(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0085578
(43) 공개일자 2012년08월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 275/04 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0006999
(22) 출원일자 2011년01월24일
심사청구일자 2011년01월24일

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
박혜영
서울특별시 강남구 압구정로 201, 현대 아파트 86동 603호 (압구정동)
박명호
서울특별시 성북구 성북로4길 52, 111동 1108호 (돈암동, 한신아파트)
유은아
서울특별시 용산구 백범로90라길 28, 아파트 808호 (문배동, 삼라마이다스빌)
(74) 대리인
안소영

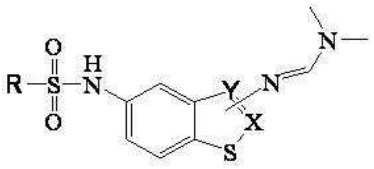
전체 청구항 수 : 총 12 항

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

(57) 요 약

본 발명은 5-HT_6 수용체 억제 작용을 갖는 신규한 벤조티아졸 유도체 또는 벤즈이소티아졸 유도체인 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

<화학식 I>



상기 식에서,

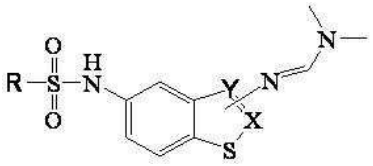
R, X 및 Y는 상세한 설명에서 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 <화학식 I> 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

<화학식 I>



상기 식에서,

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

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

청구항 2

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

청구항 3

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

청구항 4

제1항에 있어서,

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

N,N-디메틸-*N'*-(5-(4-메틸페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N,N-디메틸-*N'*-(5-(4-이소프로필페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N,N-디메틸-*N'*-(5-(4-플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N,N-디메틸-*N'*-(5-(4-클로로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N,N-디메틸-*N'*-(5-(4-니트로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N,N-디메틸-*N'*-(5-(2,6-디플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N,N-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N,N-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N,N-디메틸-*N'*-(5-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

N'-(5-(비페닐-4-일설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)-*N,N*-디메틸포름이미다미드,

N,N-디메틸-N'-(6-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]티아졸-2-일) 포름이미다미드 및

N,N-디메틸-N'-(6-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드 중에서 선택된 것인 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

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

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 5-HT_6 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료용 조성물.

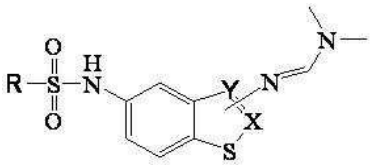
청구항 7

제6항에 있어서, 5-HT_6 수용체 매개 질환은 알츠하이머병(인지기능), 정신분열증, 불안장애 또는 비만인 조성물.

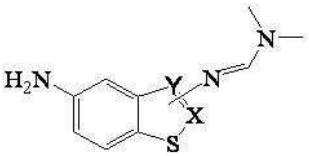
청구항 8

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

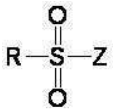
<화학식 I>



<화학식 II>



<화학식 III>



상기 식에서,

R, Y 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고,

Z는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

청구항 9

제8항에 있어서, 강한염기는 NaH, $NaOCH_3$, $NaOCH_2CH_3$, $KOCH_3$, $KOCH_2CH_3$, LiOH, NaOH, KOH, RbOH, CsOH, $Ca(OH)_2$, SrOH 및 $Ba(OH)_2$ 중에서 선택된 것인 제조방법.

청구항 10

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

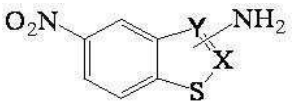
청구항 11

a) 유기용매 중에 하기 <화학식 IV> 화합물과 디메틸카바밀클로라이드(dimethylcarbamylchloride)를 N-메틸모르

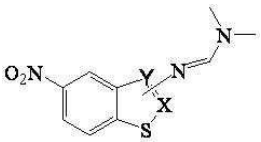
포린(N-methylmorpholine)하에서 반응시켜 하기 <화학식 V> 화합물을 제조하는 단계; 및

b) a)단계에서 제조한 <화학식 V>화합물을 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응으로 제8항의 <화학식 II> 화합물을 제조하는 방법.

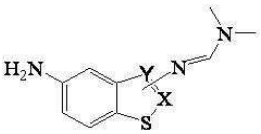
<화학식 IV>



<화학식 V>



<화학식 II>



상기 식에서,

X 및 Y는 제1항에서 정의된 바와 같다.

청구항 12

제11항에 있어서, b) 단계의 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응이 수소기체 및 팔라듐 촉매하에서 이루어지는 것인 제조방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 5-HT_6 receptor 억제작용을 가지는 신규한 벤조티아졸및 벤즈이소티아졸유도체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] Serotonin(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)은 위장관의 enterochromaffin cell, 혈소판, 중추신경계의 특정부위에 고농도로 존재하며, 심혈관계, 위장관계 등 많은 종류의 평활근의 효과인자, 혈소판 기능의 조절인자, 및 중추신경계에서의 신경전달물질로서 잘 알려져 있다.

[0003] 중추신경계(Central nervous system, CNS)에서 serotonin은 presynaptic neuron(serotonergic neurons, pineal gland, catecholaminergic neurons)에서 합성되고 저장된다. CNS에서의 serotonin의 기능은 매우 광범위하고 forebrain, brainstem 및 cerebellum에 있어서 serotonergic neuron의 역할과 관련되어 있다.

[0004] 이 CNS의 rostral nuclei로부터의 proJection은 체온, 식욕, 수면, 구토, 성 행위를 조절하는 데 도움을 주며 caudal nuclei로부터의 proJection은 통증과 운동 기능에 참여한다.

[0005] 그 동안의 연구결과에 따르면, 5-HT는 감정, 식욕, 인지, 구토, 내분비계 기능, 소화기계 기능, 운동기능, 향신경성, 지각, 감각 기능, 성, 수면 및 혈관계 기능 등 거의 모든 생리학적, 행동학적 영향을 갖는 것으로 보여진다. 특히 정신과 질환의 치료(우울증, 조울증, 정신분열증, 자폐증, 강박신경증, 불안장애)를 위해 최근 사용되고 있는 대부분의 약물들이 serotonergic mechanism을 거쳐 작용하는 것으로 알려져 있으며, 편두통, 고혈압, 섭식장애, 과민성 대장증후군(IBS; irritable bowel syndrome)등의 질병이 5-HT와 관련되어 있다. 5-HT가 이러한 다양한 기능에 참여할 수 있는 것은 5-HT 세포체(cell body)가 뇌간 솔기핵(brainstem raphe nuclei)에 밀

집되어 있으면서 중추신경계 신경축(neuraxis)의 모든 영역에 영향을 미치는 거대한 신경돌기를 갖는 serotonergic system의 해부학적 구조와 세포막에 존재하는 다양한 5-HT receptor subtype들의 분자적 다양성, 특징적인 세포학적 분포 때문이다[Mohammad-Zadeh, L. F.; Moses, L.; Gwaltney-Brant, S. Serotonin: a review. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* (2008) **31**, 187-199, Glennon, R. A.; Dukat, M.; Westkaemper, R. B. *Psychopharmacology - The Fourth Generation of Progress.*].

[0006] 5-HT receptor는 구조적, 기능적, 약리적 기준에 따라 7개의 주요 group, 14개의 subtype으로 나뉘어진다. Ligand-gated ion channel인 5-HT_3 receptor를 제외하고는 모두 G-protein coupled receptor (GPCR)에 속한다.

[0007] 이 중에서 5-HT_6 receptor는 mammalian 5-HT receptor family에 속하는 adenylate cyclase에 positively coupled된 G-protein coupled receptor으로, 약 440개의 아미노산으로 구성된 7-transmembrane-spanning protein이며, 사람과 rat의 receptor는 89%의 sequence homology를 갖는다. 주로 nucleus accumbens, striatum, hippocampus, olfactory tubercle과 같은 중추신경계 (CNS)에 존재하고, 그 특징적인 위치분포와 5-HT_6 receptor antagonist의 정신분열 및 우울증 치료제에 대한 높은 친화성은 5-HT_6 receptor가 Alzheimer's disease (cognitive function), schizophrenia, anxiety, obesity와 같은 CNS-mediated disease에 대한 promising, novel target으로서의 가능성을 제시한다[Holenz, J.; Pauwels, P. J.; Diaz, J. L.; Merce, R.; Codony, X.; Buschmann, H. Medicinal chemistry strategies to 5-HT_6 receptor ligands as potential cognitive enhancers and antiobesity agents. *Drug Discovery Today* (2006) **11** (7/8), 283-299].

[0008] 정신분열증 치료제와 항우울제들은 그들의 주된 약리학적 target이외에도 5-HT_6 receptor에 대하여 유의적인 친화력을 갖는다. Human 5-HT_6 receptor에 K_i value < 50 nM로 결합하는 약물로는 5-methoxytryptamine, bromocriptine, octoclothepin, neuroleptics clozapine, olanzapine, loxapine, chlorpromazine, fluphenazine 등이 있다. 첫번째 5-HT_6 receptor ligand는 Roche와 GSK의 compound library에서 high-throughput screening을 통해 1990년대 후반 발견되었으며, 이 후 antagonist tool Ro 04-6790과 Ro 63-0563은 불충분한 BBB통과로 중단되었지만, phenyl-piperazine SB-271046은 처음으로 임상개발 phase I human trial에 들어갔다.

[0009] 동시에 5-HT_6 receptor ligand 합성 선구자 중의 한 사람인 Glennon은 endogenous 5-HT ligand로부터 첫 indole-based 구조를 합성하였고, 계속해서 높은 친화력을 가지면서 선택성과 기능성을 개선하기 위해 다양한 chemical group을 도입한 물질을 만들었다. 그의 연구결과는 EMDT, MS-245 (Glennon, Merck Sharp & Dohme), ALX-1161, ALX-1175 (Allelix/NPS Pharmaceutical) 등과 같은 많은 indole-derived, selective 5-HT_6 receptor binding 구조를 합성하기에 이르렀다.

[0010] 또한 5-HT_6 receptor에 충분히 결합하기 위해 indole-type 구조에서 sulfonamide motif가 중요하다는 사실이 밝혀졌다.

[0011] 처음으로 5-HT-like structure의 SAR에 대한 연구결과가 1993년 발표된 이후, 최근 receptor-based modeling과 ligand-based modeling 등에 의해 5-HT_6 receptor pharmacophore에 대한 많은 이해가 이루어졌다. 연구결과에 의하면, 5-HT_6 receptor pharmacophore는 4개의 주요 key 부분이 요구되며, 이들은 proton donor로써 역할을 하는 positive ionizable atom (PI), hydrogen bond acceptor group (HBA), hydrophobic site (HYD), aromatic ring hydrophobic site (AR)로 이루어진다[Lopez-Rodriguez, M. L.; Benhamu, B.; Fuente, T.; Sanz, A.; Pardo, L.; Campillo, M. A three-dimensional pharmacophore model for 5-hydroxytryptamine6 (5-HT_6) receptor antagonists. *J. Med. Chem* (2005) **48**, 4216-4219].

[0012] PI feature는 biogenic amine GPCRs과 작용하는 대부분의 ligand의 공통된 pharmacophoric element로, 주로 piperazine이나 (dimethylamino)ethyl moiety이다. Protonated piperazine moiety는 transmembrane (TM) 3의 $Asp^{3.32}$와 결합한다.

[0013] AR featurisms 대부분의 경우 4-methoxyphenyl, quinoline, 다양하게 치환된 indole ring에 의해 나타나며, 이 aromatic ring들은 주로 TM 6의 $Phe^{6.52}$, 부분적으로 TM 5의 $Phe^{5.47}$와 상호작용한다.

[0014] 추가적인 hydrogen bond donor/acceptor 기능을 갖는 aromatic ring을 포함하는 화합물의 경우 $Cys^{3.36}$와 hydrogen bond를 형성할 수 있다. HBA feature는 sulfonyl group에 의해 형성되며, sulfonyl group의 oxygen atom은 TM 5에서 $Ser^{5.43}$, TM 6에서 $Asn^{6.55}$과 hydrogen bond interaction을 형성함에 있어서 hydrogen bond acceptor로써 작용한다. 반면, sulfonamide group의 NH는 TM 5의 $Ser^{5.43}$과 추가적인 interaction을 이룬다. 마지막으로 HYD feature는 benzothiene, benzene, naphthalene system에서 보여지며, 이들 moiety는 GPCR의 hydrophobic 잔기 ($Val^{3.33}$과 $Ala^{5.42}$) 및 aromatic 잔기 ($Phe^{5.38}$)와의 사이에서 interaction이 일어난다. AR의 aromatic ring과 HYD feature가 이루는 각이 대략 90° 가 되는 것이 중요하다[Holenz, J. *et al*. Medicinal Chemistry Driven Approaches toward Novel and Selective Serotonin 5-HT_6 Receptor Ligands. *J. Med. Chem* (2005) **48**, 1781-1795].

[0015] 세계의 중추신경계 질환 치료 시장은 최근 급속하게 확대되고 있으며 2007년 세계 제약시장의 6대 치료영역 가운데서 중추신경계 치료제 시장이 전체의 17%를 차지하며 최대 규모로 부상하였다. 특히 최근 우울증 및 정신분열증 환자가 늘어감에 따라 이 분야의 시장은 앞으로도 더욱 확대될 것으로 예상된다. 이런 가운데 5-HT_6 receptor가 중추신경계 관련 질환의 새로운 target으로 관심을 받고 있으며 아직 임상시험을 마친 화합물이 없는 상황이기 때문에 활성이 좋은 5-HT_6 receptor antagonist의 합성이 제품 개발로 이어진다면 고수익을 창출할 수 있으리라 기대된다.

[0016] 이에 5-HT_6 pharmacophore modeling frame을 토대로 더 우수한 약효를 갖는 정신분열증, Alzheimer's disease 및 비만 치료제 개발을 위하여 benzothiazole/ benzoisothiazole 모핵에 sulfonamide 구조로 치환된 유도체를 디자인하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 본 발명의 목적은 5-HT_6 receptor 저해제로 유용한 저분자 화합물질인 신규한 benzothiazole 및 benzisothiazole 유도체를 제공하는데 있다.

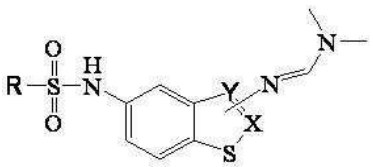
[0018] 또한, 본 발명의 목적은 신규한 benzothiazole 및 benzisothiazole 유도체를 제조하는 방법을 제공하는데 있다.

[0019] 또한, 본 발명의 목적은 신규한 benzothiazole 및 benzisothiazole 유도체를 포함하는 화합물을 통해 5-HT_6 receptor 매개 질환의 완화, 예방 및 치료용 약학 조성물을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

[0020] 본 발명은 하기 <화학식 I> 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0021] <화학식 I>

[0022] 

[0023] 상기 식에서,

[0024] R은 C1-6의 알킬, 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 니트로 및 페닐기로 구성된 그룹에서 선택된 1종 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 나프탈렌기 또는 퀴놀린기이고,

[0025] X 및 Y는 각각 탄소 또는 질소로 서로 다른 원소를 나타내며, i) X가 탄소이고 Y가 질소인 경우 <화학식 I>의 치환기 N,N-디메틸-N'-포름이미다미드는 X에 결합되며, ii) Y가 탄소이고 X가 질소인 경우 <화학식 I>의 치환기 N,N-디메틸-N'-포름이미다미드는 Y에 결합된다.

[0026] 상기 <화학식 I>의 화합물은, R이 페닐기, p-메틸페닐기, p-클로로(chloro)로 페닐기, 1-나프탈렌기, 2-나프탈

렌기인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 것이 바람직하며, R이 p-메틸페닐기 또는 2-나프탈렌기인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 것이 보다 더 바람직하다.

[0027] 본 발명에서, C1-6알킬은 직쇄형, 가지형 또는 고리형일 수 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, 사이클로프로필, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등이 있다.

[0028] 본 발명에서, 페닐기, 나프탈렌기 또는 퀴놀린기에 치환기가 치환될 경우, 치환기는 다양한 위치를 가질 수 있다. 예를 들어, 페닐기에 치환기가 치환될 경우, 파라(para)-, 메타(meta)-, 오르소(ortho)-위치에 치환될 수 있으며, 파라 위치가 바람직하다.

[0029] 상기 <화학식 I> 화합물은 또한,

[0030] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드,

[0031] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-메틸페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0032] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-이소프로필페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0033] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0034] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-클로로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0035] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-니트로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0036] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(2,6-디플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0037] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0038] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0039] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드,

[0040] *N'*-(5-(비페닐-4-일설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)-*N,N*-디메틸포름이미다미드,

[0041] *N,N*-디메틸-N'-(6-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]티아졸-2-일) 포름이미다미드 및

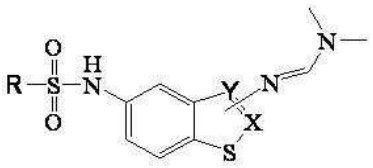
[0042] *N,N*-디메틸-N'-(6-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드 중에서 선택된 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하며,

[0043] *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-메틸페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드 및 *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드 중에서 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 보다 더 바람직하다.

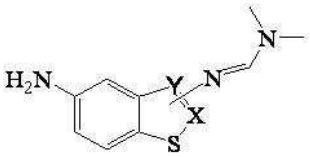
[0044] 본 발명에서 약학적으로 허용되는 염은 통상적으로 약제조업자가 의약품을 제조하는데 사용하는 무기산 및 유기산 염을 의미하며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 말레인산, 벤조산, 글루콘산, 글리콜산, 숙신산, 4-모폴린에탄술폰산, 캠포술폰산, 4-니트로벤젠술폰산, 히드록시-O-술폰산, 4-톨루엔술폰산, 칼룩투론산, 엠보산, 글루탐산, 아스파르트산 등을 사용할 수 있다.

[0045] 또한, 본 발명은 하기 <화학식 II> 및 <화학식 III>을 유기용매 중에 강염기 존재하에서 반응시켜 <화학식 I>화합물을 제조하는 방법을 제공한다(이하, 제조방법 1 이라 한다.).

[0046] <화학식 I>

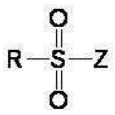
[0047] 

[0048] <화학식 II>



[0049]

[0050] <화학식 III>



[0051]

[0052] 상기 식에서,

[0053] R, Y 및 X는 <화학식 I> 화합물에서 정의한 바와 같고, Z는 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

[0054] 본 발명의 제조방법 1에서, 강한염기는 NaH, $NaOCH_3$, $NaOCH_2CH_3$, $KOCH_3$, $KOCH_2CH_3$, LiOH, NaOH, KOH, RbOH, CsOH, $Ca(OH)_2$, SrOH 및 $Ba(OH)_2$중에서 선택된 것이 바람직하다.

[0055] 본 발명의 제조방법 1에서, 유기용매는 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO) 및 디메틸아세트아미드 중 에서 선택된 1종 이상이 바람직하다.

[0056] 본 발명의 제조방법 1에서, 반응온도는 반응용매에 따라 달라질 수 있으며, 용매가 DMF인 경우 약 60 내지 120 ℃가 바람직하며, 약 100℃가 보다 더 바람직하다.

[0057] 본 발명의 제조방법 1에서, <화학식 II> 화합물과 강한 염기의 몰비는 다양하게 변할 수 있으나, 1: 1.1 내지 3 몰비가 바람직하며, 1: 1.5 내지 2. 3 몰비가 시약의 절약 및 부가 반응 감소를 위해 보다 더 바람직하다.

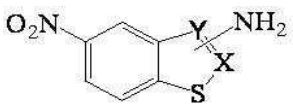
[0058] 본 발명의 제조방법 1에서, <화학식 II> 화합물과 <화학식 III> 화합물의 몰비는 다양하게 변할 수 있으나, 1: 1.1 내지 3 몰비가 바람직하며, 1: 1.5 내지 2. 3 몰비가 시약의 절약 및 부가 반응 감소를 위해 보다 더 바람직하다.

[0059] 본 발명의 제조방법 1에서, <화학식 III> 화합물은 시중에서 판매되거나, 공지된 방법으로 제조된 것일 수 있다.

[0060] 본 발명의 제조방법 1에서, <화학식 II> 화합물은, 본 발명에서 제공하는 <화학식 II> 화합물 제조방법에 의해 제조될 수 있다.

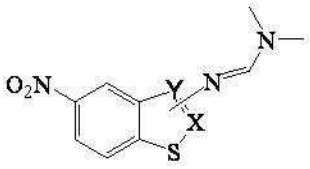
[0061] 따라서, 본 발명은 a) 유기용매 중에 하기 <화학식 IV> 화합물과 디메틸카바밀클로라이드(dimethylcarbamylchloride)를 N-메틸모르포린(N-methylmorpholine)하에서 반응시켜 하기 <화학식 V> 화합물을 제조하는 단계 및 b) a)단계에서 제조한 <화학식 V>화합물을 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응으로 <화학식 II> 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다(이하, 제조방법 2라 한다.).

[0062] <화학식 IV>



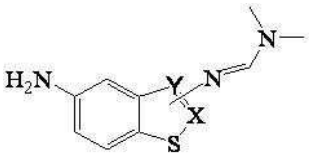
[0063]

[0064] <화학식 V>



[0065]

[0066] <화학식 II>

[0067] 

[0068] 상기 식에서,

[0069] X 및 Y는 <화학식 I> 화합물에서 정의한 바와 같다.

[0070] 본 발명의 제조방법 2에서, 출발물질인 <화학식 IV> 화합물은 시중에서 판매된 것을 사용하거나, 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

[0071] 본 발명의 제조방법 2의 a) 단계에서, 유기용매는 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸설폭사이드(DMSO) 및 디메틸아세트아미드 중에서 선택된 1종 이상이 바람직하다.

[0072] 본 발명의 제조방법 2의 a) 단계에서, 반응온도는 반응용매에 따라 달라질 수 있으며, 용매가 DMF인 경우 약 60 내지 120℃가 바람직하며, 약 100℃가 보다 더 바람직하다.

[0073] 본 발명의 제조방법 2에서, <화학식 IV> 화합물과 디메틸카바밀클로라이드의 몰비는 다양하게 변할 수 있으나, 1: 0.9 내지 1.5 몰비가 바람직하며, 1: 1 몰비가 시약의 절약 및 부가 반응 감소를 위해 보다 더 바람직하다.

[0074] 본 발명의 제조방법 2에서, <화학식 IV> 화합물과 N-메틸모르포린의 몰비는 다양하게 변할 수 있으나, 1: 2 내지 3 몰비가 바람직하며, 1: 2.5 몰비가 시약의 절약 및 부가 반응 감소를 위해 보다 더 바람직하다.

[0075] 본 발명의 제조방법 2의 b) 단계에서, 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응은 유기화학분야의 통상의 기술자에게 알려진 니트로기를 아민기로 환원시키는 반응을 의미한다. 예를 들어, 수소기체 및 팔라듐 촉매하에서 수행되는 반응이 있다. 이때 사용가능한 팔라듐 촉매는 5% Pd-C, 10% Pd-C. 등을 이용할 수 있으며, 사용되는 촉매의 사용 중량은 출발물질의 사용 중량의 약 두 배가 바람직하다.

[0076] 본 발명의 제조방법 2의 b)단계에서, 반응용매는 메탄올, 에탄올 및 아세토니트릴 중에서 선택된 1종 이상이 바람직하다.

[0077] 본 발명의 제조방법 2의 b) 단계에서, 반응온도는 반응시간에 따라 달라질 수 있으나, 실온이 바람직하다.

[0078] 또한, 본 발명은 본 발명의 제조방법 1 및 제조방법 2를 포함하는 <화학식 I> 화합물 제조방법을 제공한다.

[0079] 또한, 본 발명은 본 발명의 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 유효성분으로 포함하는 5-HT_6 수용체 매개 질환 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료용 조성물을 제공한다.

[0080] 본 발명에서, 5-HT_6 수용체 매개 질환은 알츠하이머병(인지기능), 정신분열증, 불안장애 또는 비만을 의미한다.

[0081] 또한, 본 발명은 본 발명의 <화학식 I> 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 5-HT_6 수용체 매개 질환의 예방, 완화 또는 치료를 요하는 인간을 포함하는 포유류에게 투여함으로서 5-HT_6 수용체 매개 질환을 예방, 완화 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0082] 또한, 본 발명은 5-HT_6 수용체 매개 질환의 예방, 완화 또는 치료를 위한 약제학적 제제를 제조를 위한 본 발명의 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0083] 본 발명의 조성물은 <화학식 I> 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 추가하여 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

[0084] 본 발명의 조성물은, 투여를 위해서 상기한 성분 이외에 추가로 약제학적으로 허용 가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 덱스트로즈 용액, 말토 덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 과립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당 분야의 적정한 방법으로 또는 Remington's

Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화 할 수 있다.

[0085] 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용) 할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 본 발명의 화학식 1의 유도체 화합물의 일일 투여량은 약 0.001 내지 1,000mg/kg 이고, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여하는 것이 더욱 바람직하다.

[0086] 본 발명의 조성물은 5-HT_6 수용체 매개 질환의 예방, 완화 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

발명의 효과

[0087] 본 발명의 화합물은 5-HT_6 수용체 억제작용을 가지므로, 5-HT_6에 매개된 질병 또는 증상의 예방, 완화 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0088] 이하 하기 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예 및 실험예는 본 발명을 설명하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예 및 실험예로 한정되는 것은 아니다.

[0089] 또한, 이하에서 언급된 시약 및 용매는 특별한 언급이 없는 한 Aldrich 사, Alfa Aesar 사, Acros 사 또는 Merck사로부터 구입한 것이며, ^{1}H-NMR 데이터는 Unity 400 (Varian 사) 기계로 측정한 값이며, Mass 데이터는 JMS-AX 505wA, JMS-HX/HX 110A와 JMS 700 (JEOL 사) 기계로 측정한 값이다.

[0090] **A. 합성**

[0091] **제조예 1 : *N,N*-디메틸-N'-(5-니트로벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-N'-(5-nitrobenzo[d]isothiazol-3-yl)formimidamide)(1)의 합성**

[0092] DMF(디메틸포름아미드) 10 mL 중에 3-아미노-5-니트로벤조이소티아졸(3-Amino-5-nitrobenzisothiazole) 0.4 g (2.04 mmol, 1 eq)을 용해한 후 *N*-메틸모르포린(*N*-methylmorpholine) 0.56 mL (d= 0.92, 5.10 mmol, 2.5 eq)를 가하여 교반하였다. 여기에 DMF 30 mL 중의 디메틸카르바밀 클로라이드(dimethylcarbamyl chloride) 0.19 mL (d= 1.172, 2.04 mmol, 1 eq)를 가하여 100 ℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 에틸아세테이트(ethyl acetate) 30 mL로 추출하였다. 이를 1N HCl로 한 번, 포화된 중탄산나트륨(sat. $NaHCO_3$)로 씻어주고 마지막으로 sat. NaCl로 씻어주었다. 이를 $MgSO_4$를 사용하여 수분을 제거하고 감압여과, 증발한 후 에틸아세테이트를 용리액으로 컬럼크로마토그래피하여 분리하여 표제의 화합물을 수득하였다.

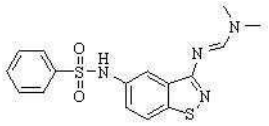
[0093] Red solid (81%), mp 147-148℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 7.734 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.336 (s, 1H), 8.068 (dd, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.514 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.350 (s, 3H), 3.302 (s, 3H).

[0094] **제조예 2 : *N'*-(5-아미노벤조[d]이소티아졸-3-일)-*N,N*-디메틸포름이미다미드(*N'*-(5-aminobenzo[d]isothiazol-3-yl)-*N,N*-dimethylformimidamide (2))의 합성**

[0095] 제조예 1에서 제조한*N,N*-디메틸-N'-(5-니트로벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드 (*N,N*-dimethyl-N'-(5-nitrobenzo[d]isothiazol-3-yl)formimidamide) 0.1 g (0.38 mmol)과 5% Pd-C 약 0.2 g을 메탄올1 10 mL 중에 실온에서 교반하여 용해한 후 H_2 gas 하에서 16시간 동안 교반하여 환원하였다. 이를 셀라이트(celite)를 이용하여 감압여과한 후 증발하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[0096] Brown solid (35%), mp 100-102℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 7.973 (s, 1H), 7.231 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 6.968 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.738 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 4.543 (s, 2H), 3.179 (s, 3H), 3.117 (s, 3H).

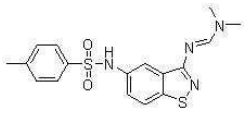
[0097] **실시예 1 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(phenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl)formimidamide (3))의 합성**

[0098] 

[0099] 상기 제조예2에서 제조한 화합물 0.1 g (0.42 mmol, 1 eq)을 DMF 7 mL에 용해한 후 수소화나트륨(sodium hydride) 20 mg (0.84 mmol, 2 eq)을 가하여 100℃에서 가열, 교반하였다. 여기에 DMF 5 mL 중의 벤젠설포닐클로라이드(benzenesulfonyl chloride) (0.84 mmol, 2 eq)를 천천히 적가한 후 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 물층의 pH를 sat. $NaHCO_3$를 이용하여 약염기로 맞춘 후 에틸아세테이트 30 mL로 2회 추출하였다. 이 유기층을 sat. NaCl 30 mL로 씻어준 후 $MgSO_4$를 사용하여 수분을 제거하고 감압여과한 후 증발하였다. 마지막으로 에틸아세테이트를 용리액으로 컬럼크로마토그래피하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[0100] Yellow oil (19%): ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.056 (s, 1H), 7.803 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.611-7.568 (m, 1H), 7.538-7.481 (m, 3H), 7.314 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 7.217 (dd, *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.230 (s, 3H), 3.158 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{16}H_{17}N_4O_2S_2$ (M^++H): 361.0971, Found: 361.0975.

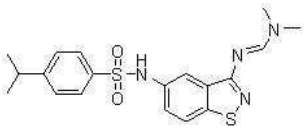
[0101] **실시예 2 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-메틸페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-methylphenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (4))의 합성**

[0102] 

[0103] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 4-메틸페닐설포닐클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0104] Yellow solid (17%), mp 180-182℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.058 (s, 1H), 7.677 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.520-7.482 (m, 2H), 7.310 (dd, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.231 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 3.229 (s, 3H), 3.161 (s, 3H), 2.347 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{17}H_{19}N_4O_2S_2$ (M^++H): 375.0949, Found: 375.0947.

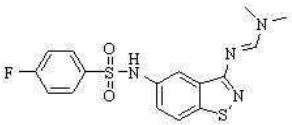
[0105] **실시예 3 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-이소프로필페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-isopropylphenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (5))의 합성**

[0106] 

[0107] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 4-이소프로필페닐설포닐클로라이드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0108] Yellow solid (41%), mp 159-161℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.055 (s, 1H), 7.719 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.490 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.384 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.320 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.235 (dd, *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.225 (s, 3H), 3.155 (s, 3H), 2.983-2.914 (m, 1H), 1.201 (d, *J*= 6.8 Hz, 6H). HR-EI Calcd for $C_{19}H_{23}N_4O_2S_2$ (M^++H): 403.1262, Found: 403.1265.

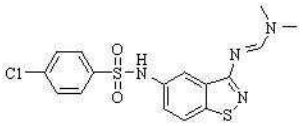
[0109] **실시예 4 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-fluorophenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (6))의 합성**

[0110] 

[0111] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 4-플루오로페닐설포닐클로라이드(4-fluorophenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0112] Brown solid (23%), mp 172-174℃: ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.785 (s, 1H), 7.772-7.737 (m, 2H), 7.415 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 7.088 (tt, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.002 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 6.473 (s, 1H), 3.167 (s, 6H)). HR-EI Calcd for $C_{16}H_{16}FN_4O_2S_2$ (M^++H): 379.0699, Found: 379.0696.

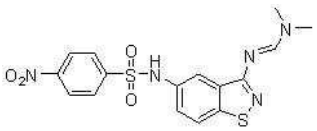
[0113] **실시예 5: *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-클로로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-chlorophenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (7))의 합성**

[0114] 

[0115] 상기 실시예 1-에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 4-클로로페닐설포닐클로라이드(4-chlorophenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0116] Yellow solid (35%), mp 200-201℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.071 (s, 1H), 7.781 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.565 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H), 7.474 (d, *J*= 1.6 Hz, 1H), 7.330 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 7.203 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 3.237 (s, 3H), 3.163 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{16}H_{16}ClN_4O_2S_2$ (M^++H): 395.0403, Found: 395.0400.

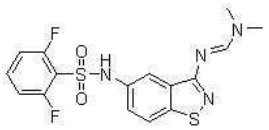
[0117] **실시예 6 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(4-니트로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(4-nitrophenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (8))의 합성**

[0118] 

[0119] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 4-니트로페닐설포닐클로라이드(4-nitrophenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0120] Brown solid (11%), mp 213-215℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.377 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 8.081 (s, 1H), 8.045 (d, *J*= 6.8 Hz, 2H), 7.499 (s, 1H), 7.334 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 7.199 (dd, *J*= 9.6 Hz, 1H), 3.234 (s, 3H), 3.153 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{16}H_{16}N_5O_4S_2$ (M^++H): 406.0644, Found: 406.0647.

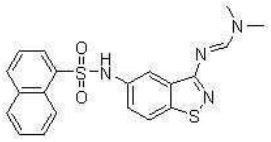
[0121] **실시예 7 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(2,6-디플루오로페닐설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(2,6-difluorophenylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (9))의 합성**

[0122] 

[0123] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 2,6-디플루오로페닐설포닐클로라이드(2,6-difluoro phenylsulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0124] Yellow solid (12%), mp 217-218℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.069 (s, 1H), 7.708-7.635 (m, 1H), 7.610 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.357 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.302 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.163 (t, *J*= 10.0 Hz, 2H), 3.236 (s, 3H), 3.174 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{16}H_{15}F_2N_4O_2S_2$ (M^++H): 397.0605, Found: 397.0602.

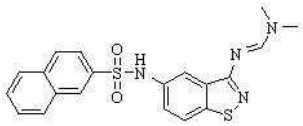
[0125] **실시예 8 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(naphthalene-1-sulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (10))의 합성**

[0126] 

[0127] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 1-나프탈렌설포닐클로라이드(1-naphthalenesulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0128] Brown solid (11%), mp 165-167℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.866 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 8.228 (dd, *J*= 7.2 Hz, 1H), 8.157 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.047 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.993 (s, 1H), 7.706 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.649 (t, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.552 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.359 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.202 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 7.080 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 3.207 (s, 3H), 3.125 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{20}H_{19}N_4O_2S_2$ (M^++H): 411.0949, Found: 411.0951.

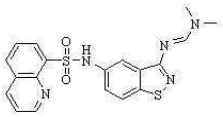
[0129] **실시예 9 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(naphthalene-2-sulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (11))의 합성**

[0130] 

[0131] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 2-나프탈렌설포닐클로라이드(2-naphthalenesulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0132] Yellow oil (25%): ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.405 (s, 1H), 8.042 (d, *J*= 8.0 Hz, 2H), 8.001 (s, 1H), 7.980 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.826 (dd, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.687-7.601 (m, 2H), 7.474 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 7.288 (d, *J*= 9.2 Hz, 1H), 7.241 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 3.199 (s, 3H), 3.108 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{20}H_{19}N_4O_2S_2$ (M^++H): 411.1127, Found: 411.1130.

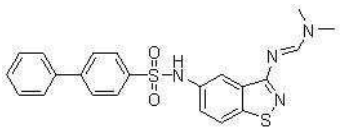
[0133] **실시예 10 : *N,N*-디메틸-*N'*-(5-(퀴놀린-8-설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-*N'*-(5-(quinoline-8-sulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl) formimidamide (12))의 합성**

[0134] 

[0135] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 8-퀴놀린설포닐클로라이드(8-quinolinesulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0136] Yellow solid (68%), mp 270-272℃: ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9.172 (d, *J*= 4.4 Hz, 1H), 8.532 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.306 (d, *J*= 7.2 Hz, 1H), 8.257 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.742 (q, *J*= 4.0 Hz, 1H), 7.679 (t, *J*= 7.8 Hz, 2H), 3.118 (s, 3H), 3.041 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{19}H_{18}N_5O_2S_2$ (M^++H): 412.1080, Found: 411.1006.

[0137] **실시예 11 : *N'*-(5-(비페닐-4-일설폰아미도)벤조[d]이소티아졸-3-일)-*N,N*-디메틸포름이미다미드(*N'*-(5-(biphenyl-4-ylsulfonamido)benzo[d]isothiazol-3-yl)-*N,N*-dimethyl formimidamide (13))의 합성**

[0138] 

[0139] 상기 실시예 1에서 벤젠설포닐클로라이드 대신에 상기 1-비페닐설포닐클로라이드(1-biphenylsulfonyl chlorid

e)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0140] Brown solid (15%), mp 104-106℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.045 (s, 1H), 7872 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.801 (d, *J*= 10.4 7.716-7.661 (m, 2H), 7.514-7.451 (m, 3H), 7.409 (tt, *J*= 7.6 Hz, 1H), 7.338 (d, *J*= 9.6 Hz, 1H), 7.268 (dd, *J*= 9.2 Hz, 1H), 3.205 (s, 3H), 3.125 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{22}H_{21}N_4O_2S_2$ (M^++H): 437.1106, Found: 437.1102.

[0141] **제조예 3 : *N,N*-디메틸-N'-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-N'-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)formimidamide (14)의 합성**

[0142] DMF 10 mL 중에 2-아미노-5-니트로벤조티아졸(2-amino-5-nitrobenzothiazole) 0.4 g (2.04 mmol, 1 eq)을 용해한 후 *N*-메틸모르포린(*N*-methylmorpholine) 0.56 mL (d= 0.92, 5.10 mmol, 2.5 eq)를 가하여 교반하였다.

[0143] 여기에 DMF 30 mL 중의 디메틸카르바밀클로라이드(dimethylcarbamyl chloride) 0.19 mL (d= 1.172, 2.04 mmol, 1 eq)를 가하여 100 ℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 에틸아세테이트30 mL로 추출하였다. 이를 1N HCl로 한 번, sat. $NaHCO_3$로 씻어주고 마지막으로 sat. NaCl로 씻어주었다.

[0144] 이를 $MgSO_4$를 사용하여 수분을 제거하고 감압여과시킨 후 용매를 증발시키고 에틸아세테이트를 용리액으로 컬럼크로마토그래피하여 표제의 화합물을 수득하였다.

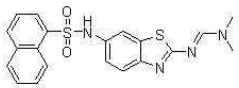
[0145] Yellow solid (63%), mp 176-178℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 7.728 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 8.648 (s, 1H), 8.208 (dd, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.680 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 3.334 (s, 3H), 3.173 (s, 1H).

[0146] **제조예 4 : *N'*-(6-아미노벤조[d]티아졸-2-일)-N,N-디메틸포름이미다미드(*N'*-(6-aminobenzo[d]thiazol-2-yl)-N,N-dimethylformimidamide (15))의 합성**

[0147] 제조예 3에서 제조한 *N,N*-디메틸-N'-(6-니트로벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-N'-(6-nitrobenzo[d]thiazol-2-yl)formimidamide) 0.1 g (0.38 mmol)과 5% Pd-C 약 0.2 g을 메탄올methanol 10 mL 중에 실온에서 교반하여 용해한 후 H_2 gas 하에서 16시간 동안 교반하여 환원하였다. 이를 셀라이트celite를 이용하여 감압여과한후 용매를 증발시켜 표제의 화합물을 수득하였다.

[0148] Brown solid (31%), mp 103-104℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.362 (s, 1H), 7.309 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.990 (d, J= 2.4 Hz, 1H), 6.702 (dd, J= 8.4 Hz, 1H), 3.195 (s, 3H), 3.045 (s, 3H).

[0149] **실시예 12 : *N,N*-디메틸-N'-(6-(나프탈렌-1-설폰아미도)벤조[d]티아졸-2-일) 포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-N'-(6-(naphthalene-1-sulfonamido)benzo[d]thiazol-2-yl) formimidamide (16))의 합성**

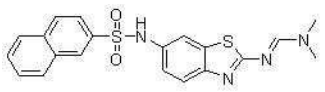
[0150] 

[0151] 상기 제조예4에서 제조한 화합물 0.1 g (0.42 mmol, 1 eq)을 DMF 7 mL에 용해한 후 수소화나트륨(sodium hydride) 20 mg (0.84 mmol, 2 eq)을 가하여 100℃에서 가열, 교반하였다. 여기에 DMF 5 mL 중의 1-나프탈렌설포닐클로라이드(1-naphthalenesulfonyl chloride) (0.84 mmol, 2 eq)를 천천히 적가한 후 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 종료 후 상온으로 식히고 물층의 pH를 sat. $NaHCO_3$로 약염기로 맞춘 후 에틸아세테이트30 mL로 2회 추출하였다. 이 유기층을 sat. NaCl 30 mL로 씻어준 후 $MgSO_4$를 사용하여 수분을 제거하고 감압여과한 후, 용매를 증발시켰다. 마지막으로 에틸아세테이트를 용리액으로 컬럼크로마토그래피하여 표제의 화합물을 수득하였다.

[0152] Pale brown solid (14%), mp 225-227℃: ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.827 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.405 (s, 1H), 8.197 (dd, *J*= 7.2 Hz, 1H), 8.149 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 8.041 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.713-7.625 (m, 2H), 7.540 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.476 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H), 7.309 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.989 (dd, *J*= 8.4 Hz, 1H), 3.211 (s, 3H), 3.054 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{20}H_{19}N_4O_2S_2$ (M^++H): 410.0871, Found:

410.0869.

[0153] **실시예 13 : *N,N*-디메틸-N'-(6-(나프탈렌-2-설폰아미도)벤조[d]티아졸-2-일)포름이미다미드(*N,N*-dimethyl-N'-(6-(naphthalene-2-sulfonamido)benzo[d]thiazol-2-yl) formimidamide (17))의 합성**



[0154]

[0155] 상기 실시예 12에서 1-나프탈렌설포닐클로라이드(1-naphthalenesulfonyl chloride) 대신에 상기 2-나프탈렌설포닐클로라이드(2-naphthalenesulfonyl chloride)를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

[0156] Pale brown solid (16%), mp 205-207℃; ^{1}H NMR (Acetone-d_6, 400 MHz) δ 8.420 (s, 1H), 8.364 (d, *J*= 2.0 Hz, 1H), 8.032 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.978 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 7.767 (dd, *J*= 8.8 Hz, 1H), 7.687-7.600 (m, 3H), 7.387 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.133 (dd, *J*= 8.8 Hz, 1H), 3.218 (s, 3H), 3.061 (s, 3H). HR-EI Calcd for $C_{20}H_{19}N_4O_2S_2$ (M^++H): 411.0949, Found: 411.0948.

[0157] **A. 약효평가**

[0158] **<실험예 1> FDSS6000 를 사용한 Ga_S-과(family) 세로토닌 수용체 에세이(assay)**

[0159] FDSS6000 high-throughput screening (HTS) 기기를 이용한 형광 이미징법으로 5-HT_6에 의해 유도되는 세포내 칼슘 ($[Ca^{2+}]_i$) 변화로 세로토틴 수용체(serotonin receptor) 활성을 측정하였다. 구체적으로 FDSS6000은 다양한 종류의 GPCR에 결합할 수 있는 promiscuous Ga15 단백질을 발현시켜 모든 GPCR들이 GPCR/Gaq/PLC/Ca^{2+} 신호기전으로 작동하게 하여 가장 빠르게 리간드를 검색 할 수 있는 Ca^{2+}-센싱 HTS법이다[(1. Yun HM, Kim S, Kim HJ, Kostenis E, Kim JI, Seong JY, Baik JH, Rhim H. J Biol Chem. 2007. 282(8):5496-505, 2. Kim HJ, Yun HM, Kim T, Nam G, Roh EJ, Kostenis E, Choo HY, Pae AN, Rhim H. Comb Chem High Throughput Screen. 2008. 11(4):316-24.]

[0160] **1) 본 발명의 화합물의 HeLa 세포에서의 세로토닌 5-HT_6 수용체 억제효과 확인**

[0161] 5-HT_6 receptor assay를 위해 human recombinant 5-HT_6 serotonin receptor가 영구 발현된 HeLa cell를 사용하였다. 칼슘측정을 위해 Ga15 단백질을 HeLa 세포에 발현시켰다. 활성측정 당일 플루오-4/AM 칼슘형광 표지염료를 1 시간 loading 후 사용하였다. FDSS6000 기기 외부에서 15 분간 본 발명에 사용된 화합물들을 전처리 후 FDSS6000 기기안으로 이동하여 base line 측정 후 100 nM 5-HT를 처리 하였다.

[0162] 시험물질 대신 buffer만을 처리한 샘플의 480 nm에서 측정한 5-HT에 의한 칼슘증가의 반응비율 (R_1/R_0)을 100%로 잡고 시험물질(본 발명의 화합물)의 억제 효과를 구한 후 HeLa 세포에 대한 농도-의존성 그래프와 이로부터 IC_{50} 값을 구하였으며, 그 결과는 [표 1] 및 [표 2]와 같다.

[0163] **[표 1] 본 발명의 <화학식 I> 화합물 5-HT_6 Inhibition (%)**

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

[0164]

[0165] **[표 2] 본 발명의 <화학식 I> 화합물의 5-HT_6 Inhibition (IC_{50})**

Compound	IC_{50} (μM)	Compound	IC_{50} (μM)
4	0.36	**11**	0.44
7	3.6	**17**	2.3

[0166]

[0167] 위 [표 1] 및 [표 2]와 같이, 본 발명의 <화학식 1> 화합물은 우수한 5-HT_6 저해효과를 나타낸다.

[0168] **2) 본 발명의 <화학식 1> 화합물의 HEK293 세포에서의 세로토닌 5-HT_4, 5-HT_6, 5-HT_7 수용체 간의 선택성 비교**

[0169] 본 발명의 화합물들의 5-HT receptor에 대한 선택성 실험을 위해 HEK293세포에서 **5-HT_4, 5-HT_6, 및 5-HT_7** 수용체를 일시적으로 발현시킨 후, 본 발명의 화합물들의 5-HT_4, 5-HT_6, 5-HT_7 수용체 활성을 측정한 후 비교 분석하였다.

[0170] HEK293 세포에서 serotonin receptor인 **5-HT_4, 5-HT_6, 5-HT_7** 각각과 Ga15 유전자를 1:1 비율로 Lipofectamine을 사용하여 트랜스펙션 한 후 칼슘측정을 위해 Ga15 단백질을 HEK293세포에 발현시켰다. 활성측정 당일 플루오-4/AM 칼슘형광 표지염료를 1 시간 loading 후 사용하였다. FDSS6000 기기 외부에서 15 분간 본 발명에 사용된 화합물들을 전처리 후 FDSS6000 기기안으로 이동하여 base line 측정 후 100 nM 5-HT를 처리 하였다. 시험물질 대신 buffer만을 처리한 샘플의 480 nm에서 측정한 **5-HT_4, 5-HT_5, 5-HT_7** 각각에 의한 칼슘증가의 반응비율(R_1/R_0)을 100%로 잡고 시험물질(본 발명의 화합물)의 억제 효과를 구한 후 HEK293 세포에 대한 억제도(% inhibition)을 구하였으며, 그 결과는 하기 [표 3]과 같다.

[0171] [표 3] 세로토닌 수용체 선택성

Compound	Selectivity (10 μM) (n=3) tested in HEK 293 cells		
	5-HT_4 receptor	5-HT_6 receptor	5-HT_7 receptor
4	21.9±1.8	86.5±4.5	68.8±4.8
7	11.6±1.2	53.9±6.0	40.2±0.1
11	17.4±1.4	98.8±0.1	28.9±7.8
17	11.0±1.7	61.1±5.3	18.1±0.2

[0172]

[0173] 위 [표 3]과 같이 본 발명의 <화학식 1>화합물은 5-HT_6 수용체에 대하여 우수한 선택성을 나타낸다.