는 물질의 동등량을 형성하는 프로드러그, 유도체 또는 유사체를 투여하는 것을 의미한다.

본 발명은 정신 분열증의 치료 방법; 기억, 인지 및/또는 학습에서의 결핍과 관련된 질병, 또는 알츠하이머병 또는 주의력 결핍 장애와 같은 인지 장애의 치료 방법; 정신 분열증, 다운 증후군, 취약 X 증후군, 자폐증 등의 발달 장애의 치료 방법; 불안, 우울증 또는 강박 장애와 같은 행동 장애의 치료 방법; 파킨슨병 또는 간질과 같은 동작 또는 운동근 장애의 치료 방법; 뇌졸중 또는 두부 손상과 같은 신경퇴행성 장애, 또는 니코틴, 알콜 또는 기타 남용 물질의 중독을 비롯한 약물 중독의 금단 증상, 또는 5-HT6 수용체와 연관되거나 관련된 임의의 다

른 CNS 질병 또는 장애의 치료 방법을 포함한다.

- <113> 한 실시양태에서, 본 발명은 아동 및 성인 모두에서의 주의력 결핍 장애(ADD, 주의력 결핍 과다행동 장애 또는 ADHD로도 알려짐)의 치료 방법을 제공한다. 따라서, 상기 실시양태에서, 본 방법은 소아 환자에서의 주의력 결핍 장애의 치료 방법을 제공한다.
- <114> 따라서, 본 발명은 환자, 바람직하게는 인간에서의 상기 병태 각각의 치료 방법으로서, 상기 환자에 전술한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량을 제공하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 상기 화합물은 경구 또는 비경구 투여, 또는 이를 필요로 하는 환자에게는 치료제의 효과적인 투여인 것으로 알려진 임의의 통상적인 방법에 의해 제공될 수 있다.
- <115> 특정 CNS 장애의 치료에서 제공되는 치료적 유효량은 치료하고자 하는 특정 병태(들), 환자의 체격, 나이 및 반응 방식, 장애의 중증도, 주치의의 판단 등에 따라 변할 수 있다. 일반적으로 1일 경구 투여의 유효량은 약 0.01~1,000 mg/kg, 바람직하게는 약 0.5~500 mg/kg일 수 있고, 비경구 투여의 유효량은 약 0.1~100 mg/kg, 바람직하게는 약 0.5~50 mg/kg일 수 있다.
- <116> 실질 실무에서, 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 1 이상의 통상의 약학 담체 또는 부형제와 병용하여 고체 또는 액체 형태로 상기 화합물 또는 이의 전구체를 투여함으로써 제공된다. 따라서, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체 및 전술한 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <117> 한 실시양태에서, 본 발명은 1 이상의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 1 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 중추 신경계의 질병 상태 또는 병태를 치료 또는 제어하기 위한 약학 조성물을 포함한다. 임의의 실시양태에서, 상기 조성물은 1 이상의 화학식 (I)의 화합물의 혼합물을 포함한다.
- <118> 임의의 실시양태에서, 본 발명은 1 이상의 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 1 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 이러한 조성물은 허용가능한 약학 절차에 따라 제조된다. 약학적으로 허용가능한 담체는 제형에서 다른 성분과 상용가능하고 생물학적으로 허용가능한 담체이다.
- <119> 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 또는 전형적인 약학 담체와 병용하여 경구 또는 비경구로 투여될 수 있다. 적용가능한 고체 담체는 향미제, 윤활제, 가용화제, 현탁제, 충전제, 활택제, 압축 보조제, 결합제, 정제-붕해제 또는 캡슐화 재료로서 작용할 수 있는 1 이상의 물질을 포함할 수 있다. 분말에서, 담체는 미세 분할된 활성 성분과 혼합된 미세 분할된 고체이다. 정제에서, 활성 성분은 필요 압축 특성을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합되고, 소정의 형태 및 크기로 압착된다. 상기 분말 및 정제는 활성 성분을 99% 이하 함유하는 것이 바람직하다. 적합한 고체 담체로는, 예를 들어 인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 탈크, 당, 락토스, 텍스트린, 전분, 젤라틴, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 폴리비닐피롤리딘, 저융점 왁스 및 이온 교환 수지를 들 수 있다.
- <120> 임의의 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물은 소아 투여에 적합한 붕해형 정제 제형에 제공된다.
- <121> 용액, 현탁액, 에멀션, 시럽 및 엘릭시르 제조에 액체 담체를 사용할 수 있다. 활성 성분은 약학적으로 허용가능한 액체 담체, 예컨대 물, 유기 용매, 이들 모두의 혼합물, 또는 약학적으로 허용가능한 오일 또는 지방에 용해되거나 현탁될 수 있다. 액체 담체는 다른 적합한 약학 첨가제, 예컨대, 가용화제, 유화제, 완충제, 보존제, 감미제, 향미제, 현탁제, 증점제, 색소, 점도 조절제, 안정화제 또는 삼투압 조절제를 함유할 수 있다. 경구 또는 비경구 투여용 액체 담체의 적합한 예로는 물(특히, 상기와 같은 첨가제, 예를 들어 셀룰로스 유도체, 바람직하게는 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스 용액을 함유함), 알콜(1가 알콜 및 다가 알콜, 예를 들어 글리콜을 포함함) 및 이의 유도체, 및 오일(예를 들어, 연화 코코넛 오일 및 아라키스 오일)을 들 수 있다. 비경구 투여용으로, 담체는 또한 에틸 올레이트 및 이소프로필 미리스테이트와 같은 오일계 에스테르일 수 있다. 무균 액체 담체는 비경구 투여용 무균 액체 형태 조성물에 사용된다. 가압 조성물을 위한 액체 담체는 할로겐화된 탄화수소 또는 다른 약학적으로 허용가능한 추진제일 수 있다.
- <122> 임의의 실시양태에서, 소아 투여에 적합한 액체 약학 조성물이 제공된다. 또다른 실시양태에서, 액체 조성물은 시럽 또는 현탁액이다.
- <123> 무균 액체 또는 현탁액인 액체 약학 조성물은, 예를 들어 근육 내, 복강 내, 또는 피하 주사에 의해 투여될 수 있다. 무균 용액은 또한 정맥 내 투여될 수 있다. 경구 투여용 조성물은 액체 또는 고체 형태일 수 있다.

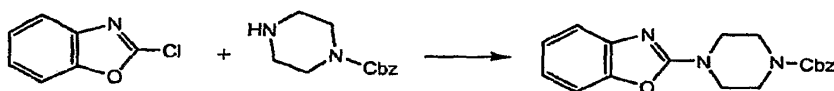
- <124> 화학식 (I)의 화합물은 전형적인 좌약의 형태로 직장 또는 질에 투여될 수 있다. 비강 내 또는 기관지 내 흡입 또는 주입에 의한 투여를 위해, 화학식 (I)의 화합물을 수성 또는 부분적으로 수성인 용액으로 제형화시킨 후, 에어로졸 형태로 이용할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 활성 화합물 및 그 활성 화합물에 불활성이고, 피부에 무독성이며, 피부를 통해 혈류로의 전신 흡수용 제제를 전달시킬 수 있는 담체를 함유하는 경피 패치를 사용하여 경피로 투여될 수 있다. 상기 담체는 임의의 수의 형태, 예컨대 크림, 연고, 페이스트, 젤 및 페색 장치를 취할 수 있다. 상기 크림 및 연고는 수중유 또는 유중수 유형의 점성 액체 또는 반고체 에멀션일 수 있다. 활성 성분을 함유하는 석유 또는 친수성 석유에서 분산된 흡수성 분말로 이루어진 페이스트가 또한 적합할 수 있다. 활성 성분을 담체와 함께 또는 담체 없이 함유하는 저장기를 커버링 하는 반투막 또는 상기 활성 성분을 함유하는 매트릭스와 같은 다양한 페색 장치가 활성 성분을 혈류에 방출하는 데 사용될 수 있다. 다른 페색 장치가 문헌에 공지되어 있다.
- <125> 약학 조성물은 단위 제형, 예를 들어 정제, 캡슐, 분말, 용액, 현탁액, 에멀션, 과립 또는 좌약인 것이 바람직하다. 이러한 형태에서, 조성물은 적정량의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 하위 분할된다; 단위 제형은 팩킹된 조성물, 예를 들어 팩킹된 분말, 액체를 함유하는 바이알, 앰플, 프리필드 시린지 또는 사세일 수 있다. 단위 제형은, 예를 들어 캡슐 또는 정제 그 자체일 수 있거나, 적절한 수의 상기 임의의 조성물의 팩킹된 형태일 수 있다.
- <126> 환자에게 제공되는 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량은 투여되는 것, 예방 또는 치료와 같은 투여의 목적, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라서 다르게 된다. 치료적 용도에서, 병태를 앓고 있는 환자에게 화학식 (I)의 화합물은 상기 병태 및 이의 합병증의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 치료하는데 충분한 양으로 제공된다. 이를 이루는 데 적절한 양은 본원에서 전술한 바와 같이 '치료적 유효량'이다. 특정 경우의 치료에 사용되는 투여량은 주치의에 의해 주관적으로 결정되어야 한다. 관련된 변수는 특정 병태, 환자의 체격, 나이 및 반응 방식을 포함한다. 약물 남용의 치료는 주치의의 안내 하에 동일한 방법의 주관적인 약물 투여를 따른다. 일반적으로, 처음 투여량은 1일당 약 5 mg이고, 1일 투여량을 1일당 약 150 mg으로 점진적으로 증가시켜 환자 내에 소정의 투여량 수준을 제공한다.
- <127> 본 발명은 또한 5-HT6 수용체와 관련되거나 이의 영향을 받는 중추 신경계 장애, 예컨대 운동근, 감정, 성격, 행태, 정신, 인지, 신경퇴행성 등의 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 주의력 결핍 장애, 불안, 간질, 우울증, 강박 장애, 수면 장애, 신경퇴행성 장애(예컨대, 두부 손상, 뇌졸중), 섭식 장애(예컨대, 식욕 부진, 다식증), 정신 분열증, 기억 상실, 약물 또는 니코틴 남용의 금단 증상과 관련된 장애 등 또는 과민성 장 증후군과 같은 특정 위장 장애의 치료용 약제 제조에서의 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.
- <128> 본 발명의 용도는 정신 분열증; 기억, 인지 및/또는 학습에서의 결핍과 관련된 질병 또는 알츠하이머병 또는 주의력 결핍 장애와 같은 인지 장애; 정신 분열증, 다운 증후군, 취약 X 증후군, 자폐증 등의 발달 장애; 불안, 우울증 또는 강박 장애와 같은 행동 장애; 파킨슨병 또는 간질과 같은 동작 또는 운동근 장애; 뇌졸중 또는 두부 손상과 같은 신경퇴행성 장애, 또는 니코틴, 알콜 또는 기타 남용 물질의 중독을 비롯한 약물 중독의 금단 증상, 또는 5-HT6 수용체와 연관되거나 관련된 임의의 다른 CNS 질병 또는 장애의 치료용 약제 제조에서의 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 용도를 포함한다.
- <129> 한 실시양태에서, 본 발명은 아동 및 성인 모두에서의 주의력 결핍 장애(ADD, 주의력 결핍 과다행동 장애 또는 ADHD로도 알려짐) 치료용 약제 제조에서의 본원에 기술된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.
- <130> 특정 실시양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 프로드러그와 관련된다. 본 발명에서 사용되는 바와 같이 용어 '프로드러그'는 신진 대사 수단(예를 들어, 가수분해)에 의해 생체 내에서 화학식 (I)의 화합물로 전환가능한 화합물을 의미한다. 다양한 형태의 프로드러그가, 예를 들어 문헌[Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975)]에서 논의된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.
- <131> 더욱 명확한 이해를 위해, 그리고 본 발명을 더욱 명확하게 예시하기 위해, 이의 특정 실시예를 이후 진술하고자 한다. 하기 실시예는 단지 예시적인 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위 및 기본 원리를 제한하는 것

으로 이해되어서는 않된다. 용어 HNMR은 양성자 핵 자기 공명을 의미한다. 용어 MS는 질량 스펙트럼을 의미한다. 용어 THF, EtOAc 및 DMSO는 각각 테트라히드로푸란, 아세트산에틸 및 디메틸설폭시드를 의미한다. 모든 크로마토그래피는 지지체로서 SiO₂를 사용하여 수행하였다. 달리 언급하지 않는 경우, 모든 부는 질량부이다. 화학식에서 용어 Cbz는 벤질옥시카르보닐을 나타낸다.

실시예

실시예 1

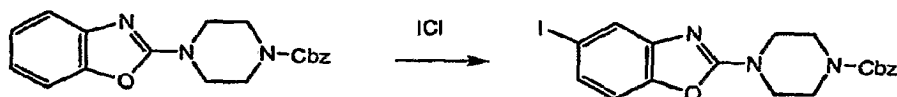
4-벤족사졸-2-일-피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



DMF(13 mL) 중 2-클로로벤족사졸(1.00 g, 6.51 mmol), 벤질 1-피페라진카르복실레이트(1.43 g, 6.51 mmol) 및 K₂CO₃(1.80 g, 13.0 mmol)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하고, 냉각시키며, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 배합하고, 물 및 염수로 세척하며, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 농축시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(1.70 g, 77%)을 산출하였다.

실시예 2

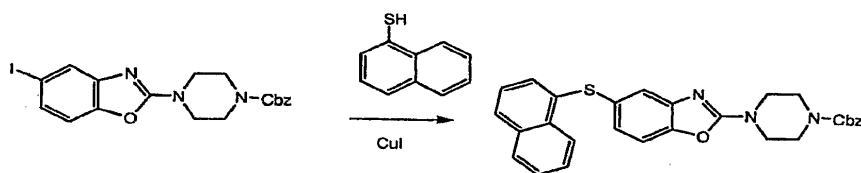
4-(5-요오도벤족사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



아세트산(4.94 mL) 중 4-벤족사졸-2-일-피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(0.50 g, 1.48 mmol) 및 일염화요오드(0.265 g, 1.63 mmol)를 60℃에서 밤새 교반하고, 냉각시키며, 진공 농축시켜 표제 화합물을 제공하였으며, 이는 실시예 3에서 추가 정제 없이 사용되었다.

실시예 3

4-[5-(1-나프틸설파닐)벤족사졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



이소프로판올 중 실시예 2에서 제조된 4-(5-요오도벤족사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(이론치 1.48 mmol), 1-나프탈렌티올(0.237 g, 1.48 mmol), CuI(0.042 g, 0.22 mmol) 및 K₂CO₃(0.409 g, 2.96 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하고, CH₂Cl₂ 중 20% MeOH로 희석시키고, 실리카 겔 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 농축 건조시켰다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂ 중 5% MeOH로 크로마토그래피 처리하여 정제함으로써 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(230 mg, 4-벤족사졸-2-일-피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르로부터의 전체 수율 31%)을 제공하였다.

실시예 4

4-[5-(1-나프틸설폰닐)벤족사졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



CHCl₃ 중 4-[5-(1-나프틸설폰닐)벤족사졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(0.110 g, 0.22 mmol) 및 메타-클로로퍼벤조산(mCPBA)(0.096 g, 0.55 mmol)의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 진공 건조시켰다. 생성된 잔류물을 CH₂Cl₂로 크로마토그래피 처리하여 정제함으로써 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(120 mg; 100%)을 산출하였다.

실시예 5

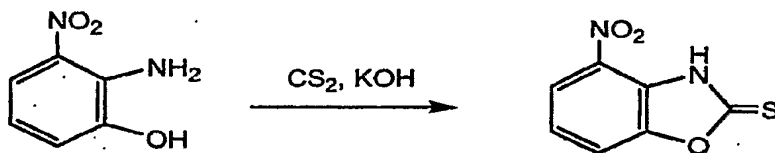
5-(1-나프틸설폰닐)-2-피페라진-1-일벤족사졸 디히드로클로라이드의 제조



HOAc(1.3 mL)중의 33 중량% HBr 중 4-[5-(1-나프틸설폰닐)벤족사졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(0.110 g, 0.19 mmol)의 용액을 실온에서 40 분 동안 교반하고 Et₂O로 희석하였다. 침전물을 여과시키고, Et₂O로 세척하고 Gilson 역상 HPLC로 정제하였다. 정제된 물질을 에테르 중 HCl의 용액으로 처리하고 실온에서 5 분 동안 교반하며 농축 건조시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(60 mg, 68%)을 산출하였다. MS (ES⁺) m/e 394 (MH⁺).

실시예 6

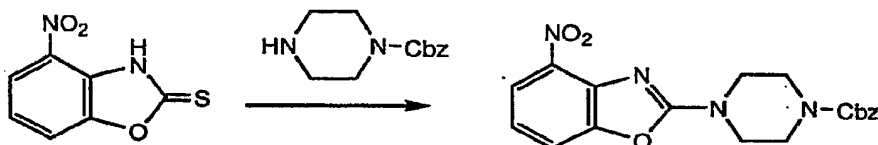
4-니트로-3H-벤족사졸-2-티온의 제조



EtOH 및 물 중 KOH(3.31 g, 59.0 mmol)의 용액을 이황화탄소(10.4 g, 136.3 mmol)로 처리한 후, 2-아미노-3-니트로페놀(7.00 g, 45.4 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 환류 온도에서 밤새 가열하고, 냉각시키며, 농축시키고, 1 M HCl로 산성화하며, 여과시켰다. 필터케이크를 물로 세척하고, 진공 건조시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(7.0 g, 79%)을 산출하였다.

실시예 7

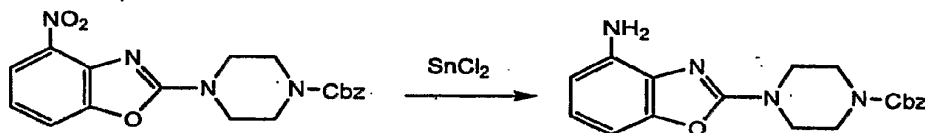
4-(4-니트로벤족사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



크실렌 중 4-니트로-3H-벤족사졸-2-티온(7.00 g, 35.7 mmol) 및 벤질 1-피페라진카르복실레이트(15.72 g, 71.36 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 밤새 가열하고, 냉각시키며, 진공 농축시켜 표제 화합물을 산출하고, 이는 실시예 8에서 추가 정제 없이 사용되었다.

실시예 8

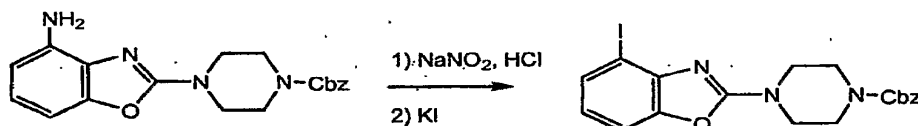
4-(4-아미노벤조사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



EtOH 중 실시예 7의 4-(4-니트로벤조사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(이론치 35.7 mmol), SnCl₂(40.25 g, 178.4 mmol) 및 농축 HCl 용액(4.46 mL)의 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하고, 냉각시키며, CH₂Cl₂ 중 20% MeOH로 희석시키고, NaOH로 pH 8~10으로 중화시키며, CHCl₃로 추출하였다. 추출물을 배합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 농축시키고, CH₂Cl₂ 중 1~5% MeOH로 크로마토그래피 처리하여 정제함으로써 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(3.0 g, 4-니트로-3H-벤조사졸-2-티온로부터의 전체 수율 24%)을 산출하였다.

실시예 9

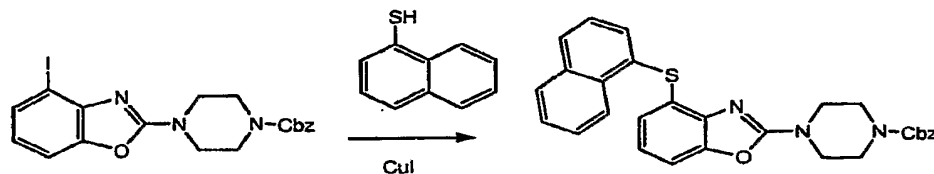
4-(4-요오도벤조사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



0℃에서의 1 N HCl(31 mL) 및 MeOH(62 mL) 중 NaNO₂(0.881 g, 12.8 mmol)의 혼합물을 MeOH 중 4-(4-아미노벤조사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르 (3.00 g, 8.51 mmol)의 용액으로 적가 처리하고, 30 분 동안 교반하며, 수중 KI(3.53 g, 21.3 mmol)의 용액으로 천천히 처리하고, 실온에서 추가 30 분 동안 교반하며, 농축시키고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 배합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시키며, CH₂Cl₂ 중 1~3% MeOH로 크로마토그래피 처리하여 정제함으로써 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(2.05 g, 52%)을 산출하였다.

실시예 10

4-(4-(1-나프틸설파닐)벤조사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



이소프로판올 중 4-(4-요오도벤조사졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(0.80 g, 1.73 mmol), 1-나프틸티올(0.276 g, 1.73 mmol), CuI(0.066 g, 0.35 mmol), 에틸렌 글리콜(0.214 g, 3.45 mmol) 및 K₂CO₃(0.477 g, 3.45 mmol)을 90℃에서 밤새 가열하고, 냉각시키며, CH₂Cl₂ 중 20% MeOH로 희석시키고, 실리카 겔 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 농축시키고, CH₂Cl₂ 중 1~3% MeOH로 크로마토그래피 처리하여 정제함으로써 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(0.856 g, 93%)을 산출하였다.

실시예 11

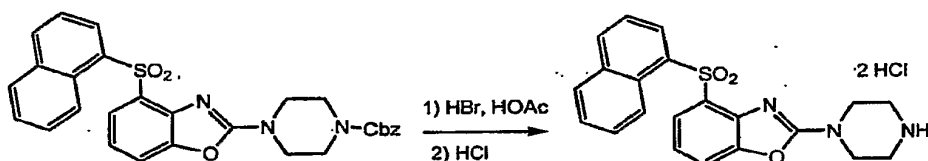
4-[4-(1-나프틸설폰닐)벤족사졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



CHCl₃ 중 4-[4-(1-나프틸설폰닐)벤족사졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(0.297 g, 0.60 mmol) 및 메타-클로로퍼벤조산 (mCPBA)(0.311 g, 1.80 mmol)의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 진공 농축시켜 표제 화합물을 산출하였으며, 이는 실시예 12에서 추가 정제 없이 사용되었다.

실시예 12

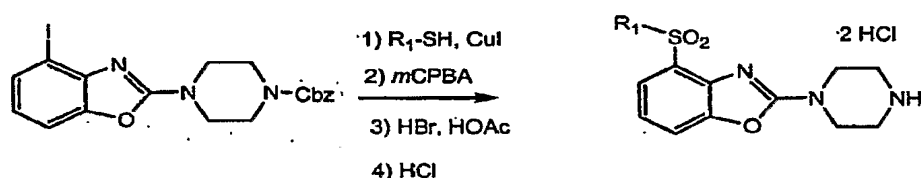
4-(1-나프틸설폰닐)-2-피페라진-1-일벤족사졸 디히드로클로라이드의 제조



HOAc(1.3 mL) 중의 33 중량% HBr 중 실시예 11에서 수득한 4-[4-(1-나프틸설폰닐)벤족사졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(이론치 0.60 mmol)의 용액을 실온에서 40 분 동안 교반하고, Et₂O로 희석하며 여과시켰다. 필터케이크를 Et₂O로 세척하며 Gilson 역상 HPLC로 정제하였다. 정제된 물질을 에테르 중 HCl의 용액으로 처리하고, 실온에서 5분 동안 교반하며, 농축 건조시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(58 mg, 4-[4-(1-나프틸설폰닐)벤족사졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르로부터의 전체 수율 21%)을 산출하였다. MS (ES⁺) m/e 394 (MH⁺).

실시예 13~21

4-(아릴설폰닐)-2-피페라진-1-일벤족사졸 디히드로클로라이드 화합물의 제조



실시예 10, 11 및 12에서 기술된 실질적으로 동일한 절차를 이용하고 단계 1에서 소정의 티올, R₁SH를 사용하여 표 1에 도시한 화합물을 수득하였으며, HNMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

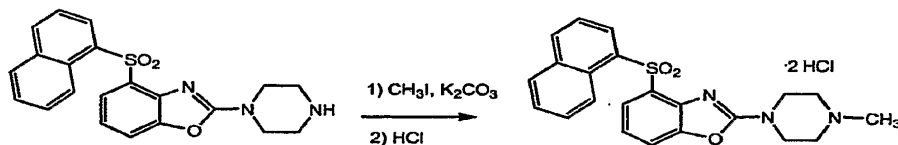
[표 1]

실시예 번호	R ₁	[M+H] ⁺ m/e
13	페닐	344
14	3-플루오로페닐	362
15	4-플루오로페닐	362
16	3-클로로페닐	378
17	4-이소프로필페닐	386

18	3-(트리플루오로메틸)페닐	412
19	4-(트리플루오로메틸)페닐	412
20	3-메톡시페닐	374
21	2,5-디클로로페닐	412

실시예 22

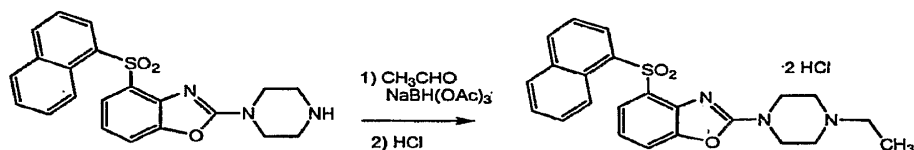
2-(4-메틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)벤조사졸 디히드로클로라이드의 제조



DMF 중 4-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일벤조사졸(0.050 g, 0.127 mmol), 요오드화메틸(0.018 g, 0.127 mmol) 및 K_2CO_3 (0.017 g, 0.127 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 농축시키며, Gilson 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 물질을 에테르 중 HCl의 용액으로 처리하고, 실온에서 5 분 동안 교반하며, 농축 건조시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(20 mg, 33%)을 산출하였다. MS (ES^+) m/e 408 (MH^+).

실시예 23

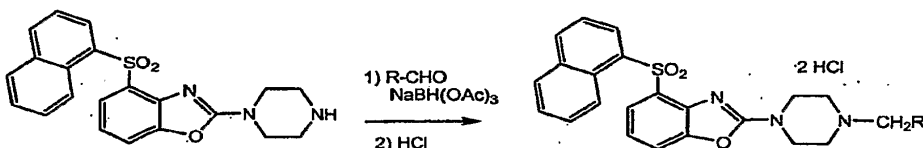
2-(4-에틸피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)벤조사졸 디히드로클로라이드의 제조



1,2-디클로로에탄 중 4-(1-나프틸설포닐)-2-피페라진-1-일벤조사졸(0.070 g, 0.18 mmol), 아세트알데히드(0.016 g, 0.36 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (0.075 g, 0.36 mmol) 및 아세트산(0.021 g, 0.36 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, CH_2Cl_2 중 20% MeOH(0.5% NH_4OH 와 함께)로 희석시키고, 실리카 겔 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 농축시키고, Gilson 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 정제된 물질을 에테르 중 HCl의 용액으로 처리하고 실온에서 5 분 동안 교반하고, 농축 건조시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(17 mg, 19%)을 산출하였다. MS (ES^+) m/e 422 (MH^+).

실시예 24~31

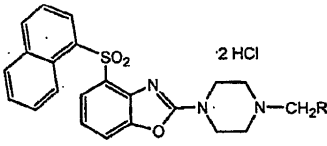
2-(4-알킬피페라진-1-일)-4-(1-나프틸설포닐)벤조사졸 디히드로클로라이드 화합물의 제조



실시예 23에 기술된 실질적으로 동일한 절차를 이용하고 적절한 알데히드, R-CHO 또는 시클로알킬 케톤을 사용하여, 표 II에 나타난 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다.

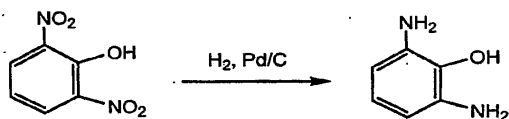
<198> [표 II]

<199>

		
실시예 번호	CH ₂ R	[M+H] ⁺ m/e
24	프로필	436
25	이소프로필	436
26	부틸	450
27	이소부틸	450
28	페닐프로필	512
29	시클로부틸	448
30	시클로펜틸	462
31	시클로헥실	476

<200> 실시예 32

<201> 2,6-디아미노페놀의 제조

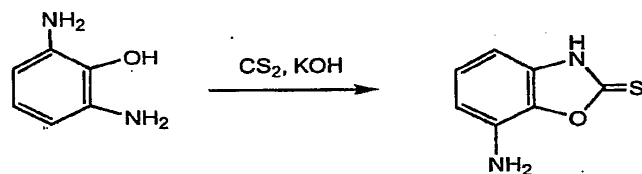


<202>

<203> MeOH 중 2,6-디니트로페놀(2.50 g, 13.6 mmol) 10% Pd/C(300 mg)의 혼합물을 H₂(40 psi) 하에서 밤새 웨이킹 처리하고 여과하였다. 여과물을 진공 농축하여 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(1.50 g, 89%)을 제공하였다.

<204> 실시예 33

<205> 7-아미노-3H-벤조사졸-2-티온의 제조

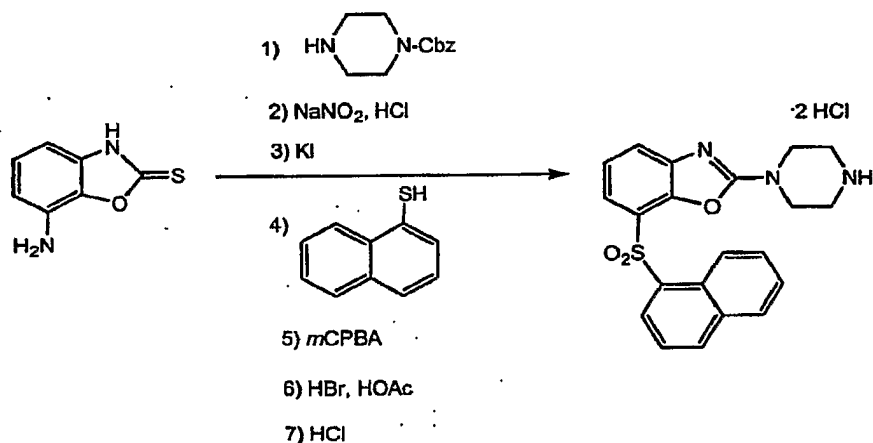


<206>

<207> EtOH(14.3 mL) 및 물(2.6 mL) 중 KOH(0.875 g, 15.6 mmol)의 용액을 이황화탄소(0.828 g, 10.9 mmol)로 처리한 후, 2,6-디아미노페놀(1.50 g, 12.1 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 환류 온도에서 3 시간 동안 가열하고, 농축시키며, 1 M HCl로 pH 7로 중화시키고, EtOAc로 추출하였다. 추출물을 배합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 진공 농축시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(0.90 g, 45%)을 산출하였다.

<208> 실시예 34

<209> 7-(1-나프틸설폰닐)-2-피페라진-1-일벤조사졸 디히드로클로라이드의 제조

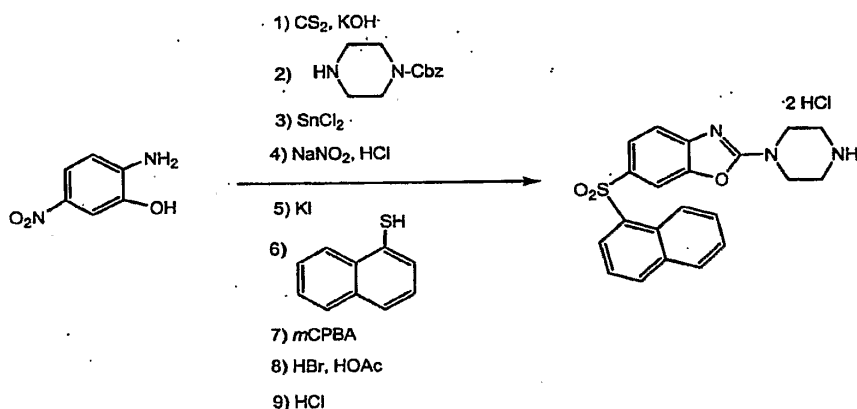


<210>

<211> 실시예 7, 9, 10, 11 및 12에서 기술된 실질적으로 동일한 절차를 이용하고 출발 물질로서 7-아미노-3H-벤조사졸-2-티온을 사용하여, 표제 화합물을 수득하고, HNMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. MS (ES^+) m/e 394 (MH^+)

<212> 실시예 35

<213> 6-(1-나프틸설폰닐)-2-피페라진-1-일벤조사졸 디히드로클로라이드의 제조

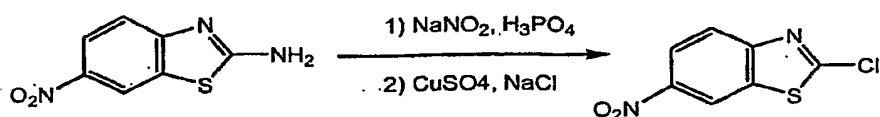


<214>

<215> 실시예 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12에서 기술된 실질적으로 동일한 절차를 이용하고 출발 물질로서 2-아미노-5-니트로페놀을 사용하여, 표제 화합물을 수득하고, NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 확인하였다. MS (ES^+) m/e 394 (MH^+)

<216> 실시예 36

<217> 2-클로로-6-니트로벤조티아졸의 제조



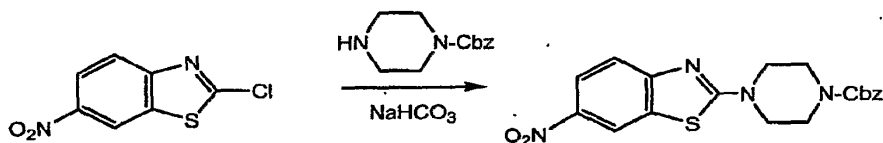
<218>

<219> 수중 $NaNO_2$ (3.18 g, 46.1 mmol)의 용액을 85% H_3PO_4 중 2-아미노-6-니트로-벤조티아졸 (3.00 g, 15.4 mmol)의 용액에 0°C에서 30 분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 용액을 1 시간 동안 교반시키고, 수중 $CuSO_4$ (7.61 g, 76.8 mmol) 및 $NaCl$ (13.5 g, 230 mmol)의 용액에 0°C에서 30 분에 걸쳐 서서히 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온으로 가온되도록 방치하고, 기체 발생이 멈출 때까지 교반하며, 물로 희석하고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 추출물을 배

합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 진공 농축시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(3.15 g, 95%)을 산출하였다.

<220> 실시예 37

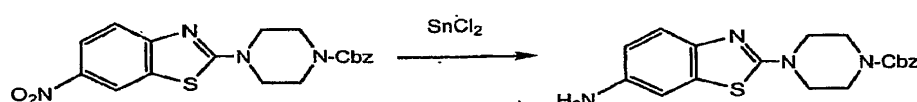
<221> 4-(6-니트로벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



EtOH 중 2-클로로-6-니트로벤조티아졸(1.00g, 4.66 mmol), 벤질 1-피페라진카르복실레이트(1.03g, 4.66 mmol) 및 NaHCO₃(0.783 g, 9.32 mmol)의 혼합물을 환류 온도에서 2 시간 동안 가열하고, 농축하며, EtOAc에 의해 추출하였다. 배합된 추출물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 농축시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(1.13 g, 61%)을 제공하였다.

<224> 실시예 38

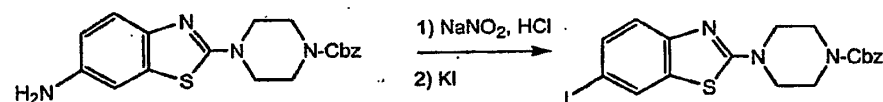
<225> 4-(6-아미노벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



EtOH 중 4-(6-니트로벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(1.13 g, 2.84 mmol), SnCl₂(2.56 g, 11.3 mmol) 및 농축 HCl(0.35 mL, 4.25 mmol)의 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하고, 물로 희석하며, 1 N NaOH에 의해 pH 10로 중성화시키며, CH₂Cl₂로 추출하였다. 배합된 추출물을 실리카 겔 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 진공 농축시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(0.80 g, 77%)을 산출하였다.

<228> 실시예 39

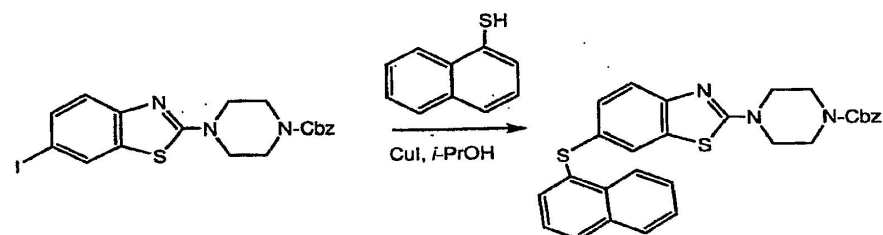
<229> 4-(6-요오도벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



1 N HCl(8 mL) 및 MeOH(16 mL)의 용액을 0℃에서 NaNO₂(0.224 g, 3.26 mmol)로 처리한 후, MeOH 중 4-(6-아미노-벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(8.00 g, 2.17 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 수중 KI(0.901 g, 5.43 mmol)의 용액으로 처리하며, 추가 30 분 동안 교반하고, 농축시키며, CH₂Cl₂로 추출하였다. 추출물을 배합하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키며, 진공 농축시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(0.74 g, 71 %)을 산출하였다.

<232> 실시예 40

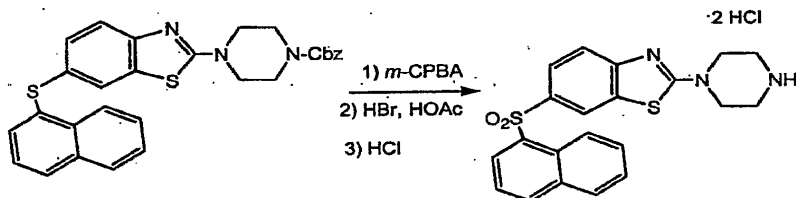
<233> 4-[6-(1-나프틸설파닐)벤조티아졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르의 제조



<235> 이소프로판올 중 4-(6-요오도벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르(0.370 g, 0.77 mmol), 1-나프탈렌티올(0.124 g, 0.77 mmol), CuI(0.015 g, 0.08 mmol) 및 K₂CO₃(0.213 g, 0.77 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하고, 25℃로 냉각시키며, CH₂Cl₂ 중 20% MeOH로 희석시키고, 실리카 겔 패드를 통해 여과시켰다. 여과물을 진공 농축시켜 표제 화합물을 산출하였으며, 이는 추가 정제 없이 실시예 41에서 사용되었다.

<236> **실시예 41**

<237> **6-(1-나프틸설퍼닐)-2-피페라진-1-일벤조티아졸 디히드로클로라이드의 제조**



<238>

<239> CHCl₃ 중 실시예 40에서 수득한 4-[6-(1-나프틸설퍼닐)벤조티아졸-2-일]피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르 (이론치 0.77 mmol) 및 메타-클로로과벤조산(mCPBA)(0.399 g, 2.31 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고 진공 농축시켰다. 생성된 잔류물을 HOAc(3.9 mL) 중 33 중량% HBr에 용해시키고, 실온에서 40 분 동안 교반하며, Et₂O로 희석시키고, 여과시켰다. 필터케이크를 Et₂O로 세척하고, Gilson 역상 HPLC로 정제하였다. 정제된 물질을 에테르 중 HCl 용액으로 처리하고, 5 분 동안 교반하며, 농축 건조시켜 NMR 및 질량 스펙트럼 분석으로 특성화되는 표제 화합물(315 mg, 4-(6-요오도벤조티아졸-2-일)피페라진-1-카르복실산 벤질 에스테르로부터의 전체 수율 85%)을 산출하였다. MS (ES⁺) m/e 410 (MH⁺).

<240> **실시예 42**

<241> **시험 화합물의 5-HT₆ 결합 친화도의 평가**

<242> 세로토닌 5-HT₆ 수용체에 대한 시험 화합물의 친화도는 하기 방식으로 평가하였다. 인간 복제 5-HT₆ 수용체를 발현시키는 배양된 헬라 세포를 수취하고 저속(1,000 x g)에서 10.0 분 동안 원심 분리시켜 배양 배지를 제거하였다. 수취한 세포를 새로운 생리학적 인산염 완충된 식염수의 반의 부피로 현탁시키고, 동일한 속도로 재원심분리하였다. 이러한 조작을 반복하였다. 이어서 수집된 셀을 50 mM Tris.HCl (pH 7.4) 및 0.5 mM EDTA의 10 부피에서 균질화시켰다. 균질물을 40,000 x g에서 30.0 분 동안 원심분리시키고, 침전물을 수집하였다. 얻은 펠렛을 Tris.HCl 완충액 10 부피에 재현탁시키고, 동일한 속도에서 재원심분리하였다. 최종 펠렛을 소량 부피의 Tris.HCl 완충액에 현탁시키고, 조직 단백질 함량은 10~25 μl 부피의 분취액에서 측정하였다. 문헌[Lowry et al., J. Biol. Chem., 193: 265 (1951)]에 기술된 방법에 따른 단백질 측정에서 소형형 알부민을 표준으로서 사용하였다. 현탁된 세포막의 부피는 현탁액 중 조직 단백질 농도가 1.0 mg/ml이 되도록 조절하였다. 제조된 막 현탁액(10 배 농축됨)을 1.0 ml 부피로 분취하고, 이후 결합 실험에 사용될 때까지 -70℃에서 보관하였다.

<243> 결합 실험은 96 웰 마이크로티터 플레이트 포맷에서 총 부피 200 μl에서 수행하였다. 각각의 웰에 하기 혼합물: 10.0 mM MgCl₂ 및 0.5 mM EDTA를 함유하는 50 mM Tris.HCl 완충액(pH 7.4)에서 제조된 항은 완충액 80.0 μl, 및 3.0 nM의 [³H]-LSD (S.A., 86.0 Ci/mmol, 아마삼 라이프 사이언스(Amersham Life Science)로부터 입수가가능) 20 μl를 첨가하였다. 인간 세로토닌 5-HT₆ 수용체에서의 [³H]LSD의 해리 상수 K_D는 [³H]LSD의 농도 증가에 따른 포화 결합에 의해 측정하여 2.9 nM이었다. 상기 반응은 조직 현탁액 100.0 μl를 최종 첨가하여 개시하였다. 비특정 결합은 10.0 μM 메티오테핀의 존재 하에 측정하였다. 시험 화합물을 20.0 μl 부피로 첨가하였다.

<244> 상기 반응을 실온의 암실에서 120 분 동안 진행되도록 하고, 이때 결합된 리간드 수용체 착물을 Packard Filtermate[®] 196 Harvester가 구비된 96 웰 유니필터 상에서 여과하였다. 필터 디스크 상에 걸러진 결합 착물을 공기 건조시키고, 각각의 얇은 웰에 Microscint[®]-20 신틸런트 40.0 μl를 첨가한 후에 6개의 광전자증배관 검출기가 구비된 Packard TopCount[®]에서 방사능을 측정하였다. 유니필터 플레이트를 가열 밀봉하고, 트리튬 효

율이 31.0%인 PackardTopCount[®]에서 카운트하였다.

<245> 5-HT₆ 수용체에 대한 특이적 결합은 10.0 μM의 비표지 메티오테핀의 존재 하에 결합된 양보다 덜 결합된 총 방사능으로서 정의하였다. 시험 화합물의 농도 변화 시의 결합은 시험 화합물의 부재 하의 특정 결합의 백분율로서 나타내었다. 결과는 결합된 log% 대 시험 화합물의 log 농도로서 플롯하였다. 컴퓨터 보조 프로그램 Prism[®]에 의한 데이터 포인트의 비선형 회귀 분석에 의해 시험 화합물의 IC₅₀ 및 K_i 수치 둘 모두를 95%의 신뢰 한계로 산출하였다. 데이터 포인트의 선형 회귀 라인을 플롯하고, 이로부터 IC₅₀ 수치를 결정하고, K_i 수치는 하기 방정식을 기초로 하여 산출하였다:

<246>
$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$$

<247> 상기 식에서, L은 사용된 방사능 리간드의 농도이고, K_D는 수용체에 대한 리간드의 해리 상수이며, 이들 둘 모두는 nM으로 나타내었다.

<248> 이러한 분석을 적용하여 하기 K_i 수치를 측정하였다. 데이터는 하기 표 III에 나타내었다.

<249> [표 III]

<250>

시험 화합물 (실시에 번호)	5-HT ₆ 결합 K _i (nM)
5	52
12	3.1
13	67
14	54
15	64
16	31
17	22
18	22
19	33
20	25
21	13
22	10
23	12
24	36
25	13
26	88
27	176
28	127
29	72
30	78
31	91
34	7
35	196
41	500