



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2009-0112627  
 (43) 공개일자 2009년10월28일

(51) Int. Cl.  
*C07D 405/02* (2006.01) *C07D 333/36* (2006.01)  
*A61K 31/38* (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2009-7009765  
 (22) 출원일자 2007년11월13일  
 심사청구일자 없음  
 (85) 번역문제출일자 2009년05월13일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/084490  
 (87) 국제공개번호 WO 2008/063984  
 국제공개일자 2008년05월29일  
 (30) 우선권주장  
 11/938,465 2007년11월12일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인  
 킹 파머슈티칼스 리서치 앤드 디벨로프먼트 아이  
 엔씨  
 미합중국 노스캐롤라이나 27513 케리 센터그린웨  
 이 4000 슈트 300 센터그린 투  
 (72) 발명자  
 바랄디 피에르 지오바니  
 이탈리아 페라라 I-44200 비아 투리파니 73  
 알란 알. 무어만  
 미국 노스캐롤라이나 27707 두르햄 스킵위드코트  
 3  
 로메오 로마놀리  
 이탈리아 페라라 I-44100 12 비아 델 투르코 14  
 비아 카솔리 노 55 인트  
 (74) 대리인  
 흥병의

전체 청구항 수 : 총 51 항

**(54) 에이1 아데노신 수용체의 알로스테릭 조절제**

**(57) 요약**

본 발명은 여기 명세서에서 명확한 상태로써 의미를 가지는 R1,R2,R3,R4 그리고 Q에서의 화학식 I 화합물을 제 공하고 있다. 화학식 I의 화합물은 A1 아데노신 수용체의 알로스테릭 조절자이고, 따라서, A1 아데노신 수용체 에 의해 중재된 병의 치료를 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 I 화합물은 특히나 신경병증 통증과 같은 그러한 만성적 통증; 심부정맥과 같은 그러한 심장 질환 또는 심장 장애 예로서, 발작성 상실성 빈맥, 협심증, 심근경색 그리고 뇌졸중; 신경학 질환 또는 부상; 수면 장애; 간질; 그리고 우울증과 같은 통증의 치료를 위해 사용될 수 있다.

(30) 우선권주장

11/938,514 2007년11월12일 미국(US)

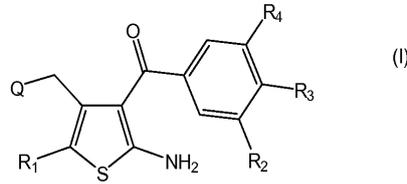
60/858,505 2006년11월13일 미국(US)

---

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

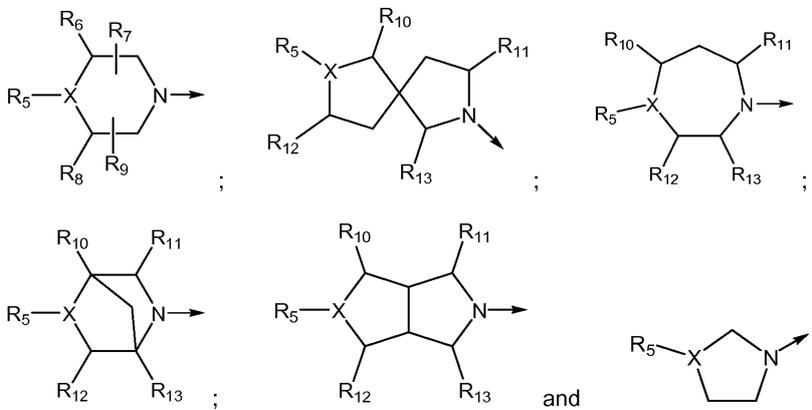
화학식(I)의 화합물은



R1이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 또는 치환된 시클로알킬이고;

R2, R3 및 R4가 각각 서로 독립적으로, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, 알콕시, 또는 치환된 알콕시이며;

Q는



을 구성하고 있는 단으로부터 선택된 것이고

여기에서 R5가 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아탈킬, 치환된 헤테로아탈킬, 아실, 또는 치환된 아실이고;

R6 및 R7이 각각 서로 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬이며; 또한

R6 및 R7이 동일한 탄소 원자에 부착된다면 그 결합은 3-에서 7-개 스피로사이클릭 환을 형성하고 있는 R6과 R7이 부착된 탄소 원자와 함께인 알킬렌이고;

R8, R9, R10, R11, R12 및 R13이 각각 서로 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬이며;

X가 N 또는 C-H이고; 또한

X는 R14 및 R15가 서로 각각 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이라는 점에서 C-NR14R15이며; 또한

X는 결합된 R16 및 R5가 카보닐 산소라는 점에서 C-R16이고; 또한

X는 결합된 R16 및 R5가 R16과 R5에 부착된 탄소 원자와 함께인 2가 기 화학식

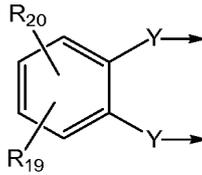
$\leftarrow Y-CHR17-(CH2)n-CHR18-Y \rightarrow$  5-에서 7-개의 스피로사이클릭 환을 형성하고 있는 점에서 C-R16이고,

Y가 산소 또는 황이라는 점이며;

R17 및 R18이 서로 각각 독립적으로, 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이고;

n이 제로, 또는 1 또는 2의 정수이며; 또한

X는 결합된 R16 및 R5가 R16과 R5에 부착된 탄소 원자와 함께인 2가 기 화학식이



5-개 스피로사이클릭 환을 형성하고 있는 점에서 C-R16이고;

Y가 산소 또는 황이라는 점이며;

R19 및 R20가 각각 서로 독립적으로, 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오르메틸, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 또는 C1-C6 알콕시이라는 점이고;

또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화학식(I) 화합물.

### 청구항 2

청구항 1에 따른 화합물은,

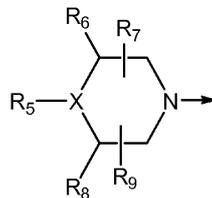
R1이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이고;

또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

### 청구항 3

청구항 2에 따른 화합물은

Q가



이라는 점에서

R5가 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 치환된 헤테로아랄킬, 아실, 또는 치환된 아실이고;

R6 및 R7이 서로 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬이며; 또한

R6 및 R7이 동일한 탄소 원자에 R6과 R7이 부착된다면, 그 결합은 R6과 R7이 부착된 탄소 원자와 함께인 알킬렌 이고 3-에서 7-개 스피로사이클릭 환을 형성하고 있고;

X가 N 또는 C-H이며; 또한

X는 R14 및 R15가 각각 서로 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이라는 점에서 C-NR14R15이고; 또한

X는 결합된 R16 및 R5가 카보닐 산소라는 점에서 C-R16이며; 또한

X는 R16 및 R5가 부착된 탄소 원자와 함께인 결합된 R16 및 R5가 2가 기 화학식



이고, 이것은 5-에서 7-개 스피로사이클릭 환을 형성하고 있으며,

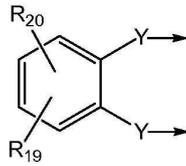
여기에서 Y가 산소 또는 황이고;

R17 및 R18이 각각 서로 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아

릴, 또는 치환된 아릴이며;

n이 제로, 또는 1 또는 2의 정수이고; 또한

X는 결합된 R16 및 R5가 2가 기 화학식



이라는 점에서 C-R16이고,

이것은 R16 및 R5가 부착된 탄소 원자와 함께 5-개 스피로사이클릭 환을 형성하고 있으며,

여기에서 Y가 산소 또는 황이고;

R19 및 R20이 각각 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오르메틸, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 또는 C1-C6 알콕시이며;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 4

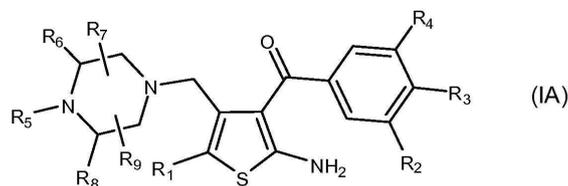
청구항 3에 따른 화합물은,

X가 N이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 5

청구항 4에 따른 화학식(IA)의 화합물



은

R1이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이고;

R2, R3 및 R4가 각각 서로 독립적으로, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, 알콕시, 또는 치환된 알콕시이며;

R5가 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 치환된 헤테로아랄킬, 아실, 또는 치환된 아실이고;

R6 및 R7이 각각 서로 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬이며; 또한

R6 및 R7이 동일한 탄소 원자에 부착된다면 그 결합은 3-에서 7-개 스피로사이클릭 환을 형성하고 있는 R6와 R7이 부착된 탄소 원자와 함께인 알킬렌이고;

R8 및 R9가 각각 서로 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬이며;

또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 6

청구항 5에 따른 화합물은

R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 7

청구항 5에 따른 화합물은

R5가 할로겐, 시아노 또는 트리플루오르메틸을 구성하고 있는 단으로부터 선택된 1 내지 3 치환기에 의해서 임의적으로 치환된 모노사이클릭 아틸이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 8

청구항 5에 따른 화합물은

R2 및 R4가 수소이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 9

청구항 8에 따른 화합물은

R3이 수소, 시아노 또는 트리플루오르메틸이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 10

청구항 5에 따른 화합물은

R2 및 R3이 수소이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 11

청구항 10에 따른 화합물은

R4가 할로겐, 시아노 또는 트리플루오르메틸이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 12

청구항 5에 따른 화합물은

R6, R7, R8, 및 R9가 각각 서로 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 13

청구항 12에 따른 화합물은

R5가 할로겐, 시아노 또는 트리플루오르메틸을 구성하고 있는 단으로부터 선택된 1 내지 3 치환기에 의해서 임의적으로 치환된 모노사이클릭 아틸이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

#### 청구항 14

청구항 13에 따른 화합물은

R2 및 R4가 수소이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 15**

청구항 14에 따른 화합물은

R3이 수소, 시아노 또는 트리플루오르메틸이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 16**

청구항 15에 따른 화합물은

R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 17**

청구항 13에 따른 화합물은

R2 및 R3이 수소이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 18**

청구항 17에 따른 화합물은

R4가 할로젠, 시아노 또는 트리플루오르메틸이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 19**

청구항 18에 따른 화합물은

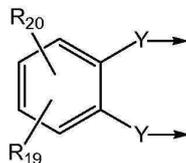
R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 20**

청구항 3에 따른 화합물은

X는 결합된 R16 및 R5가 2가 기 화학식



이라는 점에서 C-R16이고,

이것은 R16 및 R5가 부착된 탄소 원자와 함께 5-개 스피로사이클릭 환을 형성하고 있으며,

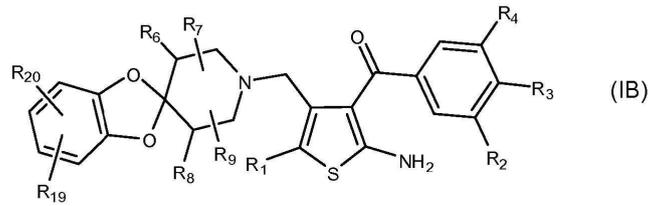
여기에서 Y가 산소 또는 황이고;

R19 및 R20이 각각 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오르메틸, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 또는 C1-C6 알콕시이며;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 21**

청구항 20에 따른 화학식(1B)의 화합물은



R1이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이고;

R2, R3 및 R4가 각각 서로 독립적으로, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, 알콕시, 또는 치환된 알콕시이며;

R6, R7, R8 및 R9가 각각 서로 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬이고;

R19 및 R20이 각각 서로 독립적으로, 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오르메틸, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 또는 C1-C6 알콕시이며;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 22**

청구항 21에 따른 화합물은

R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 23**

청구항 21에 따른 화합물은

R19 및 R20이 각각 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오르메틸, 또는 C1-C4 알킬이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 24**

청구항 21에 따른 화합물은

R2 및 R4각 수소이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 25**

청구항 24에 따른 화합물은

R3이 할로젠, 시아노 또는 트리플루오르메틸이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 26**

청구항 21에 따른 화합물은

R2 및 R3이 수소이고;

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 27**

청구항 26에 따른 화합물은

R4가 할로겐, 시아노 또는 트리플루오르메틸이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 28**

청구항 21에 따른 화합물은  
R6, R7, R8 및 R9가 수소이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 29**

청구항 28에 따른 화합물은  
R19 및 R20이 각각 서로 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 트리플루오르메틸, 또는 C1-C4 알킬이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 30**

청구항 29에 따른 화합물은  
R2 및 R4가 수소이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 31**

청구항 30에 따른 화합물은  
R3이 할로겐, 시아노 또는 트리플루오르메틸이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 32**

청구항 31에 따른 화합물은  
R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 33**

청구항 29에 따른 화합물은  
R2 및 R3이 수소이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 34**

청구항 33에 따른 화합물은  
R4가 할로겐, 시아노 또는 트리플루오르메틸이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 35**

청구항 34에 따른 화합물은  
R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;  
또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

청구항 36

청구항 1에 따른 화합물은:

- {2-아미노-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-p-톨릴피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(3,4-디클로로페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- 4-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}벤조니트릴;
- {2-아미노-4-[(4-(3-클로로페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2-클로로페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2-플루오르페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(3-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- 1-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}-2-(4-클로로페닐)에탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-클로로벤조일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(3-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(3,5-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- 2-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}-1-(4-클로로페닐)에탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,4-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,6-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(3-클로로-4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-이소프로필)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-나프탈렌-1-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(3,4-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-시클로펜틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;

- {2-아미노-4-[(4-시클로헥틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-클로로벤질)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-벤질피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- (2-아미노-4-{[4-(2-(4-클로로페닐)에틸)피페라진-1-일]메틸}티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-플루오르벤질)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-시클로옥틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- (2-아미노-4-{[4-[3-(4-클로로페닐)프로필]피페라진-1-일]메틸}티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,5-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-클로로-3-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,4,6-트리플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2-클로로-4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2-플루오르-4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(3,5-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,6-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-(트리플루오르메톡시)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(피리딘-3-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,5-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,3-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오르메틸)페닐]메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(3-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오르메틸)페닐]메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(2,6-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오르메틸)페닐]메탄온;
- {2-아미노-4-(스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-(5-터트-부틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-(4-플루오르스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-(4-메틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-(5-메틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[4-((4-클로로페닐아미도)피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)메틸아미도)피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)-[1,4]디아제판-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- {2-아미노-4-[(7-(4-클로로페닐)-2,7-디아자-스피로[4.4]논-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;

{2-아미노-4-[(5-(4-클로로페닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(5-(4-클로로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-5-메틸-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(4-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(4-브로모페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(4-요오도페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 4-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)-2-메틸티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}벤조니트릴;  
 {2-아미노-4-[(4-벤질피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-5-메틸-4-[(4-p-톨릴피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(3,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(3-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(4-클로로-3-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-5-페닐-4-[(피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-에틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-5-에틸-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-에틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온; 그리고  
 {2-아미노-4-[(4-(3-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 을 구성한 단으로부터 선택된 것이고  
 또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 37**

청구항 1에 따른 화합물은:

{2-아미노-4-((4-페닐피페라진-1-일)메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 {2-아미노-4-[4-((4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온; 그리고  
 {2-아미노-4-[4-((4-트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;  
 을 구성하고 있는 단으로부터 선택된 것이고

또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서의 화합물.

**청구항 38**

청구항 1에서 37항의 아무 한 항 화합물의 치료학적으로 효과적인 량에 대한 필요로 포유류에 투여하는 것을 포함한 방법인 포유류의 A1 아데노신 수용체 조절을 위한 방법.

**청구항 39**

청구항 1에서 37항의 아무 한 항 화합물의 치료학적으로 효과적인 양에 대한 필요로 포유류에 투여하는 것을 포함한 방법인 포유류의 A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위한 방법.

**청구항 40**

청구항 39에 따른 방법은

통증, 심장질환 또는 장애, 신경학적 질환 또는 손상, 수면 장애, 간질 및 우울증상을 구성하고 있는 단으로부터 선택된 A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병이라는 점에서의 방법.

**청구항 41**

청구항 40에 따른 방법은

통증이 신경병증 통증이라는 점에서의 방법.

**청구항 42**

청구항 40항에 따른 방법은

심부정맥, 협심증, 심근경색 및 뇌졸중을 구성하고 있는 단으로부터 선택된 심장질환 또는 장애라는 점에서의 방법.

**청구항 43**

하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용할만한 담체(carrier)와 결합하여 청구항 1에서 37 아무 한 항의 치료학적으로 효과적인 화합물 양을 포함하고 있는 약제학적 조성물.

**청구항 44**

청구항 43에 따른 약제학적 조성물은

심장질환 또는 장애, 신경병증 질환 또는 손상, 수면 장애, 간질 및 우울증상의 통증 치료를 위한 약제학적 조성물.

**청구항 45**

청구항 44에 따른 약제학적 조성물은

통증이 신경병증 통증이라는 점에서의 약제학적 조성물.

**청구항 46**

청구항 43에 따른 약제학적 조성물은

약제로 사용하기 위한 약제학적 조성물.

**청구항 47**

청구항 43에 따른 약제학적 조성물의 이용은

A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위하여 약제의 조제를 위한 약제학적 조성물의 이용.

**청구항 48**

청구항 1에서 37의 아무 한 항에 따른 화합물 이용은

A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위하여 약제학적 조성물의 조제를 위한 화합물 이용.

**청구항 49**

청구항 47 또는 48에 따른 이용은

심장질환 또는 장애, 신경병증 질환 또는 손상, 수면장애, 간질 및 우울증상의 통증으로부터 선택된 A1 아데노신 수용체에 의해서 조절되는 병이라는 점에서의 이용,

**청구항 50**

청구항 49에 따른 이용은

통증이 신경병증 통증이라는 점에서의 이용.

**청구항 51**

청구항 1에서 37의 아무 한 항에 따른 화합물은

약제로 사용하기 위한 화합물.

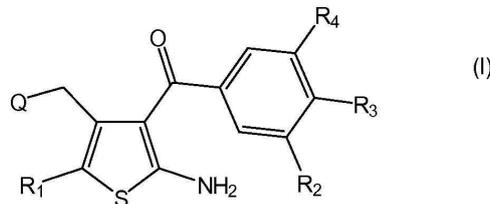
**명세서**

**발명의 상세한 설명**

**<1> A1 아데노신 수용체의 알로스테릭 조절제**

<2> [001] 본 발명은 2-아미노티오펜 유도체들을 함유하고 있는 약제학적 조성물, 2-아미노티오펜 유도체를 의미하고, 그러한 화합물을 사용함으로써, 특히나 신경병증 통증과 같은 그러한 만성적 통증, 심부정맥과 같은 그러한 심장 질환 또는 장애, 예로서, 발작성 심실성 빈맥, 협심증, 심근 경색과 뇌졸중, 신경학 질환 또는 부상, 수면 장애, 간질 그리고 우울증과 같은 그러한 통증을 포함하고 있는 A1 아데노신 수용체에 의해 조절된 병 치료의 방법을 의미한다.

<3> [002] 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물들을 제공하고 있다.

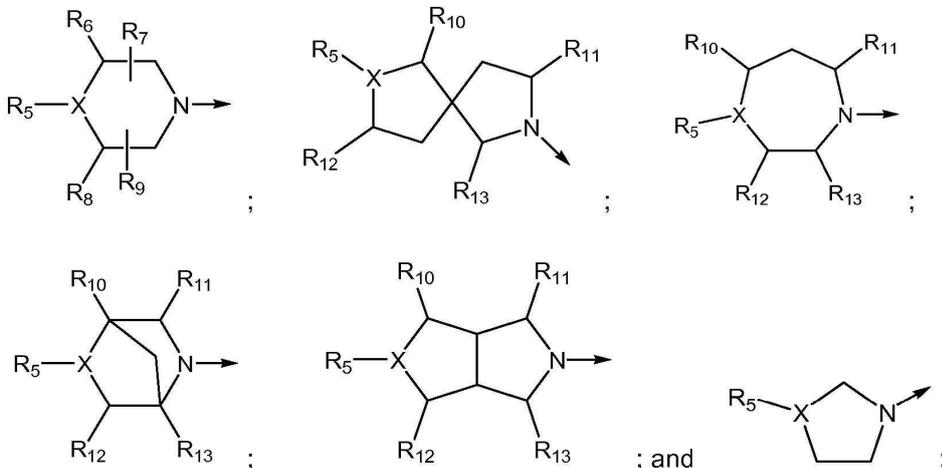


<4>

<5> R1은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬 또는 치환된 시클로알킬이고;

<6> R2, R3, 그리고 R4는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로젠, 히드록시, 니트로, 시아노, 알콕시 또는 치환된 알콕시이다;

<7> Q는 다음 아래로 구성한 단(團)으로부터 선택된 것이다.

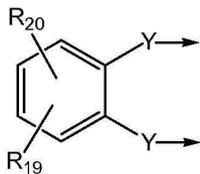


<8>

<9> R5는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테

로아릴, 헤테로아랄킬, 치환된 헤테로아랄킬, 아실 또는 치환된 아실이고;

- <10> R6와 R7은 각각이 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬 또는 C1-C3 치환된 알킬이며; 또한
- <11> R6와 R7은 그것들이 탄소 원자에 붙어 있다면 그 결합은 R6와 R7이 붙어 있는 탄소 원자와 함께인 알킬렌이고 3-에서 7-개의 스피로사이클릭 환을 형성하고 있고;
- <12> R8,R9,R10,R11,R12 그리고 R13은 각각이 독립적으로 수소, C1-C3 알킬 또는 C1-C3 치환된 알킬이며;
- <13> X는 N 또는 C-H이고; 또한
- <14> X는 각각이 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴인 R14와 R15에서의 C-NR14R15이며; 또한
- <15> X는 카르보닐기 산소인 화합된 R16와 R5에서의 C-R16이고; 또한
- <16> X는 R16과 R5가 붙어있게 되는 탄소 원자와 함께 화학식  $\leftarrow Y-CHR17-(CH2)_n-CHR18-Y \rightarrow$ 의 2가 기(基)인 화합된 R16과 R5에서의 C-R16인 것으로서 5에서 7 개의 스피로사이클릭 환을 형성하고 있고, Y는 산소 또는 황이며;
- <17> R17과 R18은 각각이 독립적으로 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이고;
- <18> n은 0, 또는 1 또는 2의 정수이며; 또한
- <19> X는 화학식



- <20>
- <21> 의 2가 기(基)인 화합된 R16과 R5에서의 C-R16인 것으로서 R16과 R5가 붙어있게 되는 탄소 원자와 함께 5개의 스피로사이클릭 환을 형성하고 있고, Y는 산소 또는 황이며;
- <22> R19와 R20은 각각이 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸(trifluoromethyl), C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬 또는 C1-C6 알콕시이고;
- <23> 또는 그것으로부터의 약제학적으로 수용할만한 염이다.
- <24> [003] 본 발명의 화합물은 A1 아데노신 수용체의 알로스테릭 조절제인 약제학적 약품을 제공하게 되고, 따라서 A1 아데노신 수용체에 의해 조절된 병 치료를 위해 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 I의 화합물은 특히나 신경 병증 통증과 같은 그러한 만성적 통증, 심부정맥과 같은 그러한 심장 질환 또는 장애, 예로서, 발작성 상실성 빈맥, 협심증, 심근 경색과 뇌졸중, 신경학적 질환 또는 부상, 수면 장애, 간질 그리고 우울증과 같은 통증의 치료를 위해 사용될 수 있다.
- <25> [004] 아래 나열된 것은 본 발명의 화합물을 설명하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의이다. 이러한 정의들은 예로서 일정한 단(團)의 접점이 그 단(團) 내에서의 특정한 원자에 한정되는바, 그 접점은 특정한 원자에서의 화살촉에 의해 정의되는 바에서의 큰 단(團)의 일부로서 또는 개별적으로 특정한 예에서 한정되지 않는다면 명세서 전반에서 사용될 때 그 용어에 적용이 된다.
- <26> [005] "알킬" 용어는 1-20 탄소 원자를 가지는, 바람직하게는 1-10 탄소 원자, 그리고 더욱 바람직하게는 1-7 탄소 원자를 가지는 탄화수소 사슬을 의미하고 있다. 그 탄화수소 사슬은 헥실 또는 n-부틸 사슬, 또는 분지 사슬로서, t-부틸, 2-메틸-페닐, 3-프로필-헵틸을 예로서 연속적일 수 있다. 대표적 알킬 단(團)은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸, 이소부틸, 펜틸, 헥실, 이소헥실, 헵틸, 4, 4-디메틸헵틸, 옥틸, 기타 등을 포함한다.
- <27> [006] "치환된 알킬" 용어는 하나 또는 그 이상에 의해 치환된 상기의 설명된 대로, 바람직하게는 1-3, 다음 단(團)의 그러한 알킬 단(團)을 의미하고 있다: 할로, 히드록시, 알카노일, 알콕시, 시클로알킬, 시클로알콕시, 알카노일옥시, 티올, 알킬티오, 알킬티오노, 설포닐, 설파모일, 카바모일, 시아노, 카복시, 아실, 아릴, 아릴옥시, 알케닐, 알키닐, 아랄콕시, 구아니디노, 임의로 치환된 아미노, 이미다졸릴을 포함한 헤테로사이클릴,

퓨릴, 티에닐, 티아졸릴, 피롤로니딜, 피리딜, 기타 등등.

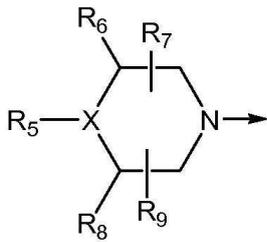
- <28> [007] "보다 더 저 알킬" 용어는 1-6, 바람직하게는 1-4 탄소 원자를 가지는 상기 설명된 대로 그러한 알킬 단(團)을 의미하고 있다.
- <29> [008] "알케닐" 용어는 최소한 두 개의 탄소 원자를 가지고 더욱이 접점에서 탄소-탄소 이중 결합을 포함한 상기 어느 것이든 알킬 단(團)을 의미하고 있다.
- <30> 2-6 탄소 원자를 가지는 단(團)이 바람직하다.
- <31> [009] "알키닐" 용어는 최소한 두 탄소 원자를 가지고 더욱이 접점에서 탄소-탄소 삼중 결합을 포함한 상기 어느 것이든 알킬 단(團)을 의미하고 있다.
- <32> 2-6 탄소 원자를 갖는 단(團)이 바람직하다.
- <33> [010] "알킬렌" 용어는 x가 1보다 더 큰 그러한 경우에서 x가 1-6인 것에서의 예로서  $-(CH_2)_x-$ , 단일 결합에 의해 연결된 1-6 탄소 원자의 직-사슬 교상 결합(bridge)을 의미하고 있다.
- <34> [011] "시클로알킬" 용어는 3-12 탄소 원자의 1환식, 2환식 또는 3환식 탄화수소 단(團)을 의미하고 있고, 이것들의 각각은 하나 또는 그 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 것일 수 있다.
- <35> [012] "치환된 시클로알킬" 용어는 알킬, 할로, 옥소, 히드록시, 알콕시, 알카노일, 아실아미노, 카바모일, 알킬아미노, 디알킬아미노, 티올, 알킬티오, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 설폰, 설포아미도, 설파모일, 헤테로사이클릴 그리고 기타 등과 같은 그러한, 하나 또는 그 이상의 치환기들, 바람직하게는 1-3 치환기들에 의해 치환이 된 상기 설명된 대로의 그러한 것들의 시클로알킬 단(團)을 의미하고 있다.
- <36> [013] 대표적 1환식 탄화수소 단(團)은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥테닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 4,4-디메틸시클로헥스-1-일, 시클로옥테닐 그리고 기타 등을 포함하는데, 반드시 이러한 것들로만 한정되지는 않는다.
- <37> [014] 대표적 2환식 탄화수소 단(團)은 보닐, 인딜, 헥사히드로인다닐, 테트라히드로나프틸, 데카히드로나프틸, 바이시클로[2.1.1]헥실, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸바이시클로[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸바이시클로[3.1.1]헵틸, 바이시클로[2.2.2]옥틸 그리고 기타 등을 포함한다.
- <38> [015] 대표적 3환식 탄화수소 단(團)은 아다만틸(adamanty1) 그리고 기타 등을 포함한다.
- <39> [016] 여기 열거된 정의에 있어서, 알킬, 시클로알킬, 알케닐 또는 알키닐 단(團)에 관한 언급이 용어의 일부로 이루어질 때, 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐 또는 알키닐 단(團) 또한 의도된다.
- <40> [017] "알콕시" 용어는 알킬-O-를 의미한다.
- <41> [018] "시클로알콕시" 용어는 시클로알킬-O-를 의미한다.
- <42> [019] "알카노일" 용어는 알킬-C(O)-를 의미한다.
- <43> [020] "시클로알카노일" 용어는 시클로알킬-C(O)-를 의미한다.
- <44> [021] "알케노일" 용어는 알케닐-C(O)-를 의미한다.
- <45> [022] "알키노일" 용어는 알키닐-C(O)-를 의미한다.
- <46> [023] "알카노일옥시" 용어는 알킬-C(O)-O-를 의미한다.
- <47> [024] "알킬아미노"와 "디알킬아미노" 용어는 각각 알킬-NH-와 (알킬)<sub>2</sub>N-을 의미한다.
- <48> [025] "알카노일아미노" 용어는 알킬-C(O)-NH-를 의미한다.
- <49> [026] "알킬티오" 용어는 알킬-S-를 의미한다.
- <50> [027] "트리알킬실릴" 용어는 (알킬)<sub>3</sub>Si-를 의미한다.
- <51> [028] "트리알킬실릴옥시" 용어는 (알킬)<sub>3</sub>SiO-를 의미한다.
- <52> [029] "알킬티오노" 용어는 알킬-S(O)-를 의미한다.
- <53> [030] "알킬설폰" 용어는 알킬-S(O)<sub>2</sub>-를 의미한다.

- <54> [031] "알콕시카보닐" 용어는 알킬-O-C(O)-를 의미한다.
- <55> [032] "알콕시카보닐옥시" 용어는 알킬-O-C(O)O-를 의미한다.
- <56> [033] "카바모일" 용어는 H<sub>2</sub>NC(O)-, 알킬-NHC(O)-, (알킬)<sub>2</sub>NC(O)-, 아릴-NHC(O)-, 알킬(아릴)-NC(O)-, 헤테로아릴-NHC(O)-, 알킬(헤테로아릴)-NC(O)-, 아랄킬-NHC(O)-, 알킬(아랄킬)-NC(O)- 그리고 기타 등을 의미한다.
- <57> [034] "설포닐" 용어는 H<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, 알킬-NHS(O)<sub>2</sub>-, (알킬)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, 아릴-NHS(O)<sub>2</sub>-, 알킬(아릴)-NS(O)<sub>2</sub>-, (아릴)<sub>2</sub>NS(O)<sub>2</sub>-, 헤테로아릴-NHS(O)<sub>2</sub>-, 아랄킬-NHS(O)<sub>2</sub>-, 헤테로아랄킬-NHS(O)<sub>2</sub>- 그리고 기타 등을 의미한다.
- <58> [035] "설포아미드" 용어는 알킬-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 아릴-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 아랄킬-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 헤테로아릴-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 헤테로아랄킬-S(O)<sub>2</sub>-NH-, 알킬-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)-, 아릴-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)-, 아랄킬-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)-, 헤테로아릴-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)-, 헤테로아랄킬-S(O)<sub>2</sub>-N(알킬)- 그리고 기타 등을 의미한다.
- <59> [036] "설포닐" 용어는 알킬설포닐, 아릴설포닐, 헤테로아릴설포닐, 아랄킬설포닐, 헤테로아랄킬설포닐 그리고 기타 등을 의미한다.
- <60> [037] "임의로 치환된 아미노" 용어는 일차 또는 이차 아미노 단(團)이 임의로 아실, 설포닐, 알콕시카보닐, 시클로알콕시카보닐, 아릴옥시카보닐, 헤테로아릴옥시카보닐, 아랄콕시카보닐, 헤테로아랄콕시카보닐, 카바모일 그리고 기타 등과 같은 그러한 치환기에 의해 치환될 수 있다는 것을 의미한다.
- <61> [038] "아릴" 용어는 페닐, 비페닐, 나프틸, 2,3-디히드로-1H-인데닐과 테트라히드로나프틸과 같은 그러한 환부(環部)에서의 6-12 탄소 원자를 가지는 일환식 또는 이환식 방향족의 탄화수소 단(團)을 의미한다.
- <62> [039] "치환된 아릴" 용어는 알킬, 트리플루오로메틸, 시클로알킬, 할로, 히드록시, 알콕시, 메틸렌디옥시, 아실, 알카노일옥시, 아릴옥시, 임의로 치환된 아미노, 티올, 알킬티오, 아릴티오, 니트로, 시아노, 카복시, 알콕시카보닐, 카바모일, 알킬티오노, 설포닐, 설포아미드, 헤테로사이클릴, 그리고 기타 등과 같은 각 환부(環部)에서의 1-4 치환기들에 의해 치환이 된 상기 설명된 대로의 그러한 것들의 아릴 단(團)을 의미한다.
- <63> [040] "일환식 아릴" 용어는 아릴 하에서 상기 설명된 것과 같이 임의로 치환된 페닐을 의미한다. 바람직하게도, 일환식 아릴은 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸을 구성하고 있는 단(團)으로부터 선택된 1-3 치환기들에 의해 치환된다.
- <64> [041] 여기 열거된 정의에 있어서, 알릴 단(團)에 관한 언급이 용어의 일부로 이루어질 때, 치환된 아릴 단(團) 또한 의도된다.
- <65> [042] "아랄킬" 용어는 벤질과 같은 그러한, 알킬 단(團)을 통하여 직접적으로 결합이 된 아릴 단(團)을 의미한다.
- <66> [043] "아랄카노일" 용어는 아랄킬-C(O)-을 의미한다.
- <67> [044] "아랄킬티오" 용어는 아랄킬-S-을 의미한다.
- <68> [045] "아랄콕시" 용어는 알콕시 단(團)을 통하여 직접적으로 연결이 된 아릴 단(團)을 의미한다.
- <69> [046] "아릴설포닐" 용어는 아릴-S(O)<sub>2</sub>-을 의미한다.
- <70> [047] "아릴티오" 용어는 아릴-S-를 의미한다.
- <71> [048] "아로일" 용어는 아릴-C(O)-를 의미한다.
- <72> [049] "아로일옥시" 용어는 아릴-C(O)O-를 의미한다.
- <73> [050] "아로일아미노" 용어는 아릴-C(O)-NH-를 의미한다.
- <74> [051] "아릴옥시카보닐" 용어는 아릴-O-C(O)-를 의미한다.
- <75> [052] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로시클로" 용어는 충분히 포화된 것 또는 불포화된 것, 방향족의 또는 비방향족의 환식(環式) 단(團), 예로서, 4에서 7개의 일환식(一環式)인, 7에서 12개의 이환식(二環式) 또는 10에서 15개의 삼환식(三環式) 체계이고, 최소한 하나의 탄소 원자를 포함한 환에서 최소한 하나의 헤테로원자를 가진다. 헤테로원자를 포함한 헤테로 환(環) 단(團)의 각 환(環)은 수소 및 황 헤테로 원자가 임의로 산화될 수 있는 수소 원자, 산소 원자 그리고 황 원자로부터 선택된 1, 2 또는 3 헤테로원자를 가질 수 있다. 헤테로 환(環) 단(團)은 헤테로 원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다.

- <76> [053] 대표적 일환식 헤테로 환 단은 피롤리딘, 피롤, 피라졸, 옥세타닐, 피라졸리닐, 이미다졸, 이미다졸리닐, 트리아졸, 옥사졸, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 이속사졸릴, 티아졸, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 퓨릴, 테트라히드로퓨릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 피틸리디닐(피리딜), 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 설폭시드, 티아모르폴리닐 설포, 1,3-디옥솔란 그리고 테트라히드로-1, 1-디옥소티에닐, 1,1,4-트리옥소-1,2,5-트리아디아졸리딘-2-일 그리고 기타 등을 포함한다.
- <77> [054] 대표적 이환식 헤테로 환 단은 인돌, 디히드로인돌, 벤조티아졸, 벤족사지닐, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아지닐, 퀴놀리디닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로이소퀴놀리닐, 벤지미다졸, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조퓨릴, 크로모닐, 코우마리닐, 벤조피라닐, 시놀리닐, 퀴녹사리닐, 인다졸, 피롤로피리디, 퓨로피리디닐(퓨로[2,3-c]피리디닐, 퓨로[3,2-b]피리디닐 또는 퓨로[2,3-b]피리디닐과 같은 그러한), 디히드로이소인돌, 1,3-디옥소-1,3-디히드로이소인돌-2-일, 디히드로퀴나졸리닐(3,4-디히드로-4-옥소-퀴나졸리닐과 같은 그러한), 프탈라지닐 그리고 기타 등을 포함한다.
- <78> [055] 대표적 삼환식 헤테로 환 단은 카바졸, 디벤조아제피닐, 디티에노아제피닐, 벤진돌, 페난트롤리닐, 아크리디닐, 페난트리디닐, 페녹사지닐, 페노티아지닐, 크산테닐, 카볼리닐 그리고 기타 등을 포함한다.
- <79> [056] "치환된 헤테로사이클릴" 용어는 다음 아래를 구성한 단으로부터 선택된 1,2 또는 3 치환기들로 치환이 된 상기 설명된 대로의 그러한 헤테로 환 단을 의미하고 있다:
- <80> (a) 알킬;
- <81> (b) 히드록실(또는 보호된 히드록실);
- <82> (c) 할로;
- <83> (d) 옥소, 예로서, =O;
- <84> (e) 임의로 치환된 아미노;
- <85> (f) 알콕시;
- <86> (g) 시클로알킬;
- <87> (h) 카복시;
- <88> (i) 헤테로시클로옥시;
- <89> (j) 비치환 저급(低級) 알콕시카보닐과 같은 그러한 알콕시카보닐;
- <90> (k) 티올;
- <91> (l) 니트로;
- <92> (m) 시아노;
- <93> (n) 설파모일;
- <94> (o) 알카노일옥시;
- <95> (p) 아로일옥시;
- <96> (q) 아릴티오;
- <97> (r) 아릴옥시;
- <98> (s) 알킬티오;
- <99> (t) 포르밀;
- <100> (u) 카바모일;
- <101> (v) 아랄킬; 그리고

- <102> (w) 임의로 알킬, 시클로알킬, 알콕시, 히드록실, 아미노, 아실아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노 또는 할로로 치환된 아릴.
- <103> [057] "헤테로시클로옥시" 용어는 산소 교상 결합을 통하여 결합이 된 헤테로 환 단을 의미한다.
- <104> [058] "헤테로시클로알킬" 용어는 상기 설명된 대로 비방향족 헤테로 환 단을 의미한다.
- <105> [059] "헤테로아릴" 용어는 방향족 헤테로 환, 예로서, 일환식 또는 이환식 아릴, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨릴, 티에닐, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤지미다졸릴, 벤조퓨릴 그리고 기타 등과 같은 그러한, 예로서, 할로젠, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 저급 알킬 또는 저급 알콕시에 의해 임의로 치환된 것을 의미한다.
- <106> [060] "헤테로시클로알카노일" 용어는 헤테로시클로알킬-C(O)-을 의미한다.
- <107> [061] "헤테로아릴설포닐" 용어는 헤테로아릴-S(O)<sub>2</sub>-을 의미한다.
- <108> [062] "헤테로아로일" 용어는 헤테로아릴-C(O)-을 의미한다.
- <109> [063] "헤테로아로일아미노" 용어는 헤테로아릴-C(O)NH-을 의미한다.
- <110> [064] "헤테로아랄킬" 용어는 알킬 단을 통하여 결합이 된 헤테로아릴 단을 의미한다.
- <111> [065] "헤테로아랄카노일" 용어는 헤테로아랄킬-C(O)-을 의미한다.
- <112> [066] "헤테로아랄카노일아미노" 용어는 헤테로아랄킬-C(O)NH-을 의미한다.
- <113> [067] "아실" 용어는 알카노일, 시클로알카노일, 알케노일, 알키노일, 아로일, 헤테로시클로알카노일, 헤테로아로일, 아랄카노일, 헤테로아랄카노일 그리고 기타 등을 의미한다.
- <114> [068] "치환된 아실" 용어는 여기 상기에서 개별적으로 설명된 대로 치환된 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 헤테로시클로알킬, 헤테로아릴, 아랄킬 또는 헤테로아랄킬 단에서의 상기 설명된 그러한 아실 단을 의미한다.
- <115> [069] "아실아미노" 용어는 알카노일아미노, 아로일아미노, 헤테로아로일아미노, 아랄카노일아미노, 헤테로아랄카노일아미노 그리고 기타 등을 의미한다.
- <116> [070] "할로젠" 또는 "할로" 용어는 플루오린(불소), 클로린(염소), 브로민(브롬) 그리고 아이오딘(요오드)을 의미한다.
- <117> [071] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용할만한 염은 산으로 형성된 염, 즉 다시 말해 무기산, 유기 카복실산 그리고 유기 설폰산, 예로서, 염산, 말레산 그리고 메탄설폰산, 각기와 같은 그러한 산 첨가 염을 의미한다.
- <118> [072] 유사하게도, 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용할만한 염은 염기로 형성된 염, 즉 다시 말해 알칼리 및 알칼리성 토금속 염, 예로서, 소듐, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘과 같은 그러한 양이온 염뿐만 아니라 예로서, 암모늄, 트리메틸암모늄, 디에틸암모늄 및 트리스(히드록시메틸)-메틸-암모늄 염과 같은 그러한 암모늄 염, 그 구조의 일부를 구성하는 산성 단이 제공된 아미노산의 염을 의미한다.
- <119> [073] 여기 상기에서 설명된 대로, 본 발명은 화학식(I)의 2-아미노티오펜 유도체들, 유도체들을 함유한 약제학적 조성물, 언급된 화합물을 조제하기 위한 방법들, 그리고 본 발명의 화합물 또는 그것에 대한 약제학적 조성물의 치료학적으로 효과적인 양 투여에 의해서 통증, 특히 신경병증 통증과 같은 그러한 만성적 통증; 울혈성 심부전, 심부정맥, 예로서 발작성 심실성 빈맥, 협심증, 심근 경색 그리고 뇌졸중, 신경학 질환 또는 부상, 수면 장애, 간질, 우울증, 그리고 다양한 염증성 병과 같은 그러한 심장 질환 또는 장애를 포함하고 있지만 반드시 이러한 것들만 한정되지 않는 A1 아데노신 수용체에 의해 조절된 병 치료의 방법들을 제공한다.
- <120> [074] 화학식 (I)의 화합물은 R1이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴; 또는 그것들에 대한 약제학적 조성물인 점에서 바람직하다.

<121> [075] A 단으로 명시된 화학식 (I)의 화합물은 Q가



<122>

<123> 이고 R5는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아탈킬, 치환된 헤테로아탈킬, 아실, 또는 치환된 아실이며;

<124> R6 및 R7은 서로가 독립적으로, 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬이고; 또한

<125> 결합된 R6 및 R7은 그것들이 동일한 탄소 원자에 부착된다면 그것들이 부착되어 3에서 7개의 스피로 환식(環式) 환(環)을 형성한 탄소 원자와 함께인 알킬렌이며;

<126> X는 N 또는 C-H이고; 또한

<127> X는 R14 및 R15 서로가 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, C1-C3 치환된 알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴인 점에서의 C-NR14R15이며; 또한

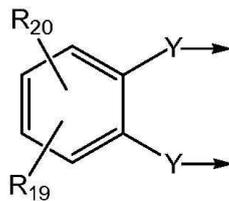
<128> X는 결합된 R16 및 R5가 카보닐 산소인 점에서의 C-R16이고; 또한

<129> X는 결합된 R16 및 R5가 부착되어 5에서 7개의 스피로 환식 환을 형성한 탄소 원자와 그 환에서 Y는 산소 또는 황인 것과 함께 결합된 R16 및 R5가 화학식  $\leftarrow Y-CHR17-(CH2)n-CHR18-Y \rightarrow$ 의 2가 라디칼이라는 점에서의 C-R16이며; 또한

<130> R17 및 R18은 서로가 독립적으로, 수소, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴, 또는 치환된 아릴이고;

<131> n은 0, 또는 1 또는 2의 정수이며; 또한

<132> X는 R16 및 R5가 부착되어 5개의 스피로 환식 환을 형성한 탄소 원자 및 그 환에서 Y는 산소 또는 황인 것과 함께 결합이 된 R16 및 R5가 화학식



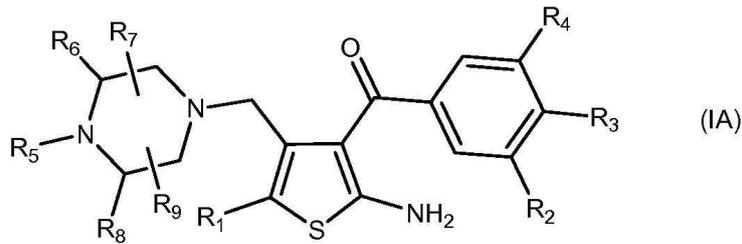
<133>

<134> 의 2가 라디칼이라는 점에서 C-R16이고;

<135> R19 및 R20은 서로가 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 또는 C1-C6 알콕시이며; 또는 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 더욱 바람직하다.

<136> [076] B 단으로 명시된 A 단에서의 화합물은 X가 N; 또는 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<137> [077] 화학식 (IA)



<138>

<139> 를 갖고 있는 B 단에서의 화합물은

<140> R1이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이고;

<141> R2, R3 및 R4 서로가 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, 알콕시, 또는 치환된 알콕시이며;

<142> R5가 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로아랄킬, 치환된 헤테로아랄킬, 아실, 또는 치환된 아실이고;

<143> R6 및 R7이 동일한 탄소 원자에 부착된다면 결합된 R6 및 R7은 그것들이 부착되어 3에서 7개의 스피로 환식 환을 형성한 탄소 원자와 함께인 알킬렌이며;

<144> R8 및 R9 서로가 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬; 또는 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<145> [078] 화학식 (IA)의 화합물은 R1이 수소 또는 C1-C3 알킬; 또는 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<146> [079] 화학식 (IA)의 화합물 또한 R5가 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸을 구성하고 있는 단으로부터 선택된 하나에서 세 개의 치환체들에 의해 임의로 치환이 된 일환식 아릴이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<147> [080] C 단으로 명시된 화학식 (IA)의 화합물 또한 R2 및 R4가 수소이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<148> [081] C 단에서의 화합물은 R3이 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<149> [082] D 단으로 명시된 화학식 (IA)의 화합물 또한 R2 및 R3이 수소이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<150> [083] D 단에서의 화합물은 R4가 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<151> [084] E 단으로 명시된 화학식 (IA)의 화합물 또한 R6, R7, R8 및 R9 서로가 독립적으로 수소, 또는 C1-C3 알킬이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<152> [085] F 단으로 명시된 E 단에서의 화합물은 R5가 할로젠, 시아노, 또는 트리플루오로메틸을 구성하고 있는 단으로부터 선택된 하나에서 세 개의 치환체들에 의해 임의적으로 치환된 일환식 아릴이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<153> [086] G 단으로 명시된 F 단에서의 화합물은 R2 및 R4가 수소이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<154> [087] G 단에서의 화합물은 R3이 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<155> [088] G 단에서의 화합물은 R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 더욱 바람직하다.

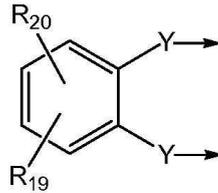
<156> [089] H 단으로 명시된 F 단에서의 화합물 또한 R2 및 R3이 수소이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할 만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<157> [090] H 단에서의 화합물은 R4가 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할 만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<158> [091] H 단에서의 화합물은 R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할 만한 염이라는 점에서 더욱 바람직하다.

<159> [092] I 단으로 명시된 A 단에서의 화합물 또한

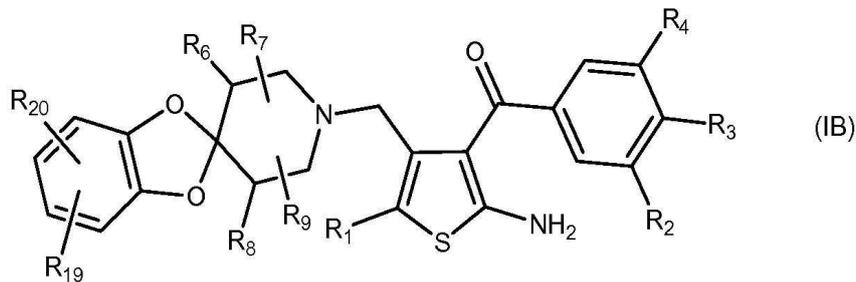
<160> R16 및 R5가 부착되어 5개의 스피로 환식 환을 형성한 탄소 원자와 그 환에서 Y가 산소인 것과 함께인 결합된 R16 및 R5가 화학식



<161> 의 2가 라디칼이라는 점과 X가 C-R16이라는 점에서;

<163> R19 및 R20 서로가 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 또는 C1-C6 알콕시; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할 만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<164> [093] 화학식 (IB)



<165> 를 갖는 I 단에서의 화합물은  
 <166> R1이 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이고;

<168> R2, R3, 및 R4 서로가 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 할로젠, 히드록실, 니트로, 시아노, 알콕시, 또는 치환된 알콕시이며;

<169> R6, R7, R8 및 R9 서로가 독립적으로 수소, C1-C3 알킬, 또는 C1-C3 치환된 알킬이고; 또한

<170> R19 및 R20 서로가 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, C1-C6 알킬, C1-C6 치환된 알킬, 또는 C1-C6 알콕시이며; 또는 그것에 대하여 약제학적으로 허용할 만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<171> [094] 화학식 (IB)의 화합물은 R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;

<172> 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할 만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<173> [095] 화학식 (IB)의 화합물 또한 R19 및 R20 서로가 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 또는 C1-C4 알킬이고;

<174> 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할 만한 염이라는 점에서 바람직하다.

<175> [096] J 단으로 명시된 화학식 (IB)의 화합물 또한 R2 및 R4가 수소이고;

<176> 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할 만한 염이라는 점에서 바람직하다.

- <177> [097] J 단에서의 화합물은 R3이 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <178> [098] K 단으로 명시된 화학식 (IB)의 화합물 또한 R2 및 R3이 수소이고;
- <179> 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <180> [099] K 단에서의 화합물은 R4가 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <181> [100] L 단으로 명시된 화학식 (IB)의 화합물 또한 R6,R7,R8 및 R9이 수소이고; 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <182> [101] M 단으로 명시된 L 단에서의 화합물은 R19 및 R20이 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 시아노, 트리플루오로메틸, 또는 C1-C4 알킬이고;
- <183> 또한 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <184> [102] N 단으로 명시된 M 단에서의 화합물은 R2 및 R4가 수소이고;
- <185> 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <186> [103] N 단에서의 화합물은 R3이 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <187> [104] N 단에서의 화합물은 R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;
- <188> 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 더욱 바람직하다.
- <189> [105] O 단으로 명시된 M 단에서의 화합물 또한 R2 및 R3이 수소이고;
- <190> 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <191> [106] O 단에서의 화합물은 R4가 할로젠, 시아노 또는 트리플루오로메틸이고; 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 바람직하다.
- <192> [107] O 단에서의 화합물은 R1이 수소 또는 C1-C3 알킬이고;
- <193> 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염이라는 점에서 더욱 바람직하다.
- <194> [108] 치환기의 성질에 의존하고 있는 발명의 화합물은 하나 또는 그 이상의 비대칭 중심(asymmetric centers)을 지닐 수 있다. 그 결과로 나타난 부분입체이성질체, 광학이성질체, 예로서, 광학이성질체, 및 기하이성질체, 및 그것에 대한 혼합물은 순간 발명에 의해 달성된다.
- <195> [109] 발명의 상세한 구성은:
- <196> {2-아미노-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <197> {2-아미노-4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <198> {2-아미노-4-[4-((4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <199> {2-아미노-4-[4-((4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <200> {2-아미노-4-[4-((4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <201> {2-아미노-4-[(4-p-톨릴피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <202> {2-아미노-4-[(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <203> {2-아미노-4-[(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <204> {2-아미노-4-[(4-(3,4-디클로로페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <205> {2-아미노-4-[(4-(3,4-디클로로페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <206> 4-{4-[5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일]메틸}피페라진-1-일}벤조나이트릴;

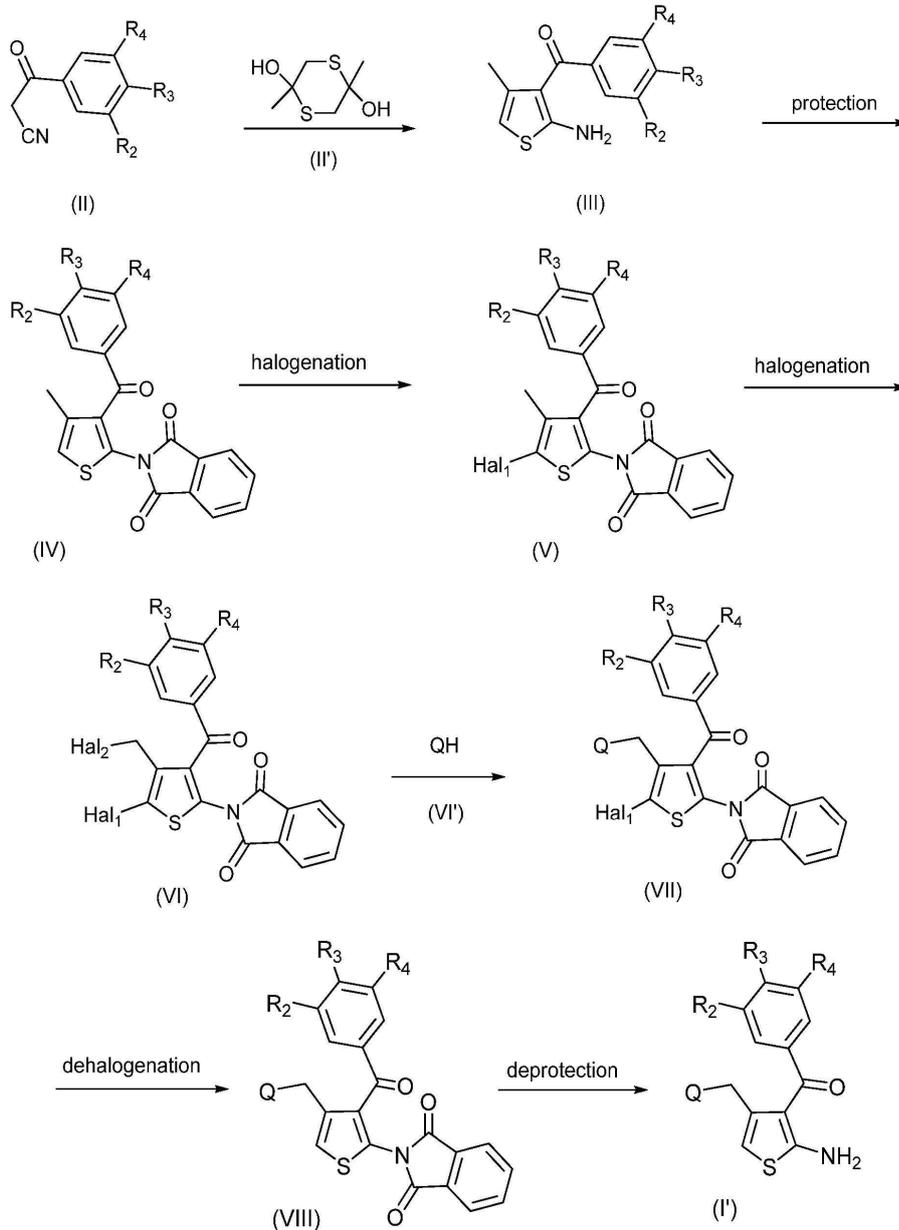
- <207> {2-아미노-4-[(4-(3-클로로페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <208> {2-아미노-4-[(4-(2-클로로페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <209> {2-아미노-4-[(4-(2-플루오로페닐)-피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <210> {2-아미노-4-[(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <211> 1-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}-2-(4-클로로페닐)에탄온;
- <212> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로벤조일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <213> {2-아미노-4-[(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <214> {2-아미노-4-[(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <215> {2-아미노-4-[(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <216> {2-아미노-4-[(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <217> {2-아미노-4-[(4-(3,5-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <218> {2-아미노-4-[(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <219> 2-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}-1-(4-클로로페닐)에탄온;
- <220> {2-아미노-4-[(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <221> {2-아미노-4-[(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <222> {2-아미노-4-[(4-(3-클로로-4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <223> {2-아미노-4-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <224> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <225> {2-아미노-4-[(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <226> {2-아미노-4-[(4-이소프롤)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <227> {2-아미노-4-[(4-나프탈렌-1-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <228> {2-아미노-4-[(4-(3,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <229> {2-아미노-4-[(4-시클로헥틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <230> {2-아미노-4-[(4-시클로헥틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <231> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로벤질)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <232> {2-아미노-4-[(4-벤질피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <233> {2-아미노-4-[(4-(2-(4-클로로페닐)에틸)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <234> {2-아미노-4-[(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <235> {2-아미노-4-[(4-시클로옥틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <236> (2-아미노-4-[(4-[3-(4-클로로페닐)프로필]피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <237> {2-아미노-4-[(4-(2,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <238> {2-아미노-4-[(4-(2,5-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <239> {2-아미노-4-[(4-(2-(트리플루오로페닐)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <240> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <241> {2-아미노-4-[(4-(2,4,6-트리플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <242> {2-아미노-4-[(4-(2-클로로-4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;

- <243> {2-아미노-4-[(4-(2-플루오로-4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <244> {2-아미노-4-[(4-(3,5-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <245> {2-아미노-4-[(4-(2,6-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <246> {2-아미노-4-[(4-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <247> {2-아미노-4-[(4-(피리딘-3-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <248> {2-아미노-4-[(4-(2,5-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <249> {2-아미노-4-[(4-(2,3-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <250> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <251> {2-아미노-4-[(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오로메틸)페닐]메탄온;
- <252> {2-아미노-4-[(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오로메틸)페닐]메탄온;
- <253> {2-아미노-4-[(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오로메틸)페닐]메탄온;
- <254> {2-아미노-4-(스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일)메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <255> {2-아미노-4-(5-tert-부틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일)메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <256> {2-아미노-4-(4-플루오로스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일)메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <257> {2-아미노-4-(4-메틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일)메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <258> {2-아미노-4-(5-메틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일)메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <259> {2-아미노-4-[4-(4-클로로페닐아미노)피페리딘-1-일]메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <260> {2-아미노-4-[4-(4-클로로페닐)메틸아미노]피페리딘-1-일}메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <261> {2-아미노-4-[4-(4-클로로페닐)-[1,4]디아제판-1-일]메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <262> {2-아미노-4-[(7-(4-클로로페닐)-2,7-디아자-스피로[4.4]논-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <263> {2-아미노-4-[(5-(4-클로로페닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <264> {2-아미노-4-[(5-(4-클로로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <265> {2-아미노-4-[(4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <266> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <267> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <268> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <269> {2-아미노-4-[(4-(4-요오도페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <270> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <271> 4-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)-2-메틸}티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}벤조니트릴
- <272> {2-아미노-4-[(4-벤질피페라진-1-일)메틸]-5-메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <273> {2-아미노-4-[(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <274> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-p-톨릴피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <275> {2-아미노-4-[(4-(3,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;

- <276> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <277> {2-아미노-4-[(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <278> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로-3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <279> {2-아미노-5-페닐-4-[(피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <280> {2-아미노-4-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-에틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <281> {2-아미노-5-에틸-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <282> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-에틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온; 및
- <283> {2-아미노-4-[(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온;
- <284> 또한 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염.
- <285> [111] 화학식 (I)의 화합물은 R1이 수소라는 점에서의 화학식 (I)의 화합물을 위하여 아래의 표 1 그림을 예로서, 그것에 대한 변형을 이용하거나 또는 그 기술분야에서 잘 알려진 방법들을 사용하면서 조제될 수 있다.

<286>

표 1:



<287>

<288>

[112] 표 1에서 예시된 대로, 화학식(I)의 화합물은 R1이 수소인 점에서, R2,R3,R4 그리고 Q가 예로서, 화학식 (I')의 화합물 여기 상기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, R2,R3 그리고 R4가 화학식(III)의 화합물을 제공할 수 있도록 바람직하게는 에탄올(EtOH), 저급 알코올과 같은 유기용제에서 N-메틸몰포린(NMM) 또는 몰포린, 디소프로필에틸아민(DIEA), 트리에틸아민(TEA)과 같은 그러한 염기 하에서는 2,5-디메틸-[1,4]디티안-2,5-화학식(II')의 디올로서, 여기 상기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, R2,R3 그리고 R4가 여기 상기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, 화학식(II)의 화합물을 응축함으로써 조제될 수 있다.

<289>

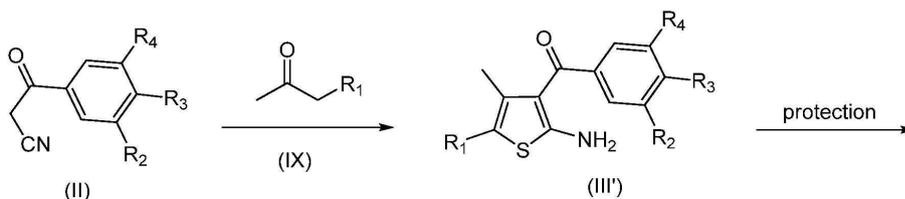
[113] 화학식(II)의 화합물은 예로서, 미국 특허등록번호 6,323,214에서 설명된 대로 알려져 있거나, 또는 그것이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법들을 사용하면서 조제될 수 있거나, 또는 그것에 대한 변형을 이용하면서 조제될 수 있다.

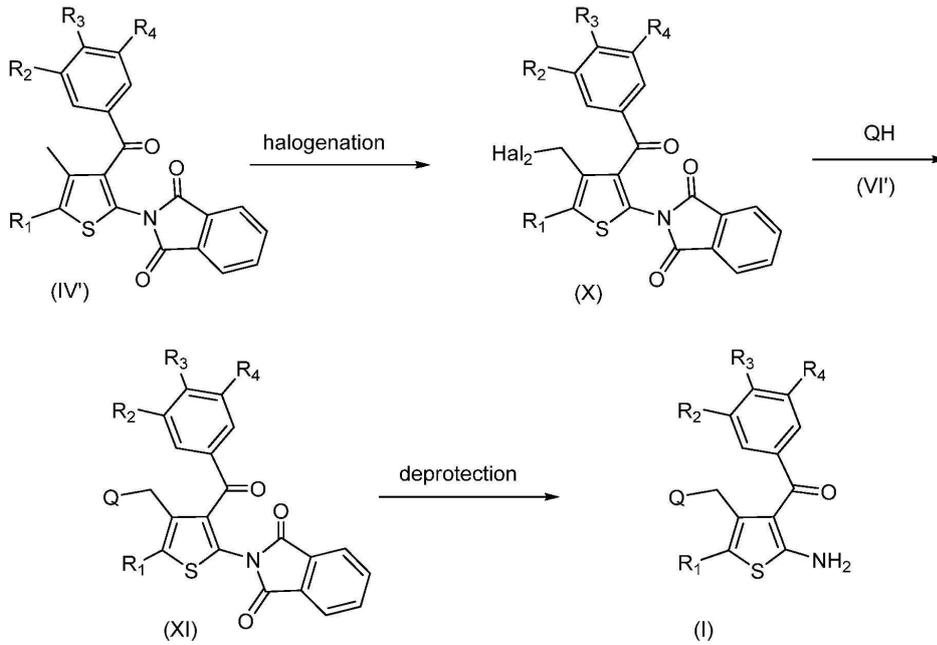
<290>

[114] 화학식(III)의 결과 화합물은 R2,R3 및 R4가 여기 상기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서의 화합물(IV)로 변환될 수 있고 그 아미노 단은 예로서, 상승된 온도에서 아세트 산과 같은 그러한 산 하에서 프탄산무수물로 화학식(III)의 화합물을 처리함으로써 그 기술 분야에서 잘 알려진 반응 상태하에서, 프탈리미도 단으로써 보호되어왔다.

- <291> [115] 화학식(IV)의 결과 화합물은 R2,R3 및 R4가 여기 상기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, 그리고 Ha1이 그 기술 분야에서 잘 알려진 방법들을 사용하면서 요오드화물, 또는 브롬화물, 염화물을 분명히 나타내고 있는 점에서, 예로서, 화학식(IV)의 화학식 화합물이 화학식(V)의 화합물을 제공할 수 있도록 예로서 방향족 탄화수소, 벤젠과 같은 그러한 불활성 유기용제와 벤조일 과산화물과 같은 그러한 촉매 하에서 예로서, N-브로모숙신이미드, N-할로숙신이미드와 같은 그러한 할로겐화제로 처리될 수 있고, Ha1이 예로서, 브롬화물이라는 점에서, 화학식(V)의 화합물을 제공할 수 있도록 티오펜 환의 5-위치에서 할로겐화될 수 있다.
- <292> [116] 할로겐화된 탄화수소 예로서, 사염화탄소, 디클로로에탄과 같은 그러한 유기용제와 벤조일 과산화물과 같은 그러한 촉매 하에서, 예로서, N-브로모숙신이미드, N-할로숙신이미드와 같은 그러한 할로겐화제와의 화학식(V) 결과 화합물의 다음 반응이 R2,R3 및 R4가 여기 상기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, 그리고 Ha1 및 Ha2가 서로 독립적으로 염화물, 브롬화물, 또는 요오드화물을 분명히 나타내고 있다는 점에서 화학식(VI)의 화합물을 제공하게 된다.
- <293> [117] 화학식(VI)의 결과 화합물은 Q가 화학식(VII)의 화합물을 제공할 수 있도록 N,N-디메틸포름아미드(DMF)와 클로로폼(CHCl3), 디클로로메탄(DCM)과 같은 그러한 적절한 유기용제와, 칼륨 또는 세슘 탄산염 또는, TEA, DIEA, NMM,과 같은 그러한 염기 하에서 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, R2, R3,R4,Q 및 Ha1이 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있다는 점에서 화학식(VI')의 아민과 결합될 수 있다.
- <294> [118] 화학식(VI')의 아민은 알려져 있거나, 또는 그것들이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법들을 사용하면서 또는 그것에 대한 변형을 사용하면서 조제될 수 있다.
- <295> [119] 화학식(VII)의 결과 화합물은 R2,R3,R4 및 Q가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있다라는 점에서, 화학식(VIII)의 화합물을 제공할 수 있도록 하기 위하여 에틸 아세테이트(EtOAc), 저급 알코올, 예로서, EtOH 및 메탄올(MeOH), 테트라히드로퓨란(THF) 또는 DMF와 같은 그러한 유기용제와, 예로서 탄소 상에서의 팔라듐과 같은 그러한 촉매하에서의 분자 수소, 환원제 하에서 탈할로겐화될 수 있다. 바람직하게도, 탈할로겐화는 외인성 염기, 예로서, TEA의 존재하에서 수행된다.
- <296> [120] 최종적으로, 화학식(VIII)의 화합물은 R2,R3,R4 및 Q가 프탈리미도 보호 단의 제거에 의해서, 예로서는, 저급 알코올, 예로는 EtOH와 같은 그러한 유기용제에서 하이드라진으로 처리함으로써 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, 화학식(I')의 화합물로 변환될 수 있다.
- <297> [121] 표 2에서의 예시로서, 화학식(I)의 화합물은
- <298> R1이 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 및 R2,R3,R4와 Q가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, R2,R3과 R4가 화학식(IX)의 케톤으로서 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, R1이 화학식(III')의 화합물을 제공할 수 있도록 하기 위하여 저급 알코올, 바람직하게는 EtOH와 같은 그러한 유기용제에서 TEA, DIEA, 몰포린 또는 NMM, 바람직하게는 몰포린과 같은 그러한 적절한 염기와 원소 황 하에서 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이라는 점에서, R1이 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 및 R2,R3, 및 R4가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있다는 점에서,
- <299> 화학식(II)의 화합물 반응에 의해서 조제될 수 있다.

<300> 표 2:

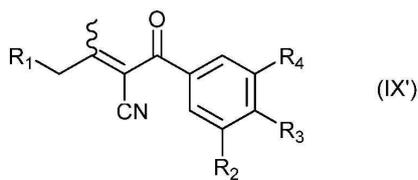




<302>

<303> [122] 택일적으로, 화학식(II)의 화합물은

<304> R2,R3 및 R4가 상기 여기에서 정의된 대로서의 의미를 지니고 있는 점에서, R1이 화학식



<305>

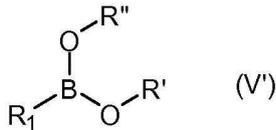
<306> 의 화합물을 제공할 수 있도록 하기 위하여, 톨루엔 또는 벤젠과 같은 그러한, 유기용제, 그리고 피페리딘, 피롤리딘, 몰포린 또는 β-알라닌과 같은 그러한 약 염기 하에서 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴 이라는 점에서, R1,R2,R3 및 R4가 E 및 Z 이성질체의 혼합으로서, 상기 여기에서 정의된 대로서의 의미를 지니고 있는 점에서, 화학식(IX)의 케톤으로 우선 응축(축합반응)될 수 있다. 바람직하게도, 축합은 용매의 끓는점 근접 온도에서 아세트 산과 같은 그러한 유기산 하에서 수행될 수 있다. 저급 알코올, 바람직하게는 EtOH와 같은 그러한 유기용제에서 TEA, DIEA, 몰포린 또는 NMM, 바람직하게는 TEA와 같은 그러한 원소 황과 적절한 염기로 화학식(IX')의 화합물 다음 처리는 R1이 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴 인 점과 R2,R3 및 R4가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, 화학식(III)의 화합물을 제공하게 된다.

<307> [123] 화학식(IX)의 화합물이 알려져 있거나, 또는 그것들이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법들을 이용하면서, 또는 그것에 대한 변형을 이용하면서 조제될 수 있다.

<308> [124] 화학식(III')의 결과 화합물은 R1이 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴 이고, R2,R3, 및 R4가 상승된 온도에서, 아세트 산과 같은 그러한 산 하에서 프탈산 무수물로 화합물(III')을 처리함으로써, 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서 화합물(IV')로 변환될 수 있다.

<309> [125] 택일적으로, 화학식(IV')의 화합물은 R1이 아릴 또는 치환된 아릴이고, R2,R3 및 R4가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지닌 점에서,

<310> Ha11,R2,R3 및 R4가 화학식



<311>

<312> 의 화합물로서 적절한 용매, 예로서, 아세토니트릴, DMF, 디메톡시에탄(DME) 또는 톨루엔 또는 그것들에 대한 용매의 혼합에서, 촉매, 바람직하게는 팔라듐 촉매, 예로서는, 팔라듐(II)아세테이트 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 수산화나트륨(NaOH) 또는 나트륨, 칼륨 또는 세슘 탄산염과 같은 그러한 염 하에서, 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서,

<313> R1이 아릴 또는 치환된 아릴이고, R' 및 R''이 수소 또는 저급 알킬이며, 또한 결합이 된 R' 및 R''이 화학식 (IV')의 화합물을 제공할 수 있도록 하기 위하여 5 또는 6개의 환을 형성한 붕소 및 산소 원자와 함께인 알킬렌이라는 점에서,

<314> R1이 아릴 또는 치환된 아릴이라는 점에서,

<315> 화학식(V)의 화합물을 커플링 함으로써 달성될 수 있다.

<316> 바람직하게도, R' 및 R''이 수소이고, 상기 커플링 반응, 예로서, 스즈키 반응은 용매의 끓는점 근접의 온도에서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)과 탄산칼륨(K2CO3) 하에서의 톨루엔에서 수행된다.

<317> [126] 화학식(V')의 화합물이 알려져 있거나, 또한 그것들이 새로운 것이라면 그 기술분야에서 잘 알려진 방법들을 사용하면서, 또는 그것에 대한 변형을 사용하면서 조절될 수 있다.

<318> [127] 화학식(IV')의 결과 화합물은

<319> R1이 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴이고, R2,R3 및 R4가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있으며, Ha12가 그 기술분야에서 잘 알려진 방법들을 사용하면서 예로서는, 디클로로에탄 또는 사염화탄소, 할로겐화된 탄화수소 또는 아세토나이트릴(ACN)과 같은 그러한 유기 용매와 벤조일 과산화물과 같은 그러한 촉매하에서, N-할로숙신이미드, N-브로모숙신이미드와 같은 그러한 할로겐화제로 화학식(IV')의 화합물 반응에 의해서 염화물, 브롬화물 또는 요오드화물을 분명히 나타내고 있는 점에서,

<320> 화학식(X)의 화합물을 제공할 수 있도록 하기 위하여 티오펜 환의 4-위치에서의 메틸 단에서 할로겐화될 수 있다.

<321> 화학식(VI') 화합물의 티오펜 환의 4-위치에서 메틸 단의 할로겐화는 ACN이 용매로 사용될 때 촉매하에서 수행되어 질 수 있다는 것이 주목되어져야만 된다.

<322> [128] 화학식(X)의 결과 화합물은 화학식(XI)의 화합물을 제공할 수 있도록 하기 위하여 DCM, CHCl3과 같은 그러한 적절한 유기용제와, 탄산세슘, 또는 탄산칼륨 또는 NMM, DIEA, TEA와 같은 그러한 염기 하에서, 상기 여기에서 정의된 대로서의 의미를 지니고 있는 점에서, R1이 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 그리고 R2,R3,R4,Q가 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있다는 점에서, 화학식(VI')의 아민과 결부될 수 있다.

<323> [129] 최종적으로, 화학식(XI)의 화합물은 R1이 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 아릴 또는 치환된 아릴, 그리고 R2,R3,R4 및 Q가 상기 여기에서 설명된 대로 프탈리미도 보호 단의 제거에 의해서 상기 여기에서 정의된 대로의 의미를 지니고 있는 점에서, 화학식(I)의 화합물로 변환될 수 있다.

<324> [130] 상기 여기에서 설명된 대로의 과정은 불활성 환경하에서 수행될 수 있고, 바람직하게는 질소 또는 아르곤 환경하에서 수행될 수 있다.

<325> [131] 여기에서 설명된 방식에서 본 발명의 화합물로 변환되는 중간 생성물과 출발 화합물에 있어서, 아미노, 티올, 카복실 및 히드록실 단들과 같은 그러한 것을 나타내고 있는 작용기들은 예비적 유기화학에서 일반적인 전통적 보호 단에 의해서 임의적으로 보호되어 진다. 보호된 아미노, 티올, 카복실 및 히드록실 단들은 온화한 조건하에서 파손된 상태의 분자구조 또는 다른 부작용 발생 없이 자유아미노, 티올, 카복실 및 히드록실 단들로 변환될 수 있는 그러한 것들이다.

- <326> [132] 보호 단을 소개하는 목적은 바람직한 화학적 변형을 수행하기 위해 사용된 조건하에서 반응 요소들의 부작용으로부터 작용기들을 보호하기 위함이다. 상세 반응을 위한 보호 단의 필요와 선택은 그 기술분야에서 숙련된 자들에게 알려져 있고 그 치환기가 분자 구조와 안정의 일부 및 반응 조건 (예로서, 아미노 단, 히드록실 단)으로 보호되어 질 작용기 성질에 달려 있다.
- <327> [133] 이러한 조건들 및 그것들의 소개 및 제거를 충족하고 있는 잘 알려진 보호 단들은 예로서, Plenum Press, London, NY(1973), "유기 화학에서의 보호할 단", McOmie 그리고 John Wiley와 Sons, Inc., NY(1999), "유기 합성에서의 보호할 단", Greene 및 Wuts, 에서 설명된다.
- <328> [134] 상기 언급된 반응은 초대기압 또는 대기압에서의 그리고 바람직하게는 사용된 용매의 끓는점 또는 그 근처에서의, 상승된 온도 또는 실온(RT), 저 온도에서, 개별적으로 그리고/또한 불활성 환경에서, 희석액, 바람직하게는 시약의 불활성 그리고 그것들에 대한 용매, 촉매, 응축 또는 언급된 다른 작용제와 같은 그러한 것들의 존재 또는 부존재하에서, 보통 방법들에 따라 수행될 수 있다. 바람직한 용매, 촉매 및 반응 조건은 첨부된 실례의 예에서 설명된다.
- <329> [135] 더욱이 본 발명은 출발 물질로서 사용된 그것에 대한 어느 단계에서 달성할만한 중간 생성물에서와 수행될 남은 단계에서, 또는 그것들의 염 형성에서 사용된 반응 물질에서 본 과정의 어떠한 변형도 포함하고 있다.
- <330> [136] 발명의 화합물과 중간 생성물은 또한 일반적으로 알려진 방법들에 따라 서로가 변환될 수 있다.
- <331> [137] 본 발명 또한 그것들의 생산을 위하여 어느 새로운 출발 물질, 중간 생성물 그리고 가공처리들을 의미하고 있다.
- <332> [138] 시작 물질 및 방법의 선택에 의존하면서 그 새로운 화합물은 가능한 이성질체 또는 그것에 대한 혼합물, 예로서, 실질적으로 정제한 기하이성질체(cis or trans), 부분입체이성질체, 광학이성질체, 라세미화합물, 그것에 대한 혼합물 중의 한 형태일 수 있다. 앞서 언급한 이성질체, 또는 그것에 대한 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.
- <333> [139] 이성질체의 아무 결과 혼합물은 정제 기학 또는 광학이성체, 부분입체이성질체, 예로서, 분별결정 그리고/또는 크로마토그래피에 의해서, 예로서, 키랄 흡착제를 사용하면서 고압액상크로마토그래피(HPLC)에 의해서 조성물의 물리화학의 차이에 기초하여 분리될 수 있다.
- <334> [140] 최종적으로, 발명의 화합물은 자유형태 또는 그것에 대한 염 형태, 바람직하게는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염 형태에서 달성될 수 있다.
- <335> [141] 특히나, 기본 단을 포함한 발명의 화합물은 산 첨가 염, 특히 약제학적으로 허용할만한 산 첨가 염으로 변환될 수 있다. 이러한 것들은 예로서 무기물 산, 예로서, 황산, 인산 또는 할로젠화수소산과 같은 그러한 무기물산, 예로서, 할로젠, 예로서, 아세트 산에 의해 치환된 또는 비치환된 (C1-C4)-알칸카르본산과 같은 그러한, 포화된 또는 불포화된 디카복실 산, 예로서, 옥살산, 숙신산, 말레산 또는 푸마르산과 같은 그러한, 히드록시카복실산, 예로서, 글리콜릭산, 젖산, 말산, 타타르산 또는 시트르산(구연산)과 같은 그러한, 아미노산, 예로서, 아스파르트산 또는 글루탐산과 같은 그러한, 또한 비치환된 또는 치환된(예로서 할로젠에 의해) (C1-C4)-알킬설포산, 예로서, 메탄설포산 또는 아릴설포산과 같은 그러한 유기 설포산으로, 형성될 수 있다. 염은 염산, 말레산, 및 메탄설포산으로 형성되는 것이 바람직하다. 염은 저급 알코올과 같은 그러한 에테르성 또는 알코올성 용매하에서 유리하게, 전통적 방법들을 사용하면서 형성될 수 있다. 후자의 용해로부터, 그 염은 에테르, 예로서, 디에틸에테르 또는 석유에테르와 함께 침전될 수 있다. 그 결과 염은 적당할만한 염기 예로서, 수산화나트륨의 처리에 의해서 자유 화합물로 변환될 수 있다. 이러한 것 또는 다른 염 또한 달성된 화합물의 정제를 위해 이용될 수 있다.
- <336> [142] 그것들의 염 형성에 있어서 화합물과 자유화합물 사이로 밀접한 관련을 고려하여, 그 환경하에서 적절하거나 또는 가능하다고 한다면, 화합물이 상승하는 염에 언급될 때마다 또한 의도된다.
- <337> [143] 그것들의 염을 포함한 화합물 또한 그것들의 수화물 형성에서 얻어질 수 있고, 또는 그것들의 결정화를 위하여 사용된 다른 용매를 포함할 수 있다.
- <338> [144] 상기 여기에서 설명된 대로, 본 발명의 화합물은 A1 아데노신 수용체의 알로스테릭 조절자이다. 이와 함께, 본 발명은 치료학적으로 효과적인 화학식(I)의 화합물량을 필요로 하여 포유류에 투여하는 것을 포함한 방법인 포유류 내 A1 아데노신 수용체의 조절을 위하여 방법을 제공하고 있다.

- <339> [145] 게다가, 화학식(I)의 화합물은 A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병의 치료제로 사용될 수 있다. 이러한 화합물은 이와 같이, 치료학적으로 통증, 특히, 신경병증 통증과 같은 그러한 만성적 통증, 심부정맥, 예로서, 발작성 상실성 빈맥, 협심증, 심근경색, 및 뇌졸중, 신경학적 질환 또는 장애, 수면 장애, 간질 및 우울증과 같은 그러한 심장질환 또는 장애의 치료제로 사용될 수 있다.
- <340> [146] 바꿔 말하면, 본 발명은 그것에 대한 필요로 포유류에게 치료학적으로 효과적인 본 발명의 화합물량을 투여하는 것을 포함하고 있는 A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병의 치료를 위한 방법을 제공하고 있다.
- <341> [147] "치료" 용어가 명세서 및 청구항 곳곳에 사용될 때, 그 기술분야에 속한 사람들에게 알려진 치료의 방법 또는 다른 모든 형태를 포함하고 있고, 특히, 고식적 치료와 진행의 예방적인, 치유적인 지연을 포함하고 있다.
- <342> [148] 여기에서 사용된 "치료학적으로 효과적인 량" 용어는 연구자 또는 임상학자에 의해서 얻어진 인간을 포함한 동물 또는 체계, 조직의 바람직한 생물학적 또는 의학적 반응을 도출해 내려고 하는 약제 또는 치료제의 량을 의미하고 있다.
- <343> [149] "포유류" 또는 "환자" 용어는 여기에서 호환성 있게 사용되고 인간, 개, 고양이, 말, 돼지, 소, 원숭이, 토끼, 쥐 및 실험실 동물들을 포함하며, 반드시 이러한 것들로만 한정되지는 않는다. 바람직한 포유류는 인간이다.
- <344> [150] 바람직하게도, 본 발명의 방법들은 통증의 치료, 일반적으로 통증 관리를 포함한, 그리고 자세한 치료와 만성적 통증의 관리, 특히 신경병증 통증과 관련되어 있다. 신경병증 통증은 신경계와 관련한 이상 또는 병적 손상의 몇 형태로부터 나타난 통증으로 인식되어왔다. 신경병증 통증의 다양한 형태들은 본 발명, 예로서, 당뇨병 신경장애 및 대상포진 후 신경통과 일치하여 치료될 수 있다. 본 발명과 일치하여 치료될 수 있는 신경병증 통증을 일으킬 수 있는 추가적 병적 이상들은 삼차 신경통, HIV 감염 그리고/또는 치료로 인한 신경장애와 연관된 AIDS, 암 치료와 연관된 통증, 편타성 통증, 환각지 통증, 외상성 손상 통증, 복합 부위 통증 증후군, 그리고 말초혈관질환으로 인한 통증을 포함한다. 게다가 더욱이, 본 발명의 방법들은 수술 후 통증의 치료 및 처리를 위해 유용할 것이다.
- <345> [151] 본 발명의 바람직한 방법들은 또한 심장 질환 또는 장애, 그리고 손상으로 유도된 빈혈, 예로서 심부정맥, 협심증, 심근 경색, 뇌졸중, 그리고 기타 등의 치료를 포함한다. 이러한 치료를 위한 전형적인 실험대상자는 예로서, 심근 경색, 뇌졸중, 뇌 또는 척추 손상 환자, 뇌빈혈이 잠재적 합병증일 수 있는 심장 수술과 같은 그러한 대수술을 겪고 있는 환자, 그리고 기타 등과 같은 그러한 자들을 포함한다.
- <346> [152] 이와 마찬가지로, 본 발명은 예로서, 동시에 수반하는 또는 연이어서, 화학식(I) 화합물의 치료학적으로 효과적인 량, 또는 그것에 대한 조제학적으로 허용할만한 염, 그리고 제2의 약 물질, 언급된 제2약 물질 상태의 고지혈증 치료제 항염증제, 항고혈압제 또는 마취성 진통제, 예로서, 여기 아래에서 지시된 대로의 병합 투여를 포함하고 있는 상기에서 정의된 대로의 방법을 제공한다.
- <347> [153] 더욱이 본 발명은 본 발명 화합물의 치료학적으로 효과적인 량, 단독 또는 하나 또는 그 이상의 조제학적으로 허용할만한 담체의 화합을 포함하고 있는 약제학적 조성물을 제공하고 있다.
- <348> [154] 본 발명의 방법들을 수행함에 있어서, 본 발명의 알로스테릭 아데노신 A1 수용체 인핸서(enhancers)는 A1 아데노신 수용체에 의해 조절이 되는 병의 치료를 위하여 사람을 포함한 포유류에게 다양한 루트의 투여, 예로서 입(oral) 또는 직장(rectal), 경피(transdermal), 경막(intrathecal) 그리고 비경구(parenteral) 투여를 위하여 적절한 약제학적 조성물로 공식화될 수 있다. 이러한 병들은 통증, 특히, 신경병증 통증과 같은 그러한 만성적 통증, 심부정맥, 예로서 발작성 심실성 빈맥, 협심증, 심근 경색 및 뇌졸중, 신경학적 질환 또는 장애, 수면장애, 간질 및 우울증과 같은 그러한 심장 질환 또는 장애를 포함하고 있으나 반드시 이러한 것들로만 한정되지는 않는다.
- <349> [155] 알로스테릭 아데노신 A1 수용체 인핸서(enhancer) 또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염을 포함하고 있는 약제학적 조성물의 입 투여는 용액, 현탁, 정제, 알약, 캡슐, 분말, 미세유제, 1회복용량구분포장 그리고 기타 등의 형태를 취할 수 있다.
- <350> [156] 이와 함께, 본 발명의 화합물은 특히, 경장(enteral) 또는 비경구(parenteral) 이용을 위해서 다양한 루트를 통한 투여에 적당한 담체 또는 첨가제와 함께한 혼합물 또는 그것과 관련한 효과적인 량을 포함하고 있는 약제학적 조성물의 조제에 사용될 수 있다.

- <351> 아래와 함께한 활성 성분을 포함하고 있는 정제 및 견고하거나 부드러운 껍질의 젤라틴 캡슐이 바람직하다:
- <352> a) 희석액제, 예로서, 유당, 포도당, 자당, 만나당, 솔비톨, 셀룰로스, 글리신 그리고/또는 식물성 기름;
- <353> b) 윤활제, 예로서, 실리카(silica), 툴컴(talcum), 스테아르산(stearic acid), 그것의 마그네슘(magnesium) 또는 칼슘염(calcium salt) 그리고/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol); 또한 정제를 위하여
- <354> c) 결합제, 예로서, 마그네슘 알루미늄 규산염(magnesium aluminum silicate), 녹말 풀(starch paste), 젤라틴(gelatin), 트래거칸스(tragacanth), 메틸셀룰로스(methylcellulose), 나트륨카복시메틸셀룰로스(sodiumcarboxymethylcellulose) 그리고 또한 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone); 그리고 바람직하다면
- <355> d) 붕해제, 예로서, 전분(starches), 우뭇가사리(agar), 알긴산(alginic acid) 또는 그것의 나트륨 염(sodium salt), 또는 비등성의 혼합물(effervescent mixtures); 그리고/또한
- <356> e) 흡수제, 착색제, 조미료 및 감미료.
- <357> [157] 투여할만한 조성물은 바람직하게도 수분 등장(等張)의 용액 또는 현탁액이고, 좌약은 지방성의 유탕액 또는 현탁액으로부터 유리하게 조제된다.
- <358> [158] 언급된 조성물은 삼투압 그리고/또는 완충제를 조절하기 위한 보호, 안정, 습식 또는 유제의 작용제, 용매 조촉매(助觸媒), 염과 같은 그러한 보조약을 포함하고 있고/또한 소독될 수 있다. 게다가, 그러한 것들은 또한 치료학적으로 다른 가치있는 물질들을 포함할 수 있다. 언급된 조성물은 개별적으로 전통적 혼합, 파립 또는 코팅 방법들에 따라 조제되고, 활성 성분의 약 0.1-75%, 바람직하게는 약 1-50%를 함유하고 있다.
- <359> [159] 경피성 용도를 위한 적절한 제형은 치료학적으로 효과적인 담체를 가진 발명의 화합물을 포함한다. 이로 운 담체는 숙주(host)의 피부를 통한 통로를 돕기 위하여 흡수성 약물학의 허용할만한 용액을 포함한다. 특징적으로, 경피성 도구는 시간의 연장된 기간을 넘어서 미리 예정된 비율 및 조절된 채 숙주(host)의 피부 화합물을 분출시킬 수 있도록 하기 위하여 임의적으로 비율 조절한 장벽(barrier), 임의적으로 담체와의 화합물을 포함하고 있는 저장기(reservoir), 신체 일부를 지지하는 것을 포함하고 있는 봉대의 형태이고, 그 피부의 도구를 안전하게하기 위한 수단들의 형태이다.
- <360> [160] 약 50-70kg의 포유류를 위한 1회 복용량 구분포장은 약 0.005mg과 2000mg 사이로, 이롭게는 약 활성 성분의 1-1000mg 사이로 둘 수 있다. 활성 화합물의 치료학적으로 효과적인 투약량은 포유류 종, 신체 체중, 나이 및 개별 조건, 투여의 형태 그리고 포함된 화합물에 따라 의존하고 있다.
- <361> [161] 따라서, 본 발명은 통증, 특히, 신경병증 통증과 같은 그러한 만성적 통증, 심부정맥, 예로서 발작성 심실성 빈맥, 협심증, 심근경색 및 뇌졸중, 신경학적 질환 또는 장애, 수면장애, 간질 및 우울증과 같은 그러한 심장 질환 또는 장애를 포함하고 있는 A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위하여 상기에서 설명된 대로의 약제학적 조성물을 제공한다.
- <362> [162] 약제학적 조성물은 단독 또는 다른 치료제, 예로서, 그 기술분야에서 보고된 대로의 효과적 치료 복용량에서 각각이 공동으로 하여 상기에서 정의된 대로의 본 발명 화합물의 치료학적으로 효과적인 양을 포함할 수 있다.
- <363> 이러한 치료제는 다음을 포함한다:
- <364> a) HMG-CoA(3-히드록시-3-메틸-글루타릴 조효소 A), 환원 효소 반응 억제제(reductase inhibitors), 스칼렌 신타아제 반응 억제제(squalene synthase inhibitors), FXR(파나소이드 엑스 수용체:farnesoid X receptor) 및 LXR(간 엑스 수용체: liver X receptor) 리간드, 콜레스테롤아민(cholestyramine), 피브레이트(fibrates), 니코틴산(nicotinic acid) 및 아스피린(aspirin)과 같은 그러한 고지혈증 치료제;
- <365> b) 항-염증 치료제;
- <366> c) 항고혈압제, 예로서, 루프 이뇨제, ACE(엔지오텐신 전환 효소: angiotensin converting enzyme) 저해제, Na-K-ATPase 세포막 펌프의 억제제, NEP(중성의 엔도펩티데이즈: neutral endopeptidase) 억제제, ACE/NEP 억제제, 엔지오텐신 II 길항제, 레닌 억제제,  $\beta$ -아드레날린 수용체 차단제, 근수축력제, 칼슘 길항제, 알도스테론 수용체 길항제, 그리고 알도스테론 신타아제 억제제; 그리고
- <367> d) 마취성 진통제.

- <368> [163] 상기에서 설명된 대로, 본 발명의 화합물은 다른 활성 성분 전 또는 후로 동시에 투여될 수 있고, 동일한 약제학적 제형에서 함께 또는 투여의 동일한 루트 또는 다른 루트에 의해서 개별적으로 투여될 수도 있다.
- <369> [164] 그것의 약명 또는 거래 명에 의해서 알려진 치료제의 구조는 예로서, 표준 명세서 "The Merck Index"의 실질적 편집 또는 예로서, 국제특허(예. IMS World Publications) 데이터베이스로부터 발췌될 수 있다. 그 기술 분야에 숙련된 어느 사람도 활성제를 완전히 식별할 수 있게 되고 마찬가지로, 이러한 설명에 기본이 된 어느 사람도 두 생체 내 및 시험관 내 실험에서, 표준 테스트 양식상에서 약제학적 징후 및 특징을 실험할 수 있고 조제할 수 있게 된다.
- <370> [165] 따라서, 본 발명은 바람직하게는 고지혈증 치료제, 항염증 치료제, 항고혈압 치료제 및 마취성 진통 치료제로부터 선택된 또 다른 치료제와 연계하여 본 발명 화합물의 치료학적으로 효과적인 양을 포함하고 있는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <371> [166] 본 발명은 개별적으로 공동 투여될 수 있는 화합물의 결합으로 치료하는 것과 관련 있는 면이 있기 때문에, 발명 또한 키트 형태에서의 분리된 약제학적 조성물을 결합하는 것을 의미하고 있다.
- <372> 그 키트(kit)는 둘로 분리된 약제학적 조성물을 포함한다:
- <373> (1) 화학식(I)의 화합물을 포함하고 있는 조성물, 또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염, 이것 이외에 약제학적으로 허용할만한 담체 또는 희석제; 그리고
- <374> (2) 고지혈증 치료제, 항염증 치료제, 항고혈압 치료제, 또는 마취성 진통 치료제, 또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염을 포함하고 있는 조성물, 이것 이외에 약제학적으로 허용할만한 담체 또는 희석제.
- <375> 개별적으로 공동 투여될 때, (1)과 (2)의 양은 이로운 치료적 효과가 달성될 만한 정도이다. 키트(kit)는 각각의 막이 (1) 또는 (2)를 포함한 다수의 복용 투여 형태(예, 정제)라는 점에서, 분리된 박 패킷(foil packet) 또는 분리된 병과 같은 그러한 분리된 조성물을 포함하기 위한 용기(container)를 포함한다. 택일적으로, 투여 복용량 형태를 포함한-활성 성분을 분리하기보다는 차라리, 그 키트가 교대로 분리 투여 형태를 포함한 전체 투여를 포함하고 있는 각각의 분리 세포막을 포함할 수 있다. 키트의 이러한 형태 예로는 각각의 개별적 수포가 약제학적 조성물(1)을 포함하고 있는 둘 (또는 그 이상의) 정제, 하나(또는 그 이상의) 정제, 그리고 약제학적 조성물(2)를 포함하고 있는 점에서의 수포 팩인 것이다. 전형적으로 키트는 분리된 구성성분의 투여를 위한 사용법을 포함한다. 키트 형태는 다른 투여 복용 차로 투여되는 다른 투여 복용 형태(예로서, 구두 및 비경구)에서 분리된 구성성분이 바람직하게 투여될 때, 또는 화합물의 개별적 구성성분의 적정이 처방 치료자에 의해 바람직하게 될 때에 특히 유리하다.
- <376> 본 발명의 경우에 있어서 키트는 다음 아래를 포함한다:
- <377> (1) 첫 투여 복용 형태에 있어서, 화학식(I)의 화합물을 포함하고 있는 치료학적으로 효과적인 조성물의 양, 또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염, 그리고 약제학적으로 허용할만한 담체 또는 희석제;
- <378> (2) 뒤 이은 투여에서, 이로운 치료학적 양이 달성될만한 그러한 양에서, 그리고 둘째 투여 복용 형태에서의 약제학적으로 허용할만한 담체 또는 희석제, 고지혈증 치료제, 항염증 치료제, 항고혈압 치료제, 또는 마취성 진통 치료제, 또는 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염을 포함하고 있는 조성물; 그리고
- <379> (3) 언급된 첫째와 둘째 투여 복용 형태를 포함하기 위한 용기(container)
- <380> [167] 본 발명은 더욱이 약제로 사용하기 위하여 상기에서 설명된 대로서 약제학적 조성물을 의미하고 있다.
- <381> [168] 본 발명은 더욱이 통증, 특히, 신경병증 통증과 같은 그러한 만성적 통증, 심부정맥, 예로서, 발작성 상실성 빈맥, 협심증, 심근경색 및 뇌졸중, 신경병학 질환 또는 장애, 수면 장애, 간질 및 우울증과 같은 그러한 심장질환 또는 장애를 포함하고 있는 A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위한 약제 조제를 위하여 상기에서 설명된 대로의 약제학적 조성물 또는 화합물의 사용을 의미하고 있다.
- <382> [169] 이와 같이, 본 발명 또한 약제로서의 사용을 위한 화학식(I)의 화합물을 의미하고 있고, A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병 치료를 위한 약제학적 조성물의 조제를 위하여 화학식(I) 화합물의 사용을 의미하고 있으며, 그것에 대하여 약제학적으로 허용할만한 희석제 또는 담체와 관련하여 그것에 대한 약제학적으로 허용할만한 염, 또는 화학식(I) 화합물을 포함하고 있는 A1 아데노신 수용체에 의해 조절되는 병 상태에서 사용하기 위한 약제학적 조성물을 의미하고 있다.

- <383> [170] 최종적으로, 본 발명은 고지혈증 치료제, 항염증 치료제, 항고혈압 치료제 또는 마취성 진통 치료제의 치료학적으로 효과적인 량과 공동으로 화학식(I) 화합물 투여를 포함하고 있는 방법 또는 사용을 제공하고 있다.
- <384> [171] 결국, 본 발명은 여기에서 설명된 대로의 약제학적 조성물의 형태에서 화학식(I) 화합물 투여를 포함하고 있는 방법 또는 사용을 제공하고 있다.
- <385> [172] 상기 인용된 특징들은 유리하게 포유류, 예로서, 생쥐, 쥐, 개, 원숭이 또는 격리된 기관, 조직 및 그것에 대한 조제를 사용하고 있는 명백한 생체 내 및 시험관 테스트인 것이다. 언급된 화합물은 용액, 예로서는, 바람직하게도 물성의 용액 형성에 있어서 시험관 내에서 적용될 수 있고, 경구적, 비경구적, 유리하게 경막 내 또는 정맥, 예로서, 현탁액 또는 물성의 용액으로서 생체 내에서 적용될 수 있다. 시험관 내에서의 투여량은 대략 10-2 몰 그리고 10-10 몰 농도 사이의 범위일 수 있다. 생체 내에서의 치료학적으로 효과적인 량은 투여의 통로를 의존하면서 대략 0.00001mg/kg 및 1000mg/kg, 바람직하게는 대략 0.0001mg/kg 및 100mg/kg, 더욱 바람직하게는 대략 0.001mg/kg 및 10mg/kg 사이의 범위일 수 있다.
- <386> [173] 발명에 따른 활성 화합물은 그 기술분야에서, 예로서, 아래 여기에서 설명된 대로, 그 기술분야에서 잘 설명된 방법들을 이용하면서 평가될 수 있다:
- <387> 인간 재결합 A1, A2A 및 A3 아데노신 수용체로 감염된 CHO 세포들로부터의 세포막 조제:
- <388> [174] The hCHO-A1, hCHO-A2A 및 hCHO-A3 세포 클론은 부착되어 성장하게 되고 37°C상에서 30분(Klotz et al. Naunyn-Schmied. Arch Pharm. 1998, 357, 1-9) 공기 95%, 이산화탄소 5%, 37°C에서의 10% 태아 단계 소 혈청, 페니실린(100U/mL), 스트렙토마이신(100µg/mL), L-글루타민(2mM), 제네티신(G418)0.2mg/mL을 포함하고 있는 영양제 혼합물 F12로의 DMEM(Dulbecoo's modified Eagle's medium)에서 유지관리된다. 세포는 1:5 및 1:10의 비율로 일주일에 둘 또는 세 번 갈라진다. 세포막 조제를 위하여 배지는 제거된다. 세포는 PBS로 세척되고 빙-냉 삼투압 완충제(hypotonic buffer: 5mM Tris HCl, 2 mM EDTA, pH 7.4)에서의 T75 플라스크에서 떼어진다. 세포 현탁액은 균질기로 균질화되고 균질현탁액은 1,000 x g에서 10분간 휘저어진다. 상층액은 그때 100,000 x g에서 30분 원심기로 분리된다. 세포막 펠릿(pellet)은 A1 아데노신 수용체를 위해서 50 mM Tris HCl buffer pH 7.4 에서 재현탁되어지고, A2A 아데노신 수용체를 위해서는 50 mM Tris HCl buffer pH 7.4 10 mM MgCl2에서 재현탁되며, A3 아데노신 수용체를 위하여는 50 mM Tris HCl buffer pH 7.4, 10 mM MgCl2, 1 mM EDTA에서 재현탁되고, 37°C에서 30분간 아데노신 데아미나아제의 3U/mL로 배양된다. 단백질 농도는 Bio-Rad 방법(Bradford, 1976)에 따라 표준 참고대로 소 알부민으로 결정된다.
- <389> 아데노신 수용체 결합 실험:
- <390> [175] A1, A2A 및 A3 수용체의 결합에 대한 본 발명 화합물의 효과를 결정하기 위하여, hCHO-A1, hCHO-A2A, hCHO-A3으로부터의 세포막이 실험된 화합물의 존재 및 결핍하에서 완충제 용액에서 배양된다. 실험 작용제는 DMSO에 의해서 용해되고 DMSO에서의 100-폴더 농도의 용액으로부터 시험 평가에 추가된다. 조절 배양은 또한 1%의 DMSO를 포함한다. 결합 및 자유 방사능은 Micro-mate 196 셀 수거기(Packard Instrument Company)를 사용한 Whatman GF/B 유리섬유 여과기를 통하여 시험 평가 혼합물을 여과함으로써 분별된다. 그 여과기 결합 방사능은 Micro-Scint 20으로 Top Count Microplate Scintillation Counter(효율 57%)에 의존된다.
- <391> hCHO-A1의 [3H]CCPA의 포화 묶음
- <392> [176] CHO 세포막에서 드러난 인간 A1 수용체의 [3H]CCPA의 포화묶음실험은 실험된 화합물(10µm)의 존재 및 부존재하에서, 50 mM Tris-HCl, pH 7.4에서 1시간 동안 25°C에서 3배로 수행될 수 있다. 비 특이적 결합은 1 µm R-PIA 존재하에서의 결합으로서 특징지을 수 있게 된다.
- <393> [3H]CCPA의 hCHO-A1에 대한 경쟁 결합:
- <394> [177] 경쟁 실험은 1 nM[3H]CCPA, 50 mM Tris-HCl, pH 7.4 및 희석된 세포막의 100µl를 포함한, 그리고 25°C (Baraldi et al. J. Med. Chem. 2003, 46, 794-809)에서 90분 동안 1 nM에서 50 µm 사이의 범위 내에서 실험된 화합물의 최소한 6에서 8 차이 농도를 포함하고 있는 실험 관에서의 최종 250 µl 부피에서 3배로 수행될 수 있다. 비 특이 결합은 1 µm R-PIA 존재하에서의 결합으로써 명확해질 수 있다. 알로스테릭 증가는 1 nM[3H]CCPA의 hCHO-A1 세포막 특이 결합을 증가시키기 위하여 실험된 화합물의 차이 있는 농도의 작용효과로 측정될 수 있다.
- <395> 경쟁 결합 실험:
- <396> [178] 1 nM[3H]DPCPX(Borea et al. Life Sciences 1996, 59, 1373-1388), 2 nM[3H]ZM 241385(Borea et al.

Biochem. Pharmacol. 1995, 49, 461-469) 그리고 2 hCHO-A1, hCHO-A2A, hCHO-A3에 대한 nM[3H]MRE 3008F20(Varani et al. Mol. Pharmacol. 2000, 57, 968-975)의 경쟁 실험은 개별적으로 150분 동안 4℃, 60분 동안 4℃, 90분 동안 25℃에서 세포막(시험당 100μg의 단백질)을 배양하면서 수행된다. 경쟁 실험은 50 mM Tris HCl buffer(10 mM MgCl2, A3을 위한 1 mM EDTA), pH 7.4 및 100 μl의 세포막을 포함한, 그리고 실험 화합물의 최소한 6에서 8 차이의 농도를 포함하고 있는 실험 관 내에서 최종적 부피 100μl에서 두 배로 수행될 수 있다. 비 특이 결합은 개별적으로, A1, A2A 및 A3을 위하여 1 μM DPCPX, ZM 241385 및 MRE 3008F20 하에서의 결합으로서 규정되고 있고 대략 전체 결합의 30%이다.

<397> [179] [3H]DPCPX(특이 활성, 120 Ci/mmol) 및 [3H]CCPA(특이 활성, 55Ci/mmol)은 NEN 연구 제품(보스톤,MA)으로부터 획득될 수 있다; [3H]ZM 241385(특이 활성, 17 Ci/mmol)은 Tocris Cookson(브리스틀, UK)로부터 획득될 수 있다; [3H]MRE 3008F20(특이 활성, 67 Ci/mmol)은 Amersham 국제(Buckinghamshire,UK)로부터 획득될 수 있다.

<398> CHO 세포(기능성 시험)에서의 cAMP 증가 측정

<399> [180] 알로스테릭 증가는 hCHO-A1 세포의 cAMP 함유량을 줄이기 위하여 차이 있는 농도(0.01, 0.1, 1 그리고 10 μM)에서 실험 화합물의 작용효과로서 측정된다. 실험을 시작하기 위하여, 배지는 12홈판으로부터 제거되고 세포는 따뜻한 Hanks'완충 식염수로 세척된다. 그 세척액은 그때 제거되고 forskolin(1 μM), rolipram(20 μM), N6-시클로펜틸아데노신(CPA, 0.01 nM), 아데노신 데아미나아제(2U/mL), 그리고 실험 화합물을 포함하고 있는 새로운 Hanks'용액으로 대체된다. 포스콜린(Forskolin)은 아데닐릴 시클라제의 활동 15를 자극하기 위해 이용되고, 롤리프램(rolipram)은 cAMP 포스포디에스트라제(phosphodiesterase)를 억제하기 위해 이용되며, 아데노신 데아미나아제는 내생성 아데노신을 떨어뜨리기 위해 이용되고 CPA는 활성화된 아데노신 수용체의 작은 수 증가를 일으키기 위해 이용이 된다. 실험 화합물 하에서 36℃에 6분간 배양 후, 배양용액은 제거되고 염산(최종 농도 50 mM)은 약물 활동을 중단시키기 위해 첨가된다. 세포의 20 산성화된 추출에서 cAMP 함유량은 이전에 설명된 대로(Kollias-Baker et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997, 281, 761-768) 방사면역측정법에 의해서 결정된다. hCHO-A1 세포 상에서 알로스테릭 조절자의 영향 크기가 통로 수를 미세하게 변화시키고 세포의 차이 있는 나눈액 사이에서 다소 다르기 때문에, 실험화합물의 활동과 참고 화합물(PD 81,723)의 활동이 각각의 실험 25에서 평가된다. cAMP 함유량에서의 각 실험 화합물의 효과는 약물(조절,100%) 하에서 cAMP 함유량의 백분율 값으로 나타나게 된다.

<400> 만성적 염증 통증 모델:

<401> [181] 치모산-유도된 기계적 통각과민의 족부 주사는 만성적 염증 통증(Meller et al., Neuropharmacology, 33:1471-1478, 1994)의 모델로 이용될 수 있다. 이러한 방법에 있어서, 전형적인 수컷 Sprague-Dawley 또는 Wistar rats(200-250g)은 하나의 뒷발에 3 mg/100 μl 치모산의 족부 주사를 받아들인다. 상처난 염증은 이러한 뒷발에서 발생한다. 염증 손상 후, 기계적 통각과민이 완전히 성립된 것으로 여기질 때, 약물은 일반적으로 효능 평가를 위해 24시간 동안 투여된다.

<402> 만성적 신경병증 통증 모델:

<403> 만성적 신경병증 통증의 두 동물 모델은 말초 신경 손상의 몇 가지 관련 형태에서 이용될 수 있다. Seltzer 모델(Seltzer et al., Pain, 43: 205-218, 1990)에 있어서, Sprague-Dawley 또는 Wistar rats(200-250g)이 마취되고 작은 절개는 좌골신경이 드러나도록 대퇴(대개 왼쪽) 중간부위로 한다. 그 신경은 일반 좌골신경으로 갈라지는 후부 이두근 반힘줄모양 신경 말단에서의 말초신경 전자(轉子) 근처 지점에 둘러싸여 연결된 조직으로부터 조심스럽게 제거된다. 신경 두께의 1/3에서 1/2 척추가 결찰 내에서 지탱되도록 하기 위하여 A 7-0 실크 봉합사(silk suture)는 3/8로 휘어진 채, 역-절단 미니 바늘과 함께 주입되고 단단히 결찰된다. 그 근육과 피부는 봉합사와 절단으로 폐쇄되고 그 상처는 항생 분말로 칠해진다. 대조군 동물에 있어서 좌골 신경이 드러나지만 결찰되지는 않고 그 상처는 실험군 동물에서 폐쇄된다.

<404> [183] 만성적 협색 장애(CCI) 모델(Bennett, G.J. 그리고 Xie, Y.K. Pain, 33: 87-107, 1988) 쥐들은 마취되고 작은 절개술은 좌골신경이 드러나도록 하나의 대퇴(대개 왼쪽) 중간 지점에서 한다. 그 신경은 둘러싸여 연결된 조직으로부터 제거되고 4/0 chromic gut의 네 개 봉합사가 각각의 사이로 대략 1 mm로 신경 주위로 하여 혈접게 묶이게 된다. 그리하여 그 봉합사가 신경 표면을 간신히 죄도록 한다.

<405> 그 상처는 상기에서 설명된 대로 봉합과 절단으로 닫히어진다. 대조군 동물에 있어서 좌골 신경은 드러나지만 결찰되지 않고 그 상처는 실험군 동물에서 닫히어지게 된다.

<406> [184] Seltzer와 CCI 모델의 대조에 있어서, Chung 모델은 척추 신경(Kim, S.O. 및 Chung, J.M. Pain, 50: 355-363, 1992)의 결찰을 포함하고 있다. 이러한 모델에 있어서, Sprague-Dawley 또는 Wistar rats(200-250g)이 마취되고 복와위(腹臥位)로 놓이게 되고 절개는 L4-S2 레벨에서 척추의 좌편에서 이루어진다. 부척추근을 통한 심부 해부와 L4-S2 레벨에서의 척추 돌기로부터의 근 분리는 좌골신경이 L4,L5 및 L6 척수 신경을 형성하도록 갈라질 때 좌골 신경의 일부를 드러나게 할 것이다. 그 L6 횡단 돌기는 이러한 척수 신경의 기관 노출을 할 수 있는 작은 도구(rongeur)를 가지고서 조심스럽게 제거된다. 그 L5 척수 신경은 고립되고 7-0 실크 봉합실로 단단히 결찰된다. 그 상처는 단독 근 봉합실(6-D silk)과 하나 또는 둘 스킨 폐쇄 클립으로 단히어지게 되고 항생 분말로 칠하여 진다. 대조군 동물에 있어서, L5 신경은 전과 같이 드러나지만 결찰이 되지 않고 그 상처는 것처럼 단히어 진다.

<407> 행동지표:

<408> [185] 모든 만성적 통증 모델(염증 그리고 신경병증)에 있어서 기계적 통각과민은 Analgesy Meter를 이용하면서 증가하는 압력 자극을 위해 두 뒷발의 발 투여중지 역치를 측정함으로써 평가된다. 기계적 이질통은 두 뒷발의 표면에 대한 von Frey hairs 실험을 적용한 통증을 유발하지 않는 기계적 자극에서의 투여중지 역치를 측정함으로써 평가된다. 열 있는 통각과민은 각각의 뒷발 내면에 적용된 통증을 유발하는 열 자극에서의 투여중지 잠복기를 측정함으로써 평가된다. 모든 모델로서, 기계적 통각과민과 이질통 그리고 열 있는 통각과민은 수술 이후로 1-3일 내에 발현하게 되고 최소한 50일 동안 지속하게 된다. 여기 설명된 시험을 위해서, 약물은 성립된 통각과민 전환에 대한 역량을 결정하기 위해서, 대략 수술 이후로 14일, 통각과민의 발현 상에서 약물 효능을 평가하기 위하여 수술 전 후 사용될 수 있다.

<409> [186] 통각과민의 백분율 전도는 다음과 같이 계산된다:

$$\% \text{ 전도} = \frac{\text{복용후 역치} - \text{복용전 역치}}{\text{복용경험없는 역치} - \text{복용전 역치}} \times 100$$

<410>

<411> [187] 상기 설명된 통증 모델에 있어서, 모든 수술은 엔플루란/O<sub>2</sub>흡입제 마취제 하에서 수행될 수 있다. 모든 경우에 있어서 그 상처는 경과 후에 폐쇄되고 동물은 회복가능하게 된다. 대조군 동물을 제외한 모든 통증 모델이 며칠 이후로 이용됨에 있어서, 현저한 기계적 그리고 열의 통각과민과 이질통은 뒷발이 압력 또는 열 자극을 접촉하는 상승된 움추림 반사 작용과 덜한 통증의 발단 시초에서 시작된다. 수술 후, 동물은 병결린 발에 특징적 변화를 또한 나타낼 수 있다. 대다수의 동물에 있어서 감염된 뒷 발의 발가락은 함께 움츠러들게 되고 그 발은 한 측면이 다소 변하게 되며, 몇몇 쥐에 있어 발가락은 또한 구부러지면서 말린다. 결찰된 쥐들의 걷는 모양은 다양하지만, 절룩거림은 비정상적이다. 몇몇 쥐들은 우리 바닥에서부터 감염된 뒷발을 들어올리는 모습을 보이기도 하고 오프라들 때에 뒷 사지의 흔치 않는 뻣뻣한 뻘음을 나타나게 된다. 쥐들은 접촉함에 매우 민감한 경향이 있고 소리를 낼 수 있다. 반면 일반적 건강한 조건의 쥐는 양호하다.

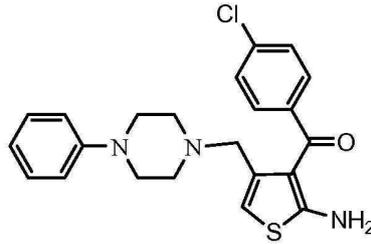
<412> [188] 발명의 실험에서, 실시 예 4의 화합물은 인간 A1-아데노신 수용체를 나타내고 있는 CHO 세포에서의 cAMP 레벨을 측정함으로써 기능적 실험의 약 100nM의 IC50 값을 나타내고 있다. 더욱이, 실시 예 4의 화합물은 10 $\mu$ m 농도에서의 인간 A1 아데노신 수용체를 600% 상승시키기 위하여 [3H]CCPA 작용제의 BMAX 값을 증가시킨다.

<413> [189] 다음의 실시 예들은 발명을 설명하기 위해 의도되고 그것의 한정으로서는 해석되지 않는다. 증류는 언급되지 않았지만, 모든 증류는 감소된 압력 하, 바람직하게는 대략 10 mmHg 및 100mmHg 사이에서 수행된다. 최종 생성물, 중간생성물 및 초기 물질의 구조는 표준적 분석 방법, 예로서, 미량분석, 녹는점(m.p.) 및 분광학적 특성, 예로서, MS, IR 및 NMR에 의해서 확인될 수 있다. 약어는 그 기술분야에서 그러하게 전통적으로 사용된다.

**실시 예**

<414> 실시 예 1

<415> {2-아미노-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은



<416>

<417> **A. (2-아미노-4-메틸티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄은**

<418> 물/얼름(4℃)의 용액기에서 냉각된, 순수 EtOH(10mL)에서의 2,5-디메틸-[1,4]디티안-2,5-디올(450mg, 2.5mmol) 및 3-(4-클로로페닐)-3-옥소-프로피오니트릴(900mg, 5mmol)의 현탁액에 TEA(5mmol, 0.7mL)가 첨가된다. RT에서 10분 동안 휘저은 후, 그 혼합액은 2시간 동안 환류액이 된다. 그 결과의 적갈색 용액은 냉각되고 농축화되며, 잔류물은 EtOAc(10mL)에서 용해된다. 유기상은 이어서 1% w/v 수성의 HCl(5mL)로 세척되고, NaHCO<sub>3</sub>(5mL), 물(5mL) 그리고 식염수(5mL)의 포화용액은 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며 갈색 잔류물을 제거하기 위해 농축된다. 그 잔류물은 에틸에테르(15mL)에서 현탁되고, 그 현탁액은 30분 동안 휘저어지고 여과된다. 그 여과액은 농축되고, 석유에테르를 현탁되며 그 결과 현탁액은 30분 동안 휘저어지고 여과된다. 그 여과액은 농축되고, 그 잔류물은 오렌지 고체: m.p. 148-150℃. <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.66(s, 3H), 5.85(s, 1H), 6.61(br s, 2H), 7.38(d, J=6.4 Hz, 2H), 7.45(d, J=6.4 Hz, 2H); IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 3345, 1589, 1435, 1267로서 (2-아미노-4-메틸티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄을 제공하기 위하여 용리로서 EtOAc-석유 에테르 2-8의 혼합물을 사용한 칼럼크로마토그래피에 의해서 정제된다.

<419> **B. 2-[3-(4-클로벤조일)-4-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온**

<420> 표제 A 화합물(755mg, 3mmol)은 아세트산(20mL)에서 용해되고, 그리고 나서 그 용액에 프탈산 무수물(3.6mmol, 533mg)이 첨가되고 그 혼합액은 15시간 동안 환류액 하에서 가열된다. 그 용매는 증류되고 잔류물질은 에틸아세테이트(20mL)에서 용해된다. 유기용액은 포화용액 NaHCO<sub>3</sub>(5mL), 물(5mL) 및 식염수(5mL)로 세척되고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며 농축된다. 잔류물은 석유에테르(20mL)로 1시간 동안 휘저어지고 그 고체물은 갈색분말: <sup>1</sup>H NMR(DClL<sub>3</sub>) δ : 2.24(s, 3H), 7.02(s, 1H), 7.22(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.62-8.00(m, 6H)로서 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온을 제공하기 위해 여과에 의해서 수집된다.

<421> **C. 2-[5-브로모-3-(4-클로로벤조일)-4-메틸티오펜-2-일]이소인돌-1,3-디온**

<422> 벤젠(150mL)에서의 용액 표제 B 화합물(20mmol, 7.6g)에 벤조일퍼옥사이드(484mg, 2mmol)가 첨가되고 그 혼합액은 환류액 하에서 가열된다. 환류액 상태에서, 혼합액 N-브로모숙신이미드(20mmol, 3.56g)와 벤조일퍼옥사이드(484mg, 2mmol)은 첨가되고 그 혼합액은 6시간 동안 더욱 환류액이 된다. 그 용매는 감소된 압력하에서 제거되고 그 잔류물은 EtOAc(330mL)에서 용해된다. 유기용액은 이어서 포화용액 NaHCO<sub>3</sub>(200mL), 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척되고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며 갈색분말을 제공하기 위하여 농축된다. 분말은 석유에테르(200mL)로 현탁되고 그 혼합액은 30분 동안 휘저어지게 되며 그 고체물은 더욱 정제함 없이 다음 단계와 같은 것으로: m.p. 194-195℃. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.09(s, 3H), 7.19(d, J=7.4 Hz, 2H), 7.62-7.71(m, 6H); IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 1728, 1664, 1587, 1368, 717로서 사용된 2-[5-브로모-3-(4-클로로벤조일)-4-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온을 제공하기 위하여 여과에 의해서 수집된다.

<423> **D. 2-[5-브로모-4-브로모메틸-3-(4-클로로벤조일)티오펜-2-일]이소인돌-1,3-디온**

<424> CC14(150mL)에서의 표제 C 화합물(20mmol, 9.2g) 현탁액에 벤조일퍼옥사이드(242mg, 1mmol)가 첨가되고 그 혼합액은 환류액 하에서 가열된다. 환류액 상태에서, 혼합액 N-브로모숙신이미드(20mmol, 3.56g)와 벤조일퍼옥사이드(242mg, 1mmol)은 첨가되고 그 혼합액은 1시간 동안 더욱 환류액이 된다. 이때 이후로, 반응이 끝나지 않는다면, 혼합액 N-브로모숙신이미드(2mmol, 356mg)와 벤조일퍼옥사이드(242mg, 1mmol)가 첨가되고 그 혼합액은 또 다른 시간 동안 환류액이 된다. 그 결과 노란색 용액은 RT에 냉각되고 침전된 숙신이미드는 여과에 의해서 제거되고 CC14(25mL)로 세척된다. 그 여과액은 5% NaHCO<sub>3</sub> 용액(50mL), 물(50mL) 및 식염수(50mL)로 세척되고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며 노란색 분말을 제공하기 위하여 농축된다. 분말은 석유에테르(100mL)로 현탁되고 그 혼합액은 30분 동안 휘저어지게 되며 그 고체물은 노란색 고체물: m.p. 173-175℃. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 4.65(s, 2H), 7.20(d, J=6.6

Hz, 2H), 7.66(d, J=6.6 Hz, 2H), 7.62-7.71(m, 4H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1727, 1658, 1348, 1330, 1084로서 2-[5-브로모-4-브로모메틸-3-(4-클로로벤조일)티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온을 제공하기 위하여 여과에 의해서 수집된다.

**<425> E. 2-[5-브로모-3-(4-클로로벤조일)-4-((4-페닐피페라진-1-일)메틸)티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온**

**<426>** 건조 DCM(5mL)에서의 휘저어진 용액 표제 D 화합물(900mg, 1.6mmol)에 TEA(1.1 당량, 1.76mmol, 243mg)가 첨가된다. 그 혼합액은 얼음/물의 용액기로 냉각되고, 4-페닐피페라진(3 당량, 5mmol, 810mg)이 첨가된다. 그 혼합액은 2시간 동안 RT에서 휘저어지게 되고, DCM(5mL)로 희석되며, 물(5mL)과 식염수(5mL)로 세척된다. 유기층은 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되고 노란색 고체로서 2-[5-브로모-3-(4-클로로벤조일)-4-((4-페닐-피페라진-1-일)메틸)티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온: m.p.186-193°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.85(t, J=5.0 Hz, 2H), 3.14(s, 2H), 3.34(t, J=5.0 Hz, 2H), 3.42(t, J=5.2 Hz, 2H), 3.94(t, J=5.2 Hz, 2H), 6.80-6.93(m, 4H), 6.93-7.28(m, 4H), 7.39(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.82(d, J=6.8 Hz, 1H)을 제공하기 위하여 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc-석유 에테르 4-6)에 의해 정제된 갈색 잔류물을 제공함에 있어 진공속에서 농축된다.

**<427> F. 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-((4-페닐피페라진-1-일)메틸)티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온**

**<428>** Et<sub>3</sub>N(0.3mL, 2mmol, 1당량)을 포함하고 있는 DMF(20mL)에서의 용액 표제 E 화합물(2mmol)이 3시간 동안 60psi에서 10% Pd/c의 120mg를 넘어 수소화된다. 촉매제는 여과에 의해서 제거되고, 그 여과물은 농축된다. 잔류물은 DCM(20mL)에서 용해되고, 물(5mL)과 식염수(5mL)로 세척되며 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조된다. 그 용매는 감소된 압력하에서 제거되고 그 잔류물은 흰색 고체물로서 2-[3-(4-클로로-벤조일)-4-((4-페닐피페라진-1-일)메틸)티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온: m.p.220-222°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.92(t, J=5.0 Hz, 2H), 3.14(s, 2H), 3.34(t, J=5.0 Hz, 2H), 3.44(t, J=5.2 Hz, 2H), 3.94(t, J=5.2 Hz, 2H), 6.69(s, 1H), 6.87(d, J=6.8 Hz, 2H), 7.21(d, J=6.8 Hz, 2H), 7.37-7.52(m, 4H), 7.52(t, J=6.8 Hz, 1H), 7.58-7.60(m, 3H), 7.83(d, J=6.8 Hz, 1H)을 제공하기 위하여 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc-DCM 2-8)에 의해서 정제된다.

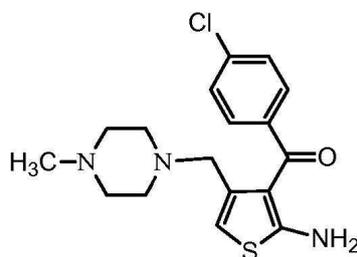
**<429> G. {2-아미노-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은**

**<430>** 휘저어진 현탁액 표제 F 화합물(0.5mmol)과 순수 에탄올(10mL)에서의 100% 히드라진 모노하이드레이트(1.2당량, 0.6 mmol, 29μl)가 3시간 동안 환류액에서 가열된다. 이때 이후로, 그 결과 용액은 1시간 동안 RT에 남아있게 된다. 그 반응은 초기물질의 완전 가용화 후 끝나게 된다. 그 용매는 증류되고 잔류물은 EtOAc(10mL)와 물(5mL) 사이에서 분류된다. 그 유기상은 분리되고 식염수(2mL)로 세척되며, 건조되고 진공속에서 농축된다. 그 잔류물은 노란색 고체물로서 {2-아미노-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은: m.p.112°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(m, 4H), 2.94(m, 4H), 3.00(s, 2H), 6.07(br s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.83(m, 3H), 7.23(m, 2H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55(d, J=8.4 Hz, 2H)을 제공하기 위하여 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc-DCM/ 2-8)에 의해서 정제된다.

**<431>** 다음의 화합물은 실시 예 1에서 설명된 대로 유사하게 조제된다.

**<432> 실시 예 2**

**<433> {2-아미노-4-[(4-메틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은**

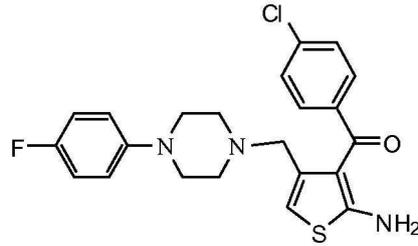


**<434>**

**<435>** 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 MeOH)에 의해서 정제된다. 노란색 오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.24(s, 3H), 2.32 2.44(m, 6H), 3.37(t, J=5.4 Hz, 2H), 3.58(t, J=5.4 Hz, 2H), 6.10(m, 3H), 7.34(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4 Hz, 2H).

**<436> 실시 예 3**

<437> {2-아미노-4-[4-((4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

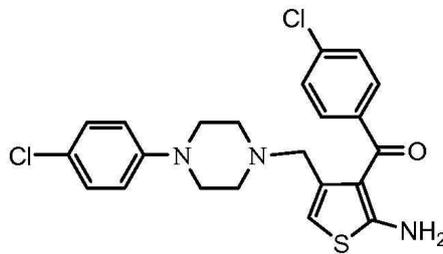


<438>

<439> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/2:8)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.70-72°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.85(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.06(s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.82(m, 2H), 6.92(t, J=9.0 Hz, 2H), 7.38(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.2 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3421, 1587, 1509, 1262, 1087.

<440> 실시 예 4

<441> {2-아미노-4-[4-((4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

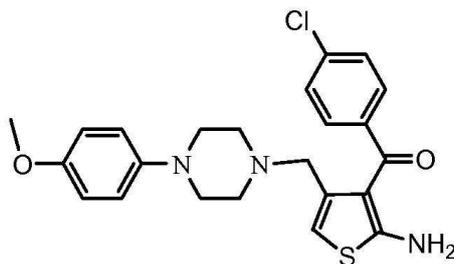


<442>

<443> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.148-150°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.88(t, J=4.6 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.07(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.74(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.19(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.39(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55(d, J=8.4 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3366, 1591, 1498, 1426, 1234, 1085, 815

<444> 실시 예 5

<445> {2-아미노-4-[4-((4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

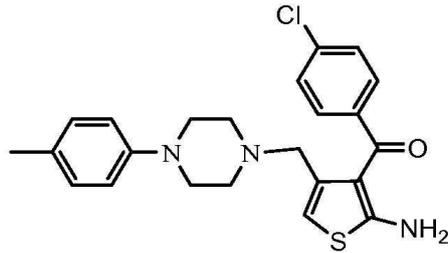


<446>

<447> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/2:8)에 의해서 정제된다. 노란색 오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=5.4 Hz, 4H), 2.83(t, J=5.4 Hz, 4H), 3.10(s, 2H), 3.75(s, 2H), 6.80(br s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.82(d, J=10.2 Hz, 2H), 6.86(d, J=10.2Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.55(d, J=8.4Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3366, 1591, 1498, 1426, 1234, 1085, 815.

<448> 실시 예 6

<449> {2-아미노-4-[(4-p-톨릴피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

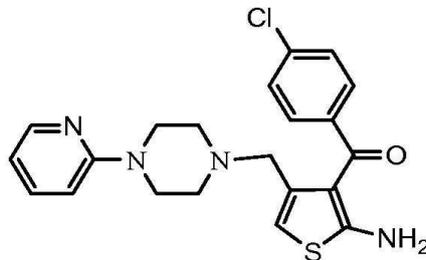


<450>

<451> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.73-75℃. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.26(s,3H), 2.32(t,J=5.6 Hz,4H), 2.86(t,J=5.6 Hz,4H), 3.12(s,2H), 6.10(br s,2H), 6.13(s,1H), 6.83(d,J=8.0 Hz,2H), 7.08(d,J=8.0 Hz,2H), 7.32(d,J=8.2 Hz,2H), 7.43(d,J=8.2 Hz,2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 1722,1614,1514,1261,1089,1021.

<452> 실시 예 7

<453> {2-아미노-4-[(4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

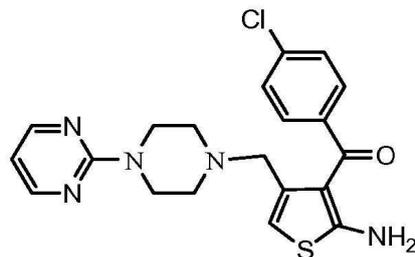


<454>

<455> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/4:6)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.130-131℃. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.01(t,J=5.0 Hz,4H), 3.00(s,2H), 3.27(t,J=5.0 Hz,4H), 6.09(br s,2H), 6.13(s,1H), 6.53-6.61(m,3H), 7.40(d,J=6.6Hz,2H), 7.57(d,J=6.6Hz,2H), 8.15(m,1H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2963,1595,1434, 1261,1096,1022.

<456> 실시 예 8

<457> {2-아미노-4-[(4-(피리미딘-2-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

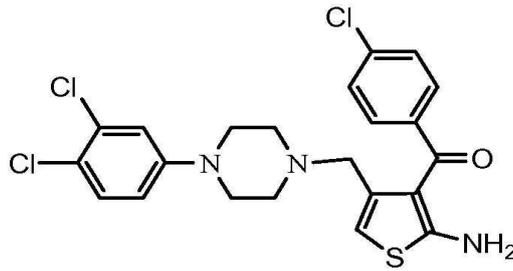


<458>

<459> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:1)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.141-143℃. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.95(t,J=4.8 Hz,4H), 2.99(s,2H), 3.55(t,J=4.8 Hz,4H), 6.13(br s,3H), 6.44(t,J=4.8 Hz,1H), 7.40(d,J=8.2 Hz,2H), 7.53(d,J=8.2 Hz,2H), 8.26(d,J=4.8 Hz,2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>:3386,1712,1586,1423,1260,1084,798.

<460> 실시 예 9

<461> {2-아미노-4-[(4-(3,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

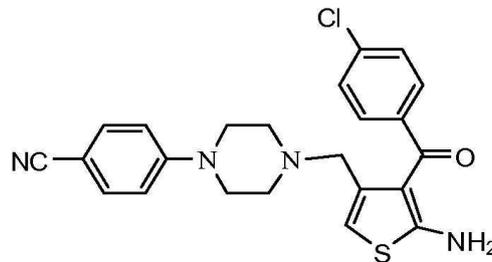


<462>

<463> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.102-104°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.90(t, J=4.6 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.08(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.66(dd, J=9.0과 2.8 Hz, 1H), 6.87(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.40(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2964, 1591, 1435, 1262, 1096, 1020, 800

<464> 실시 예 10

<465> 4-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}벤조니트릴

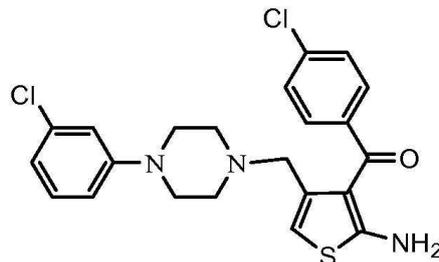


<466>

<467> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.173-175°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.01(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.03(s, 2H), 3.08(t, J=4.8 Hz, 4H), 6.08(br s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.78(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.36(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.43(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.56(d, J=7.8 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2963, 1606, 1261, 1097, 1016, 808.

<468> 실시 예 11

<469> {2-아미노-4-[(4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

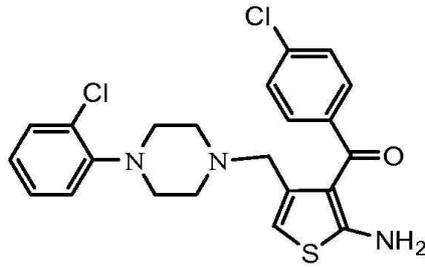


<470>

<471> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.197-199°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.01(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.93(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.08(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.68(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.78(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.81(s, 1H), 7.12(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.37(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.55(d, J=8.4 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3356, 1587, 1512, 1430 및 1076.

<472> 실시 예 12

<473> {2-아미노-4-[(4-(2-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

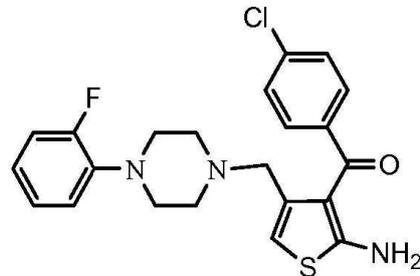


<474>

<475> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.115-117°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.78(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.10(s, 2H), 6.06(br s, 2H), 6.11(s, 1H), 6.60(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.72(d, J=7.4 Hz, 1H), 6.80(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.02(t, J=7.4 Hz, 1H), 7.42(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.2 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3356, 1587, 1512, 1430 및 1076.

<476> 실시 예 13

<477> {2-아미노-4-[(4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

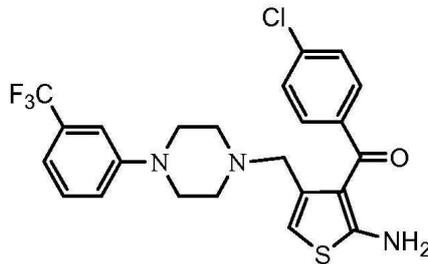


<478>

<479> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.102-104°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.86(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.02(s, 2H), 6.04(s, 2H), 6.12(s, 1H), 6.74(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.82(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.86(t, J=7.6 Hz, 1H), 6.92(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.38(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.2 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3417, 1578, 1512, 1264, 1092.

<480> 실시 예 14

<481> {2-아미노-4-[(4-(3-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

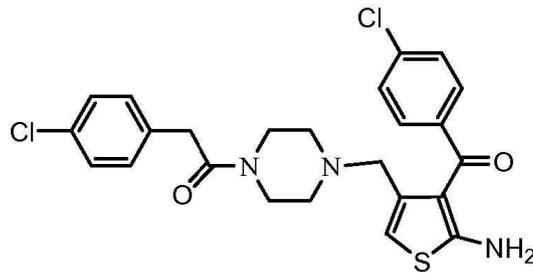


<482>

<483> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.167-169°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.97(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.07(br s, 2H), 6.14(s, 1H), 7.01(m, 3H), 7.26(t, J=9.6 Hz, 1H), 7.38(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3346, 1578, 1522, 1424 및 1082.

<484> 실시 예 15

<485> 1-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}-2-(4-클로로페닐)에탄온

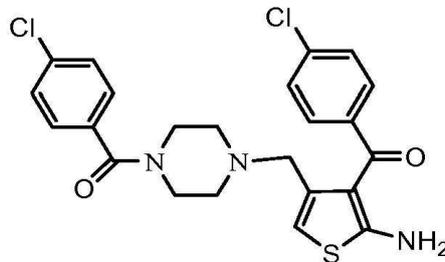


<486>

<487> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/2:8)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.60-61°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.73(t, J=4.8 Hz, 2H), 1.78(t, J=4.8 Hz, 2H), 2.93(s, 2H), 3.19(t, J=5.2 Hz, 2H), 3.64(t, J=5.2 Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 6.06(s, 1H), 6.09(s, 2H), 7.10(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.28(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.39(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3342, 1578, 1502, 1442 및 1082.

<488> 실시 예 16

<489> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로벤조일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

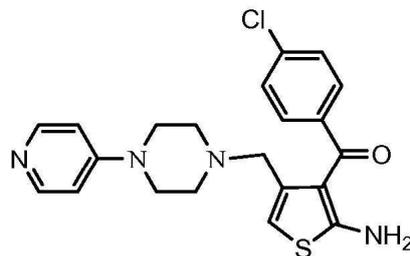


<490>

<491> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.185-186°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.83(t, J=4.8 Hz, 2H), 1.92(t, J=4.8 Hz, 2H), 2.99(s, 2H), 3.15(t, J=5.0 Hz, 2H), 3.49(t, J=5.0 Hz, 2H), 6.08(s, 1H), 6.10(s, 2H), 7.24(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.28(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.2 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3352, 1564, 1512, 1434 및 1068.

<492> 실시 예 17

<493> {2-아미노-4-[(4-(피리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

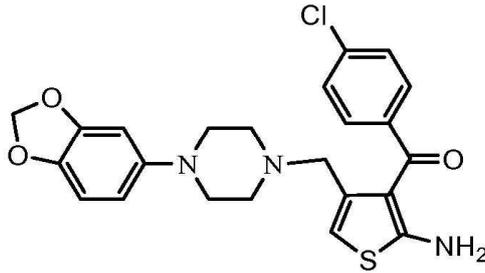


<494>

<495> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:MeOH/7:3)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.86-88°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.01(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 3.24(t, J=5.2 Hz, 4H), 6.09(br s, 2H), 6.12(s, 1H), 6.72(d, J=5.6 Hz, 2H), 6.87(d, J=5.6 Hz, 2H), 8.06(d, J=7.4 Hz, 2H), 8.19(d, J=7.4 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2956, 1578, 1445, 1256, 1077, 1012.

<496> 실시 예 18

<497> {2-아미노-4-[(4-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

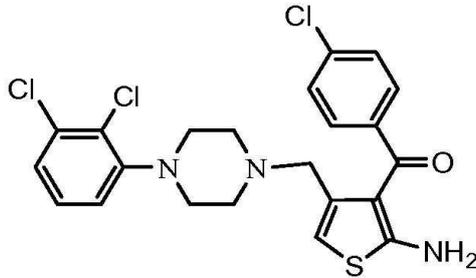


<498>

<499> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:1)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.85-86°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.38(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.66(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.34(s, 2H), 5.72(s, 2H), 5.84(s, 2H), 5.86(dd, J=8.2와 2.4 Hz, 1H), 6.05(d, J=2.2Hz, 1H), 6.24(d, J=2.2Hz, 1H), 6.65(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.20(d, J=8.4Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3376, 1577, 1532, 1423 및 1054.

<500> 실시 예 19

<501> {2-아미노-4-[(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

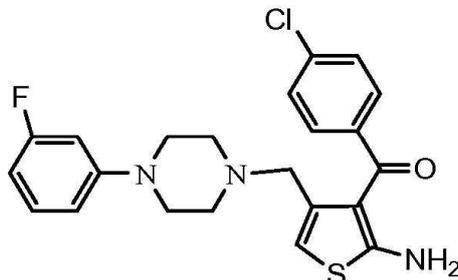


<502>

<503> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.05(t, J=4.4 Hz, 4H), 2.78(t, J=4.4 Hz, 4H), 3.01(s, 2H), 6.07(brs, 2H), 6.14(s, 1H), 6.89(d, J=4.8 Hz, 1H), 7.11(d, J=5.2Hz, 2H), 7.43(t, J=7.0Hz, 2H), 7.58(d, J=8.6Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 2978, 1578, 1452, 1267, 1078, 1012.

<504> 실시 예 20

<505> {2-아미노-4-[(4-(3-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

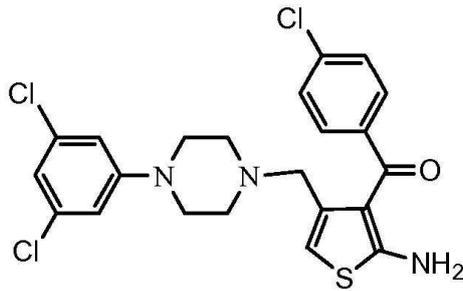


<506>

<507> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/2:8)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p.150-152°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.02(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.93(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.08(s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.45(t, J=7.0 Hz, 1H), 6.53(m, 2H), 7.17(q, J=7.6Hz, 1H), 7.40(d, J=8.2Hz, 2H), 7.56(d, J=8.2Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup> : 3434, 1577, 1534, 1256, 1077.

<508> 실시 예 21

<509> {2-아미노-4-[(4-(3,5-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

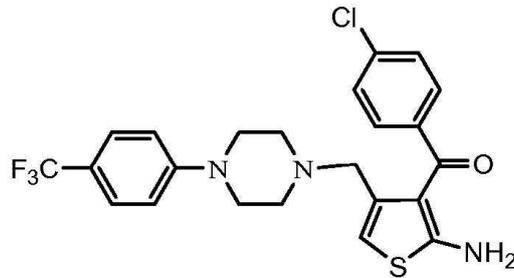


<510>

<511> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 185-187°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.99(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.92(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.99(s, 2H), 6.09(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.64(s, 2H), 6.76(s, 1H), 7.38(d, J=8.6Hz, 2H), 7.53(d, J=8.6Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2965, 1587, 1272, 1085 및 1033.

<512> 실시 예 22

<513> {2-아미노-4-[(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

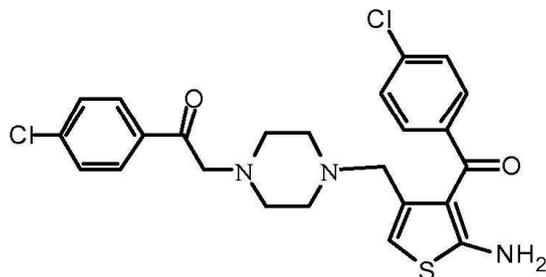


<514>

<515> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 198-200°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.02(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.00(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.04(s, 2H), 6.08(br s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.42(d, J=8.4Hz, 2H), 7.54(d, J=8.8Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3352, 1568, 1512, 1423 및 1077.

<516> 실시 예 23

<517> 2-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}-1-(4-클로로페닐)에탄온

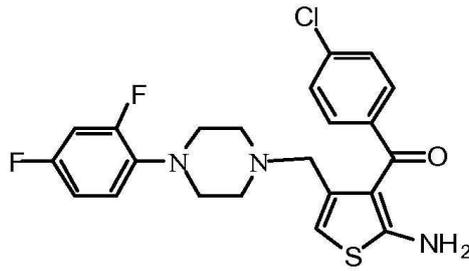


<518>

<519> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:MeOH/9.5:0.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 77-78°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.73(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.42(t, J=4.8Hz, 4H), 3.56(s, 2H), 3.72(s, 2H), 6.06(br s, 1H), 6.08(s, 1H), 7.22(d, J=8.4Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4Hz, 2H), 7.44(d, J=8.4Hz, 2H), 7.62(d, J=8.4Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3333, 1584, 1512, 1434 및 1074.

<520> 실시 예 24

<521> {2-아미노-4-[(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

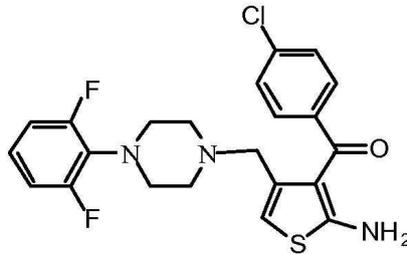


<522>

<523> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 170-172°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.04(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.77(t, J=4.8Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.06(brs, 2H), 6.13(s, 1H), 6.80(m, 3H), 7.35(d, J=8.6Hz, 2H), 7.56(d, J=8.6Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2955, 1592, 1424, 1278, 1092 및 1034.

<524> 실시 예 25

<525> {2-아미노-4-[(4-(2,6-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

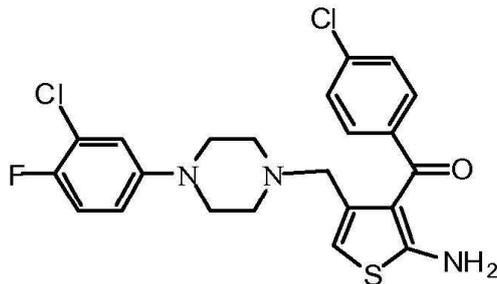


<526>

<527> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.99(t, J=4.8Hz, 4H), 2.95(t, J=4.8Hz, 4H), 2.98(s, 2H), 6.08(brs, 2H), 6.13(s, 1H), 6.82(m, 3H), 7.36(d, J=6.6Hz, 2H), 7.58(d, J=6.6Hz, 2H). IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 2988, 1564, 1433, 1256, 1082 및 1047.

<528> 실시 예 26

<529> {2-아미노-4-[(4-(3-클로로-4-플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

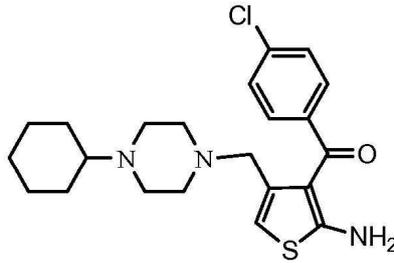


<530>

<531> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, 161-163°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.01(t, J=4.6Hz, 4H), 2.85(t, J=4.6Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.07(brs, 2H), 6.13(s, 1H), 6.68(m, 1H), 6.81(dd, J=6.4와 3.0 Hz, 1H), 6.93(t, J=8.8 Hz, 1H), 7.38(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.6Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2972, 1577, 1432, 1271, 1094 및 1032.

<532> 실시 예 27

<533> {2-아미노-4-[(4-시클로헥실피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

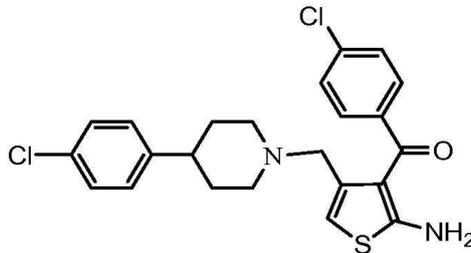


<534>

<535> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:MeOH/1:1)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 120-122 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.17(m,6H), 1.64(m,5H), 1.78(t,J=5.2 Hz,4H), 2.39(t,J=5.2 Hz, 4H), 3.13(s,2H), 5.69(br s,2H), 6.91(s,1H), 7.39(d,J=7.2 Hz, 2H), 7.48(d,J=7.2 Hz, 2H).

<536> 실시 예 28

<537> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

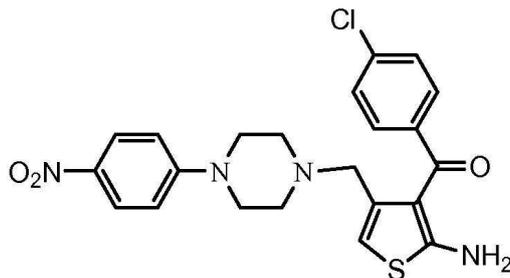


<538>

<539> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.67(m,4H), 2.27(m,1H), 2.54(t,J=5.4 Hz,4H), 3.04(s,2H), 6.09(s,2H), 6.16(s,1H), 7.33(s,4H), 7.39(d,J=8.6 Hz,2H), 7.51(t,J=8.6 Hz,2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3378, 1556, 1443, 1412, 1074 및 822.

<540> 실시 예 29

<541> {2-아미노-4-[(4-(4-니트로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

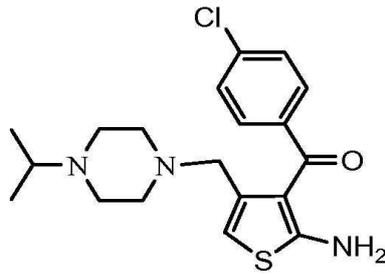


<542>

<543> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 110-112 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.46(t,J=5.4 Hz,4H), 2.84(t,J=5.4 Hz,4H), 3.03(s,2H), 6.21(br s,2H), 6.24(s,1H), 6.81(d,J=9.6 Hz,2H), 7.46(d,J=9.2 Hz,2H), 7.65(d,J=9.6 Hz,2H), 8.13(d,J=9.2 Hz,2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3455, 1733, 1551, 1533.

<544> 실시 예 30

<545> {2-아미노-4-[(4-이소프로필피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

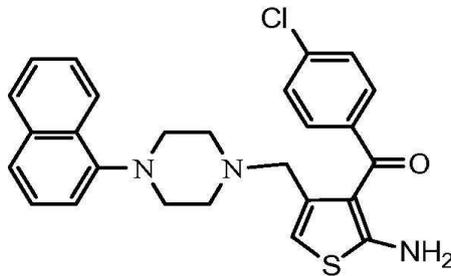


<546>

<547> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:MeOH/3:7에 의해서 정제된다. 노란색 오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.02(m,6H), 1.99(t,J=5.2 Hz,4H), 2.35(t,J=5.2 Hz,4H), 2.57(m,1H), 2.93(s,2H), 6.05(br s,2H), 6.10(s,1H), 7.36(d,J=8.6 Hz, 2H), 7.52(d,J=8.6 Hz, 2H).

<548> 실시 예 31

<549> {2-아미노-4-[(4-나프탈렌-1-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

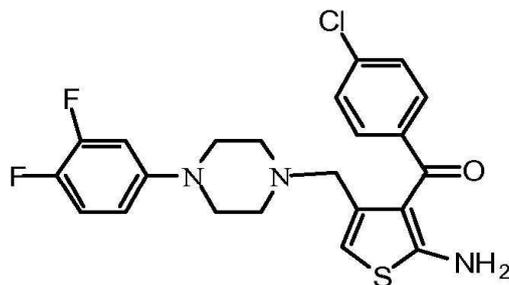


<550>

<551> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/2:8에 의해서 정제된다. 갈색 고체물, m.p. 178°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.42(t,J=5.4 Hz,4H), 2.54(t,J=5.4 Hz,4H), 3.03(s,2H), 6.04(s,2H), 6.11(s,1H), 6.93(d,J=7.2 Hz,2H), 7.06(d,J=7.2 Hz, 2H), 7.33(m, 3H), 7.56(d,J=7.8 Hz, 2H), 7.87(d,J=7.8 Hz, 2H).

<552> 실시 예 32

<553> {2-아미노-4-[(4-(3,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

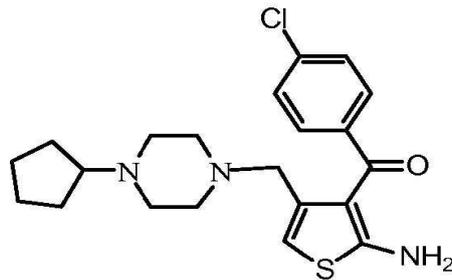


<554>

<555> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 143-145°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.01(t,J=4.8 Hz,4H), 2.84(t,J=4.8 Hz,4H), 3.00(s,2H), 6.07(br s,2H), 6.13(s,1H), 6.52(m,2H), 7.02(m,1H), 7.36(d,J=8.2 Hz,2H), 7.53(d,J=8.2 Hz,2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2967, 1587, 1433, 1267, 1085 및 1033.

<556> 실시 예 33

<557> {2-아미노-4-[(4-시클로펜틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

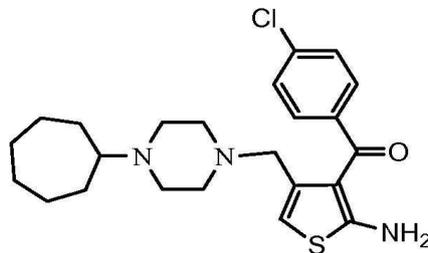


<558>

<559> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:MeOH/6:4에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 95-97°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.16(m,4H), 1.48(m,5H), 1.82(t,J=5.2 Hz,4H), 2.79(s,2H), 2.85(t,J=5.2 Hz,4H), 5.72(br s,2H), 6.90(s, 1H), 7.32(d,J=7.0 Hz, 2H), 8.00(d,J=7.0 Hz, 2H).

<560> 실시 예 34

<561> {2-아미노-4-[(4-시클로헵틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

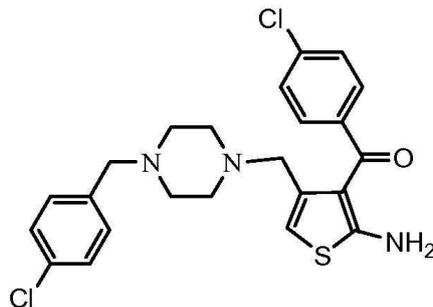


<562>

<563> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:MeOH/7:3에 의해서 정제된다. 노란색 오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.26(m,12H), 1.79(t,J=5.2 Hz,4H), 2.09(t,J=5.2 Hz,4H), 2.81(m,1H), 3.03(s,2H), 6.03(br s,2H), 6.09(s, 1H), 7.31(d,J=8.8 Hz, 2H), 7.45(d,J=8.8 Hz, 2H).

<564> 실시 예 35

<565> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로벤질)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

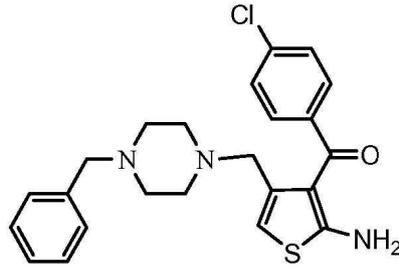


<566>

<567> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:1)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 65-67°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.88(t,J=4.6 Hz,4H), 2.21(m,4H), 2.92(s,2H), 3.36(s,2H), 6.02(br s,2H), 6.09(s,1H), 7.24(m,4H), 7.34(d,J=8.6 Hz,2H), 7.52(d,J=8.6 Hz,2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3372, 1589, 1478, 1433, 1241.

<568> 실시 예 36

<569> {2-아미노-4-[(4-벤질피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

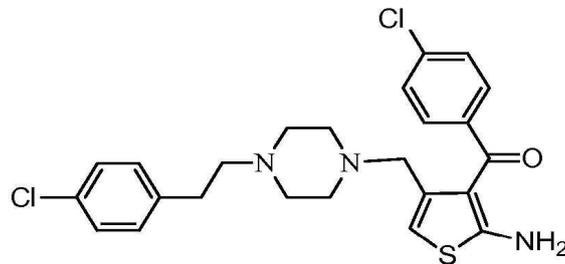


<570>

<571> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 DCM:MeOH/9.5:0.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 153-155°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.88(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.24(t, J=4.6 Hz, 4H), 3.41(s, 2H), 3.48(s, 2H), 6.01(br s, 2H), 6.06(s, 1H), 7.24(m, 5H), 7.42(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.64(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3377, 1592, 1468, 1423, 1251.

<572> 실시 예 37

<573> (2-아미노-4-[[4-(2-(4-클로로페닐)에틸)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

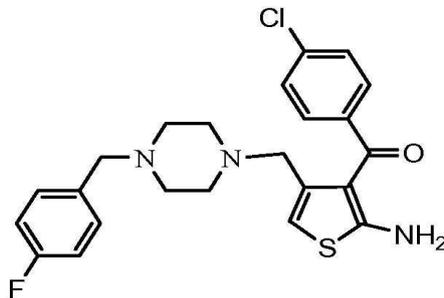


<574>

<575> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 DCM:MeOH/9.5:0.5)에 의해서 정제된다. 노란색 오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.92(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.27(m, 4H), 2.47(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.67(t, J=7.2 Hz, 2H), 2.95(s, 2H), 6.09(br s, 3H), 7.08(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.23(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3376, 1588, 1456, 1434, 1242.

<576> 실시 예 38

<577> {2-아미노-4-[(4-(4-플루오로벤질)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

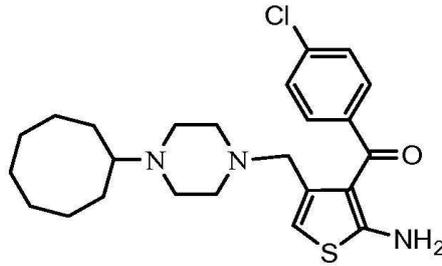


<578>

<579> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 MeOH:DCM/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 오일, m.p. 230-231°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.55(t, J=4.6 Hz, 4H), 1.88(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.92(s, 2H), 6.02(br s, 2H), 6.09(s, 1H), 6.96(t, J=8.8 Hz, 2H), 7.21(dd, J=8.8과 5.6 Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3358, 1577, 1468, 1423, 1267.

<580> 실시 예 39

<581> {2-아미노-4-[(4-시클로옥틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

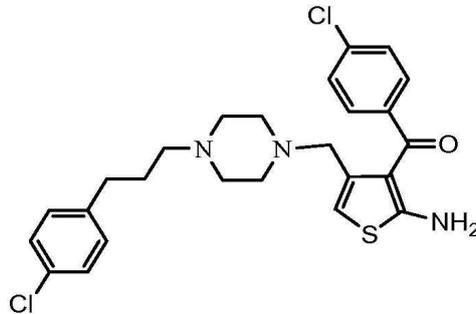


<582>

<583> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 DCM:MeOH/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 오일, <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.21(m,10H), 1.44(m,4H), 1.76(m,5H), 2.42(t,J=5.2 Hz, 4H), 3.14(s,2H), 5.74(br s,2H), 6.88(s,1H), 7.41(d,J=8.8 Hz, 2H), 7.56(d,J=8.8 Hz,2H)

<584> 실시 예 40

<585> (2-아미노-4-[4-[3-(4-클로로페닐)프로필]피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

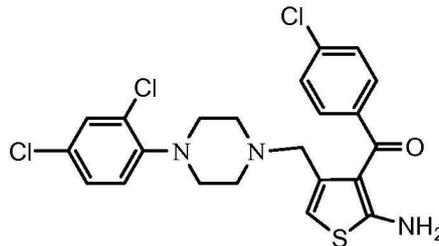


<586>

<587> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 DCM:MeOH/9.5:0.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 60-61 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.62(m,2H), 1.90(t,J=4.8 Hz,4H), 2.24(m,4H), 2.58(t,J=4.8 Hz,4H), 2.95(s,2H), 6.02(br s, 2H),6.09(s,1H), 7.10(d,J=8.6 Hz,2H), 7.20(d,J=8.6 Hz,2H), 7.34(d,J=8.6 Hz,2H), 7.52(d,J=8.6 Hz,2H).IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3382, 1578, 1455, 1432, 1222.

<588> 실시 예 41

<589> {2-아미노-4-[(4-(2,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

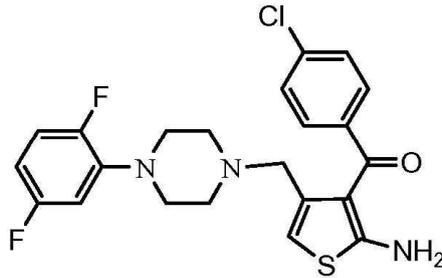


<590>

<591> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 142-143 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.04(t,J=4.6 Hz,4H), 2.76(t,J=4.6 Hz,4H), 3.01(s,2H), 6.05(br s,2H), 6.14(s,1H), 6.88(d,J=8.6 Hz, 1H), 7.14(dd,J=11과 2.6 Hz, 1H), 7.31(d,J=2.6 Hz,1H), 7.38(d,J=8.8 Hz,2H), 7.56(d,J=8.8 Hz,2H).IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2972, 1578, 1455, 1265.

<592> 실시 예 42

<593> {2-아미노-4-[(4-(2,5-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

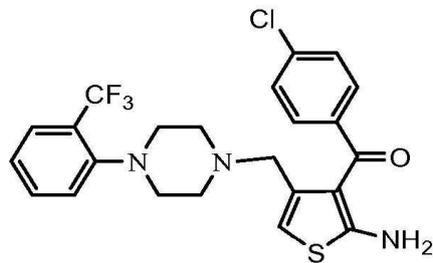


<594>

<595> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 62-63°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.99(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.95(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.98(s, 2H), 6.08(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.82(m, 3H), 7.36(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.58(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(neat)cm<sup>-1</sup>: 2976, 1555, 1442, 1265, 1077.

<596> 실시 예 43

<597> {2-아미노-4-[(4-(2-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

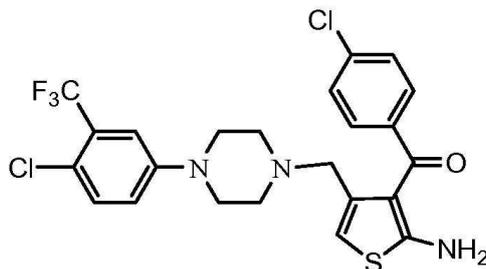


<598>

<599> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 오일. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.01(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.67(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.05(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 7.12(t, J=8.4 Hz, 1H), 7.18(m, 2H), 7.36(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44(m, 1H), 7.57(d, J=8.8 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3353, 1563, 1533, 1438, 및 1077.

<600> 실시 예 44

<601> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로-3-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

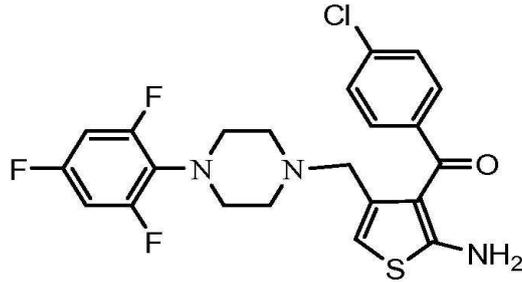


<602>

<603> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 141-143°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.96(t, J=4.4 Hz, 4H), 2.87(t, J=4.4 Hz, 4H), 2.94(s, 2H), 6.01(br s, 2H), 6.07(s, 1H), 6.78(dd, J=8.2와 2.8 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.19(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.33(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.48(d, J=8.2 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2977, 1578, 1443, 1277, 1078.

<604> 실시 예 45

<605> {2-아미노-4-[(4-(2,4,6-트리플루오르페닐))피페라진-1-일]메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

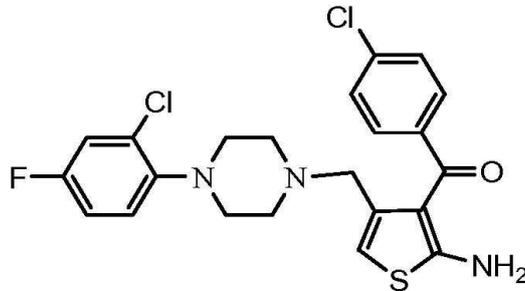


<606>

<607> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 153-155 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.98(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.87(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.98(s, 2H), 6.08(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.58(t, J=9.0 Hz, 2H), 7.37(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2977, 1583, 1443, 1277, 1083.

<608> 실시 예 46

<609> {2-아미노-4-[(4-(2-클로로-4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

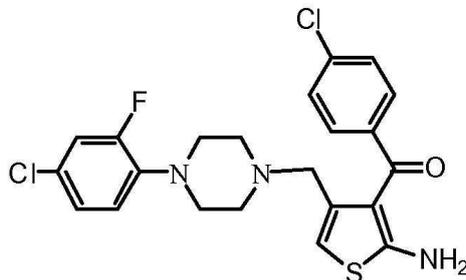


<610>

<611> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 59-61 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.06(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.75(t, J=4.6 Hz, 4H), 3.02(s, 2H), 6.07(br s, 2H), 6.15(s, 1H), 6.92(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.08(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.93(t, J=8.8 Hz, 1H), 7.38(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.58(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2984, 1583, 1443, 1283, 1123.

<612> 실시 예 47

<613> {2-아미노-4-[(4-(2-플루오르-4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸}티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

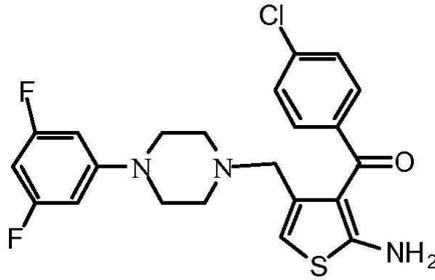


<614>

<615> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 161-163 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.80(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.01(s, 2H), 6.07(br s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.78(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.01(m, 2H), 7.37(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2967, 1577, 1452, 1271, 1110.

<616> 실시 예 48

<617> {2-아미노-4-[(4-(3,5-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

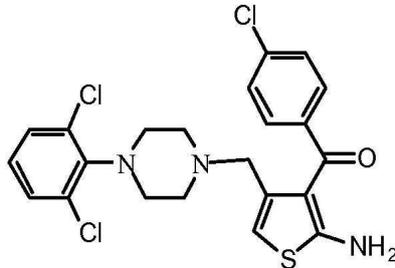


<618>

<619> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 162-163 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.00(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.93(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.10(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.26(m, 3H), 7.38(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.55(d, J=8.8 Hz, 2H). IR(neat) cm<sup>-1</sup>: 2982, 1551, 1434, 1255, 1082.

<620> 실시 예 49

<621> {2-아미노-4-[(4-(2,6-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

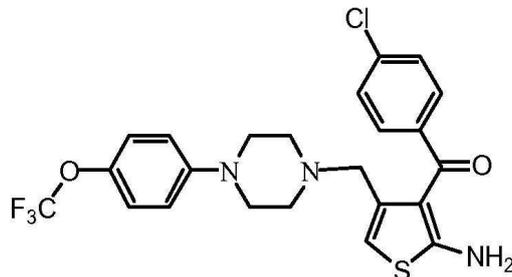


<622>

<623> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 128-130 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.02(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.82(t, J=4.6 Hz, 4H), 3.02(s, 2H), 6.05(br s, 2H), 6.09(s, 1H), 7.01(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.29(d, J=2.6 Hz, 1H), 7.34(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.8 Hz, 2H). IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2977, 15678, 1466, 1272.

<624> 실시 예 50

<625> {2-아미노-4-[(4-(4-(트리플루오르메톡시)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

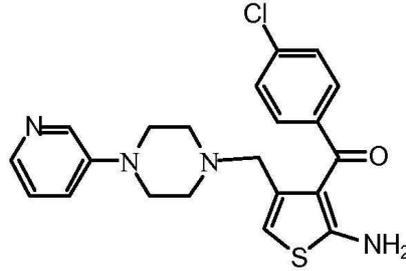


<626>

<627> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 151-153 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.92(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.01(s, 2H), 6.09(br s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.80(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.07(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38(d, J=7.8 Hz, 2H), 7.56(d, J=7.8 Hz, 2H). IR(KBr) cm<sup>-1</sup>: 2973, 1614, 1264, 1087, 1032.

<628> 실시 예 51

<629> {2-아미노-4-[(4-(피리딘-3-일)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

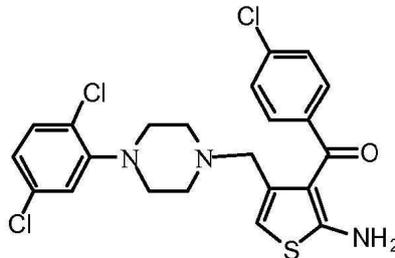


<630>

<631> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:MeOH/6:4)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 101-103 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.01(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.84(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 6.09(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.52(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.78(m, 1H), 7.42(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57(d, J=8.6 Hz, 2H), 8.07(s, 1H), 8.24(d, J=9.0 Hz, 1H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2958, 1586, 1444, 1270, 1096.

<632> 실시 예 52

<633> {2-아미노-4-[(4-(2,5-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

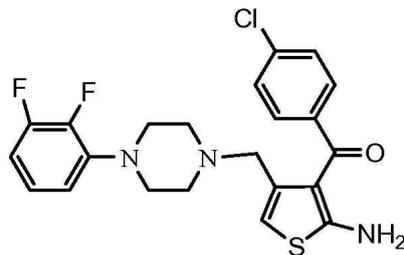


<634>

<635> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 78-80 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.07(t, J=4.6 Hz, 4H), 2.81(t, J=4.6 Hz, 4H), 3.03(s, 2H), 6.08(br s, 2H), 6.15(s, 1H), 6.93(s, 1H), 7.24(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.39(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57(d, J=8.6 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2988, 1568, 1462, 1271.

<636> 실시 예 53

<637> {2-아미노-4-[(4-(2,3-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

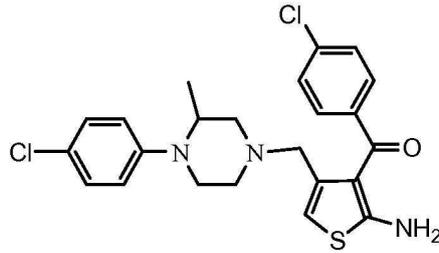


<638>

<639> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 138 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.99(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.78(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.95(s, 2H), 6.00(br s, 2H), 6.07(s, 1H), 6.54(t, J=7.6 Hz, 1H), 6.67(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.85(t, J=8.2 Hz, 1H), 7.31(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.48(d, J=8.4 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 2981, 1565, 1453, 1254, 1072.

<640> 실시 예 54

<641> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)-3-메틸피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

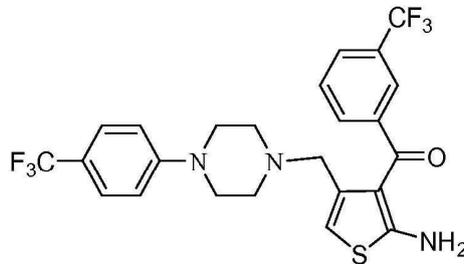


<642>

<643> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 105 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.12(d, J=6.6 Hz, 3H), 2.12(t, J=5.4 Hz, 2H), 2.21(t, J=5.4 Hz, 2H), 2.67(m, 2H), 3.11(s, 2H), 3.21(m, 1H), 6.08(br s, 2H), 6.13(s, 1H), 6.72(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.82(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.14(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.42(d, J=9.0 Hz, 2H). IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3372, 1588, 1523, 1233.

<644> 실시 예 55

<645> {2-아미노-4-[(4-(4-트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오르메틸)페닐]메탄온

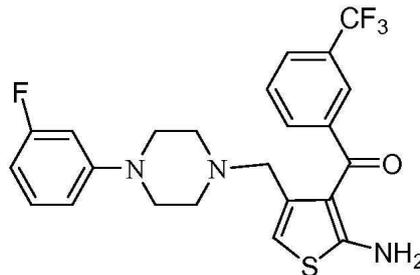


<646>

<647> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.25:9.75)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 143-145 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.95(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.94(s, 2H), 2.98(t, J=4.8 Hz, 4H), 6.14(s, 1H), 6.28(br s, 2H), 6.82(t, J=8.8 Hz, 2H), 7.42(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.85(s, 1H).

<648> 실시 예 56

<649> {2-아미노-4-[(4-(3-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오르메틸)페닐]메탄온

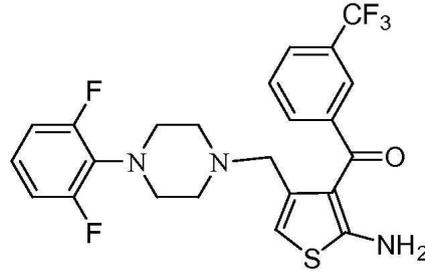


<650>

<651> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 100-102 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.94(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.90(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.93(s, 2H), 6.14(s, 1H), 6.29(br s, 2H), 6.49(m, 2H), 6.57(d, J=9.6 Hz, 1H), 7.15(q, J=7.2 Hz, 1H), 7.54(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.74(m, 2H), 7.84(s, 1H).

<652> 실시 예 57

<653> {2-아미노-4-[(4-(2,6-디플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}[3-(트리플루오르메틸)페닐]메탄은

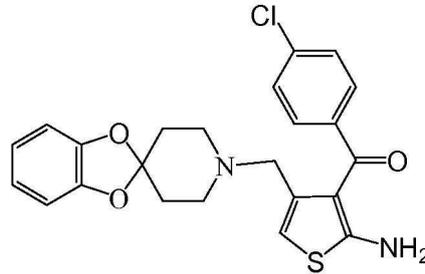


<654>

<655> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 163-165 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.92(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.89(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.02(s, 2H), 6.73(s, 1H), 6.84(m, 5H), 7.34(t, J=8.0 Hz, 1H), 7.46(d, J=8.0 Hz, 1H), 7.84(d, J=7.8 Hz, 1H), 8.01(s, 1H).

<656> 실시 예 58

<657> {2-아미노-4-(스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

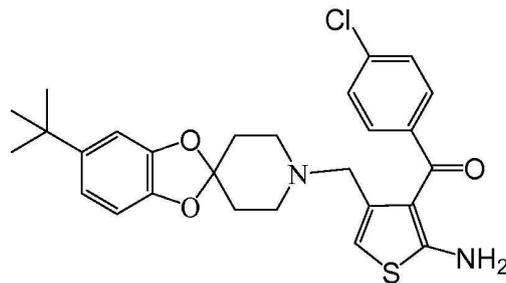


<658>

<659> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 DCM:EtOAc/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 209-211 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.06(t, J=6.0 Hz, 4H), 3.02(t, J=6.0 Hz, 4H), 3.52(s, 2H), 6.02(br s, 2H), 6.76(m, 5H), 7.42(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57(d, J=8.6 Hz, 2H).

<660> 실시 예 59

<661> {2-아미노-4-(5-tert-부틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

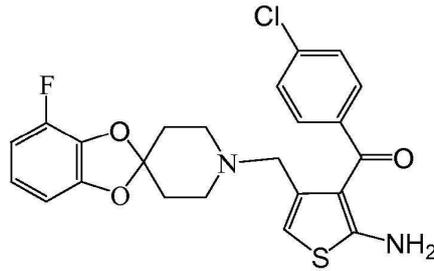


<662>

<663> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 DCM:EtOAc/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 100-102 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.27(s, 9H), 1.96(t, J=5.6 Hz, 2H), 2.06(t, J=5.6 Hz, 2H), 3.01(t, J=6.0 Hz, 4H), 3.67(s, 2H), 6.15(br s, 2H), 6.62(d, J=8.2 Hz, 1H), 6.78(m, 2H), 6.84(s, 1H), 7.39(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.4 Hz, 2H).

<664> 실시 예 60

<665> {2-아미노-4-(4-플루오르스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은



<666>

<667>

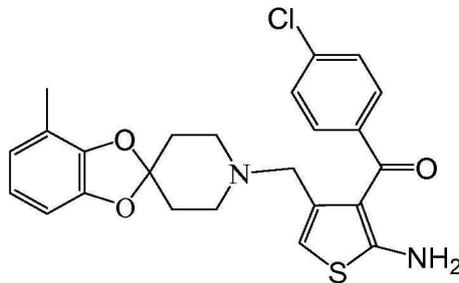
표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 DCM:EtOAc/9.9:0.1)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 80-81 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.81(t, J=6.0 Hz, 4H), 2.08(t, J=6.0 Hz, 4H), 3.03(s, 2H), 6.10(s, 1H), 6.13(br s, 2H), 6.52(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.58(t, J=7.6 Hz, 1H), 6.72(m, 1H), 7.40(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.57(d, J=8.4 Hz, 2H).

<668>

실시 예 61

<669>

{2-아미노-4-(4-메틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온



<670>

<671>

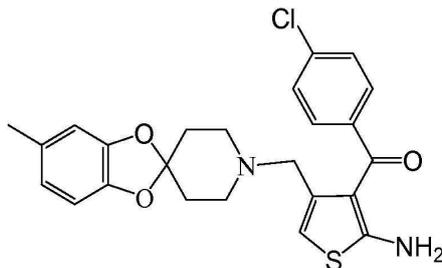
표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 DCM:EtOAc/7:3)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물. m.p. 184-186 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.93(t, J=5.6 Hz, 4H), 2.20(s, 3H), 3.14(m, 4H), 3.46(s, 2H), 5.84(m, 2H), 6.64(m, 3H), 6.88(s, 1H), 7.42(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.8 Hz, 2H).

<672>

실시 예 62

<673>

{2-아미노-4-(5-메틸스피로[벤조[d][1,3]-디옥솔-2,4'-피페리딘]-1'-일메틸)티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온



<674>

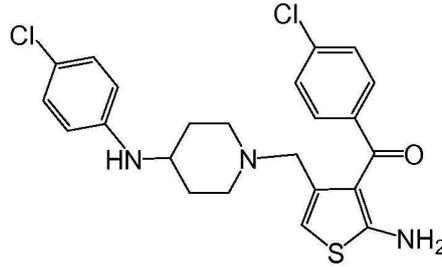
<675>

표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 석유 에테르:EtOAc/2:8)에 의해서 정제된다. 흰색 고체물. m.p. 119-121 °C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.77(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.06(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.23(s, 3H), 3.02(s, 2H), 6.08(br s, 2H), 6.12(s, 1H), 6.54(m, 3H), 7.38(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H).

<676>

실시 예 63

<677> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐아미노)피페리딘)-1-일]메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

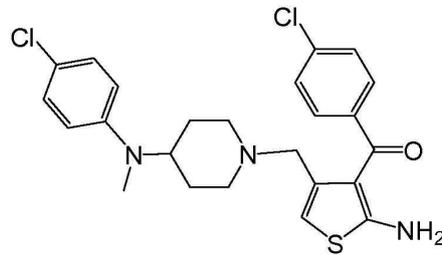


<678>

<679> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 사이클로헥세인:EtOAc/8:2)에 의해서 정제된다. 질량(질량스펙트럼): 460.48(M+1). 1H NMR(CDC13) δ : 1.18(m,5H), 2.24(m, 3H), 3.06(s,2H), 3.09(m,1H), 6.04(br s,2H), 6.18(s,1H), 6.36(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.07(d,2H, J=8.8 Hz), 7.38(d,2H,J=8.4 Hz), 7.54(d, 2H, J=8.4 Hz)

<680> 실시 예 64

<681> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐메틸아미노)피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

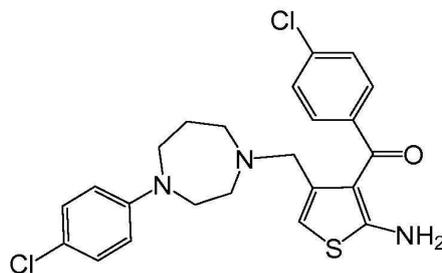


<682>

<683> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 사이클로헥세인:EtOAc/8:2)에 의해서 정제된다. 질량(질량스펙트럼):476.47(M+1). 1H NMR(CDC13) δ : 1.40(m,3H), 1.67(m, 3H), 2.20(m,2H), 2.70(s,3H), 2.92(s,2H), 3.30(m,1H), 6.02(br s,2H), 6.11(s,1H), 6.62(d, 2H, J=9.2 Hz), 7.12(d,2H, J=9.2 Hz), 7.39(d,2H,J=8.4 Hz), 7.56(d, 2H, J=8.4 Hz)

<684> 실시 예 65

<685> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)-[1,4]디아제팜-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

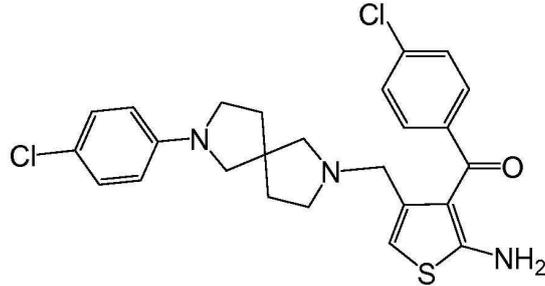


<686>

<687> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 사이클로헥세인:EtOAc/8:2)에 의해서 정제된다. 질량(질량스펙트럼):460.56(M+1). 1H NMR(CDC13) δ : 1.60(m,2H), 2.02(m, 2H), 2.18(m,2H), 3.06(s,2H), 3.21(m,2H), 3.29(m,2H), 5.97(br s,2H), 6.11(s,1H), 6.49(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.12(d,2H, J=8.8 Hz), 7.36(d,2H,J=8.4 Hz), 7.51(d, 2H, J=8.4 Hz).

<688> 실시 예 66

<689> {2-아미노-4-[(7-(4-클로로페닐)-2,7-디아자-스피로[4.4]비-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

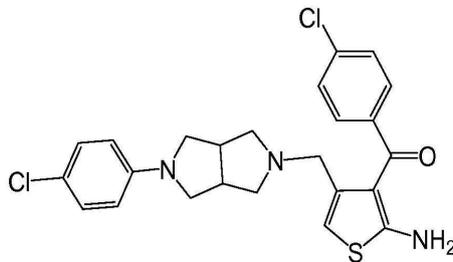


<690>

<691> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 사이클로헥세인:EtOAc/8:2)에 의해서 정제된다. 질량(질량스펙트럼):486.48(M+1). <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.61(m,2H), 1.84(m, 2H), 2.01-2.14(m,4H), 3.00-3.09(m,4H), 3.18(m,2H), 6.09(br s,2H), 6.11(s,1H), 6.39(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.15(d,2H, J=8.8 Hz), 7.34(d,2H,J=8.4 Hz), 7.52(d, 2H, J=8.4 Hz).

<692> 실시 예 67

<693> {2-아미노-4-[(5-(4-클로로페닐)헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

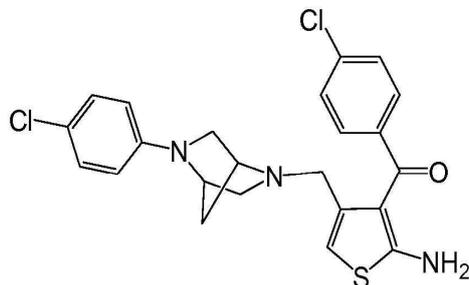


<694>

<695> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 사이클로헥세인:EtOAc/8:2)에 의해서 정제된다. 질량(질량스펙트럼):472.42(M+1). <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.03(m,2H), 2.10(m, 2H), 2.73(m,2H), 2.85(m,2H), 3.06(s,2H), 3.34(m,2H), 6.06(br s,2H), 6.10(s,1H), 6.54(d, 2H, J=8.8 Hz), 7.20(d,2H, J=8.8 Hz), 7.24(d,2H,J=8.4 Hz), 7.33(d, 2H, J=8.4 Hz).

<696> 실시 예 68

<697> {2-아미노-4-[(5-(4-클로로페닐)-2,5-디아자 비사이클로[2.2.1]헵트-2-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

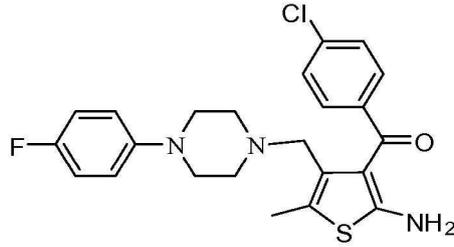


<698>

<699> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 사이클로헥세인:EtOAc/8:2)에 의해서 정제된다. 질량(질량스펙트럼):458.64(M+1). <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.62(m,2H), 2.04(m, 1H), 2.35(m,1H), 2.79(m,2H), 2.96-3.12(m,4H), 6.01(br s,2H), 6.29(d, 2H, J=8.8 Hz), 6.36(m,1H), 7.06(d,2H, J=8.8 Hz), 7.23(d,2H, J=8.4 Hz), 7.38(d,2H,J=8.4 Hz).

<700> 실시 예 69

<701> {2-아미노-4-[(4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은



<702>

<703> A. 2-[3-(4-클로로벤조일)-4,5디메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온

<704>

아세트산(15mL)에 미국 특허등록번호 6,323,214에 설명된 대로 조제된 용액(2-아미노-4,5-디메틸티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄은(532 mg, 2mmol)에 프탈산무수물(360 mg, 2.4 mmol)이 첨가되고 그 혼합액은 15시간 동안 환류액으로 가열된다. 그 용매는 진공 속에서 증류되고 그 잔류물질은 에틸아세테이트(20mL)에서 용해된다. 그 유기 용액은 NaHCO<sub>3</sub>(5mL), 물(5mL)의 포화수성용액으로 세척되고, 그때 진공속에서 식염수(5mL)로 세척되며, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되고, 여과되며, 농축된다. 그 정제되지 않은 생성물은 석유 에테르(20mL)에서 1시간 동안 휘저어지게 되고 나서 노란색 분말로서 (2-[3-(4-클로로벤조일)-4,5-디메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온을 제공하면서 여과된다. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.10(s,3H), 2.43(s,3H), 7.24(d,J=8.4 Hz,2H), 7.64(d,J=8.4 Hz,2H), 7.78(m,4H).

<705>

B. 2-[4-(브로모메틸)-3-(4-클로로벤조일)-5-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온

<706>

아세트나이트릴(10mL)에서의 표제 A 화합물(2 mmol, 798mg)에 N-브로모숙신이미드(2 mmol, 356 mg)이 첨가되고 그 혼합액은 2시간 동안 환류액에서 가열된다. 이때 이후로, N-브로모숙신이미드(2 mmol, 356mg)의 또 다른 일부가 첨가되고 그 환류액은 또 다른 2시간 동안 계속된다.

<707>

C. 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-((4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸)-5-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온

<708>

건조 DMF(5mL)에 휘저은 용액 표제 B 화합물(900mg, 0.5mmol)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.6mmol, 83mg)이 첨가된다. 그 혼합액은 얼음/물의 용액기로 냉각되고, 그리고 나서 1-(4-플루오르페닐)피페라진(3 당량, 1.5mmol)이 첨가된다. 그 혼합액은 1시간 동안 상온에서 휘저어지게 되고 그 용매는 그때 감소된 압력하에서 제거되며 DCM(15mL)의 혼합액과 물(5mL)은 잔류물에 첨가된다. 그 유기상은 식염수(5mL)로 세척되고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며, 여과되고, 그때 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-((4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸)-5-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온: m.p. 110-112°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ 2.23(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.42(s, 3H), 2.72(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.23(s, 2H), 6.60(d, J=8.6Hz, 1H), 6.64(d, J=8.6Hz, 1H), 6.85(t, J=8.6Hz, 2H), 7.32(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.61(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.68(m, 2H), 7.72(m, 2H)를 제공하도록 칼럼크로마토그래피(용기로서 에틸 아세테이트:DCM/1:9)에 의해 정제된 갈색 잔류물을 제공하기 위해 진공 속에서 농축된다.

<709>

D. {2-아미노-4-[(4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

<710>

순수 EtOH(10mL)에서의 표제 C 화합물(0.5mmol)과 히드라진 모노수화물(0.6mmol, 29μl)의 휘저어진 현탁액이 3시간 동안 환류액으로 가열된다. 그 결과 용액은 1시간 동안 RT에 냉각된 채로 남기어지게 된다. 그 반응은 초기 물질의 완전 가용화 후 끝나게 된다. 그 용매는 증발되고 그 잔류물은 DCM(10mL)과 물(5mL) 사이에서 분류된다. 그 분리된 유기상은 식염수(2mL)로 세척되고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며, 여과되고, 그리고 나서 그때 {2-아미노-4-[(4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)노란색 고체물로서 메탄은: m.p. 70-72°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ 1.99(t, J=4.8Hz, 4H), 2.23(s, 3H), 2.83(t, J=4.8Hz, 4H), 2.96(s, 2H), 5.82(brs, 2H), 6.76(d, J=8.6Hz, 1H), 6.83(t, J=8.6Hz, 1H), 6.94(t, J=8.6Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4Hz, 2H). 를 제공하도록 칼럼크로마토그래피(용기로서 EtOAc:DCM/0.5:9.5)에 의해 정제된 잔류물을 얻기 위해 진공 속에서 농축된다.

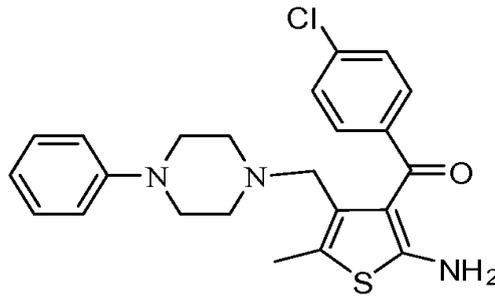
<711>

다음의 화합물은 실시 예 69에서 설명된 대로 동일하게 조제된다.

<712>

**실시 예 70**

<713> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-페닐피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

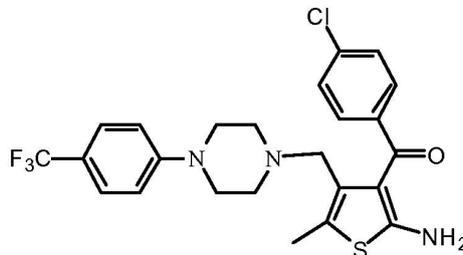


<714>

<715> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 78-80°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.98(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 2.91(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.95(s, 2H), 5.80(br s, 2H), 6.83(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.23(t, J=8.4 Hz, 3H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<716> 실시 예 71

<717> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(4-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

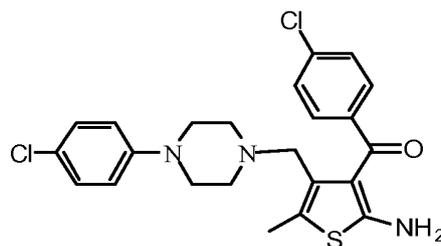


<718>

<719> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 76-78°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 2.04(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 3.00(t, J=4.8 Hz, 4H), 5.82(br s, 2H), 6.82(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.43(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<720> 실시 예 72

<721> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은

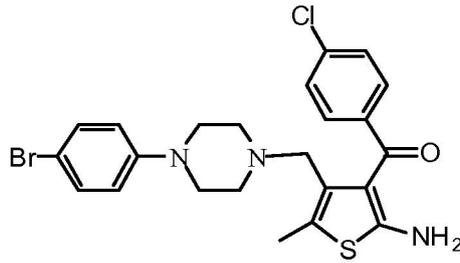


<722>

<723> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 83-85°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.98(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 2.87(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.95(s, 2H), 5.80(br s, 2H), 6.73(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.16(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<724> 실시 예 73

<725> {2-아미노-4-[(4-(4-브로모페닐)피페라진1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

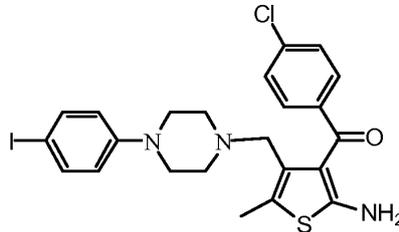


<726>

<727> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 73-75°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.96(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 2.87(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.94(s, 2H), 5.81(br s, 2H), 6.68(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.29(d, J=9.2 Hz, 2H), 7.35(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<728> 실시 예 74

<729> {2-아미노-4-[(4-(4-요오드페닐)피페라진1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

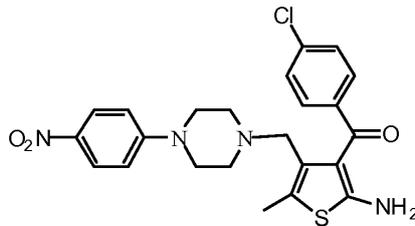


<730>

<731> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 72-73°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.99(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.04(s, 3H), 2.89(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.98(s, 2H), 5.80(br s, 2H), 6.58(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.47(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<732> 실시 예 75

<733> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(4-니트로페닐)피페라진1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

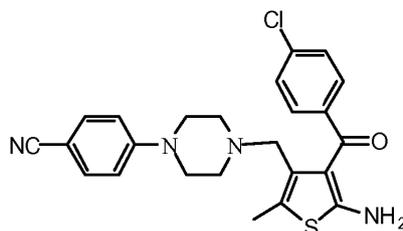


<734>

<735> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 85-87°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.98(t, J=5.4 Hz, 4H), 2.331(s, 3H), 3.08(s, 2H), 3.11(t, J=5.4 Hz, 4H), 6.26(br s, 2H), 6.70(d, J=8.8 Hz, 2H), 6.80(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.05(d, J=9.2 Hz, 2H), 8.13(d, J=8.8 Hz, 2H).

<736> 실시 예 76

<737> 4-{4-[(5-아미노-4-(4-클로로벤조일)-2-메틸티오펜-3-일)메틸]피페라진-1-일}벤조나이트릴

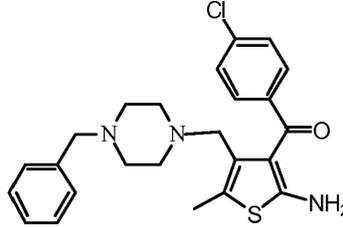


<738>

<739> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 76-77°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.96(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.21(s, 3H), 2.95(s, 2H), 3.04(t, J=4.8 Hz, 4H), 5.84(br s, 2H), 6.74(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<740> 실시 예 77

<741> {2-아미노-4-[(4-벤질피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

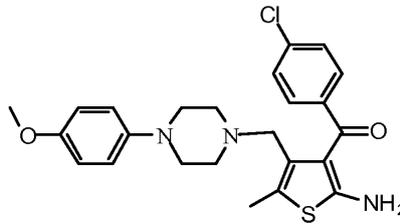


<742>

<743> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 48-50°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.84(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.18(s, 3H), 2.86(t, J=5.2 Hz, 4H), 3.40(s, 2H), 3.49(s, 2H), 5.79(br s, 2H), 7.26(m, 5H), 7.33(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.51(d, J=8.4 Hz, 2H).

<744> 실시 예 78

<745> {2-아미노-4-[(4-(4-메톡시페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

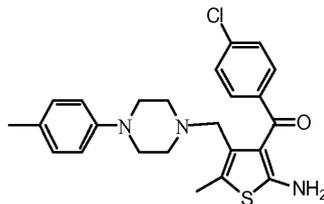


<746>

<747> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1.5:8.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 63-65°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.98(t, J=5.4 Hz, 4H), 2.21(s, 3H), 2.80(t, J=5.4 Hz, 4H), 2.94(s, 2H), 3.75(s, 3H), 5.81(br s, 2H), 6.81(s, 4H), 7.34(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<748> 실시 예 79

<749> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-p-톨리피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

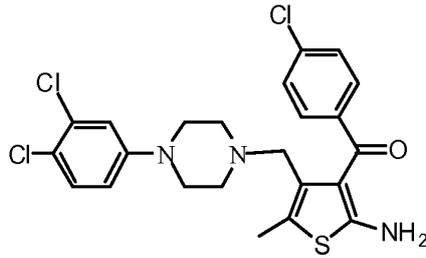


<750>

<751> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 77-79°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.98(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.85(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.94(s, 2H), 5.81(br s, 2H), 6.75(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.03(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.34(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4 Hz, 2H).

<752> 실시 예 80

<753> {2-아미노-4-[(4-(3,4-디클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

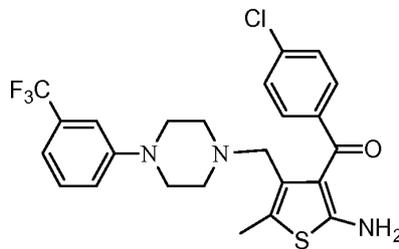


<754>

<755> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/1:9)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 63-65°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.96(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 2.88(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.94(s, 2H), 5.82(br s, 2H), 6.63(dd, J=9.2와 2.8 Hz, 1H), 6.86(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.22(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<756> 실시 예 81

<757> {2-아미노-5-메틸-4-[(4-(3-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

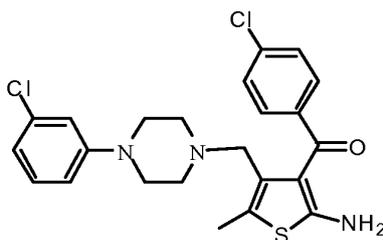


<758>

<759> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 60-61°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.99(t, J=5.2 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 2.96(m, 6H), 5.81(br s, 2H), 6.96(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 7.03(d, J=7.6 Hz, 1H), 7.30(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.37(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H).

<760> 실시 예 82

<761> {2-아미노-4-[(4-(3-(클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

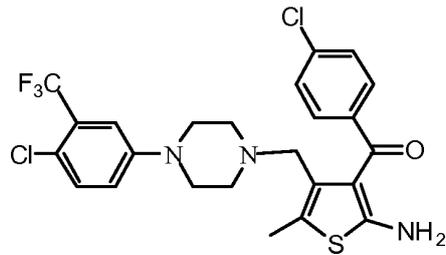


<762>

<763> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.75:9.25)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 58-60°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.96(t, J=4.8 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 2.92(t, J=4.8 Hz, 4H), 3.00(s, 2H), 5.82(br s, 2H), 6.68(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.76(d, J=7.6 Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 7.12(t, J=8.4 Hz, 1H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.53(d, J=8.4 Hz, 2H).

<764> 실시 예 83

<765> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로-3-(트리플루오르메틸)페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

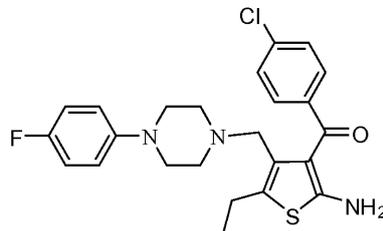


<766>

<767> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 133-135°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.98(t, J=4.4 Hz, 4H), 2.22(s, 3H), 2.93(t, J=4.4 Hz, 4H), 2.96(s, 2H), 5.82(br s, 2H), 6.84(dd, J=8.8과 2.8 Hz, 1H), 7.07(d, J=2.8 Hz, 1H), 7.29(t, J=8.8 Hz, 1H), 7.37(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H).

<768> **실시 예 84**

<769> **{2-아미노-5-에틸-4-[(4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은**



<770>

<771> **A. 혼합액 (Z)와 (E) 2-(4-클로로벤조일)-3-메틸헥스-2-엔니트릴**

<772> 펜탄-2-원(20mmol), 3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판나이트릴(3.6g, 20mmol), β-알라닌(180mg, 2mmol), 아세트산(2.6mL)과 톨루엔(60mL)의 혼합액은 18시간 동안 Dean-Stark system에서의 환류액으로 가열된다. 그 용액은 RT로 냉각되고, 그때 EtOAc(50mL)로 희석되며 5% NaHCO<sub>3</sub>(3 x 20mL), 물(20mL), 식염수(20mL)로 세척되고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며 최종적으로 진공 속에서 농축된다. 두 이성체의 혼합액이 용리로서 EtOAc: 석유에테르(0.5:9.5)를 사용하면서 실리카겔(silica gel)상에 정제되지 않은 잔류물의 크로마토그래픽 정제에 의해 무색 오일로 얻게 된다.

<773> **B. (2-아미노-5-에틸-4-메틸티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄은**

<774> EtOH(10mL)에서의 표제 A 화합물(5 mmol), TEA(0.7mL, 5mmol) 및 황(192mg, 6mmol)이 2시간 동안 환류액에서 가열된다. RT에서 냉각한 후, 그 용매는 제거되고 잔류물은 DCM(20mL)에서 용해된다. 유기 용액은 0.1 N HCl(5mL), 5% NaHCO<sub>3</sub>(5mL), 물(5mL), 식염수(5mL)로 세척되고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며 진공 속에서 농축된다. 정제되지 않은 잔류물은 노란색 오일로서 (2-아미노-5-에틸-4-메틸티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄을 제공하기 위하여 EtOAc: 석유 에테르(1:9)로 용해시키면서 실리카 겔(silica gel) 상에서 크로마토그래피에 의해서 정제된다. <sup>1</sup>H-NMR(CDC13): δ 1.18(t, J=7.6 Hz, 3H), 2.18(s, 3H), 2.55(q, J=7.6 Hz, 2H), 5.77(bs, 2H), 7.36(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.46(d, J=8.4 Hz, 2H).

<775> **C. 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-메틸-5-에틸-티오펜-2-일]-이소인돌린-1,3-디온**

<776> 표제 B 화합물(4mmol)은 아세트산(25mL)에서 용해된다. 그 혼합액에 프탈산 무수물(5mmol, 740mg)가 첨가되고 그 혼합액은 5시간 동안 환류액 하에서 가열된다. 그 용매는 진공 속에서 증발되고 잔류물질은 DCM(30mL)에서 용해된다. 유기 용액은 물(10mL), 식염수(10mL)로 세척되고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며 그리고 진공 속에서 농축된다. 비정제 생성물은 우선 석유 에테르(20mL)에서 1시간 동안 가루로 뿜게 되고 그때 흰색 고체물로서 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-메틸-5-에틸-티오펜-2-일]-이소인돌린-1,3-디온: m.p. 115-117°C. <sup>1</sup>H-NMR(CDC13): δ 1.34(t, J=7.6 Hz, 3H), 2.17(s, 3H), 2.82(q, J=7.6 Hz, 2H), 7.26(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77(m, 2H), 7.79(m, 2H).

<777> **D. 2-[5-에틸-4-브로모메틸-3-(4-클로로-벤조일)-티오펜-2일]-이소인돌린-1,3-디온**

<778> CC14(40ml)에서의 표제 C 화합물(2mmol) 용액에 혼합액 N-브로모숙신이미드(784mg, 4.4mmol)과 벤조일 피옥사이

드(32mg)가 첨가되고 그 혼합액은 2시간 동안 환류된다. 그 결과 노란 용액은 숙신이미드가 분리되고 여과에 의해서 제거되는 동안에 RT에서 냉각된다. 그 여과물은 진공 속에서 농축되고 그 잔류물은 DCM(20mL)으로 희석된다. 유기 용액은 5% NaHCO<sub>3</sub>(10mL), 물(10ml), 식염수(10ml)로 세척되고, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조되며 오렌지 오일로서 2-[5-에틸-4-브로모메틸-3-(4-클로로-벤조일)-티오펜-2-일]-이소인돌-1,3-디온. <sup>1</sup>H-NMR(CDC13): δ 1.39(t, J=7.6 Hz, 3H), 2.96(q, J=7.6 Hz, 2H), 4.66(s, 2H), 7.17(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.64(d, J=7.6 Hz, 2H), 7.73(m, 2H), 7.76(m, 2H)를 제공하기 위하여 칼럼 크로마토그래피(용리로서 EtOAc: 석유 에테르/2:8)에 의해서 정제되는 노란색 잔류물을 제공하도록 농축된다.

**<779> E. 2-{3-(4-클로로벤조일)-4-[4-(4-플루오르페닐)-피페라진-1-일메틸-5-에틸]-티오펜-2-일}-이소인돌-1,3-디온**

**<780>** 냉각된 얼음/물에 건조 DMF(2.5ml)에서 휘저어진 용액 표제 D 화합물(0.5mmol)에 TEA(0.12mL, 1mmol)이 첨가되고 그때 적절한 1-(4-플루오르페닐)피페라진(0.6mmol)도 첨가된다. 그 혼합액은 그때 2시간 동안 RT에서 휘저어지게 된다. 그 용매는 감소된 압력 하에서 제거되고, 잔류물은 DCM(10mL)에서 용해되며, 물(5mL), 식염수(5mL)로 세척되고 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조된다. 진공하에서의 증발 후, 그 잔류물은 흰색 고체물로서 2-{3-(4-클로로벤조일)-4-[4-플루오르페닐)-피페라진-1-일메틸-5-에틸]-티오펜-2-일}-이소인돌-1,3-디온: m.p. 122-124°C. <sup>1</sup>H-NMR(CDC13): δ 1.20(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.99(m, 4H), 2.68(q, J=7.6 Hz, 2H), 3.02(m, 4H), 3.22(s, 2H), 6.84(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.21(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.38(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.72(m, 2H), 7.84(m, 2H).를 제공하기 위하여 실리카 겔(용리로서 EtOAc: 석유 에테르/1.5:8.5)상에 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제된다.

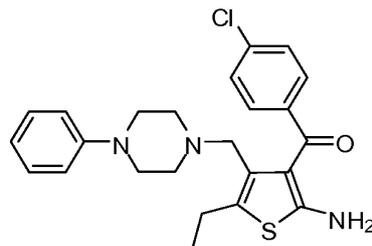
**<781> F. {2-아미노-4-[4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-에틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은**

**<782>** 순수 EtOH(5mL)에서의 100% 히드라진 모노수화물(0.3mmol, 14μl)과 표제E 화합물(0.25mmol)의 휘저어진 현탁액이 3시간 동안 환류된다. 그 용매는 증발되고 그 잔류물은 DCM(10mL)과 물(5mL) 사이에서 분류된다. 분리 유기상은 식염수(2mL)로 세척되고, 건조되며 그때 노란색 고체물로서 {2-아미노-4-[4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-에틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은: m.p. 123-125°C. <sup>1</sup>H-NMR(CDC13): δ 1.21(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.98(m, 4H), 2.61(q, J=7.6 Hz, 2H), 2.84(m, 4H), 2.96(s, 2H), 5.77(bs, 2H), 6.82(m, 2H), 6.93(d, J=9.0 Hz, 2H), 7.34(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57(d, J=8.6 Hz, 2H).를 제공하기 위하여 칼럼 크로마토그래피(용리로서 EtOAc:DCM/8:2)에 의해서 정제되는 잔류물을 얻도록 진공 속에서 농축된다.

**<783>** 다음 화합물은 실시 예 84에서 설명된 대로 동일하게 조제된다.

**<784> 실시 예 85**

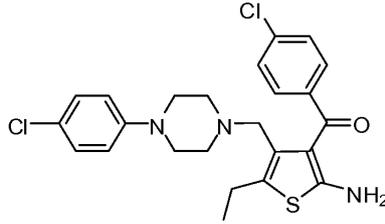
**<785> {2-아미노-5-에틸-4-[(4-페닐)피페라진-1-일)메틸]메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은**



**<786>** 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:석유 에테르/0.5:9.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 104-106°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ: 1.22(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.98(m, 4H), 2.64(q, J=7.6 Hz, 2H), 2.92(m, 4H), 2.96(s, 2H), 5.78(bs, 2H), 6.85(m, 3H), 7.23(m, 2H), 7.37(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.56(d, J=8.4 Hz, 2H).

**<788> 실시 예 86**

<789> {2-아미노-4-[(4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온

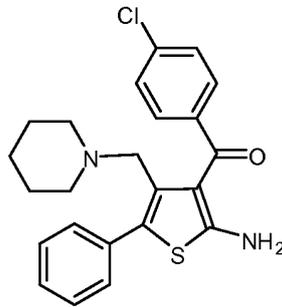


<790>

<791> 표제 화합물은 칼럼크로마토그래피(용리로서 EtOAc:석유 에테르/1.5:8.5)에 의해서 정제된다. 노란색 고체물, m.p. 115-117°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.23(t, J=7.6 Hz, 3H), 1.97(m, 4H), 2.61(q, J=7.6 Hz, 2H), 2.88(m, 4H), 2.96(s, 2H), 5.77(bs, 2H), 6.72(d J=9.0 Hz, 2H), 7.19(d J=9.0 Hz, 2H), 7.34(d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52(d, J=8.2 Hz, 2H).

<792> 실시 예 87

<793> {2-아미노-5-페닐-4-[(피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄온



<794>

<795> A. 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-메틸-5-페닐티오펜-2-일]이소인돌-1,3-디온

<796> 표제 A 화합물은 Romagnoli et al. in J. Med. Chem. 2006, 49(13), 3906-3915에 의해 설명된 실시 예1 다음의 절차 표제 C 화합물로부터 조제된다. 그 생성물은 갈색 고체물로서 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-메틸-5-페닐티오펜-2-일]이소인돌-1,3-디온, m.p. 223-225°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 2.24(s, 3H), 7.24(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.74(m, 5H), 7.80(m, 6H)를 제공하기 위하여 칼럼 크로마토그래피(용리로서 용리 EtOAc: 석유에테르/1.5:8.5)에 의해서 정제된다.

<797> B. 2-[4-브로모메틸-3-(4-클로로벤조일)-5-페닐티오펜-2-일]이소인돌-1,3-디온

<798> CC14(10ml)에서의 표제 A 화합물(458mg, 1mmol)의 환류현탁액에 NBS(180mg, 1mmol)와 벤조일 퍼옥사이드(14mg, 0.06mmol)가 첨가되고 그 혼합액은 1시간 동안 환류된다. 이때 후, 혼합액 N-브로모숙신이미드(180mg, 1mmol)과 벤조일 퍼옥사이드(14mg, 0.06 mmol)이 첨가되고 그 혼합액은 또 다른 한시간 동안 환류된다. 노란 용액은 그때 RT에 냉각되고, 냉각하에서 분리된 숙신이미드는 여과에 의해서 제거되고 필터케이크(filter cake)는 CC14(5mL)로 세척된다. 그 여과물은 5% NaHCO<sub>3</sub> 용액(5mL), 물(5mL), 식염수(50mL)로 세척되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되며 석유 에테르(10ml)로 현탁되는 노란색 고체물을 제공하기 위하여 농축된다. 그 혼합액은 30분 동안 휘저어지게 되고, 그 고체물은 더 나은 정제 없이 다음 반응을 위한 그러한 것으로 사용되는 2-[4-브로모메틸-3-(4-클로로벤조일)-5-페닐티오펜-2-일]이소인돌-1,3-디온. m.p. 160-161°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 4.73(s, 2H), 7.21(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.48(d, J=8.6 Hz, 2H), 7.52(m, 1H), 7.68(m, 8H).을 제공하기 위하여 여과에 의해 수집된다.

<799> C. 2-[3-(4-클로로벤조일)-5-페닐-4-((피페리딘-1-일)메틸)티오펜-2-일]이소인돌-1,3-디온

<800> 건조 DMF(5mL)에 휘저어진 용액 표제 B 화합물(265mg, 0.5mmol)에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(70mg, 0.5mmol)이 첨가된다. 그 혼합액은 얼음/물 용액기로 냉각되고, 그리고 그때 피페리딘(4 당량, 2mmol)이 첨가된다. 그 혼합액은 2시간 동안 RT에서 휘저어진다. 이때 후, 용매가 감소된 압력하에서 제거되고 잔류물은 EtOAc(15mL)과 물(5mL)의 혼합으로 차지하게 된다. 그 유기상은 식염수(5mL)로 세척되고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되며 노란색 고체물로서 2-[3-(4-클로로벤조일)-5-페닐-4-((피페리딘-1-일)메틸)티오펜-2-일]이소인돌-1,3-디온, m.p. 187-189°C. <sup>1</sup>H NMR(CDC13) δ : 1.25(m, 6H), 1.65(m, 4H), 2.98(s, 2H), 7.22(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.53(m, 3H), 7.73(m, 8H), 7.68(m, 8H)을 제공하기 위해 칼럼 크로마토그래피(용리로서 EtOAc: 석유 에테르/1.5:8.5)에 의해서 정제되는 갈색 잔류물을 제공

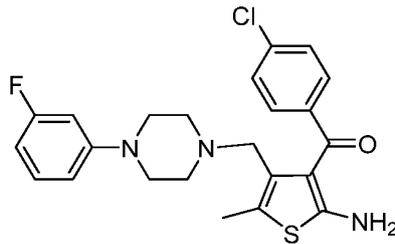
토록 진공 속 하에서 농축된다.

**D. {2-아미노-5-페닐-4-[(피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은**

순수 에탄올(10ml)에서 100% 히드라진 모노수화물(1.2 당량, 0.6mmol, 29 $\mu$ l)과 표제 C 화합물(0.5mmol)의 휘저어진 현탁액은 1시간 동안 환류된다. 이때 후, 그 용매는 증발되고 그 잔류물은 EtOAc(10mL)과 물(5ml) 사이에서 분류된다. 그 분리된 유기상은 식염수(2ml)로 세척되고, 건조되며, 그리고 노란색 고체물로서 {2-아미노-5-페닐-4-[(피페리딘-1-일)메틸]티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은, m.p. 185-187 $^{\circ}$ C 1H NMR(CDC13)  $\delta$ : 1.24(m, 6H), 1.66(m, 4H), 2.99(s, 2H), 5.69(br s, 2H), 7.33(m, 7H), 7.65(d, J=8.6 Hz, 2H)를 제공하기 위하여 칼럼 크로마토그래피(용리로서 EtOAc: 석유에테르/4:6)에 의해서 정제되는 잔류물을 얻도록 진공 하에서 농축된다.

**실시 예 88 (중률 증가의 합성 예)**

**{2-아미노-4-[(4-(4-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은**



**A. (2-아미노-4,5-디메틸티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄은**

기계적 교반기와 온도계를 갖춘 A 12 L, 3 목이 둥근 밑바닥의 플라스크는 3-(4-클로로페닐)-3-옥소프로판나이트릴(800g, 4.46mol), 순수 EtOH(4L), 황(321g, 4.46mol)과 에틸메틸케톤(321g, 4.46mol)로 채워진다. 모폴린(388g, 4.46mol)이 첨가되고 반응 혼합물은 두터워지며, 온도는 18 $^{\circ}$ C에서 30 $^{\circ}$ C까지 상승시킨다. 그 반응 혼합액은 주위 온도에서 1시간 동안 휘저어지게 되고, 밤새도록 환류액에서 가열되며, 그리고 나서 주위 온도에서 냉각되고 진공 속에서 농축된다. 그 잔류물은 반응 500g으로부터 비정제 물질의 이전 한 묶음과 결합 된다. 그 결합된 잔류물은 EtOAc(12L)로 채워지게 되고 물(6L), 10% NaHSO4(3L), 식염수(2L)로 세척되며 무수 NaSO4로 건조되고 셀리트(Celite)를 통하여 여과된다. 그 여과물은 점착성 고체물을 제공하기 위하여 진공 속에서 농축된다. 그 고체물은 여과에 의해서 수집되고 헥산으로 세척되며 황갈색 고체물(680g)로서 (2-아미노-4,5-디메틸티오펜-3-일)(4-클로로페닐)메탄을 생성하기 위해 공기로 건조된다.

**B. 2-[3-(4-클로로벤조일)-4,5-디메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온**

기계적 교반기와 온도계를 갖춘 A 12 L, 3 목이 둥근 밑바닥의 플라스크는 표제 A 화합물(800g, 3.01mol), 아세트산(6L), 및 프탈산무수물(535g, 3.62mol)로 채워진다. 그 반응 혼합물은 밤새도록 환류액에서 휘저어지게 되고, 그리고 나서 주위 온도에서 냉각되고 진공 속에서 농축된다. 메틸-t-부틸에테르(MTBE, 2L)가 잔류물에 첨가되고, 그 결과 현탁액(slurry)은 여과된다. 그 고체물은 MTBE(500mL)와 헥산(1L)로 세척되고, 그리고 나서 황갈색 고체물(1050g)로서 2-[3-(4-클로로벤조일)-4,5-디메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온을 생성하기 위해 공기로 건조된다. 그 1H NMR 스펙트럼은 그 구조와 일치한다.

**C. 2-[4-(브로모메틸)-3-(4-클로로벤조일)-5-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온**

기계적 교반기와 온도계를 갖춘 세 개의-목 3 L이 둥근 밑바닥의 플라스크는 표제 B 화합물(150g, 0.38mol), N-브로모숙신이미드(67g, 0.38mol) 및 아세트나이트릴(1.5L)로 채워진다. 그 반응 혼합물은 2시간 동안 환류액에서 휘저어지게 되고 그리고 나서 더욱이 N-브로모숙신이미드(67g, 0.38mol)로 처리된다. 환류상에서의 가열은 2시간 이상으로 지속되고, 그 반응 혼합물은 주위 온도에서 냉각이 허용되며 진공 속에서 농축된다. 그 잔류물은 DCM(600mL)로 채워지게 되고 물(200mL), 포화된 NaHCO3(200mL), 물(200mL) 및 식염수(200mL)로 세척되며 (Na2SO4)로 건조되고, 여과되며 진공 속에서 농축된다. 진 갈색 고체물은 디에틸 에테르(Et2O, 300mL)에서 휘저어진 황갈색 고체물을 산출하기 위해 크로마토그래피(용리로서 DCM)에 의해서 정제되고, 그리고 나서 여과되며 연한 흰색(offwhite) 고체물(86g)로서 2-[4-(브로모메틸)-3-(4-클로로벤조일)-5-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온을 제공하기 위하여 건조된다. 그 1H NMR 스펙트럼은 그 구조와 일치한다.

**D. 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-((4-(3-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸)-5-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온**

<813> 기계적 교반기를 갖춘 A 2 L 둥근 밑바닥의 플라스크는 표제 C 화합물(80.7g, 0.17mol), CHCl<sub>3</sub>(1.2L), 및 트리 에틸아민(3 당량)으로 채워지게 된다. 그 혼합물은 얼음/물 용액기에서 ~5°C에서 냉각되고, 그리고 나서 적절한 4-(3-플루오르페닐)피페라진(0.9당량)이 첨가된다. 그 반응 혼합물은 5분 동안 0°C에서 휘저어지게 되고 그리고 나서 1시간 동안 주위 온도에서 휘저어진다. 그 반응 혼합물은 물(500mL), 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(500mL), 및 식염수 (500mL)로 세척되고 그리고 나서 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조되며, 여과되고 반 분량이 진공 속에서 농축된다. 비정제 물질은 크로마토그래피(2% EtOAc in DCM)에 의해서 정제된다. 그 용리는 진공 속에서 농축되고, 그리고 나서 Et<sub>2</sub>O(300mL)에서 현탁되며 연한 흰색(offwhite) 고체물로서 2-[3-(4-클로로벤조일)-4-((4-(3-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸)-5-메틸티오펜-2-일]이소인돌린-1,3-디온(40g)을 제공하기 위하여 여과되고 건조된다.

<814> **E. {2-아미노-4-[(4-(3-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일}(4-클로로페닐)메탄은.**

<815> A 2 L 둥근 밑바닥의 플라스크는 표제 D 화합물(40g, 0.07mol), 톨루엔(0.2M), 및 EtOH(0.2M)로 채워진다. 히드 라진 수화물(1.5 당량, 64% 히드라진)은 한 일부에 첨가되고, 그 혼합물은 환류액으로 가열된다. 환류액 온도에 도달함에 있어 그 반응 혼합물은 정제한 노란색 용액이 되고, 지속적인 가열 상에서 침전물이 형성된다. 그 반응은 TLC에 의해서 감독되고, 그 반응이 완료한 때(대개 ~5 시간), 그 반응 혼합물은 주위 온도에서 냉각되도록 허용되고 농축된다. 그 잔류물은 Et<sub>2</sub>O(600mL)로 채워지게 되고 물(150mL), 포화된 NaHCO<sub>3</sub>(150mL), 및 식염수 (150mL)로 세척되며, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)로 건조된다. 그 용매는 진공 속에서 제거되고, 그 결과 노란색 고체물은 에탄올 (80mL)에서 휘저어지게 되고 그리고 나서 노란색 고체물(24g)로서 {2-아미노-4-[(4-(3-플루오르페닐)피페라진-1-일)메틸]-5-메틸티오펜-3-일} (4-클로로페닐)메탄은, m.p. 140-141°C. EsI-MS: 444(M+H)<sup>+</sup>. 원소 분석: calc C 62.22%, H 5.22%, N 9.46%; 파운드 C 62.21, H5.27%, 7.09%, N9.48%. <sup>1</sup>H NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37(d, J=8.4 Hz), 7.09-7.21(m, 1H), 6.46-6.59(m, 3H), 5.82(s, 2H), 2.89-2.95(m, 6H), 2.22(s, 3H), 1.95-1.99(m, 4H).를 제공하기 위하여 여과되고 건조된다.