

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07C 311/58

(11) 공개번호 특2002 - 0005046
(43) 공개일자 2002년01월16일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7014819
(22) 출원일자 2001년11월20일
 번역문 제출일자 2001년11월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2000/04091
(86) 국제출원출원일자 2000년05월06일

(87) 국제공개번호 WO 2000/71513
(87) 국제공개일자 2000년11월30일

(81) 지정국

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

(30) 우선권주장 19923086.2 1999년05월20일 독일(DE)

(71) 출원인 아벤티스 파마 도이칠란트 게엠베하
로버트 호라이탁, 미셸 베스트
독일 프랑크푸르트 암 마인

(72) 발명자 하이치홀거
독일데 - 55252마인츠 - 카스텔카스텔룸슈트라쎄52
앵글러트하인리히크리스티안
독일데 - 65719호프하임스토름슈트라쎄13
비르트클라우스
독일데 - 65830크리프텔로베르트 - 슈만 - 링104
괴젤라인하인츠
독일데 - 60528프랑크푸르트암마인알로이스 - 엑커르트 - 슈트라쎄31

(74) 대리인

이병호

심사청구 : 없음

(54) 신나모일아미노알킬 치환된 벤젠설폰아미드 유도체

요약

본 발명은 A(1), A(2), A(3), R(1), R(2), R(3), R(4), X, Y 및 Z가 청구의 범위에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 신나모일아미노알킬 치환된 벤젠설폰아미드 유도체에 관한 것이다. 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 심근 및/또는 심장 신경에서 ATP 감각 칼륨 채널에 대한 억제 작용을 나타내는 유효한 약제학적 활성 화합물이고 예를 들어, 심혈관계 장애(예: 관상 심장 질환, 부정맥, 심부전증 또는 심근병증)를 치료하거나 급성 심장사를 예방하거나 감소된 심장의 수축성을 개선시키는데 적합하다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 제조 방법, 이의 용도 및 이들을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

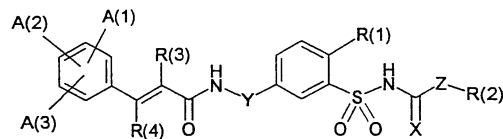
색인어

신나모일아미노알킬 치환된 벤젠설폰아미드 유도체, 심혈관계 장애, ATP 감각 칼륨 채널, 미주신경계, 교감신경계

명세서

본 발명은 화학식 I의 신나모일아미노알킬 치환된 벤젠설폰아미드 유도체에 관한 것이다:

화학식 I



상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(1), R(2), R(3), R(4), X, Y 및 Z는 하기에서 정의된 바와 같다.

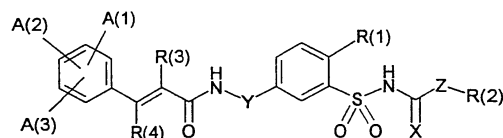
화학식 I의 화합물은 예를 들어, 심근 및/또는 심장신경에서 ATP 감각 칼륨 채널에 대해 억제 작용을 나타내어 심혈관계의 장애, 예를 들어, 관상 심장 질환, 부정맥, 심부전증 또는 심근병증을 치료하거나 급성 심장사의 예방 또는 심장의 감소된 수축력을 개선시키는데 적합한, 유효한 약제학적 활성 화합물이다. 본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 제조 방법 및 이의 용도 및 이들을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

특정 벤젠설폰아미드유도체의 저혈당 작용이 기술되어 있다. 당뇨병을 치료하기 위한 치료학적 제제로서 사용되는 글리벤클아미드는 상기 유형의 저혈당 작용성 설폰아미드유도체의 원형(prototype)으로서 간주된다. 글리벤클아미드는 ATP 감각 칼륨 채널을 차단하고, 상기 유형의 칼륨 채널을 조사하기 위한 도구로서 연구에 사용된다. 이의 저혈당 작용 뿐만 아니라, 추가로 글리벤클아미드가 정확하게 이들 ATP 감각 칼륨 채널을 차단하는 결과로서 나타나는 기타 작용을 갖고 있지만 아직까지 치료학적으로 사용될 수 없다. 이들은 특히 심장에 대한 항세동 작용을 포함한다. 그러나, 글리벤클아미드를 사용한 심실세동 또는 이의 초기 단계의 치료에서 이러한 물질에 의해 저혈당증이 현저하게 동시에 발생함으로써 바람직하지 못하거나 심지어 위험스럽고 추가로 환자의 증상을 악화시킬 수 있다.

다양한 특허 문헌, 예를 들어, US - A - 5698596, US - A - 5476850 또는 US - A - 5652268 및 WO - A - 00/03978(독일 특허원 제19832009.4호)는 항세동성 벤젠설폰닐우레아 및 - 티오우레아가 저혈당 작용을 감소시키는 것으로 기술하고 있다. WO - A - 00/15204(독일 특허원 제19841534.6호)는 자율 신경계상에 이들 화합물중 일부가 작용하는 것으로 기술하고 있다. 그러나 이들 화합물의 특성은 여러 관점에서 만족스럽지 못하고 비정상적인 심장 박동 및 이에 따른 질환의 치료에 특히 더 적합하고, 보다 유리한 약역학적 및 약동학적 특성 프로필을 갖는 추가의 화합물이 요구되고 있다. 아실 그룹이 또한 특히, 신남산으로부터 유도될 수 있는 아실아미노알킬 치환체를 갖는 다양한 벤젠설폰닐우레아가 문헌[참조: German Laid - Open Specifications DE - A - 1443878, DE - A - 1518816, DE - A - 1518877 and DE - A - 1545810]에 기술되어 있다. 이들 화합물은 저혈당 작용을 갖지만 심장에 대한 작용은 아직까지 공지되어 있지 않다. 놀랍게도, 현재, 특정 신나모일아미노알킬 치환된 벤젠설폰아미드 유도체가 심장에서 ATP 감작 칼륨 채널에 명백하게 작용하고 추가로 유리한 약리학적 작용을 갖는 특징이 있는 것으로 밝혀졌다.

본 발명은 화학식 I의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 I



상기식에서,

X는 산소, 황 또는 시아노이미노이고,

Y는 $-(CR(5)_2)_n-$ 이고,

Z는 NH 또는 산소이고,

서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 A(1), A(2) 및 A(3) 잔기는 수소, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ - 알킬, $(C_1 - C_4)$ - 알콕시, 메틸렌디옥시, 포밀 또는 트리플루오로메틸이고,

R(1)은

1) $(C_1 - C_4)$ - 알킬,

2) $-O-(C_1 - C_4)$ - 알킬,

3) $-O-(C_1 - C_4)$ - 알킬 - E(1) - $(C_1 - C_4)$ - 알킬 - D(1)[여기서, D(1)은 수소 또는 $-E(2)-(C_1 - C_4)$ - 알킬 - D(2) (여기서, D(2)는 수소 또는 $-E(3)-(C_1 - C_4)$ - 알킬이다)이고, 이때 E(1), E(2) 및 E(3)은 서로 독립적이고 동일하거나 상이할 수 있으며 O, S 또는 NH이다],

4) 환 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 포화된 4원 내지 7원 헤테로사이클의 잔기에 의해 치환되는 $-O-(C_1 - C_4)$ - 알킬,

5) -O-(C₂-C₄)-알케닐,

6) -O-(C₁-C₄)-알킬-페닐(여기서, 페닐 그룹은 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된다),

7) 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 -O-페닐,

8) 할로젠,

9) 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, -S(O)_m-(C₁-C₄)-알킬, 페닐, 아미노, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 카바모일, (C₁-C₄)-알콕시카보닐 및 포밀로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 페닐,

10) 비치환되거나, 페닐, 시아노, 하이드록시카보닐 및 (C₁-C₄)-알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체에 의해 치환되는 (C₂-C₅)-알케닐,

11) 비치환되거나, 페닐 및 (C₁-C₄)-알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체에 의해 치환되는 (C₂-C₅)-알키닐,

12) 산소, 황 및 질소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴,

13) 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 -S(O)_m-페닐, 또는

14) -S(O)_m-(C₁-C₄)-알킬이고,

R(2)는 수소, (C₁-C₆)-알킬 또는 (C₃-C₇)-사이클로알킬이지만 Z가 산소인 경우 수소가 아니고,

서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 R(3) 및 R(4) 잔기는 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 페닐, 수소 또는 (C₁-C₄)-알킬이고,

서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 R(5) 잔기는 수소 또는 (C₁-C₃)-알킬이고,

m은 0, 1 또는 2이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이고,

여기서, 동시에 X가 산소이고 Z가 NH이고 R(1)이 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 또는 -O-(C₁-C₄)-알킬이고 R(2)가 (C₂-C₆)-알킬 또는 (C₅-C₇)-사이클로알킬인 화학식 I의 화합물은 제외된다.

그룹, 잔기, 치환체 또는 변수가 화학식 I의 화합물에 수회 존재할 수 있는 경우, 이들 모두는 서로 독립적으로 상기된 의미를 갖고 각각의 경우에 동일하거나 상이할 수 있다.

용어 알킬은 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소 잔기이다. 이것은 또한 예를 들어, 알콕시, 알콕시카보닐 또는 $-S(O)_m-$ 알킬 잔기로부터 유도된 잔기에 적용된다. 알킬 잔기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급-펜틸, n-헥실 또는 이소헥실이다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, 3급-부톡시등이다. 치환된 알킬 잔기, 예를 들어, 페닐-알킬-잔기 또는 2가 알킬 잔기(알칸에틸 잔기)에 동일하게 적용되고 여기서 잔기가 인접 그룹으로 결합되는 것을 매개하는 치환체 또는 결합은 임의의 목적하는 위치에 있을 수 있다. 2개의 인접 그룹에 결합되고 특히 Y 그룹을 나타낼 수 있는, 상기 유형의 알킬 잔기의 예는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH(CH_3)-CH_2-$, $-CH_2-CH(CH_3)-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 이다.

알케닐 및 알키닐은 직쇄 또는 측쇄, 단일 포화 또는 다중포화 탄화수소 잔기이고, 이때 이중 결합 및/또는 삼중 결합이 임의의 목적하는 위치에 있을 수 있다. 바람직하게는, 알케닐 및 알키닐 잔기는 하나의 이중 결합 또는 하나의 삼중 결합을 포함한다. 알케닐 및 알키닐의 예는 비닐, 프로프-2-에닐(알릴), 프로프-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐, 3-메틸부트-2-에닐, 펜트-2,4-디에닐, 에티닐, 프로프-2-이닐(프로파르길), 프로프-1-이닐, 부트-2-이닐 및 부트-3-이닐이다. 치환된 알케닐 잔기 및 알키닐 잔기에서, 치환체는 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있다.

사이클로알킬 잔기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다.

할로젠은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이고 바람직하게는 염소 또는 불소이다.

치환된 페닐 잔기에서, 치환체는 임의의 목적하는 위치에 존재할 수 있다. 단일 치환된 페닐 잔기에서, 치환체는 2-위치, 3-위치 또는 4-위치에 존재할 수 있다. 이치환된 페닐 잔기에서, 치환체는 2,3-위치, 2,4-위치, 2,5-위치, 2,6-위치, 3,4-위치 또는 3,5-위치에 존재할 수 있다. 페닐 잔기가 3개의 치환체를 갖는 경우, 이들은 2,3,4-위치, 2,3,5-위치, 2,3,6-위치, 2,4,5-위치, 2,4,6-위치 또는 3,4,5-위치에 존재할 수 있다. 페닐 잔기가 치환체로서 추가의 페닐 잔기를 갖는 경우, 제2 페닐 잔기는 또한 비치환될 수 있거나 제1 페닐 잔기(페닐 잔기와는 별도로)에 해당되는 치환체에 의해 치환될 수 있다.

헤테로아릴은 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 방향족 환 시스템의 잔기를 의미하는 것으로 이해되고, 모노사이클릭 시스템의 경우에, 5원 환 또는 6원 환을 갖고 바이사이클릭 시스템의 경우에 2개의 축합된 5원 환, 5원 환에 축합된 6원 환 또는 2개의 축합된 6원 환을 갖는다. 헤테로아릴 잔기는 1 또는 2개의 CH 그룹 및/또는 CH_2 그룹이 S, O, N, NH(또는 예를 들어, N- CH_3 와 같은 치환체를 갖는 N 원자)에 의해 치환된 사이클로펜타디에닐, 페닐, 펜탈에틸, 인데닐 또는 나프틸로부터 유도된 잔기로서 간주될 수 있고 이때 방향족 환 시스템이 보유되거나 방향족 환 시스템이 형성된다. 1 또는 2개의 환 헤테로원자 뿐만 아니라 이들은 3 내지 9개의 탄소원자를 포함한다. 헤테로아릴의 예는, 특히 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 1,3-옥사졸릴, 1,2-옥사졸릴, 1,3-티아졸릴, 1,2-티아졸릴, 피리디, 피라지닐, 피리미딜, 피리다지닐, 인돌릴, 벤조푸라닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 또는 벤조피라닐이다. 헤테로아릴 잔기는 임의의 적합한 탄소원자를 통해 결합될 수 있다. 예를 들어, 티에닐 잔기는 2-티에닐 잔기 또는 3-티에닐 잔기로서 존재할 수 있고, 푸릴 잔기는 2-푸릴 잔기 또는 3-푸릴 잔기로서 존재할 수 있고, 피리디 잔기는 2-피리디 잔기, 3-피리디 잔기 또는 4-피리디 잔기로서 존재할 수 있다. 1,3-티아졸 또는 이미다졸로부터 유도된 잔기는 2-위치, 4-위치 또는 5-위치를 통해 결합될 수 있다. 적합한 질소 헤테로사이클은 또한 N-옥사이드 또는 역이온으로서 생리학적으로 허용되는 산으로부터 유도된 음이온을 갖는 4급 염으로서 존재할 수 있다. 피리디 잔기는 예를 들어, 피리딘 N-옥사이드로서 존재할 수 있다.

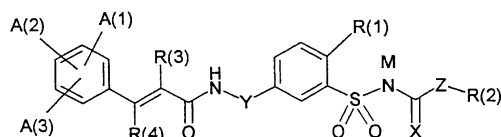
2개의 환 산소 원자가 환 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 4원 내지 7원의 포화 헤테로사이클에 존재하는 경우, 이들은 서로가 직접 결합되어 있지 않지만 하나 이상의 환 탄소 원자가 이들 사이에 위치한다. 환 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자를 포함하는 4원 내지 7원 포화 헤테로사이클의 예는 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 1,3-디옥솔란 또는 1,4-디옥산이다. 바람직한 헤테로사이클은 하나의 환 산소 원자를

포함하는 것들이다. 특히 바람직한 헤테로사이클은 테트라하이드로푸란 및 테트라하이드로피란이다. 포화 산소 헤테로 사이클은 임의의 환 탄소원자, 예를 들어 옥세탄의 2- 위치 또는 3- 위치에서, 예를 들어, 테트라하이드로푸란의 2- 위치 또는 3- 위치에서, 테트라하이드로피란의 2- 위치, 3- 위치 또는 4- 위치에서, 1,3- 디옥솔란의 2- 위치 또는 4- 위치에서 결합될 수 있다. 테트라하이드로푸란 및 테트라하이드로피란은 바람직하게 2- 위치에서 결합된다.

본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 입체이성질체형을 포함한다. 화학식 I의 화합물에 존재하는 비대칭 중심은 모두가 서로 독립적으로 S 배위 또는 R 배위를 갖거나 화합물은 비대칭 중심에 대해 R/S 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 가능한 에난티오머 및 부분입체이성질체 뿐만 아니라 2개 이상의 입체이성질체형의 혼합물, 예를 들어, 모든 비율에서의 에난티오머 및/또는 입체이성질체의 혼합물을 포함한다. 따라서, 에난티오머는 예를 들어, 모두가 좌선 및 우선 대장체로서 에난티오머적으로 순수한 형태, 라세미체의 형태 및 모든 비율에서의 2개의 에난티오머의 혼합물 형태로서 본 발명의 요지이다. 시스/트랜스 이성체(또는 E/Z 이성체)의 존재에서, 둘다는 시스 형태 및 트랜스 형태, 및 모든 비율에서의 이들 형태의 혼합물로서 본 발명의 요지이다. 각각의 입체이성질체는 목적하는 경우 예를 들어, 크로마 토그래피 또는 결정화와 같은 통상적인 방법에 따라 혼합물을 분리시키거나, 입체화학적으로 균일한 출발 물질을 합성에 사용하거나 입체특이적 반응에 의해 제조될 수 있다. 경우에 따라, 유도화 또는 염 형성이 입체이성질체 분리전에 수행될 수 있다. 입체이성질체 혼합물은 합성 과정에서 화학식 I의 화합물 단계 또는 중간체의 단계에서 분리될 수 있다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 모든 토토머 형태를 포함한다.

화학식 I의 화합물의 생리학적으로 허용되는 염은, 특히 비독성 염 또는 약제학적으로 허용되는 염이다. 이들은 무기 또는 유기 염 성분을 포함할 수 있다. 이러한 염은 예를 들어, 하나 이상의 산성 그룹 및 비독성 무기 또는 유기 염기를 함유하는 화학식 I의 화합물로부터 제조될 수 있다. 가능한 염기는 예를 들어, 적합한 알칼리 금속 화합물 또는 알칼린 토 금속 화합물, 예를 들어, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 또는 암모니아 또는 유기 아미노 화합물 또는 4급 수산화암모늄이다. 염을 제조하기 위한 화학식 I의 화합물과 염기와 반응은 일반적으로 통상적인 과정에 따라 용매 또는 희석액 중에서 수행될 수 있다. 생리학 및 화학적 안정성 때문에, 유리한 염은 산성 그룹의 존재하에 대부분의 경우, 질소상에 하나 이상의 유기 잔기를 가질 수 있는 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염 또는 암모늄 염이다. 벤젠설포아미드 그룹의 질소 원자상에 염을 형성하여 화학식 II의 화합물을 수득한다.

화학식 II



상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(1), R(2), R(3), R(4), X, Y 및 Z는 상기 정의된 바와 같고,

양이온 M은 예를 들어, 알칼리 금속 이온 또는 알칼린 토금속 이온의 등가물, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 이온, 또는 비치환된 암모늄 이온 또는 하나 이상의 유기 잔기를 갖는 암모늄 이온이다.

M인 암모늄 이온은 또한 예를 들어, 아미노산, 특히, 염기성 아미노산(예: 라이신 또는 아르기닌)을 양성자화하여 수득되는 양이온일 수 있다.

양성자화할 수 있는 하나 이상의 염기를 함유하는 화학식 I의 화합물은 생리학적으로 허용되는 무기 또는 유기산과 함께 이의 산 부가염의 형태로 존재할 수 있고 본 발명에 따라, 예를 들어, 염화수소, 인산, 황산 또는 유기 카복실산 또는 설폰산(예: p-톨루엔설폰산, 아세트산, 타르타르산, 벤조산, 푸마르산, 말레산, 시트르산 등)과 함께 염으로서 사용된다. 산 부가염은 또한 당해 기술분야의 기술자에게 공지된 통상적인 방법, 예를 들어, 유기 또는 무기산을 용매 또는 희석액에서 배합시킴으로써 화학식 I의 화합물로부터 수득될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 분자내에 산성 및 염기성 그룹을 동시에 함유하는 경우, 본 발명은 또한 상기된 염 형태 뿐만 아니라 내부 염 또는 베타인(양쪽성 이온)을 포함한다. 본 발명은 또한 생리학적 내성이 낮아 약제에 직접적으로 사용하기에는 적합하지 않지만 예를 들어, 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의한 화학 반응 또는 생리학적으로 허용되는 염을 제조하기 위한 중간체로서 적합한 화학식 I의 화합물의 모든 염을 포함한다.

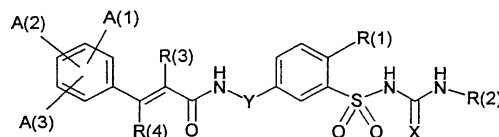
본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물의 모든 용매화물, 예를 들어, 알콜과의 수화물 또는 부가물 및 또한 화학식 I의 화합물의 유도체, 예를 들어, 산 그룹의 에스테르 및 아미드 및 화학식 I의 화합물의 프로드럭 및 활성 대사물을 포함한다.

화학식 I의 화합물에서, X는 바람직하게 산소 또는 황이다. 특히 바람직한 그룹의 화합물은 X가 황이고 Z가 NH인 화합물들에 의해 형성된다. Z가 산소인 화학식 I의 화합물에서, X는 특히 바람직하게 산소이다. 특히 바람직한 그룹의 화학식 I의 화합물은 또한 X가 산소이고 동시에 R(4)가 수소 또는 (C₁ - C₄) - 알킬인 화합물에 의해 형성되고 매우 특히 바람직한 서브그룹의 이들 화합물은 R(2)가 메틸이다.

Y는 바람직하게 R(5) 잔기가 수소 또는 메틸, 특히 바람직하게는 수소이고 n이 바람직하게는 2 또는 3이고, 특히 바람직하게는 2인 -(CR(5)₂)_n - 잔기이다. 특히 바람직한 그룹 Y는 -CH₂ - CH₂ - 그룹이다.

Z가 바람직하게 NH인 바람직한 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 벤젠설폰아미드 유도체, 이의 모든 입체이성질체형 및 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염이다.

화학식 Ia



상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(1), R(2), R(3), R(4), X 및 Y는 상기 정의된 바와 같다.

특히 바람직한 화학식 Ia의 화합물은 X가 산소 또는 황인 화합물이고, 이러한 화합물은 벤젠설폰닐우레아 유도체 또는 벤젠설폰닐티오우레아 유도체이다.

A(1), A(2) 및 A(3) 잔기는 페닐 잔기중의 치환체에 대해 일반적으로 상기에서 설명한 바와 같이 이들이 결합하는 페닐 환중에 목적하는 위치에 존재할 수 있다. A(1), A(2) 및 A(3) 잔기중 하나가 수소이고 2개의 다른 잔기가 수소 이외의 다른 잔기를 의미하는 경우, 수소와 상이한 2개의 잔기는 바람직하게 2,4- 위치에 존재한다. A(1), A(2) 및 A(3) 잔기중 어느 하나도 결합되어 있지 않은 페닐 잔기의 위치에 수소 원자가 존재한다. 바람직하게는, A(1), A(2) 및 A(3) 잔기중 하나는 수소이고 2개의 다른 잔기는 수소, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시, 메틸렌디옥시, 포밀 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 동일하거나 상이한 잔기이고 A(1), A(2) 및 A(3) 잔기를 갖는 페닐 잔기는 바람직하게 비치환되거나 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된다. 특히 바람직하게는, A(1), A(2) 및 A(3) 잔기중 하나는 수소이고 A(1), A(2) 및 A(3) 잔기중 하나는 수소, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시, 메틸렌디옥시, 포밀 또는 트리플루오로메틸이고, A(1), A(2) 및 A(3) 잔기중 하나는 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시, 메틸렌디옥시, 포밀 또는 트리플루오로메틸이고, A(1), A(2) 및 A(3) 잔기를 갖는 페닐 잔기는 특히 바람직하게 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체를 갖는 치환된 페닐 잔기이다. A(1), A(2) 및 A(3) 잔기가 수소 이외의 다른 것을 갖는 경우, 이들은 바람직하게 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시, 메틸렌디옥시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 동일하거나 상이한 잔기이고, 특히 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 동일하거나 상이한 잔기이다. 특히 바람직하게는, A(1), A(2) 및 A(3) 잔기는 수소, 메틸, 메톡시, 에톡시, 불소, 염소 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 동일하거나 상이한 잔기이다. 특히 바람직한 양태에서, A(1), A(2) 및 A(3) 잔기를 갖는 페닐 잔기는 메틸, 메톡시, 에톡시, 불소, 염소 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 상이한 치환체를 갖는 치환된 페닐 잔기이다. A(1), A(2) 및 A(3) 잔기를 갖는 페닐 잔기가 2,4- 디메톡시페닐 잔기인 경우가 보다 바람직하다.

R(1)의 $(C_1 - C_4)$ -알킬 잔기는 바람직하게 메틸, 에틸 및 이소프로필 잔기중 하나이다. R(1)의 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬은 바람직하게 메톡시 또는 에톡시, 특히 메톡시 잔기중 하나이다.

R(1)의 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬-E(1)- $(C_1 - C_4)$ -알킬-D(1) 잔기에서, 여기에 존재할 수 있는 E(1), E(2) 및 E(3) 그룹은 바람직하게 산소이다. D(1)은 바람직하게 수소이다. D(1)이 수소이외의 다른 것을 의미하는 경우, D(2)는 바람직하게 수소이다. $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬-E(1)- $(C_1 - C_4)$ -알킬-D(1) 잔기는 바람직하게 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬- $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬 및 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬- $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬- $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬이고 특히 바람직하게는 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬- $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬이다. $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬-E(1)- $(C_1 - C_4)$ -알킬-D(1) 잔기는 특히 바람직하게 2-메톡시에톡시- 및 2-(2-메톡시에톡시)에톡시-, 특히, 2-메톡시에톡시-이다.

산소 헤테로사이클 잔기에 의해 치환되는 R(1)의 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬 잔기는 바람직하게 테트라하이드로푸란-2-일 메톡시 및 테트라하이드로피란-2-일메톡시중 하나이다. R(1)의 $-O-(C_2 - C_4)$ -알케닐잔기는 바람직하게 알릴옥시이다. R(1)의 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬-페닐 잔기는 바람직하게 벤질옥시이다. R(1)의 $-O$ -페닐 잔기는 바람직하게는 비치환되거나 일치환된 페녹시, 특히 바람직하게는 비치환된 페녹시 또는 4- 위치에서 치환된 페녹시, 특히, 비치환된 페녹시, 4- 메틸페녹시, 4- 메톡시페녹시, 4- 플루오로페녹시 또는 4- 트리플루오로메틸페녹시이다. R(1)의 할로젠은 바람직하게 브롬 또는 요오드이다.

R(1)의 페닐 잔기는 바람직하게 비치환되거나 일치환된 페닐, 특히 바람직하게는 비치환된 페닐 또는 4- 위치에서 치환된 페닐, 특히, 비치환된 페닐, 4- 메틸페닐, 4- 메톡시페닐, 4- 플루오로페닐 또는 4- 트리플루오로메틸페닐, 특히 비치환된 페닐이다. R(1)의 $(C_2 - C_5)$ -알케닐 잔기는 바람직하게 알릴이다. R(1)의 $(C_2 - C_5)$ -알키닐 잔기는 바람직하게 에티닐이다. R(1)의 헤테로아릴 잔기는 바람직하게 하나의 헤테로원자를 함유하고, 바람직하게는 모노사이클릭 잔기, 특히 바람직하게는 피리딜 잔기, 티에닐 잔기 또는 푸릴 잔기, 특히, 2- 피리딜, 3- 피리딜, 2- 티에닐 및 2- 푸릴 중 하나이고, 특히 2- 푸릴이다.

R(1)의 $-S(O)_m$ -페닐 잔기는 바람직하게 비치환되거나 일치환된 $-S(O)_m$ -페닐, 특히 바람직하게는 비치환된 $-S(O)_m$ -페닐이고, 특히, 비치환된 $-S$ -페닐 잔기이다. R(1)의 $-S(O)_m-(C_1 - C_4)$ -알킬은 바람직하게 $-S(O)_m$ -메틸이고, 특히, $-S$ -메틸이다.

m은 바람직하게 0 또는 2이고, 특히 바람직하게는 0이다.

R(1)은 바람직하게,

- 1) 메틸, 에틸 또는 이소프로필,
- 2) 메톡시 또는 에톡시,
- 3) 2 - 메톡시에톡시,
- 4) 테트라하이드로푸란 - 2 - 일메톡시 또는 테트라하이드로푸란 - 2 - 일메톡시,
- 5) 알릴옥시.
- 6) 벤질옥시,
- 7) 페녹시, 4 - 메틸페녹시, 4 - 메톡시페닐, 4 - 플루오로페녹시 또는 4 - 트리플루오로메틸페녹시,
- 8) 브롬 또는 요오드,
- 9) 페닐, 4 - 메틸페닐, 4 - 메톡시페닐, 4 - 플루오로페닐 또는 4 - 트리플루오로메틸페닐,
- 10) 알릴,
- 11) 에틸,
- 12) 피리딜, 푸릴 또는 티에닐,
- 13) - S - 페닐 또는
- 14) - S - 메틸이다.

특히 바람직하게는, R(1)은 일반적으로 또는 R(1)에 대한 바람직한 정의에서 언급된, R(1) 그룹을 갖는 벤젠 환에 산소 원자를 통해 결합된 잔기중 하나이거나 임의로 치환된 페닐 잔기 또는 헤테로아릴 잔기이다. 매우 특히 바람직하게는, R(1)은 메톡시, 2 - 메톡시에톡시 -, 테트라하이드로푸란 - 2 - 일메톡시 -, 테트라하이드로피란 - 2 - 일메톡시 -, 알릴옥시, 벤질옥시 및 페녹시 잔기이고, 특히 바람직하게는 메톡시 및 2 - 메톡시에톡시 잔기중 하나이다.

Z가 NH인 경우, R(2)는 바람직하게는 수소, (C₁ - C₄) - 알킬 또는 (C₃ - C₆) - 사이클로알킬, 특히 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실이다. Z가 NH인 매우 특히 바람직한 그룹의 화학식 I의 화합물은 R(2)가 수소 또는 메틸인 화합물에 의해 형성되고, 또 다른 그룹은 R(2)가 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실인 화합물에 의해 형성된다. Z가 산소인 경우, R(2)는 바람직하게 (C₁ - C₄) - 알킬이다. 특히 바람직한 R(2)는 메틸이다.

R(3)은 바람직하게 수소, 메틸 또는 비치환된 페닐, 특히 바람직하게는 수소이다. R(4)는 바람직하게 수소이다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 여기에 함유된 하나 이상의 잔기가 바람직한 의미를 갖는 화합물이고, 여기서 바람직한 치환체 정의에 의한 모든 조합물이 본 발명의 요지이다. 또한 모든 바람직한 화학식 I의 화합물에 대해, 본 발명은 이의 모든 입체이성질체형 및 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염을 포함한다. 또한 본질적으로 본 발명의 요지인 바람직한 화합물로부터 화학식 I의 화합물의 일반적인 정의에 포함되지 않는 화합물이 거부됨으로써 제외된다.

따라서, 예를 들어, 바람직한 화합물 그룹은 Z가 NH이고 X가 황이고 R(2)가 메틸이고 기타 잔기가 상기 정의된 바와 같은 일반적이거나 바람직한 의미를 갖는 화학식 I의 화합물들, 이의 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 의해 형성된다.

바람직한 화합물 그룹은 또한

Y가 -CH₂-CH₂ 이고,

A(1), A(2) 및 A(3) 잔기중 하나가 수소이고, 기타 2개의 잔기가 수소, 메틸, 메톡시, 에톡시, 불소, 염소 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 동일하거나 상이한 잔기이고,

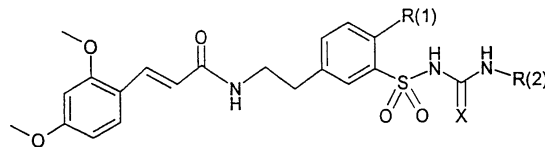
R(2)가 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실이고,

R(3) 및 R(4)가 수소이고,

R(1), X 및 Z가 상기 정의된 바와 같은 일반적이거나 바람직한 의미를 갖는 화학식 I의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 의해 형성된다. 이들 화합물의 특히 바람직한 서브그룹은 Z가 NH이고/이거나 X가 황인 화학식 I의 화합물에 의해 형성된다. 매우 특히 바람직한 서브그룹은 R(2)가 메틸인 화학식 I의 화합물에 의해 형성된다.

특히 바람직한 화합물의 그룹은 예를 들어, 화학식 Ib의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 의해 형성된다.

화학식 Ib



상기식에서,

X는 산소 또는 황이고,

R(1)은 메톡시, 2-메톡시에톡시-, 테트라하이드로푸란-2-일메톡시-, 테트라하이드로피란-2-일메톡시-, 알릴옥시, 벤질옥시 또는 페녹시이고,

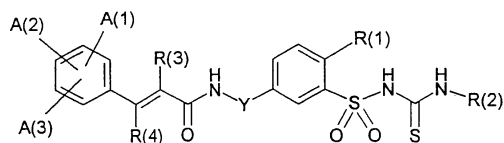
R(2)는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실이다.

화학식 Ib의 화합물에서 R(2)의 바람직한 정의는 메틸이다. 바람직하게는 화학식 Ib의 화합물에서 X 잔기는 황이다. 따라서 매우 특히 바람직한 화합물의 그룹은 X가 황이고, R(1)이 메톡시, 2-메톡시에톡시-, 테트라하이드로푸란-2-일메톡시-, 테트라하이드로피란-2-일메톡시-, 알릴옥시, 벤질옥시 또는 페녹시이고, R(2)가 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실인 화학식 Ib의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염에 의해 형성되고, 이때 이들 화합물에서 R(2)는 바람직하게 메틸이다.

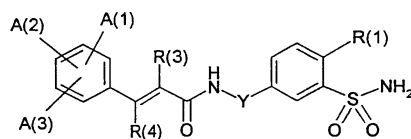
본 발명은 또한 하기에서 설명되는 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 관한 것이고 이러한 방법에 의해 본 발명에 따른 화합물이 수득될 수 있다.

X가 황이고 Z가 NH인 화학식 I의 화합물, 즉, 화학식 Ic의 벤젠설폰닐티오우레아는, 예를 들어, 불활성 용매 또는 희석액중에서 화학식 III의 벤젠설포아미드를 염기와 반응시킨 다음, 화학식 IV의 R(2) - 치환된 이소티오시아네이트와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

화학식 Ic



화학식 III



화학식 IV

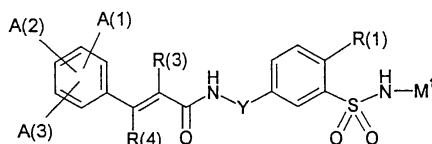
$$\text{R(2) - N=C=S}$$

상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(1), R(2), R(3), R(4) 및 Y는 상기 정의한 바와 같다.

적합한 염기는 예를 들어, 알칼리 금속 또는 알칼린 토금속 수산화물, 수소화물, 아미드 또는 알콕시드, 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수소화칼슘, 나트륨 아미드, 칼륨 아미드, 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드, 칼륨 3급-부톡사이드, 또는 4급 수산화암모늄이다. 화학식 III의 화합물을 먼저 별도의 단계에서 염기와 반응시킬 수 있고, 처음에 수득한 화학식 V의 염이 경우에 따라 중간체로 분리될 수 있다.

화학식 V



상기식에서,

$A(1), A(2), A(3), R(1), R(3), R(4)$ 및 Y 는 상기 정의된 바와 같고,

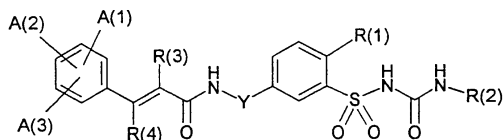
M¹은 알칼리 금속 이온, 예를 들어, 나트륨 또는 칼륨 또는 알칼린 토금속 이온의 등가물, 예를 들어, 마그네슘 또는 칼슘 또는 반응 조건하에서 불활성인 4급 암모늄 이온이다.

그러나, 화학식 V의 염은 또한 특히 유리하게 동일계에서 화학식 III의 화합물로부터 화학식 IV의 이소티오시아네이트와 직접 반응시켜 제조될 수 있다. 반응을 위해 적합한 불활성 용매는 예를 들어, 에테르(예: 테트라하이드로푸란(THF), 디옥산, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(DME) 또는 디글리메), 케톤(예: 아세톤 또는 부타논), 니트릴(예: 아세토니

트릴), 니트로 화합물(예: 니트로메탄), 에스테르(예: 에틸 아세테이트), 아마이드(예: 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N - 메틸피롤리돈(NMP), 헥사메틸포스포트리아미드(HMPT)), 설폭사이드(예: 디메틸 설폭사이드(DMSO)) 또는 탄 화수소(예: 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌)이다. 추가로 서로 혼합된 용매가 적합하다. 화학식 III 및/또는 화학식 V의 화합 물과 화학식 IV의 화합물의 반응은 일반적으로 실온 내지 150°C의 온도에서 수행될 수 있다.

X가 산소이고 Z가 NH인 화학식 I의 화합물, 즉 화학식 Id의 벤젠설포닐우레아는 예를 들어, 상기된 화학식 Ic의 티오 우레아 유도체의 합성과 유사하게 불활성 용매 또는 희석액중에서 화학식 III의 벤젠설포나미드 및/또는 화학식 V의 이 의 염을 염기와 R(2) 치환된 화학식 VI의 이소시아네이트와 반응시켜 제조될 수 있다.

화학식 Id



화학식 VI

R(2) - N=C=O

상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(1), R(3), R(4) 및 Y는 상기 정의된 바와 같다.

이소티오시아네이트와의 반응에 대한 상기 설명은 이소시아네이트와의 반응에 상응하게 적용된다.

화학식 Id의 벤젠설포닐우레아는 또한 불활성 고비점 용매(예: DMSO)중에서 염기의 존재하에 화학식 VII의 R(2) 치 환된 2,2,2 - 트리클로로아세트아미드와 반응시켜 화학식 III의 벤젠설포나미드 및/또는 화학식 V의 이의 염으로부터 제조될 수 있다.

화학식 VII

Cl₃C - CO - NH - R(2)

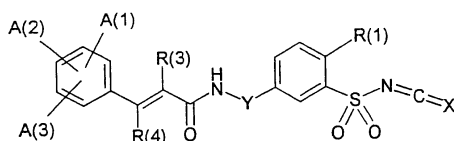
상기식에서,

R(2)는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 Id의 벤젠설포닐우레아는 또한 전환 반응(탈황)에 의해 상응하는 화학식 Ic의 벤젠설포닐티오우레아로부터 제 조될 수 있다. 화학식 Ic의 화합물의 티오우레아 그룹중의 황 원자를 산소 원자로 치환시키는 것은 예를 들어, 옥사이드 또는 중금속의 염과 함께 또는 과산화수소, 과산화나트륨 또는 아질산과 같은 산화제를 사용하여 수행될 수 있다.

화학식 Id 및 Ic의 벤젠설포닐우레아 및 - 티오우레아는 또한 화학식 R(2) - NH₂의 아민과 화학식 VIII의 벤젠설포닐 이소시아네이트 및 이소티오시아네이트와 반응시켜 제조될 수 있다.

화학식 VIII



상기식에서,

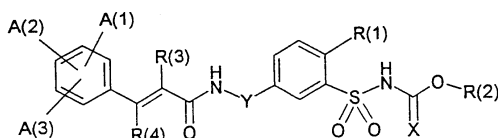
A(1), A(2), A(3), R(1), R(3), R(4) 및 Y는 상기 정의된 바와 같고,

X는 산소 또는 황이다.

화학식 VIII의 설폰일 이소시아네이트(여기서, X는 산소이다)는 통상적인 방법에 따라, 예를 들어, 포스젠을 사용하여 화학식 III의 벤젠설폰아미드로부터 수득될 수 있다. 화학식 VIII(여기서, X는 황이다)의 설폰일 이소티오시아네이트는 화학식 III의 설폰아미드를 유기 용매(예: DMF, DMSO 또는 NMP)중에서 알칼리 금속 수산화물 및 이황화탄소와 반응시켜 제조될 수 있다. 이 경우에 수득되는 설폰일디티오카바산의 디-알칼리 금속 염은 불활성 용매중에서 약간 과량의 포스젠 또는 트리포스젠과 같은 포스젠 대용물과 반응될 수 있거나 클로로포름산 에스테르(2 당량) 또는 티오닐 클로라이드와 반응될 수 있다. 수득된 화학식 VIII의 설폰일이소(티오)시아네이트의 용액은 화학식 R(2) - NH₂의 적절하게 치환된 아민과 직접적으로 반응될 수 있거나, R(2)가 수소인 화학식 I의 화합물이 제조되어야만 하는 경우 암모니아와 직접적으로 반응될 수 있다.

상응하게는, 화학식 VIII의 벤젠설폰일 이소(티오)시아네이트로부터 출발하여 화학식 I의 화학식 R(2) - OH 화합물의 알콜을 첨가함으로써 Z가 산소인 즉, 화학식 Ie의 벤젠설폰일우레탄 유도체를 제조할 수 있다.

화학식 Ie



상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(1), R(2), R(3), R(4) 및 Y는 상기 정의된 바와 같지만 언급된 R(2)는 수소가 아니고, X는 산소 또는 황이다.

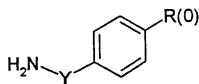
화학식 Ie의 화합물은 또한 예를 들어, 상기된 바와 같은 합성과 유사하게, 불활성 용매(예: 고비점 에테르)중에서 화학식 III의 벤젠설폰아미드 및/또는 화학식 V의 이의 염을 반응성 카본산 유도체, 예를 들어, 화학식 Cl - CO - OR(2)의 클로로포름산 에스테르 또는 화학식 (R(2)O - C(=O))₂O의 피로카본산 디에스테르와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. X가 산소인 화학식 Ie의 화합물로부터 출발하여 화학식 Id의 화합물은 불활성 고비점 용매(예를 들어, 톨루엔)중에서 각각의 용매의 비점 이하의 온도에서 화학식 R(2) - NH₂의 적절한 아민을 작용시킴으로써 수득될 수 있다.

X가 시아노이미노 그룹(=N - CN)인 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 화학식 NC - N=C(O - C₆H₅)₂의 디페닐 N - 시아노이미노카보네이트를 염기의 존재하에 화학식 III의 벤젠설폰아미드 및/또는 화학식 V의 염과 반응시키고 이어서 중간체로서 수득된 N - 시아노 - O - 페닐벤젠설폰일우레아를 화학식 R(2) - NH₂의 아민으로 처리함으로써 수득될 수 있다.

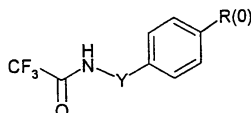
화학식 I의 벤젠설폰일(티오)우레아를 합성하기 위한 상기 언급된 반응에서의 출발 물질인 화학식 III의 벤젠설폰아미드는 문헌에 기술된 바와 같은 공지된 방법과 유사하게, 예를 들어, 문헌[참조: Houben - Weyl, Methoden der Organischen Chemie[Method of Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart, and Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York] 및 또한 상기된 특허 문헌에 기술된 바와 같은 표준 작업에서, 경우에 따라, 당해 분야의 기술자에게 익숙한 반응 조건을 적절하게 선택하여 제조될 수 있다. 특히 공지되었지만 본원에서 상세하게 기술하지 않은 변형된 합성법을 사용할 수 있다. 합성에서, 목적하지 않은 방식으로 반응하거나 부반응을 일으키는 작용성 그룹을 보호 그룹으로 일시적으로 보호하거나 이후에 목적하는 그룹으로 전환되는 전구체 그룹의 형태로 사용하는 것이 적절할 수 있다. 상기 유형의 전략은 당해 분야의 기술자에게 공지되어 있다. 경우에 따라, 출발 물질은 또한 동일계에서 이들이 반응 혼합물로부터 분리되지 않아 즉시 추가로 반응하게 되는 방식으로 형성될 수 있다.

따라서, 예를 들어, 화학식 IX의 p- 치환된 벤젠 유도체가 THF와 같은 불활성 용매중에서 피리딘의 존재하에 무수 트리플루오로아세트산과 반응하여 화학식 X의 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 IX



화학식 X



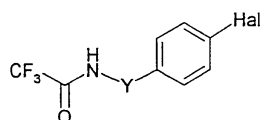
상기식에서,

Y는 상기 정의된 바와 같고,

R(O)은 예를 들어, (C₁ - C₄) - 알킬, (C₁ - C₄) - 알콕시, 브롬 또는 니트로이다.

R(O)가 니트로인 화학식 X의 화합물로부터 출발하여, 에틸 아세테이트와 같은 불활성 용매중에서 SnCl₂ x 2H₂O와 같은 환원제를 사용하여 니트로 그룹을 한원시키고 수득한 아미노 그룹을 디아조화하고 문헌[참조:Larock, Comprehensive Organic Transformation, VCH, 1989]에 기술된 공지된 방법에 의해 중간체 디아조 화합물을 후속적인 반응, 예를 들어 요오도 화합물을 제조하기 위해 요오드화칼륨과 반응시킴으로써 상응하는 화학식 XI의 p- 할로 - 치환된 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 XI



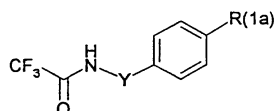
상기식에서,

Y는 상기된 바와 같고,

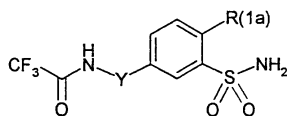
Hal은 할로겐이다.

화학식 XII의 화합물로서 간략하게 나타내는, R(O)가 (C₁ - C₄) - 알킬, (C₁ - C₄) - 알콕시 또는 브롬인 화학식 XI의 화합물 및 화학식 X의 화합물은 공지된 방법대로 화학식 XIII의 벤젠설폰아미드로 전환될 수 있다.

화학식 XII



화학식 XIII



상기식에서,

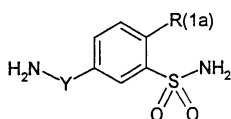
Y는 상기 정의된 바와 같고,

R(1a)는 (C₁ - C₄) - 알킬, (C₁ - C₄) - 알콕시 또는 할로젠이다.

화학식 XIII의 설폰아미드는 하나 이상의 단계로 화학식 XII의 화합물로부터 제조될 수 있다. 특히, 화학식 XII의 아실 아민이 처음에 -20 내지 120°C, 바람직하게는 0 내지 100°C의 온도에서 불활성 용매의 존재 또는 부재하에 전자 친화성 제제에 의해 2,5-치환된 벤젠설폰산 또는 이의 유도체(예: 설폰일 할라이드)로 전환되는 방법이 바람직하다. 이를 위해, 예를 들어, 황산 또는 올레움을 사용한 설폰화, 클로로설폰산과 같은 할로설폰산을 사용한 할로설폰화, 무수 금속 할라이드의 존재하에 설푸릴 할라이드와의 반응 또는 무수 금속 할라이드의 존재하에 티오닐 할라이드와의 반응을 수행하고 이어서 공지된 방법으로 산화시켜, 설폰일 클로라이드를 수득할 수 있다. 설폰산이 주요 반응 산물인 경우, 이들은 공지된 방법 대로 산 할라이드(예: 포스포러스 트리할라이드, 포스포러스 펜타할라이드, 티오닐 할라이드 또는 옥살릴 할라이드)를 사용하여 직접적으로 설폰일 산 할라이드로 전환될 수 있거나 아민(예: 트리에틸아민 또는 피리딘) 또는 알칼리 금속 또는 알칼린 토금속 수산화물 또는 동일계에서 염기성 화합물을 형성하는 제제로 처리후에 설폰일 산 할라이드로 전환될 수 있다. 설폰산 유도체는 문헌에 공지된 방법으로 화학식 XIII의 설폰아미드로 전환된다. 바람직하게, 설폰일 산 클로라이드는 0°C 내지 100°C의 온도에서 예를 들어, 아세톤과 같은 불활성 용매중에서 수성 암모니아와 반응시킨다.

R(1)이 (C₁ - C₄) - 알킬, (C₁ - C₄) - 알콕시 또는 할로젠인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 XIII의 화합물은 0°C 내지 용매의 비점 이하의 온도에서, 경우에 따라 극성 유기 용매(예: 메탄올 또는 에탄올)를 첨가하면서 산(예: 염산 또는 황산)으로 처리하여, 화학식 XIV의 화합물로 전환될 수 있다.

화학식 XIV



상기식에서,

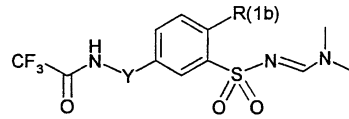
R(1a)는 (C₁ - C₄) - 알킬, (C₁ - C₄) - 알콕시 또는 할로젠이고,

Y는 상기 정의된 바와 같다.

R(1)이 또 다른 상기 언급된 잔기인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 XIII의 적합한 화합물중의 설폰아미드 그룹은 먼저 N - (N,N - 디메틸아미노메틸렌)설폰아미드 그룹으로 전환되어 보호될 수 있다. 예를 들어, 화학식 XIII의 화합물로부터 출발하여 화학식 XV의 디메틸아미노메틸렌 화합물은 티오닐 클로라이드, 포스포러스 옥시클로라이드 또는 포스포러스 펜타클로라이드와 같은 탈수제의 존재하에 화학식 XIII의 화합물을 예를 들어, N,N - 디메틸포름아미드

디메틸 아세탈과 반응시키거나 N, N - 디메틸포름아미드와 반응시켜 제조될 수 있다.

화학식 XV



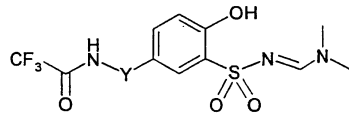
상기식에서,

Y는 상기 정의된 바와 같고,

R(1b)은 (C₁ - C₄) - 알콕시, 브롬 또는 요오드이다.

R(1b)이 (C₁ - C₄) - 알콕시인 화학식 XV의 화합물은 에테르 절단에 의해 화학식 XVI의 페놀로 전환될 수 있다.

화학식 XVI



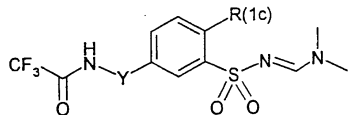
상기식에서,

Y는 상기 정의된 바와 같다.

예를 들어, 화학식 XV의 메톡시 화합물을 불활성 용매(예: 메틸렌 클로라이드)중에서 산 또는 루이스 산, 예를 들어, 삼플루오르화붕소, 삼염화붕소, 삼브롬화붕소, 삼염화알루미늄 또는 이의 에테레이트, 바람직하게는 삼브롬화붕소로 처리함으로써 에테르 절단될 수 있다.

수득된 화학식 XVI의 페놀은 화학식 XVII의 화합물로 전환될 수 있다.

화학식 XVII



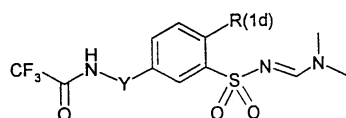
상기식에서,

Y는 상기 정의된 바와 같고,

R(1c)은 -O-(C₁-C₄)-알킬-E(1)-(C₁-C₄)-알킬-D(1), 산소 헤테로사이클에 의해 치환되는 -O-(C₁-C₄)-알킬, -O-(C₂-C₄)-알케닐, -O-(C₁-C₄)-알킬-페닐 또는 -O-페닐 잔기중 하나이다. 이러한 전환은 적절히 치환된 할로겐 화합물(예: 요오드 또는 브롬), 적절히 치환된 설폰산 에스테르(예: 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플루오로메틸설포네이트)를 사용하여 화학식 XVI의 페놀을 O-알킬화시킴으로써 수행된다. 따라서, 예를 들어, 2-브로모메틸 메틸 에테르 또는 벤질 브로마이드를 사용함으로써 R(1)이 2-메톡시에톡시- 또는 벤질옥시인 화학식 I의 화합물이 수득된다. 일반적으로 O-알킬화는 공지된 방법대로 0°C 내지 용매의 비점 이하의 온도에서 불활성 용매중의 염기의 존재하에 수행된다. R(1c)이 -O-페닐인 화학식 XVII의 화합물의 제조는 예를 들어, 문헌[참조:Tetrahedron Lett. 39(1998), 2937]에 기술된 방법과 유사하게 구리 촉매, 예를 들어, 구리(II) 아세테이트의 존재하에 페닐보론산, 예를 들어, 페닐보론산 또는 치환된 페닐보론산(예: 4-메톡시페닐보론산)을 사용하여 화학식 XVI의 페놀을 O-알킬화시킴으로써 수행된다.

R(1b)이 브롬 또는 요오드인 화학식 XV의 화합물로부터 출발하여, 화학식 XVIII의 화합물이 제조될 수 있다.

화학식 XVIII



상기식에서

Y는 상기정의된 바와 같고,

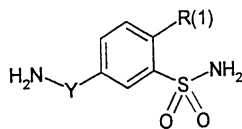
R(1d)은 (C₁-C₄)-알킬, 페닐, (C₂-C₅)-알케닐, (C₂-C₅)-알키닐, 헤테로아릴, -S(O)_m-페닐 또는 -S(O)_m-(C₁-C₄)-알킬 잔기중 하나이다.

이러한 화학식 XVIII의 화합물로의 전환은 아릴보론산(예: 페닐보론산, 4-메톡시페닐보론산 또는 4-메틸티오페닐보론산) 또는 헤테로아릴보론산(예: 티에닐보론산)과의 팔라듐 촉매 스즈키(Suzuki) 커플링 또는 트리알킬스타난(예: 트리부틸스타닐푸란, 트리메틸스타닐피리딘 또는 에틸트리부틸스타난)과의 스틸(stille) 커플링에 의해 수행된다. 스즈키 커플링은 팔라듐(II) 아세테이트 및 트리페닐포스핀 또는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 염기(예: 탄산세슘 또는 탄산칼륨)의 존재하에 수행되고, 상응하는 반응이 문헌에 기술되어 있다. 스틸 커플링은 촉매로서 비스(프리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드를 사용하는 문헌의 방법과 유사하게 수행된다. 적합한 스타난의 제법은 예를 들어, 문헌[참조: Tetrahedron 49(1993), 3325]에 기술되어 있다. R(1d)이 알킬인 화학식 XVIII의 화합물의 제법은 불활성 용매중에서 촉매로서 1'-비스(디페닐포스피노)페로센, 팔라듐(II) 아세테이트 및 요오드화구리(I)의 존재하에 R(1b)이 요오드인 화학식 XV의 화합물을 적합한 유기아연 유도체와 Pd(O) 촉매 니키시-쿠마다(Nikishi-Kumada) 커플링시켜 수행된다. 상응하는 커플링은 예를 들어, 문헌[참조: Synlett 1996, 473]에 기술되어 있다.

R(1d)이 -S-페닐 또는 -S-(C₁-C₄)-알킬인 화학식 XVIII의 화합물은 상응하는 머캅탄의 나트륨을 사용하는, 요오드화구리(I) 촉매 친핵성 치환 반응에 의해 R(1b)이 요오드인 화학식 XV의 화합물로부터 문헌의 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 이와 같이 도입된 티오에테르 그룹 및 또한 화학식 I의 분자중에 또 다른 위치에 존재하는 티오에테르 그룹은 예를 들어, 과산(예: 클로로퍼벤조산)을 사용하는 표준 방법에 의해 설폭사이드 그룹 또는 설폰 그룹으로 산화될 수 있다.

이어서, 화학식 XVII 및 XVIII의 화합물로부터 설폰아미드 보호 그룹 또는 아미노 보호그룹으로서 각각 작용하는 디메틸아미노메틸렌 그룹 및/또는 트리플루오로아세틸 그룹을 제거하여, 화학식 XIV의 화합물과 함께 화학식 XIX로 나타낸, H₂N-Y 그룹 및 H₂N-SO₂를 갖는 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 XIX



상기식에서,

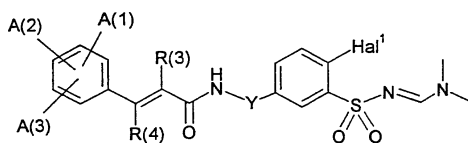
Y 및 R(1)은 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.

이러한 보호 그룹은 염기성 또는 산성 조건하에서 제거될 수 있다. 바람직하게는, 예를 들어, 알콜과 같은 적합한 용매 중에서 화학식 XVII 및 XVIII의 화합물을 산, 예를 들어, 염산으로 처리하여 제거될 수 있다.

이어서, 화학식 XIX의 벤젠설포아미드를 신남산 유도체와 반응시켜 화학식 III의 신나모일아미노알킬 치환된 벤젠설포아미드가 수득될 수 있다. 일반적으로, 이러한 아실화는 불활성 용매(예: THF, 디옥산 또는 DMF)중에서 먼저 신남산을 카보닐비스이미다졸과 반응시키고, 이어서 경우에 따라 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기의 존재하에 화학식 XIX의 아민과 반응시켜 적합한 신남산을 반응성 유도체로 전환시킴으로써 수행될 수 있다. 사용될 수 있는 반응성 신남산 유도체는 예를 들어, 또한 신남산 할라이드 또는 무수 신남산이다. 이 경우에 반응은 바람직하게 0°C 내지 선택된 용매의 비점 이하의 온도, 특히 바람직하게는 실온에서 수행될 수 있다. 신남산을 사용한 화학식 XIX의 아민의 아실화는 예를 들어, 축합제[예: N,N'-디사이클로헥실카보디이미드, O-((시아노(에톡시카보닐)메틸렌)아미노)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TOTU) 또는 1-벤조트리아졸릴옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)]의 존재하에 수행될 수 있다.

기술된 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 단계는 또한 또 다른 순서로 수행될 수 있다. 각각의 단계중에 도입될 치환체에 따라, 기타의 변형이 보다 유리할 수 있다. 따라서, 예를 들어, R(1)이 (C₁ - C₄)-알킬, 페닐, (C₂ - C₅)-알케닐, (C₂ - C₅)-알키닐, 헤테로아릴, -S(O)_m-페닐 또는 -S(O)_m-(C₁ - C₄)-알킬 잔기중 하나인 화학식 III의 화합물의 제조는 R(1a)가 요오드 또는 브롬인 화학식 XIV의 화합물이 우선 상기된 신남산 유도체와의 커플링 및 설포아미드 그룹의 일시적인 보호에 의해 화학식 XX의 화합물로 전환되는 방식으로 수행될 수 있다.

화학식 XX



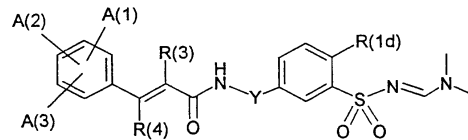
상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(3), R(4) 및 Y는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같고,

Hal¹은 요오드 또는 브롬이다.

화학식 XX의 화합물로부터 출발하여, 상기 언급된 적절한 커플링 성분과 함께 상기된 바와 같은 스즈키, 스틸 또는 니키시-쿠마다 커플링시켜 화학식 XXI의 화합물을 수득할 수 있다.

화학식 XXI



상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(1d), R(3), R(4) 및 Y는 상기 정의된 바와 같다.

이어서, 화학식 XXI의 화합물은 상기된 방법에 따라 설포아미드 보호 그룹을 제거하여 화학식 III의 화합물로 전환될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 ATP 감각 칼륨 채널을 억제하고 세포, 특히 심근 세포의 활동 전위에 영향을 미친다. 특히, 이들은 예를 들어 허혈에서의 비정상적인 활동 전위를 정상상화시키는 작용을 하고 예를 들어, 심혈관계 장애, 특히 부정맥 및 심실 세동의 후유증을 치료하고 예방하는데 적합하다. 화학식 I의 화합물의 활성은 예를 들어, 활동 전위 지속시간이 기니아 피그의 유두상 근육상에서 결정되는 하기의 모델에서 입증될 수 있다.

심근 세포에서의 ATP 감각 칼륨 채널에 대한 이의 작용 뿐만아니라, 화학식 I의 화합물은 또한 말초 자율 신경계 및/또는 중추 자율 신경계에 대해 작용한다. 특히, 이들은 미주신경계의 ATP 감각 칼륨 채널에 영향을 미치고 미주신경계를 자극하는 작용을 하고 특히, 심장신경에서 ATP 감각 칼륨 채널을 억제하여 심장의 미주신경계를 자극하는 작용을 한다.

정상적인 경우에, 특정 상황에 순응하는 최적의 작용은 미주(또는 부교감) 신경계(= 감압(depressing) 신경계) 및 교감신경계(=자극 신경계) 사이에 존재한다. 그러나 질환의 경우에, 이러한 작용은 교란될 수 있고 미주신경계의 활성과 교감신경계의 활성간에 불균형이 존재하여 자율 신경계의 기능부전이 있을 수 있다. 교감미주신경의 불균형은 일반적으로 교감(=자극)신경계의 과도한 활성 또는 과도한 기능 및/또는 미주(=감압)신경계의 기능부전 또는 기능 저하를 의미하는 것으로서 이해되고 이때 2개의 신경계 부분은 서로가 상호적으로 영향을 준다. 특히, 미주신경계의 기능 저하는 교감신경의 기능을 과도하게 할 수 있다는 것은 공지되어 있다. 교감신경계의 활성이 너무 극대화되어 자극되는 생물학적 또는 생화학적 작용을 간과함으로써 체내 세포 또는 체내 기관의 손상을 회피하기위해, 교감미주신경의 불균형을 균형화하여, 예를 들어, 미주신경 기능부전 또는 기능 저하를 치료함으로써 정상적인 미주신경 활성을 회복시키려는 시도가 있어왔다.

미주신경 기능부전을 치료함에 의해 해로운 교감미주신경의 불균형을 제거할 수 있는 질환의 예는 기관성 심장 질환, 예를 들어, 관상 심장 질환, 심부전증 및 심근병증이다. 심부전증인 경우에 자율 신경계의 불균형으로부터 비롯되는 심근 수축력의 약화 및 치명적인 심장 부정맥은 건강을 해롭게한다. 심장 질환에 있어서 급성 심장사에 대한 자율 신경계의 중요성은 예를 들어, 문헌[참조: P.J.Schwartz(The ATRAMI prospective study: implications for risk stratification after myocardial infarction; Cardiac Electrophysiology Review 1998, 2, 38 - 40) or T. Kinugawa et al.(Altered vagal and sympathetic control of heart rate in left ventricular dysfunction and heart failure; Am. J. 1995, 37, R310 - 316]에 기술되어 있다. 심장 미주신경의 전기적 자극 또는 미주신경 전달물질인 아세틸콜린의 자극성 동족체인 카바콜을 사용한 실험 연구는 치명적인 심부정맥에 대항하는 미주신경 활성의 보호 작용을 입증한다[문헌참조: E. Vanoli et al., Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction; Circ. Res. 1991, 68(5), 1471 - 81].

그러나, 교감미주신경의 불균형은 또한 예를 들어, 대사 장애(예: 당뇨병)에 의해 일어날 수 있다[문헌참조: A.J. Burger et al., short - and long - term reproducibility of heart rate variability in patients with longstanding typ

e I diabetes mellitus; Am. J. Cardiol. 1997, 80, 1198 - 1202]. 미주신경의 기능저하는 또한 예를 들어, 산소 결핍, 예를 들어, 미주신경 전달물질(예: 아세틸콜린)의 분비저하를 유발하는 심장의 산소 결핍의 경우 일시적으로 일어날 수 있다.

미주신경계의 기능 저하를 막거나 정상적인 미주신경 활성을 회복시키는 화학식 I의 놀라운 능력때문에, 이들 화합물은 자율 신경계, 특히, 심장의 기능부전 및 이의 결과로 나타나는 언급된 질환 증상을 감소시키거나 제거하거나 예방할 수 있는 효능을 제공한다. 자율 신경계, 특히 심장의 미주신경 기능부전을 막는 화학식 I의 화합물의 효능은 예를 들어, 아래에 기술된 마우스에서의 클로로포름 유도 심실 세동의 모델에서 입증될 수 있다.

심장의 ATP 감작 칼륨 채널 및 자율 신경계에 대한 화학식 I의 화합물의 생물학적 작용 및 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 상기 및 하기 진술은 본질적으로 본 발명의 요지인 상기 정의된 화합물 뿐만 아니라 동시에 X가 산소이고 Z가 NH이고, R(1)이 할로젠, (C₁ - C₄) - 알킬 또는 -O-(C₁ - C₄) - 알킬이고 R(2)가 (C₂ - C₆) - 알킬 또는 (C₅ - C₇) - 사이클로알킬인 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭에 적용되고 또한 자율 신경계, 특히, 놀랍게도 심장에 작용하여 미주신경 기능부전을 막을 수 있는, 화합물의 정의에서 포기하여 제외된 화합물에 적용된다. 생물학적 작용 및 용도에 대한 전반적인 진술에서 달리 언급되지 않는 경우, 화학식 I의 화합물은 표현적으로 포기함에 의해 제외된 화합물을 포함하는 것으로 이해되어야만 한다. 예를 들어, 바람직하게 정의된 잔기에 대한 화합물의 상기 설명은 본원에서 이해되는 바와 같이 화학식 I의 모든 화합물에 적용된다. 생물학적 작용 및 용도에 대해 특히 바람직한 그룹의 화합물로서, 더욱이 동시에, X가 산소이고, Z가 NH이고, R(1)이 할로젠, (C₁ - C₄) - 알킬 또는 -O-(C₁ - C₄) - 알킬이고 R(2)이 (C₂ - C₆) - 알킬 또는 (C₅ - C₇) - 사이클로알킬인 화합물을 포함하는 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염은 본원에서 R(2)가 (C₁ - C₃) - 알킬, 특히, 메틸이고/이거나 X가 황인 화합물로서 언급될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염은 그 자체로서 또는 기타 다른 것과 혼합하여 또는 약제의 형태로 동물, 바람직하게는 포유동물, 특히 사람에게 약제로서 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 사용될 수 있거나 시험될 수 있는 포유동물은 예를 들어, 원숭이, 개, 마우스, 래트, 래빗, 기니아 피그, 고양이 및 대형 농장 동물, 예를 들어, 소 및 돼지이다. 따라서 본 발명은 또한 동시에 X가 산소이고, Z가 NH이고, R(1)이 할로젠, (C₁ - C₄) - 알킬 또는 -O-(C₁ - C₄) - 알킬이고 R(2)이 (C₂ - C₆) - 알킬 또는 (C₅ - C₇) - 사이클로알킬인 화합물을 제외한, 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 이의 프로드럭에 관한 것이다. 본 발명은 또한 동시에 X가 산소이고, Z가 NH이고, R(1)이 할로젠, (C₁ - C₄) - 알킬 또는 -O-(C₁ - C₄) - 알킬이고 R(2)이 (C₂ - C₆) - 알킬 또는 (C₅ - C₇) - 사이클로알킬인 화합물을 제외한, 활성 성분으로서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 프로드럭의 유효량 및 약제학적으로 허용되는 담체, 즉, 하나 이상의 약제학적으로 무해한 비히클 및/또는 첨가제를 포함하는 약제(또는 약제학적 조성물)에 관한 것이다.

약제는 장내 또는 비경구용으로 의도될 수 있고 정상적으로 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염 약 0.5 내지 약 90중량%를 함유한다. 약제내 화학식 I의 활성 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염의 양은 일반적으로 약 0.2 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 500mg이다. 약제학적 제제는 공지된 방법대로 제조될 수 있다. 이를 위해, 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 고체 또는 액체 비히클 및/또는 부형제와 함께 혼합되고 경우에 따라, 또 다른 약제, 예를 들어, 심혈관 활성 약제, 예를 들어, 칼슘 길항제, ACE 억제제 또는 β - 차단제와 배합되고 사람 의약품 또는 수의 의약품에서 약제로서 사용될 수 있는 적합한 용량 형태 및 투여 형태로 제형화된다.

적합한 비히클은 예를 들어, 장내(예를 들어, 경구 또는 직장) 투여 또는 비경구 투여(예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하주사 또는 주입)용 또는 국소 또는 경피용으로 적합하고 목적하지 않은 방식으로 화학식 I의 화합물과 반응하지 않는 유기 물질 및 무기 물질이다. 언급될 수 있는 예는 물, 식물성 오일, 왁스, 에탄올, 프로판에디올 또는 벤질 알콜, 글리세롤, 폴리올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리세폴 트리아세테이트와 같은 알콜, 젤라틴, 락토스 또는 전분과 같은 탄수화물, 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트와 같은 이의 염, 탈크, 라놀린, 석유 젤리 또는 비히클의

혼합물, 예를 들어, 물과 하나 이상의 유기 용매와의 혼합물, 예를 들어, 물과 알콜의 혼합물이다. 특히 경구 및 직장 투여를 위한 약제 형태로서 예를 들어, 정제, 피막 정제, 당의정, 과립, 경질 및 연질 젤라틴 캡셀제, 좌제, 액제, 바람직하게는 유성, 알콜성 또는 수성 액제, 시럽, 주스 또는 점적제, 추가로 현탁제 또는 유제가 사용된다. 국소 투여를 위해, 특히 연고, 크림, 호상제, 로션, 겔, 분무제, 발포제, 에어로졸, 액제 또는 산제가 사용된다. 사용될 수 있는 용액의 용매는 예를 들어, 물 또는 에탄올, 이소프로판올 또는 1,2 - 프로판에디올과 같은 알콜 또는 이의 혼합물 또는 물과의 혼합물이다. 추가로 가능한 약제학적 형태는 또한 예를 들어, 이식편이다. 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염은 또한 동결건조될 수 있고 수득된 동결건조물이 예를 들어, 주사제의 제조를 위해 사용된다. 리포솜 제제가 또한 특히 국소 투여를 위해 가능하다. 약제에 존재할 수 있고 언급될 수 있는 부형제(또는 첨가제)의 예는 윤활제, 방부제, 증점제, 안정화제, 봉해제, 습윤제, 데포우 효과를 성취하기 위한 제제, 유화제, 염(예를 들어, 삼투압에 영향을 주기 위한), 완충제, 착색제, 향제 및 방향제이다. 경우에 따라 약제는 또한 하나 이상의 추가의 활성 화합물 및/또는 예를 들어 하나 이상의 비타민을 포함할 수 있다.

특히 심장에서 ATP 감각 칼륨 채널을 억제하고/하거나 미주신경계의 부적합한 기능에 의한 미주신경의 기능부전 또는 자율 신경계의 기능부전을 감소시키거나 제거하는 이의 능력때문에, 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭은 치료 및 예방을 위해 가치있는 제제이고 항부정맥제로서 및 부정맥의 후유증을 억제하고 예방하기 위해 적합할 뿐만 아니라 기타 심장 질환 또는 심혈관계의 장애를 치료하거나 예방하기 위해 적합하다. 언급될 수 있는 이러한 유형의 질환의 예는 심부전증, 심근병증, 심장 비대증, 관상 심장 질환, 협심증, 허혈, 심장의 미주신경 기능부전 또는 예를 들어, 당뇨병에서 심장의 미주신경 기능부전이다. 화학식 I의 화합물은 일반적으로 자율 신경계의 기능부전 또는 미주신경계의 기능저하 또는 기능부전과 관련되거나 이러한 유형의 기능부전에 의해 발병하는 질환의 치료 또는 예방에 사용될 수 있고 이의 치료 또는 예방을 위해 미주신경계의 활성을 증가시키거나 정상화시키는 것이 바람직하다. 화학식 I의 화합물은 또한 자율 신경계의 기능부전, 특히, 예를 들어, 당뇨병과 같은 대사 장애의 결과로서 일어나는 심장에서의 미주신경 기능부전에 사용될 수 있다.

무엇보다, 화학식 I의 화합물은 매우 상이한 기원의 심부정맥을 치료하기 위한 항부정맥제 및 특히 부정맥으로 인한 급성 심장사의 예방을 위한 항부정맥제로서 사용된다. 심장의 부정맥 질환의 예는 심실상의 부정맥, 예를 들어, 심방빈박, 심방조동 또는 발작성 심실상의 부정맥 또는 심실 부정맥, 예를 들어, 심실 기외수축이지만 특히 생명을 위협하는 질환은 심실빈박 또는 특히 위험한 심실세동이다. 이들은 특히, 부정맥이 관상 혈관의 압착의 결과로서 발병하는, 예를 들어, 협심증 또는 급성 심근경색 또는 만성 심근경색으로서 발병하는 경우에 적합하다. 따라서, 이들은 특히, 경색후 환자의 급성 심장사의 예방을 위해 적합하다. 상기 유형의 부정맥 및/또는 부정맥으로 인한 급성 심장사가 주요 원인이 되는 추가의 증후군은 예를 들어, 만성적으로 혈압이 상승하는 결과로서 나타나는 심부전증 또는 심장 비대증이다.

더욱이, 화학식 I의 화합물은 심장의 감소된 수축성 및 약화된 심근 수축력에 효과적으로 작용할 수 있다. 이것은 심장 수축성의 감소와 연관된 질환, 예를 들어, 심부전증일 수 있지만 또한 쇼크의 효과로서 심장마비와 같은 급성 질환일 수 있다.

일반적으로 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염은 심장 기능을 개선시키는데 적합하다. 특히, 심장 이식에서, 화학식 I의 화합물의 영향하에 심장은 또한 수술을 받은 후에 이의 기능을 보다 신속하고 보다 확실하게 회복할 수 있다. 이것은 심장마비 용액을 사용하여 심장 활동을 일시적으로 정지시킬 필요가 있는 심장 수술에 적용된다.

이들의 직접적인 심장 작용 뿐만 아니라 화학식 I의 화합물이 심근 세포의 활동 전위상에 효과가 있고 화학식 I의 화합물이 심장의 신경계 또는 심장에 작용하는 신경계의 일부에 간접적인 작용을 갖는 사실을 통해 알 수 있는 바와 같이 이들은 신경계로부터 시작하거나, 존재하는 각각의 질환 상태에서 신경계에 의해 매개되는 심장에 대한 바람직하지 못한 후유증을 감소시키거나 예방할 수 있다. 이로써, 건강을 해롭게 하는 심근 수축력의 약화 또는 몇몇 경우에 심실세동과 같은 치명적인 심장 부정맥이 감소되거나 회피될 수 있다. 자율 신경계의 기능부전이 제거되거나 감소됨으로써 화학식

I의 화합물은 약화된 심근 수축력을 다시 정상화시키는 효과를 갖고 급성 심장사를 유발할 수 있는 심부정맥이 더이상 발병하지 않는다. 한편으로는 직접적인 심장 작용(= 심근 세포의 작용 능력에 대한 직접적인 효과 및 이러한 이유로 수축력에 대한 직접적인 효과 및 직접적인 항부정맥 작용) 및 다른 한편으로는 심장신경에 대한 작용에 적합한 양상의 작용을 갖는 화학식 I의 화합물을 선택함으로써 화학식 I의 화합물의 도움으로 특히 효율적인 방식으로 심장 질환에 유리하게 작용할 수 있다. 현존하는 증후군에 따라, 또한 직접적인 심장 효과가 비교적 낮고 이로 인해 예를 들어, 심장의 수축력 및 부정맥의 형성에 대한 직접적인 효과가 낮지만 자율 신경계에 대한 효과를 통해 심근 수축력 또는 심장 박동을 개선시키거나 정상화시킬 수 있는 화학식 I의 화합물을 사용하는 것이 유리할 수 있다.

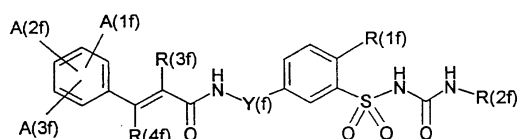
따라서, 본 발명은 또한 동시에, X가 산소이고, Z가 NH이고, R(1)이 할로젠, (C₁ - C₄) - 알킬 또는 -O-(C₁ - C₄) - 알킬이고 R(2)가 (C₂ - C₆) - 알킬 또는 (C₅ - C₇) - 사이클로알킬인 화합물을 포함하는, 상기 언급된 증후군을 치료하거나 예방하기 위한 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 프로드럭 및 상기 언급된 증후군의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다. X가 산소이고, Z가 NH이고, R(1)이 할로젠, (C₁ - C₄) - 알킬 또는 -O-(C₁ - C₄) - 알킬이고 R(2)가 (C₂ - C₆) - 알킬 또는 (C₅ - C₇) - 사이클로알킬인 화학식 I의 화합물중에서 상기 언급된 증후군의 치료 또는 예방 및 상기 언급된 증후군의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위해 바람직한 화합물은 혈당 농도에 경미한 효과를 나타내는 화합물들이다.

화학식 I의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용되는 염의 투여량은 통상적으로 개체의 상황에 따라 다양하고 통상적인 관례 및 절차에 따라 당해 기술 분야의 기술자에 의해 조정된다. 이것은 예를 들어, 투여되는 화학식 I의 화합물, 이의 효능 및 작용 지속 시간, 개체의 증후군의 특성 및 중증도, 성별, 나이, 체중 및 치료될 사람 또는 동물 각각의 반응성, 치료가 급성 또는 예방차원인지의 여부, 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 추가의 활성 화합물이 투여되는지의 여부에 따라 다양하다. 통상적으로 체중이 약 75kg인 성인에게 투여하는 경우, 투여량은 하루 약 0.1mg/kg 내지 약 100mg/kg 이고, 바람직하게는 약 1mg/kg 내지 약 10mg/kg이다(각각의 경우 체중 kg당 mg). 하루 투여량은 경구 또는 비경구 단일 투여 형태로 투여될 수 있거나 예를 들어, 2회, 3회 또는 4회의 단일 투여와 같이 수회로 나누어 투여될 수 있다. 또한 연속적으로 투여될 수 있다. 특히, 집중 의료 시행중에 있는 급성 심부정맥을 치료하는 경우, 예를 들어, 주사하거나 정맥내로 연속 주입하는 비경구 투여가 유리할 수 있다. 심각한 상황에서 바람직한 투여 범위는 하루 체중 kg당 약 1 내지 약 100mg이다. 경우에 따라, 개체의 거동에 따라, 상기된 투여량을 상향 또는 하향 조정할 필요가 있을 수 있다.

사람 의학 및 수의학에서의 약제학적 활성 화합물 뿐만 아니라 화학식 I의 화합물이 또한 생화학적 연구를 위한 보조제 또는 이온 채널에 대한 각각의 효과를 알아보기 위한 과학적 도구 또는 칼륨 채널의 분리 또는 특성화를 위한 과학적 도구로서 사용될 수 있다. 이들은 추가로 진단 목적, 예를 들어, 세포 샘플 또는 조직 샘플의 시험관내 진단을 위해 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물 및 이의 염은 추가로 예를 들어, 추가의 약제학적 활성 화합물을 제조하기 위한 화학적 중간체로서 사용될 수 있다.

본 발명의 요지는, 또한 특히 본 발명의 요지인 상기 정의된 화학식 I의 화합물로부터 포기되어 제외되었지만 선행 기술 분야에 특별히 기술되어 있지 않고 일반적으로 선행 기술에 기술된 화합물로부터 선택되는 특정 신나모일아미노알킬 치환된 벤젠설폰아미노우레아 자체이다. 이들은 화학식 If의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형 및 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염이다.

화학식 If



상기식에서,

$Y(f)$ 는 $-(CR(5f)_2)_{n(f)}$ 이고,

서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 $A(1f)$, $A(2f)$ 및 $A(3f)$ 잔기는 수소, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시, 메틸렌디옥시, 포밀 또는 트리플루오로메틸이고,

$R(1f)$ 은 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬이고,

$R(2f)$ 은 $(C_2 - C_6)$ -알킬 또는 $(C_5 - C_7)$ -사이클로알킬이고,

서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 $R(3f)$ 및 $R(4f)$ 잔기는 수소 또는 $(C_1 - C_4)$ -알킬이고,

서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 $R(5f)$ 잔기는 수소 또는 $(C_1 - C_3)$ -알킬이고,

$n(f)$ 은 1, 2, 3 또는 4이다.

화학식 I의 화합물처럼, 화학식 If의 화합물은 또한 이미 상기된 바와같이, 특히 심장에서 ATP 감작 칼륨 채널을 억제하고, 특히 심장에서 자율 신경계의 기능부전 또는 미주신경계의 기능 저하 또는 기능부전을 저하시키거나 회복시킬 수 있다. 상기 모든 화학식 I의 화합물에 대한 세부사항은 화학식 If의 화합물에 상응하게 적용된다. 화학식 If의 화합물에서, $Y(f)$ 는 바람직하게 $-CH_2 - CH_2 -$ 잔기이다. 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있는 $A(1f)$, $A(2f)$ 및 $A(3f)$ 잔기는 바람직하게 수소, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시 또는 트리플루오로메틸, 특히, 수소, 메틸, 염소, 불소, 메톡시, 에톡시 또는 트리플루오로메틸이다. 상기 주어진 $A(1)$, $A(2)$ 및 $A(3)$ 잔기의 바람직한 정의에 대한 추가의 진술은 $A(1f)$, $A(2f)$ 및 $A(3f)$ 에 상응하게 적용된다. $R(1f)$ 이 바람직하게 메톡시 또는 에톡시이고, 특히 메톡시이다. $R(2f)$ 은 바람직하게, $(C_2 - C_3)$ -알킬 또는 사이클로헥실, 특히 에틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실이다. $R(3f)$ 및 $R(4f)$ 은 바람직하게 수소이다. 본 발명은 또한 약제로서 사용하기 위한 화학식 If의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용되는 염 및 프로드럭에 관한 것이고, 유효량의 하나 이상의 화학식 If의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 염 및/또는 이의 프로드럭 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다. 또한, 상기 진술된 내용 모두는 이들 약제학적 제제에 상응하게 적용된다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 설명되고 이에 제한되지 않는다.

약어

DCI 탈착 화학적 이온화

DCM 디클로로메탄

EA 에틸 아세테이트

ESI 전자 분무 이온화

FAB 고속 원자 충격

M.p. 융점

h 시간

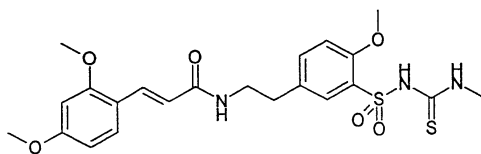
min 분

MS 질량 스펙트럼

RT 실온

실시예 1

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 2,2,2 - 트리플루오로 - N - (2 - (4 - 메톡시페닐)에틸)아세트아미드

트리플루오로아세트산 32.2ml(0.23mol)을 5°C로 냉각된 무수 THF 125ml중의 2 - (4 - 메톡시페닐)에틸아민 22.3ml(0.15mol) 및 피리딘 24.7ml(0.23mol)에 적가하고 수득한 용액을 3시간동안 실온에서 교반한다. 반응 용액을 이어서 빙수 750ml에 붓고 침강된 침전물을 흡입 여과하고 고진공하에 40°C에서 건조시킨다. 표제 화합물 36.3g을 베이지색 고체 형태로서 수득한다. 융점: 74 내지 77°C. R_f (SiO₂, EA/톨루엔 1:4)=0.62.

MS(ESI): m/e = 248[M + H]⁺

b) 2 - 메톡시 - 5 - (2 - (2,2,2 - 트리플루오로아세트아미도)에틸)벤젠설폰아미드

실시예 1a)로부터 수득된 화합물 36.3g(0.15mol)을 소분획으로 클로로설폰산 200ml에 첨가하고 수득한 혼합물을 2시간동안 실온에서 교반시킨다. 이어서 반응 용액을 빙수 약 1.5ℓ에 적가하고 침강된 침전물을 흡입 여과한다. 수득된 침전물을 아세톤 100ml중에 용해시키고 용액을 냉각시키면서 진한 암모니아 용액 250ml로 처리하고 45분동안 교반시킨다. 이어서 반응 용액을 빙수 약 800ml에 붓는다. 침강된 침전물을 흡입 여과하고 고진공하에 건조시킨다. 수율: 담황색 고체 형태로서 표제 화합물 30.4g. 융점: 160 내지 161°C. R_f (SiO₂, EA/헵탄 4:1) = 0.51.

MS(DCI): m/e = 327[M + H]⁺

c) 5 - (2 - 아미노에틸) - 2 - 메톡시벤젠설폰아미드

2N 염산 130ml중의 실시예 1b)로부터 수득한 화합물 30.3g(93.0mmol) 용액을 12시간동안 가열하여 환류시킨다. 침강된 침전물을 흡입 여과하고 물 70ml중에 용해시키고 수득한 용액의 pH를 2N 수산화나트륨 용액을 첨가하여 약 10으로 조정한다. 간략하게 100°C로 가온한다. 이어서 용액을 빙욕조에서 냉각시키고 침강된 침전물을 흡입 여과하고 고진공하에 건조시킨다. 수율: 베이지색 고체 형태로서 표제 화합물 13.7g. 융점: 180 내지 181°C. R_f (SiO₂, EA/헵탄 4:1) = 0.02.

MS(ESI): m/e = 231[M + H]⁺

d) 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시벤젠설폰아미드

무수 DMF 50ml중의 실시예 1c)에서 수득한 화합물 550mg(2.17mmol), 트랜스-2,4-디메톡시신남산 452mg(2.17mmol), TOTU 752mg(2.17mmol) 및 N-에틸디이소프로필아민 382 μ l(2.17mmol) 용액을 실온에서 2시간동안 교반한다. 반응 용액을 농축시키고 잔사를 DCM/물중에 용해시킨다. 유기상을 분리 제거하고 수성상을 DCM으로 2회 추출하고 혼합된 유기상을 Na₂SO₄로 건조시킨다. 용매를 증발시킨후 잔류하는 오일 잔사를 용출제로서 DCM/EA(2:1)을 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 생성물 함유 분획물을 혼합하고 용매를 증발시키고 잔류하는 결정 잔사를 소량의 EA로 분쇄한다. 침전물을 여과 제거하고 고진공하에서 건조시킨다. 수율: 백색 고체 형태의 표제 화합물 606mg. 융점: 183°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 4:1) = 0.13.

MS(DCI): m/e = 421[M + H]⁺

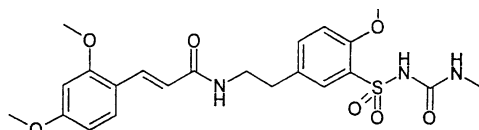
e) 1-(5-(2-(2,4-디메톡시신나모일아미노)에틸)-2-메톡시페닐설폰일)-3-메틸티오우레아

무수 DMF 12ml중의 실시예 1d)로부터 수득한 화합물 600mg(1.43mmol) 및 칼륨 3급-부톡사이드 192mg(1.71mmol) 용액을 15분동안 실온에서 교반시킨다. 무수 DMF중의 메틸 이소티오시아네이트 1 몰 용액 1.57ml(1.57mmol)을 첨가하고 수득한 용액을 80°C에서 1시간동안 교반시킨다. 반응 용액을 이어서 1N 염산 80ml중에 붓고 침강된 침전물을 흡입 여과하고 물로 수회 세척한다. 고진공하에서 침전물을 건조시켜 담황색 무정형 고체 형태로서 표제 화합물 626mg을 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 10:1) = 0.52

MS(DCI): m/e = 494[M + H]⁺

실시예 2

1-(5-(2-(2,4-디메톡시신나모일아미노)에틸)-2-메톡시페닐설폰일)-3-메틸우레아

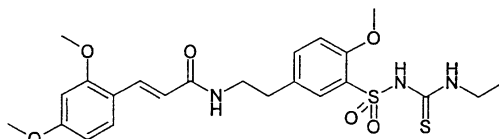


실시예 1)로부터 수득한 화합물 80mg(0.16mmol)을 1N 수산화나트륨 용액 1ml중에 용해시킨다. 35% 농도의 H₂O₂ 수용액 150 μ l를 첨가하고 수득한 용액을 물 욕조중에서 30분동안 가열한다. 이어서 용액의 pH를 2N 염산을 첨가하여 2로 조정하고 침강된 침전물을 소량의 물로 세척하고 최종적으로 고진공하에서 건조시킨다. 백색 고체로서 표제 화합물 63mg을 수득한다. 융점: 210°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 4:1) = 0.06.

MS(DCI): m/e = 478[M + H]⁺

실시예 3

1-(5-(2-(2,4-디메톡시신나모일아미노)에틸)-2-메톡시페닐설폰일)-3-에틸티오우레아

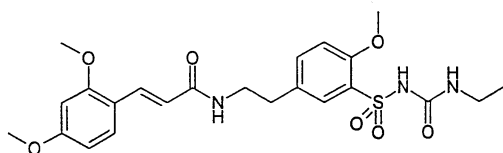


메틸 이소티오시아네이트 대신에 에틸 이소티오시아네이트를 사용하여, 실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 제조한다. 이 경우에, 실시예 1d)로부터 수득된 화합물 150mg(0.36mmol) 및 에틸 이소티오시아네이트 36.1 μ l(0.39mmol)로부터 담황색 고체 형태의 표제 화합물 161mg을 수득한다. 융점: 90°C(연화), R_f(SiO₂, EA/헵탄 10:1) = 0.42.

MS(ESI): $m/e = 508[M + H]^+$

실시예 4

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰일) - 3 - 에틸우레아

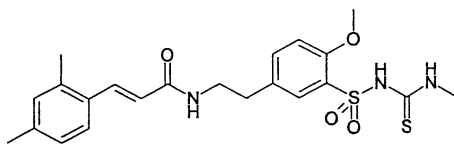


실시예 2)에 기술된 방법에 따라 제조한다. 실시예 3)으로부터 수득한 화합물 80mg(0.16mmol)로부터 백색 고체 형태로 표제 화합물 69mg을 수득한다. 융점: 96°C(연화). $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 10:1) = 0.14$

MS(FAB): $m/e = 492[M + H]^+$

실시예 5

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰일) - 3 - 메틸티오우레아



a) (5 - (2 - (2,4 - 디메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시벤젠설폰아미드

2,4 - 디메틸신남산 341mg(1.94mmol) 및 카보닐비스이미다졸 339mg(2.1mmol)을 무수 THF 15ml중에 용해시킨다. 실온에서 2시간동안 교반시킨후에 실시예 1c)로부터 수득한 화합물 500mg(2.17mmol) 및 트리에틸아민 870 μ l를 상기 용액에 첨가한다. 12시간동안 실온에서 교반시키고 이어서 반응 혼합물을 1N HCl 용액에 붓는다. 침강된 침전물을 흡입여과하고 물로 세척함에 이어서 진공하에 건조시킨다. 표제 화합물 610mg을 백색 고체 형태로 수득한다. 융점: 202°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 4:1) = 0.25$.

MS(ESI): $m/e = 389[M + H]^+$

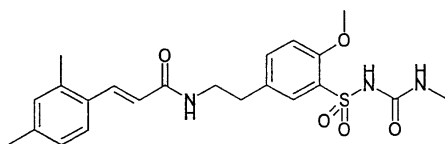
b) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰일) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 제조한다. 이 경우에, 실시예 5a)로부터 수득한 화합물 604mg(1.56mmol) 및 메틸이소티오시아네이트 1.7ml(1.71mmol)로부터 백색 고체 형태로 표제 화합물 580mg을 수득한다. 융점: 190 내지 192°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 6:1) = 0.47$.

MS(ESI): $m/e = 462[M + H]^+$

실시예 6

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰일) - 3 - 메틸우레아

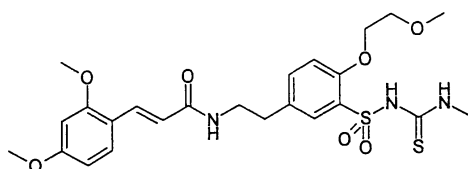


실시예 2)에 기술된 방법에 따라 제조한다. 실시예 5)로부터 수득된 화합물 100mg(0.22mmol)로부터, 이 경우에 백색 고체 형태로서 표제 화합물 79mg을 수득한다. 융점: 227 내지 229°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 6:1) = 0.10$.

MS(FAB): $m/e = 446[\text{M} + \text{H}]^+$

실시예 7

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) N - 디메틸아미노메틸렌 - 2 - 메톡시 - 5 - (2 - (2,2,2 - 트리플루오로아세트아미도) - 에틸)벤젠설포나미드

실시예 1b)로부터 수득한 화합물 30.2g(92.6mmol)을 무수 DMF 70ml중에 용해시키고 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 14.0ml(105.4mmol)을 첨가하고 수득한 용액을 3시간동안 실온에서 교반시킨다. 건조시켜 농축시키고 수득한 잔사를 물 100ml 및 5% 농도 NaHSO_4 용액 100ml과 함께 교반시킨다. 결정 침전물을 흡입 여과하고 물로 수회 세척하고 이어서 고진공하에 건조시킨다. 표제 화합물 29.6g을 백색 고체로서 수득한다. 융점 143 내지 144°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA}) = 0.25$.

MS(DCI): $m/e = 382[\text{M} + \text{H}]^+$

b) N - 디메틸아미노메틸렌 - 2 - 하이드록시 - 5 - (2 - (2,2,2 - 트리플루오로아세트아미도) - 에틸)벤젠설포나미드

DCM중의 1몰 BBr_3 용액 100ml를 실온에서 40분동안 DCM 450ml중의 실시예 7a)로부터 수득한 화합물 29.5g(77.2mmol)의 용액에 적가한다. 실온에서 5시간동안 교반시킨후 반응 혼합물을 메탄올 150ml로 처리하고 이어서 디이소프로필 에테르 약 2ℓ로 처리한다. 침강된 침전물을 흡입 여과하고 고진공하에 건조시킨다. 표제 화합물 32.7g을 백색 고체 형태로 브롬화수소 염으로서 수득한다. 융점: 160 내지 161°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA}) = 0.52$.

MS(DCI): $m/e = 368[\text{M} + \text{H}]^+$

c) N - 디메틸아미노메틸렌 - 2 - (2 - 메톡시에톡시 - 5 - (2 - (2,2,2 - 트리플루오로아세트아미도)에틸)벤젠설포나미드

무수 DMF 50ml중의 실시예 7b)로부터 수득한 화합물 9.1g(20.3mmol) 및 탄산칼륨 7.1g(50.8mmol)를 2-브로모에틸 메틸 에테르 6.7ml(71.7mmol)로 처리하고 혼합물을 3시간동안 70°C에서 교반시킨다. 추가의 2-브로모에틸 메틸 에테르 6.7ml를 첨가하고 70°C에서 2시간동안 교반시킨후 반응 용액을 약 300ml의 EA로 처리한다. 물 및 포화 NaCl 용액으로 세척하고 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고 건조시켜 농축시킨다. 담황색 오일 잔사를 용출제로서 EA를 사용하여 SiO₂ 상에서의 크로마토그래피로 정제한다. 생성물 함유 분획물을 농축시키고 고진공하에서 건조시킨후에 표제 화합물 7.25g을 담황색 고체 형태로서 수득한다. 융점: 134 내지 136°C. R_f(SiO₂, EA) = 0.35. MS(DCI): m/e = 426[M + H]⁺

d) 5 - (2 - 아미노에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)벤젠설포나미드

메탄올 100ml 및 반 - 농축된 염산 100ml중의 실시예 7c)로부터 수득한 화합물 7.24g(17.0mmol) 용액을 8시간동안 가열하여 환류시킨다. 에탄올 약 40ml를 반응 용액에 첨가하고 침강된 침전물을 흡입 여과 분리한다. 침전물을 냉각 에탄올로 세척하고 고진공하에 건조시킨다. 수율: 백색 고체 형태의 염화수소염으로서 표제 화합물 4.0g. 융점: 230 내지 233°C.

MS(DCI): m/e = 275[M + H]⁺

e) 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)벤젠설포나미드

실시예 7d)로부터 수득한 화합물 2.00g(6.34mmol)을 실시예 1d)에 기술된 방법에 따라 트랜스 - 2,4 - 디메톡시신남산 1.32g(6.34mmol)과 반응시켜 제조한다. 용출제로서 DCM/EA(2:1)을 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피 정제 한후에 표제 화합물 2.40g을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 175 내지 178°C. R_f(SiO₂, EA) = 0.13.

MS(DCI): m/e = 465[M + H]⁺

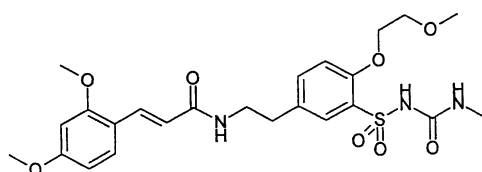
f) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 제조한다. 이 경우에, 용출제로서 EA/헵탄(6:1)을 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피한후에 무수 DMF중에서 실시예 7e)로부터 수득한 화합물 1.30g(2.80mmol) 및 메틸 이소티오시아네이트 1몰 용액 1.1ml(1.10mmol)로부터 백색 무정형 발포체 형태로 표제 화합물 857mg을 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 10:1) = 0.51.

MS(DCI): m/e = 538[M + H]⁺

실시예 8

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸우레아

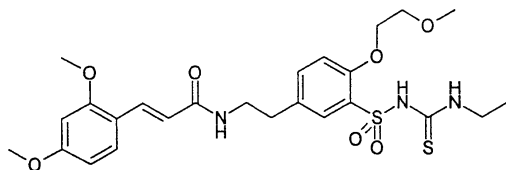


실시예 2)에 기술된 방법에 따라 제조한다. 실시예 7f)로부터 수득한 화합물 652mg(1.21mmol)으로부터 무정형 고체 형태로서 표제 화합물 538mg을 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 10:1) = 0.07.

MS(DCI): m/e = 522[M + H]⁺

실시예 9

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설폰일) - 3 - 에틸티오우레아

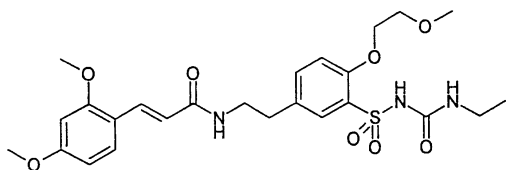


메틸 이소티오시아네이트 대신에 에틸 이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 제조한다. 용출제로서 EA/헥탄(7:1)를 사용하여 SiO₂ 상에서의 크로마토그래피한후 실시예 7a)로부터 수득한 화합물 150mg(0.32mmol) 및 에틸 이소티오시아네이트 32.6μl(0.36mmol)로부터 백색 무정형 발포체의 형태로서 표제 화합물 139mg을 수득한다. 융점.: 146 내지 148°C. R_f(SiO₂, EA/헥탄 10:1) = 0.48.

MS(ESI): m/e = 552[M + H]⁺

실시예 10

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설폰일) - 3 - 에틸우레아

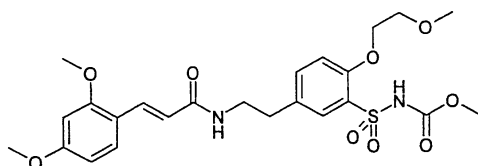


실시예 2)에 기술된 방법에 따라 실시예 9)로부터 수득한 화합물 80mg(0.15mmol)으로부터 제조한다. 이 경우에, 표제 화합물 68mg을 담황색 무정형 고체로서 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헥탄 10:1) = 0.09.

MS(ESI): m/e = 536[M + H]⁺

실시예 11

메틸 N - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸)) - 2 - (2 - 메톡시에톡시) - 페닐설폰일)카바메이트

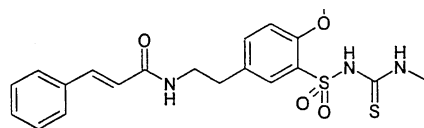


디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 8ml중의 실시예 7e)로부터 수득한 화합물 150mg(0.32mmol), 디메틸 피로카보네이트 34.6μl(0.32mmol) 및 탄산칼륨 89mg 용액을 가열하여 8시간동안 환류시킨다. 이어서 반응 혼합물을 진공하에 건조 농축시키고 수득한 잔사를 DCM 및 10% 농도 KH₂PO₄ 용액(1:1)의 혼합물에 용해시킨다. 유기상을 분리 제거하고 KH₂PO₄ 용액으로 세척하고 Na₂SO₄를 사용하여 건조시키고 농축시킨다. EA/헥탄(10:1)을 사용하여 SiO₂ 상의 잔사를 크로마토그래피 정제하여 담황색 무정형 고체로서 표제 화합물 55mg을 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헥탄 10:1) = 0.17.

MS(DCI): $m/e = 523[M + H]^+$

실시예 12

1 - (5 - (2 - (신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 5 - (2 - (신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시벤젠설포나미드

클로로포름 14ml중의 트랜스 - 신남산 463mg(3.13mmol), N - 에틸디소프로필아민 984 μ l(5.73mmol) 및 PyBOP 1.35g(2.60mmol) 용액을 1시간동안 50°C에서 교반시킨다. 실시예 1c)로부터 수득한 화합물 600mg(2.60mmol)의 용액을 상기 용액에 적가하고 이어서 50°C에서 2.5시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 건조 농축시키고 잔사를 DCM중에 용해시킨다. 용액을 5% 농도 $KHSO_4$, 5% 농도 $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 용출제로서 EA/헵탄(5:1)을 사용하여 SiO_2 상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 수율: 무정형 고체로서 표제 화합물 299mg. $R_f(SiO_2, EA/헵탄 5:1) = 0.33$.

MS(ESI): $m/e = 361[M + H]^+$

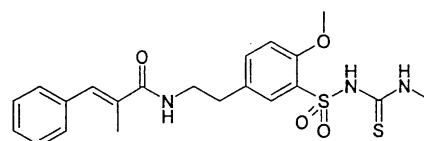
b) 1 - (5 - (2 - (신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 실시예 12a)로부터 수득한 화합물 94mg(0.26mmol)을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 제조한다. 수율: 백색 무정형 고체 형태로서 표제 화합물 46mg, $R_f(SiO_2, EA/헵탄 5:1) = 0.46$.

MS(FAB): $m/e = 434[M + H]^+$

실시예 13

1 - (5 - (2 - (α - 메틸신나모일아미노)에틸)) - 2 - 메톡시페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 5 - (2 - (α - 메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시벤젠설포나미드

실시예 12a)에 기술된 방법에 따라 실시예 1c)로부터 수득한 화합물을 α - 메틸신남산과 반응시켜 제조한다. $R_f(SiO_2, EA/헵탄 4:1) = 0.35$.

MS(DCI): $m/e = 375[M + H]^+$

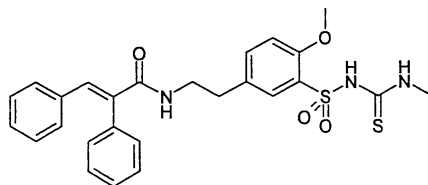
b) 1 - (5 - (2 - (α - 메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 실시예 13a)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 제조한다. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 4:1) = 0.46$.

MS(DCI): $m/e = 448[M + H]^+$

실시예 14

1 - (5 - (2 - (α - 페닐신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰일) - 3 - 메틸티오우레아



a) 5 - (2 - (α - 페닐신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시벤젠설폰아미드

실시예 12a)에 기술된 방법에 따라 실시예 1c)로부터 수득한 화합물을 α - 페닐신나산과 반응시켜 제조한다. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 5:1) = 0.32$.

MS(DCI): $m/e = 437[M + H]^+$

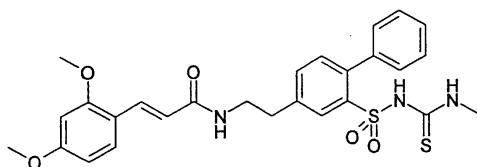
b) 1 - (5 - (2 - (α - 페닐신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰일) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 실시예 14a)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 제조한다. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 5:1) = 0.42$.

MS(DCI): $m/e = 510[M + H]^+$

실시예 15

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 페닐페닐설폰일) - 3 - 메틸티오우레아



a) 2,2,2 - 트리플루오로 - N - (2 - (4 - 니트로페닐)에틸)아세트아미드

실시예 1a)에 기술된 방법에 따라 4 - 니트로페닐에틸아민 및 무수 트리플루오로아세트산을 반응시켜 제조한다. 4 - 니트로페닐에틸아민 하이드로클로라이드 29.8g(0.15mol)으로부터 베이지색 고체로서 표제 화합물 34.7g을 수득한다. 융점: 96 내지 97°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 1:1) = 0.52$.

MS(ESI): $m/e = 263[M + H]^+$

b) 2,2,2 - 트리플루오로 - N - (2 - (4 - 아미노페닐)에틸)아세트아미드

EA 1ℓ 중의, 실시예 15a)로부터 수득한 화합물 34.6g(0.13mol) 및 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 197g(0.87mol) 용액을 3.5시간 동안 80°C에서 교반시킨다. 이어서 반응 용액을 10% 농도 NaHCO_3 용액 2ℓ로 처리하고 침전물을 여과 분리한다. 유기상을 분리하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공하에 건조 농축시킨다. 표제 화합물 26.9g을 당갈색 고체로서 수득한다. 융점: 81 내지 85°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 1:1) = 0.35$.

MS(ESI): $m/e = 233[\text{M} + \text{H}]^+$

c) 2,2,2 - 트리플루오로 - N - (2 - (4 - 요오도페닐)에틸)아세트아미드

물 28ml중의 질산나트륨 8.3g(0.12mol) 용액을 0°C로 냉각된 희석된 염산 125ml중의 실시예 15b)에서 수득한 화합물 26.8g(0.11mol)의 현탁액에 적가한다. 상기 온도에서 15분동안 교반시킨후에 물 28ml중의 요오드화칼륨 19.9g(0.12mol) 용액을 적가하고 수득한 반응 용액을 실온에서 3시간동안 교반시킨다. DCM으로 추출하고 유기상을 분리하고 10% 농도 NaHSO_3 및 물로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 농축시키고 용출제로서 DCM/EA(80:1)를 사용하여 SiO_2 상에서 잔사를 크로마토그래피 정제한후에 표제 화합물 17.1g을 담황색 고체 형태로서 수득한다. 융점: 136 내지 138°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 1:1) = 0.67$.

MS(DCI): $m/e = 344[\text{M} + \text{H}]^+$

d) 2 - 요오도 - 5 - (2 - (2,2,2 - 트리플루오로아세트아미도)에틸)벤젠설폰아미드

실시예 15c)로부터 수득한 화합물 10g(29.1mmol)을 소분획으로 0°C로 냉각된 클로로설폰산 95ml에 첨가한다. 실온에서 3.5시간동안 교반시킨후에, 반응 용액을 400ml의 빙수에 적가하고 침강된 침전물을 흡입 여과한다. 상기 침전물을 아세톤 200ml중에 용해시키고 진한 암모니아 용액 56ml를 빙냉시키면서 용액에 적가한다. 실온에서 45분동안 교반시킨후에 침강된 침전물을 흡입 여과하고 아세톤을 회전 증발기에서 증발시킨다. 잔류 용액을 EA로 추출하고 EA상을 분리 제거하고 포화 NaCl 용액으로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 농축시키고 용출제로서 EA/헵탄(1:2)을 사용하여 SiO_2 상에서 잔사를 크로마토그래피 정제한후에 표제 화합물 4.5g을 수득한다. 융점: 100°C에서 연화. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 1:1) = 0.32$.

MS(ESI): $m/e = 423[\text{M} + \text{H}]^+$

e) 5 - (2 - 아미노에틸) - 2 - 요오도벤젠설폰아미드

2N 염산 25ml중의 실시예 15d)로부터 수득한 화합물 4.0g(9.47mmol) 용액을 4.5시간동안 환류하에 교반시킨다. 이어서 용액의 pH를 2N 수산화나트륨을 첨가하여 10으로 조정하고 EA로 수회 추출한다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시킨다. 잔류하는 잔사를 수성상으로부터 침강된 침전물과 혼합하고 흡입 여과한다. 고진공하에 건조시킨후에 표제 화합물 2.65g을 수득한다. 융점: 215°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 1:1) = 0.10$.

MS(ESI): $m/e = 327[\text{M} + \text{H}]^+$

f) 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 요오도벤젠설폰아미드

THF 25ml중의 트랜스 - 2,4 - 디메톡시신남산 693mg(3.33mmol) 및 카보닐비스이미다졸 583mg(3.60mmol)을 2시간동안 실온에서 교반시킨다. 실시예 15e)로부터 수득한 화합물 1.2g(3.73mmol)을 이어서 상기 용액에 첨가하고 용액을 24시간동안 실온에서 교반시킨다. 반응 용액을 1N 염산 70ml상에 붓고 EA로 추출하고 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고 농축시킨다. 잔사를 EA로 교반하고 잔류하는 침전물을 흡입 여과하고 용출제로서 EA/헵탄(2:1)을 사용하여 SiO_2 상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 표제 화합물 1.2g을 담황색 고체 형태로서 수득한다. 융점: 180°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 2:1) = 0.26$.

MS(FAB): $m/e = 517[M + H]^+$

g) 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - N - 디메틸아미노메틸렌 - 2 - 요오도벤젠설포나미드

무수 DMF 8ml중의 실시예 16f)로부터 수득한 화합물 1.1g(2.15mmol) 및 N,N - 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 3.46 μ l(2.58 mmol)을 실온에서 1시간동안 교반시킨다. 진공하에 건조 농축시키고 잔사를 DCM중에 용해시키고 용액을 물 및 NaCl 용액으로 세척하고 농축시킨다. 용출제로서, DCM/메탄올(20:1)을 사용하여 SiO₂ 상에서 잔사를 크로마토그래피 정제하여 무정형 황색 발포체 형태로 표제 화합물 998mg을 수득한다. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 7:3) = 0.10$.

MS(ESI): $m/e = 572[M + H]^+$

h) 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - N - 디메틸아미노메틸렌 - 2 - 페닐벤젠설포나미드

에탄올 2.5ml중의 페닐보론산 53mg(0.44mmol) 용액을 아르곤 대기에서 톨루엔 2.5ml중의 실시예 15g)에서 수득한 화합물 250mg(0.44mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 16mg(0.01mmol)의 용액에 적가한다. 실온에서 15분동안 교반시킨후에 2몰 탄산세슘 용액 510 μ l를 첨가하고 수득한 반응 혼합물을 6시간동안 80°C에서 교반시킨다. 진공하에 농축시키고 잔사를 DCM중에 용해시키고 용액을 물로 수회 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시킨다. 용출제로서 EA를 사용하여 SiO₂ 상에서 잔사를 크로마토그래피 정제하여 무정형 베이지색 고체 형태의 표제 화합물 207mg을 수득한다. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA}) = 0.25$.

MS(FAB): $m/e = 522[M + H]^+$

i) 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 페닐벤젠설포나미드

메탄올 5ml중의 실시예 15h)로부터 수득된 화합물 202mg(0.39mmol) 및 진한 염산 1ml 용액을 4시간동안 가열하면서 환류시킨다. 이어서 반응 용액의 pH를 2N 수산화나트륨 용액을 첨가하여 5로 조정하고 이어서 EA로 수회 추출한다. 혼합된 EA 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시킨다. 용출제로서 EA/톨루엔(5:1)를 사용하여 SiO₂ 상에서 잔사를 크로마토그래피 정제하여 베이지색 고체 형태의 표제 화합물 78mg을 수득한다. 융점: 85°C(연화). $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/톨루엔 } 5:1) = 0.48$.

MS(ESI): $m/e = 467[M + H]^+$

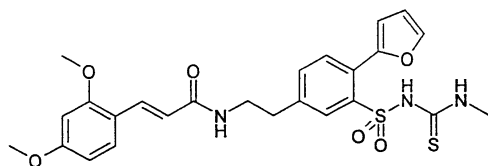
j) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 페닐페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 실시예 15i)로부터 수득한 화합물 64mg(0.14mmol)을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 제조한다. 이 경우에, 무정형 담황색 고체 형태의 표제 화합물 68mg을 수득한다. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 2:1) = 0.29$.

MS(ESI): $m/e = 540[M + H]^+$

실시예 16

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 푸릴)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - N - 디메틸아미노메틸렌 - 2 - (2 - 푸릴)벤젠설포아미드

비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 2.7mg(0.004mmol) 및 2 - (트리부틸스타닐)푸란 305 μ l(0.97mmol)을 아르곤 대기하에 THF 5ml중의 실시예 15g)로부터 수득한 화합물 400mg(0.70mmol) 용액에 첨가한다. 수득한 반응 용액을 18시간동안 가열하여 환류시킨다. 이어서 EA로 희석하고 용액을 물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시킨다. 용출제로서 EA를 사용하여 SiO₂ 상에서 잔사를 크로마토그래피 정제하여 무정형 백색 발포체 형태의 표제 화합물 287mg을 수득한다. R_f(SiO₂, EA) = 0.35.

MS(ESI): m/e = 512[M + H]⁺

b) 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 푸릴)벤젠설포아미드

실시예 15i)에 기술된 방법에 따라 실시예 16a)로부터 수득한 화합물 281mg(0.55mmol)을 염산으로 처리하여 제조한다. 용출제로서 EA를 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피 정제한후에 표제 화합물 82mg을 무정형 황색 고체 형태로 수득한다. R_f(SiO₂, EA) = 0.72.

MS(ESI): m/e = 457[M + H]⁺

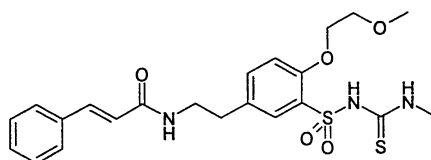
c) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 푸릴)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 기술된 방법에 따라 실시예 16b)로부터 수득한 화합물 52mg(0.14mmol)을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 제조한다. 수율: 무정형 고체 형태의 표제 화합물 28mg. R_f(SiO₂, EA/헵탄 2:1) = 0.18.

MS(ESI): m/e = 530[M + H]⁺

실시예 17

1 - (5 - (2 - (신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 5 - (2 - (신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)벤젠설포아미드

실시예 5a)에 언급된 방법에 따라 실시예 7d)로부터 수득한 화합물을 트랜스 - 신남산과 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 7d)로부터 수득한 화합물 1.75g(5.62mmol) 및 트랜스 - 신남산 1.0g(6.75mmol)로부터 소량의 EA로 연마하여 결정화시킨후에 표제 화합물 910mg을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 133°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 4:1) = 0.24.

MS(ESI): m/e = 405[M + H]⁺

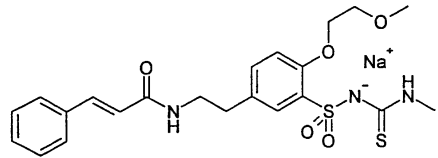
b) 1 - (5 - (2 - (신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 언급된 방법에 따라 실시예 17a)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 17a)로부터 수득한 화합물 600mg(1.48 mmol)으로부터 용출제로서 EA를 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피한후에 표제 화합물 401mg을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 150°C(연화). R_f(SiO₂, EA) = 0.75.

MS(ESI): m/e = 478[M + H]⁺

실시예 18

1 - (5 - (2 - (신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설폰닐) - 3 - 메틸티오우레아 나트륨 염

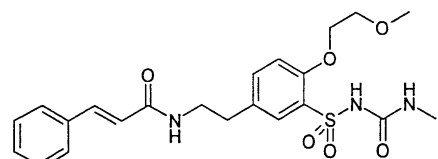


나트륨 24.1mg(1.05mmol)을 무수 메탄올 13.5ml중에 용해시킨다. 이어서 실시예 17b)로부터 수득한 화합물 500mg(1.05mmol)을 첨가하고 수득한 용액을 1시간동안 실온에서 교반시킨다. 이소프로판올 90ml를 첨가하고 2일동안 냉장고에 저장한후에 결정화한 침전물을 흡입 여과하고 소량의 이소프로판올로 세척한다. 고진공하에서 건조시킨후 표제 화합물 441mg을 백색 고체 형태로 수득한다. 융점: 245°C.

MS(ESI): m/e = 500[M + H]⁺

실시예 19

1 - (5 - (2 - (신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설폰닐) - 3 - 메틸우레아

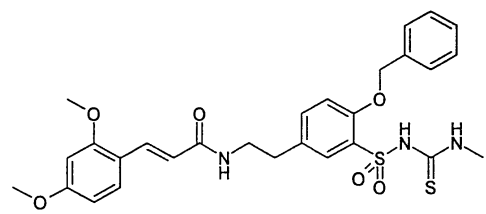


실시예 2에 기술된 방법에 따라 실시예 17b)로부터 수득한 화합물을 과산화수소로 처리하여 표제 화합물을 제조한다. 실시예 17b로부터 수득한 화합물 48mg(0.1mmol)으로부터 백색 고체로서 표제 화합물 25mg을 수득한다. 융점: 65°C(연화). R_f(SiO₂, EA) = 0.10.

MS(ESI): m/e = 462[M + H]⁺

실시예 20

1 - (2 - 벤질옥시 - 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸)페닐설폰닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 2 - 벤질옥시 - N - 디메틸아미노메틸렌 - 5 - (2 - (2,2,2 - 트리플루오로아세트아미도)에틸) - 벤젠설폰아미드

무수 DMF 20ml중의 실시예 7b로부터 수득한 화합물 2.76g(7.51mmol), 벤질 브로마이드 3.13ml(26.3 mmol) 및 탄산칼륨 2.62g(18.8mmol)을 6시간동안 70°C에서 교반시키고 이어서 DCM으로 희석시키고 물로 처리한다. 유기상을 분리하고 포화 NaCl 용액으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시킨다. 농축시키고 용출제로서 DCM/EA(4:1)를 사용하여 SiO₂ 상에서 잔사를 크로마토그래피 정제한후에 표제화합물 1.9g을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 103°C(연화). R_f(SiO₂, DCM/EA 4:1) = 0.26.

MS(ESI): m/e = 458[M + H]⁺

b) 5 - (2 - 아미노에틸) - 2 - 벤질옥시벤젠설폰아미드

실시예 7d)로부터 언급된 방법에 따라 실시예 20a)로부터 수득한 화합물을 2N HCl로 처리하여 표제 화합물을 제조한다. 실시예 20a)로부터 수득한 화합물 1.88g(4.13mmol)으로부터 백색 고체로서 표제 화합물 1.2g을 수득한다. 융점: 210°C. R_f(SiO₂, EA) = 0.02.

MS(ESI): m/e = 307[M + H]⁺

c) 2 - 벤질옥시 - 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸)벤젠설폰아미드

실시예 5a)에 언급된 방법에 따라 실시예 20b)로부터 수득한 화합물을 트랜스 - 2,4 - 디메톡시신남산과 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 이 경우에, 실시예 20b)로부터 수득한 화합물 1.2g(4.1mmol)으로부터 백색 고체로서 표제 화합물 503mg을 수득한다. 융점: 133°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 2:1) = 0.43.

MS(ESI): m/e = 497[M + H]⁺

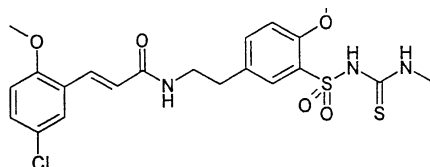
d) 1 - (2 - 벤질옥시 - 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일)에틸)페닐설폰닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 언급된 방법에 따라 실시예 20c)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 20c)로부터 수득한 화합물 181mg(0.36mmol)로부터 무정형 베이지색 고체로서 표제 화합물 204mg을 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 2:1) = 0.23.

MS(ESI): m/e = 570[M + H]⁺

실시예 21

1 - (5 - (2 - (5 - 클로로 - 2 - 메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 에틸 5 - 클로로 - 2 - 메톡시신나메이트

트리에틸아민 30ml중의 2 - 브로모 - 4 - 클로로아니줄 10.6g(48.2mmol) 용액을 아르곤 대기하에서 에틸 아크릴레이트 10.1ml(81.2mmol), 트리 - o - 톨릴포스핀 1.23g 및 팔라듐(II) 아세테이트 0.45g으로 처리한다. 반응 혼합물을 2 일동안 100°C에서 교반시키고 이어서 EA로 희석하고 셀라이트를 통해 여과한다. 여액을 1N HCl 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고 Na₂ SO₄로 건조시키고 농축시킨다. 용출제로서 EA/헵탄(1:8)을 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피 정제후에 담황색 오일로서 표제 화합물 0.85g을 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 1:4) = 0.34.

MS(ESI): m/e = 241[M + H]⁺

b) 5 - 클로로 - 2 - 메톡시신남산

에탄올 2ml 및 물 1ml중의 실시예 21a)로부터 수득한 화합물 0.84g(3.46mmol) 용액을 수산화칼륨 0.67g(12mmol)으로 처리하고 45분동안 실온에서 교반시킨다. 이어서 에탄올을 회전 증발기로 진공하에 증발시키고 잔사를 물 10ml로 희석하고 용액의 pH를 2N HCl를 첨가하여 1로 조정한다. 침강된 침전물을 흡입 여과하고 물로 세척하고 고진공하에 40°C에서 건조시킨다. 표제 화합물 545mg을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 188 내지 190°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 1:2) = 0.14.

MS(ESI): m/e = 213[M + H]⁺

c) 5 - (2 - (5 - 클로로 - 2 - 메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시벤젠설폰아미드

실시예 5a에 언급된 방법에 따라 실시예 21b)로부터 수득한 화합물을 실시예 1c)로부터 수득한 화합물과 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 21b)로부터 수득한 화합물 350mg(1.64mmol) 및 실시예 1c)로부터 수득한 화합물 315mg(1.37mmol)으로부터 표제 화합물 470mg을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 196 내지 198°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 4:1) = 0.13.

MS(ESI): m/e = 425[M + H]⁺

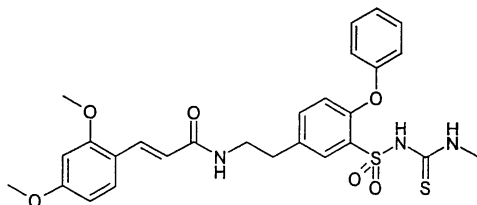
d) 1 - (5 - (2 - (5 - 클로로 - 2 - 메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 메톡시페닐설폰닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 언급된 방법에 따라 실시예 21c)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 21c)로부터 수득한 화합물 100mg(0.24mmol)로부터 표제 화합물 93mg을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 188 내지 190°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 4:1) = 0.33.

MS(ESI): m/e = 499[M + H]⁺

실시예 22

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 페녹시페닐설폰닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) N - 디메틸아미노에틸렌 - 2 - 페녹시 - 5 - (2 - (2,2,2 - 트리플루오로아세트아미도)에틸) - 벤젠설폰아미드

DCM 15ml중의 실시예 7b)로부터 수득한 화합물 500mg(1.36mmol), 구리(II) 아세테이트 247mg(1.36mmol), 페닐보론산 498mg(4.08mmol) 및 트리에틸아민 943 μ l(6.80mmol)의 혼합물을 분쇄 및 건조된 분자체의 존재하에 아르곤 대기하에 실온에서 24시간동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 10% 농도 KHSO₄ 용액 및 10% 농도 NaHCO₃ 용액으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 이어서 농축시킨다. EA/헵탄(3:1)을 사용하여 SiO₂ 상에서 크로마토그래피 정제후에, 표제 화합물 197mg을 무정형 백색 발포체로서 수득한다. R_f(SiO₂, EA) = 0.72.

MS(ESI): m/e = 444[M + H]⁺

b) 5 - (2 - 아미노에틸) - 2 - 페녹시벤젠설포나미드

실시예 7d)에 언급된 방법에 따라 실시예 22a)로부터 수득한 화합물을 2N HCl로 처리하여 표제 화합물을 수득한다. 실시예 22a)로부터 수득한 화합물 149mg(0.34mmol)로부터 표제 화합물 98mg을 무정형 백색 고체로서 수득한다. R_f(SiO₂, EA) = 0.02.

MS(ESI): m/e = 293[M + H]⁺

c) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 페녹시벤젠설포나미드

실시예 5a)에 언급된 방법에 따라 실시예 22b)로부터 수득한 화합물을 트랜스 - 2,4 - 디메톡시신남산과 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 이 경우에, 실시예 22b)로부터 수득한 화합물 96mg(0.33mmol)으로부터 표제 화합물 90mg을 무정형 담황색 고체로서 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 2:1) = 0.27.

MS(ESI): m/e = 483[M + H]⁺

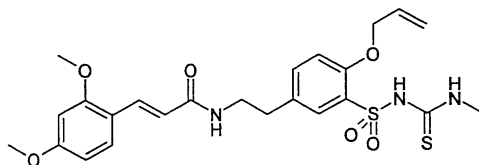
d) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - 페녹시페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 언급된 방법에 따라 실시예 22c)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 22c)로부터 수득한 화합물 85mg(0.18mmol)로부터 표제 화합물 77mg을 무정형 베이지색 고체로서 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 2:1) = 0.23.

MS(ESI): m/e = 556[M + H]⁺

실시예 23

1 - (2 - 알릴옥시 - 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 2 - 알릴옥시 - N - 디메틸아미노메틸렌 - 5 - (2 - (2,2,2 - 트리플루오로아세트아미도)에틸) - 벤젠설포나미드

무수 DMF 15ml중의 실시예 7b)으로부터 수득한 화합물 2.0g(0.54mmol) 및 알릴 브로마이드 1.65ml(19.0mmol) 용액을 탄산칼륨 1.9g(13.6mmol)로 처리하고 6시간동안 70°C에서 교반한다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고 물을 첨가한다. 분리된 유기상을 NaCl 포화 용액으로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시킨다. 용출제로서 DCM/EA(4:1)을 사용하여 SiO₂ 상에서 잔사를 크로마토그래피 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 1.2g을 수득한다. 융점: 92 내지 93°C. R_f(SiO₂, EA) = 0.52.

MS(ESI): $m/e = 408[M + H]^+$

b) 2 - 알릴옥시 - 5 - (2 - 아미노에틸)벤젠설포아미드

실시예 7d)에 언급된 방법에 따라 실시예 23a)로부터 수득한 화합물을 2N HCl로 처리하여 표제 화합물을 제조한다. 실시예 23a)로부터 수득한 화합물 1.2g(2.95mmol)로부터 표제 화합물 550mg을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 19 5°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA}) = 0.02$.

MS(ESI): $m/e = 257[M + H]^+$

c) 1 - (2 - 알릴옥시 - 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸)벤젠설포아미드

실시예 5a)에 언급된 방법에 따라 실시예 23b)로부터 수득한 화합물을 2,4 - 디메톡시신남산과 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 23b)로부터 수득한 화합물 1.55g(6.05mmol) 및 2,4 - 디메톡시신남산 1.26g(6.05mmol)으로부터 담황색 고체로서 표제 화합물 430mg을 수득한다. 융점: 166 내지 168°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 2:1) = 0.26$.

MS(ESI): $m/e = 447[M + H]^+$

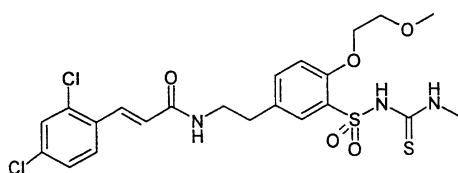
d) 1 - (2 - 알릴옥시 - 5 - (2 - (2,4 - 디메톡시신나모일아미노)에틸)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 언급된 방법에 따라 실시예 23c)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 이 경우에 실시예 23c)로부터 수득한 화합물 180mg(0.40mmol)으로부터 담황색 고체로서 표제 화합물 110mg을 수득한다. 융점: 171 내지 175°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 4:1) = 0.18$.

MS(ESI): $m/e = 520[M + H]^+$

실시예 24

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디클로로신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디클로로신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)벤젠설포아미드

실시예 5a)에 언급된 방법에 따라 실시예 7d)로부터 수득한 화합물을 2,4 - 디클로로신남산과 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 7d)로부터 수득한 화합물 1.6g(5.15mmol) 및 2,4 - 디클로로신남산 1.08g(6.18mmol)으로부터 표제 화합물 1.56g을 백색 고체로서 수득한다. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 4:1) = 0.14$.

MS(ESI): $m/e = 474[M + H]^+$

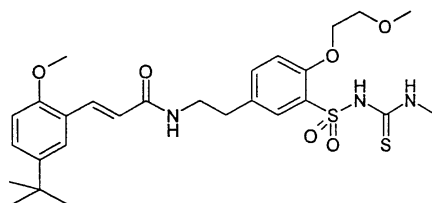
b) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디클로로신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 언급된 방법에 따라 실시예 24a)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 이 경우에, 실시예 24a)로부터 수득한 화합물 150mg(0.32mmol)으로부터 표제 화합물 143mg을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 76 내지 78°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 4:1) = 0.18$.

MS(ESI): $m/e = 547[M + H]^+$

실시예 25

1 - (5 - (2 - (5 - 3급 - 부틸 - 2 - 메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설폰일) - 3 - 메틸티오우레아



a) 4 - 3급 - 부틸 - 2 - 요오도아니졸

물 25ml중의 질산나트륨 8g(0.11mol) 용액을 5°C로 냉각된 물/진한 HCl(1:1) 120ml중의 5 - 3급 - 부틸 - 2 - 메톡시아닐린 20g(0.11mol) 용액에 적가한다. 15분동안 5°C에서 교반시킨후에 물 25ml중의 요오드화칼륨 19.1g(0.11mol) 용액을 적가하고 수득한 용액을 4시간동안 실온에서 교반시킨다. DCM으로 수회 추출하고 분리된 유기상을 10% 농도 NaHSO₃ 용액 및 물로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고 농축시킨다. EA/헵탄(1:40)을 사용하여 SiO₂ 상에 잔류하는 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 담적색 오일 형태로서 표제 화합물 27g을 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 1:1) = 0.86.

MS(ESI): $m/e = 291[M + H]^+$

b) 에틸 5 - 3급 - 부틸 - 2 - 메톡시신나메이트

실시예 25a)로부터 수득한 화합물 25g(86.4mmol), 에틸 아크릴레이트 18.1ml(145.6mmol), 트리 - o - 톨릴포스핀 2.2g(7.23mmol) 및 팔라듐(II) 클로라이드 814mg(3.62mmol)을 아르곤 대기하에 2시간동안 60°C에서 교반시킨다. 반응 혼합물을 EA 150ml로 희석하고 침전물을 여과 분리하고 여액을 1N HCl 및 NaCl 포화 용액으로 세척한다. Na₂SO₄로 건조시킨후에 잔사를 농축시키고 용출제로서 EA/헵탄(1:20)을 사용하여 SiO₂ 상에서, 잔류하는 잔사를 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 19.7g을 담황색 오일로서 수득한다. R_f(SiO₂, EA/헵탄 1:10) = 0.30.

MS(ESI): $m/e = 263[M + H]^+$

c) 5 - 3급 - 부틸 - 2 - 메톡시신남산

실시예 21b)에서 언급된 방법에 따라 실시예 25b)로부터 수득한 화합물을 KOH로 처리하여 표제 화합물을 제조한다. 이 경우에, 실시예 25b)로부터 수득한 화합물 19.7g(75.1mmol)으로부터, 담회색 고체로서 표제 화합물 17.5g을 수득한다. 융점: 165 내지 167°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 1:10) = 0.04.

MS(ESI): $m/e = 235[M + H]^+$

d) 1 - (5 - (2 - (5 - 3급 - 부틸 - 2 - 메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)벤젠설폰아미드

실시예 5a)에 언급된 방법에 따라 실시예 7d)에 따라 수득한 화합물을 실시예 25c)로부터 수득한 화합물과 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 실시예 7d)로부터 수득한 화합물 1.1g(3.56mmol) 및 실시예 25c)로부터 수득한 화합물 1.0g(4.27mmol)으로부터 백색 고체로서 표제 화합물 866mg을 수득한다. 융점: 154°C. R_f(SiO₂, EA/헵탄 2:1) = 0.13.

MS(ESI): $m/e = 491[M + H]^+$

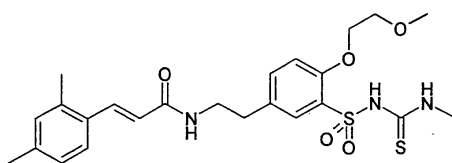
e) 1 - (5 - (2 - (5 - 3급 - 부틸 - 2 - 메톡시신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에서 언급된 방법에 따라 실시예 25d)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 이 경우에, 실시예 25d)로부터 수득한 화합물 286mg(0.58mmol)으로부터 표제 화합물 327mg을 백색 고체로서 수득한다. 융점: 73°C(연화). $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA}) = 0.64$.

MS(ESI): $m/e = 564[M + H]^+$

실시예 26

1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아



a) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)벤젠설포나미드

실시예 5a)에서 언급된 방법에 따라 실시예 7d)로부터 수득한 화합물을 트랜스 - 2,4 - 디메틸신남산과 반응시켜 표제 화합물을 수득한다. 실시예 7d)로부터 수득한 화합물 1.6g(5.15mmol) 및 트랜스 - 2,4 - 디메틸신남산 1.0g(6.15mmol)으로부터 용출제로서 EA/헵탄(4:1)을 사용하여 SiO_2 상에서 크로마토그래피한후에 표제 화합물 1.05g을 백색 고체로서 수득한다. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 4:1) = 0.09$.

MS(ESI): $m/e = 432[M + H]^+$

b) 1 - (5 - (2 - (2,4 - 디메틸신나모일아미노)에틸) - 2 - (2 - 메톡시에톡시)페닐설포닐) - 3 - 메틸티오우레아

실시예 1e)에 언급된 방법에 따라 실시예 26a)로부터 수득한 화합물을 메틸 이소티오시아네이트와 반응시켜 표제 화합물을 제조한다. 이 경우에, 실시예 26a)로부터 수득한 화합물 150mg(0.35mmol)으로부터, 표제 화합물 134mg을 무정형 베이지색 고체로서 수득한다. 융점: 116°C. $R_f(\text{SiO}_2, \text{EA/헵탄 } 2:1) = 0.16$.

MS(ESI): $m/e = 506[M + H]^+$

약리학적 연구

기니아 피그의 유두상 근육에서의 활동 전위 지속시간

심근 세포에서 허혈동안에 관찰되는 바와 같은 ATP 결핍 상태는 활동 전위 지속시간을 단축시킨다. 이들은 급성 심장사를 유발할 수 있는 소위 재진입 부정맥을 일으키는 것중에 하나로서 간주된다. ATP(= 아데노신 트리포스페이트) 수준이 저하됨으로써 ATP 감각 칼륨 채널이 개방되는 것으로 간주된다. 기니아 피그의 유두상 근육에서의 활동 전위를 측정하기 위해 표준 미세전극 기술을 사용한다.

암컷 및 수컷의 기니아 피그의 머리를 강타하여 희생시키고 심장을 제거하고 유두상 근육을 분리하여 기관 욕조(organ bath)에 현탁시킨다. 기관 욕조에 링거 용액(NaCl 136mmol/ℓ, KCl 3.3mmol/ℓ, CaCl_2 2.5mmol/ℓ, KH_2PO_4 1.2mmol, MgSO_4 1.1mmol/ℓ, 글루코스 5.0mmol/ℓ, N - (2 - 하이드록시에틸)피페라진 - N' - (2 - 에탄설폰산)(HEPES) 10.0mmol/ℓ, pH를 NaOH 로 7.4로 조정)을 뿌리고 37°C의 온도에서 100%의 산소로 통기시킨다. 1V의 정방형 파장 임펄스 및 1ms 지속시간 및 주파수 1Hz를 사용하는 전극을 사용하여 근육을 자극시킨다. KCl 3몰/ℓ 용액으로 채워진 셀 사이에 삽입된 유리 미세전극을 사용하여 활동 전위를 유도하고 기록한다. 시험될 물질을 2μmol/l의 농도로 링거 용액에 첨가한다. 활동 전위를 증폭기[제조원: Hugo Sachs(March - Hugstetten, Germany)]를 사용하여 증폭시키고 컴퓨터를 사용하여 저장하고 분석한다. 활동 전위의 지속시간은 90%의 재분극화 정도(APD_{90})에서 측정한다. 활동 전위는 칼륨 채널 개방제 릴마칼림(Rilmakalim)(HOE 234)[참조문헌: W. Linz et al., Arzneimittelforschung/Drug Research, 42(II)(1992) 1180 - 1185](릴마칼림 농도 1μg/ml) 용액을 첨가하여 단축시킨다. 릴마칼림을 투여한지 30분후에, 활동 전위 지속시간을 기록한다. 이어서 시험물질을 첨가하고 다시 연장된 활동 전위 지속시간을 추가의 60분후에 기록한다. 시험물질을 프로판에디올중의 스톱 용액으로서 욕조 용액에 첨가한다.

하기의 APD_{90} 값(milliseconds 단위)을 기록한다.

시험 물질 개시 값 +HOE 234, 30분 +HOE 234, 30분, 이어서

+ 시험 물질, 60분

실시에 1 185 24 177

실시에 7 192 34 175

실시에 8 193 34 92

측정된 값은 단축된 활동 전위 지속시간에 대한 본 발명에 따른 물질 정상화 작용을 확증한다.

마우스에서 클로로포름 유도 심실 세동(미주신경 기능부전 경우에서의 작용)

미주신경계의 기능 저하는 교감신경계의 기능 과다를 유발한다. 심부전증인 경우 자율 신경계가 불균형화됨으로써 유발되는 심근 수축력의 약화 및 치명적인 심부정맥(심실 세동)이 건강을 해롭게한다. 시험 물질의 작용을 마우스에서의 클로로포름 유도된 심실 세동의 모델에서 조사한다[문헌참조: J. W. Lawson, Antiarrhythmic activity of some isoquinoline derivatives determined by a rapid screening procedure in the mouse; J. Pharmacol. Exp. Ther. (1968) 160, 22].

시험 물질을 디메틸 설펍사이드(DMSO) 및 10%의 나트륨 탄화수소 용액의 혼합물중에 용해시키고 복막(i.p.)내로 투여한다. 투여량은 3mg/kg이고 30분후에 마우스를 비이커내에서 클로로포름으로 마취시킨다. 깊은 마취(독성 마취 단계)하에 호흡 정지가 일어나는 즉시 동물의 흉부를 가위로 절개하고 심장박동을 육안으로 조사한다. 심장 박동 또는 세동이 정지되었는지를 육안으로 탐지할 수 있다. 클로로포름에 의한 호흡 정지는 클로로포름의 교감신경계에 대한 직접적인 자극 작용과 관련하여 완전 무산소증(산소 결핍)을 통해 교감신경계를 강하게 자극시키고 이어서 산소 결핍에 의해 심장에서 발생된 에너지 결핍과 관련하여 치명적인 부정맥, 심실 세동을 일으킨다. 이러한 독성 클로로포름 마취는 100%의 비처리된 마우스(대조구)에서 심실 세동을 일으킨다. 각 개체의 시험 그룹(n 마리의 동물)에서 심실 세동을 갖는 마우스의 % 비율이 심실 세동비를 나타낸다.

하기의 심실 세동비가 결정된다.

시험 물질 심실 세동비

비처리된 대조구(n= 300) 100%

실시예 1(n = 10) 60%

실시예 5 (n = 10) 70%

실시예 8 (n = 10) 60%

실시예 9 (n = 10) 63%

실시예 12 (n = 10) 63%

대조구(100% 심실 세동비)와 비교하여 심실 세동을 나타내는 마우스의 비율이 감소함으로써 화학식 I의 화합물이 심실 세동의 발생을 예방한다는 것을 확증한다.

수용체 단계에서 미주신경 전달물질 아세틸콜린의 작용을 차단하는, 자율 신경계의 무스카린(미주신경) 수용체의 전형적인 차단제인 아트로핀의 효과를 관찰함으로써 작용 기작에 대해 결론을 내릴 수 있다. 상기된 바와 같이 실험을 수행한다. 실시예 8의 화합물을 10mg/kg의 양으로 제1 실험 그룹(동물의 수 n = 20)의 동물에게 복강내 투여하고 투여한 지 30분후에 동물을 클로로포름으로 마취시키고 심실 세동비를 측정한다. 아트로핀을 1mg/kg의 양으로 제2 실험 그룹(n=10)의 동물에게 정맥내 투여하고 투여한지 15분후에 동물을 클로로포름으로 마취시키고 심실 세동비를 측정한다. 첫번째로, 실시예 8의 화합물 10mg/kg의 양 및 이어서 15분후에 아트로핀 1mg/kg의 양을 제3 그룹(n=10)의 동물에게 각각 복강내 및 정맥내 투여한다. 추가로 15분후에 동물을 클로로포름으로 마취시키고 심실 세동비를 측정한다.

실시예 8 아트로핀 배합

(10mg/kg, 복강내) (1mg/kg, 정맥내) 실시예 8 +

아트로핀

심실 세동을

갖는 동물의 수 9 10 9

수

정상적인

심장 작용을 11 0 1

하는 동물의 수

심실 세동비 45%¹⁾ 2) 100% 90%

¹⁾ chi - 정방형 시험 또는 피셔의 정밀 시험에서의 $p < 0.0001$; 대조구(아트로핀)와 비교된 심실 세동의 감소

²⁾ chi - 정방형 시험 또는 피셔의 정밀 시험에서의 $p = 0.024$; 배합된 것과

비교된 심실 세동의 감소.

결과는 아트로핀이 화학식 I의 화합물의 보호 작용을 감소시키거나 방해한다는 것을 보여준다. 이러한 아트로핀에 의한 화학식 I의 화합물의 보호 작용의 상쇄는 미주신경에서의 작용 기작을 명백하게 지적한다.

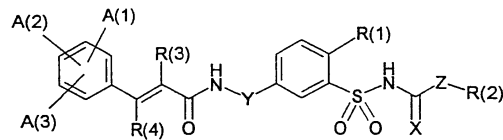
화학식 I의 화합물의 저혈당 작용의 부재 또는 상당한 저하는 예를 들어, 본원 관련 내용중 일부이고 본원 참조문헌으로 인용된 US - A - 5698596 또는 EP - A - 612 724에 기술된 방법에 따라 췌장의 분리된 β 세포상에서의 막 전위를 측정함으로써 측정될 수 있거나 예를 들어, 췌장 ATP 감작 칼륨 채널의 구성 성분 분자로서 사람 SUR1/Kir6.2 단백질로 형질감염된 CHO 세포인 적합한 포유동물 세포에서 입증될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



상기식에서,

X는 산소, 황 또는 시아노이미노이고,

Y는 $-(CR(5)_2)_n-$ 이고,

Z는 NH 또는 산소이고,

A(1), A(2) 및 A(3) 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ - 알킬, $(C_1 - C_4)$ - 알콕시, 메틸렌디옥시, 포밀 또는 트리플루오로메틸이고,

R(1)은

1) $(C_1 - C_4)$ - 알킬,

2) $-O-(C_1 - C_4)$ - 알킬,

3) $-O-(C_1 - C_4)$ - 알킬 - E(1) - $(C_1 - C_4)$ - 알킬 - D(1) [여기서, D(1)은 수소 또는 $-E(2)-(C_1 - C_4)$ - 알킬 - D(2) (여기서, D(2)는 수소 또는 $-E(3)-(C_1 - C_4)$ - 알킬이다)이고, 이때 E(1), E(2) 및 E(3)은 서로 독립적이고 동일하거나 상이할 수 있으며, O, S 또는 NH이다],

4) 환 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 포화된 4원 내지 7원 헤테로사이클의 잔기에 의해 치환되는 $-O-(C_1 - C_4)$ - 알킬,

5) $-O-(C_2 - C_4)$ - 알케닐,

6) -O-(C₁-C₄)-알킬-페닐(여기서, 페닐 그룹은 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된다),

7) 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 -O-페닐,

8) 할로젠,

9) 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, -S(O)_m-(C₁-C₄)-알킬, 페닐, 아미노, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 카바모일, (C₁-C₄)-알콕시카보닐 및 포밀로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 페닐,

10) 비치환되거나, 페닐, 시아노, 하이드록시카보닐 및 (C₁-C₄)-알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체에 의해 치환되는 (C₂-C₅)-알케닐,

11) 비치환되거나, 페닐 및 (C₁-C₄)-알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체에 의해 치환되는 (C₂-C₅)-알키닐,

12) 산소, 황 및 질소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴,

13) 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 -S(O)_m-페닐, 또는

14) -S(O)_m-(C₁-C₄)-알킬이고,

R(2)는 수소, (C₁-C₆)-알킬 또는 (C₃-C₇)-사이클로알킬이지만 Z가 산소인 경우 수소가 아니고,

R(3) 및 R(4) 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 페닐, 수소 또는 (C₁-C₄)-알킬이고,

R(5) 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소 또는 (C₁-C₃)-알킬이고,

m은 0, 1 또는 2이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이고,

여기서, 동시에 X가 산소이고 Z가 NH이고 R(1)이 할로젠, (C₁-C₄)-알킬 또는 -O-(C₁-C₄)-알킬이고 R(2)가 (C₂-C₆)-알킬 또는 (C₅-C₇)-사이클로알킬인 화학식 I의 화합물은 제외된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R(3)이 수소, 메틸 또는 비치환된 페닐이고, R(4) 및 R(5)가 수소이고 n이 2 또는 3인 화학식 I의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R(1)이

- 1) -O-(C₁-C₄)-알킬,
- 2) -O(C₁-C₄)-알킬-O-(C₁-C₄)-알킬-D(1)[여기서, D(1)은 수소 또는 -O-(C₁-C₄)-알킬-D(2)(여기서, D(2)는 수소 또는 -O-(C₁-C₄)-알킬이다)이다],
- 3) 환 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 포화된 4원 내지 7원 헤테로사이클의 잔기에 의해 치환되는 -O-(C₁-C₄)-알킬,
- 4) -O-(C₂-C₄)-알케닐,
- 5) -O-(C₁-C₄)-알킬-페닐(여기서, 페닐 그룹은 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된다),
- 6) 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 -O-페닐,
- 7) 비치환되거나, 할로젠, (C₁-C₄)-알킬, (C₁-C₄)-알콕시, -S(O)_m-(C₁-C₄)-알킬, 페닐, 아미노, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 카바모일, (C₁-C₄)-알콕시카보닐 및 포밀로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 페닐, 또는
- 8) 산소, 황 및 질소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴인 화학식 I의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 NH이고 R(2)가 메틸인 화학식 I의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

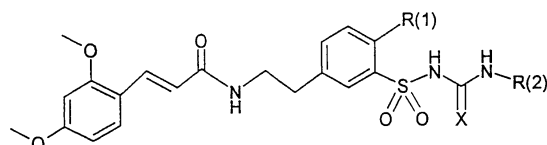
청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, Z가 NH이고 X가 황인 화학식 I의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 Ib



상기식에서,

X는 산소 또는 황이고,

R(1)은 메톡시, 2 - 메톡시에톡시 -, 테트라하이드로푸란 - 2 - 일메톡시 -, 테트라하이드로피란 - 2 - 일메톡시 -, 알릴옥시, 벤질옥시 또는 페녹시이고,

R(2)는 메틸, 에틸, 이소프로필 또는 사이클로헥실이다.

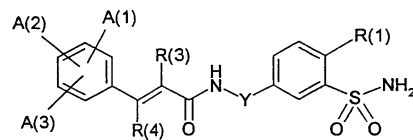
청구항 7.

제7항에 있어서, X가 황인 화학식 Ib의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적 으로 허용되는 이의 염.

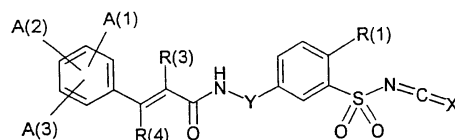
청구항 8.

화학식 III의 벤젠설폰아미드를 화학식 VIII의 벤젠설폰일 이소(티오)시아네이트로 전환시키고 이를 화학식 R(2) - N H₂ (여기서, R(2)는 제1항 내지 제7항에서 정의한 바와 같다)의 아민 또는 화학식 R(2) - OH(여기서, R(2)는 제1항 내지 제7항에서 정의한 바와 같다)의 알콜과 반응시키거나, Z가 NH인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 화학식 III의 벤젠설폰아미드 또는 이의 염을 화학식 R(2) - N=C=X(여기서, R(2)는 제1항 내지 제7항에서 정의한 바와 같다)의 이소(티오)시아네이트와 반응시키거나, Z가 NH이고 X가 산소인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 화학식 III의 벤젠설폰아미드 또는 이의 염을 화학식 Cl₂C - CO - NH - R(2)(여기서, R(2)는 제1항 내지 제7항에서 정의한 바와 같다)의 트리클로로아세트아미드와 반응시키거나, Z가 NH이고 X가 산소인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해 Z가 NH 이고 X가 티오우레아 그룹상의 황인 화학식 I의 상응하는 화합물을 탈황시킴을 포함하는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법.

화학식 III



화학식 VIII



상기식에서,

A(1), A(2), A(3), R(1), R(2), R(3), R(4), X 및 Y는 제1항 내지 제7항에서 정의된 바와 같다.

청구항 9.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한, 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염.

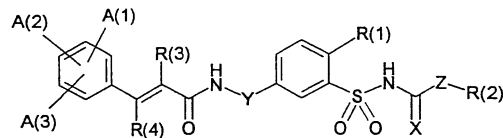
청구항 10.

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 제제.

청구항 11.

ATP 감작 칼륨 채널을 억제하거나 미주신경계를 자극하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



상기식에서,

X는 산소, 황 또는 시아노이미노이고,

Y는 $-(CR(5)_2)_n-$ 이고,

Z는 NH 또는 산소이고,

A(1), A(2) 및 A(3) 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시, 메틸렌디옥시, 포밀 또는 트리플루오로메틸이고,

R(1)은

1) $(C_1 - C_4)$ -알킬,

2) $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬,

3) $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬-E(1)- $(C_1 - C_4)$ -알킬-D(1)[여기서, D(1)은 수소 또는 $-E(2)-(C_1 - C_4)$ -알킬-D(2)(여기서, D(2)는 수소 또는 $-E(3)-(C_1 - C_4)$ -알킬이다)이고, 이때 E(1), E(2) 및 E(3)은 서로 독립적이고 동일하거나 상이할 수 있으며, O, S 또는 NH이다],

4) 환 헤테로원자로서 1 또는 2개의 산소 원자를 함유하는 포화된 4원 내지 7원 헤테로사이클의 잔기에 의해 치환되는 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬,

5) $-O-(C_2 - C_4)$ -알케닐,

6) $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬-페닐(여기서, 페닐 그룹은 비치환되거나, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환된다),

7) 비치환되거나, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 $-O$ -페닐,

8) 할로젠,

9) 비치환되거나, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ - 알킬, $(C_1 - C_4)$ - 알콕시, $-S(O)_m - (C_1 - C_4)$ - 알킬, 페닐, 아미노, 하이드록시, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 하이드록시카보닐, 카바모일, $(C_1 - C_4)$ - 알콕시카보닐 및 포밀로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 페닐,

10) 비치환되거나, 페닐, 시아노, 하이드록시카보닐 및 $(C_1 - C_4)$ - 알콕시카보닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체에 의해 치환되는 $(C_2 - C_5)$ - 알케닐,

11) 비치환되거나, 페닐 및 $(C_1 - C_4)$ - 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 치환체에 의해 치환되는 $(C_2 - C_5)$ - 알키닐,

12) 산소, 황 및 질소로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 환 헤테로원자를 갖는 모노 사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로아릴,

13) 비치환되거나, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ - 알킬, $(C_1 - C_4)$ - 알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 $-S(O)_m$ - 페닐, 또는

14) $-S(O)_m - (C_1 - C_4)$ - 알킬이고,

R(2)는 수소, $(C_1 - C_6)$ - 알킬 또는 $(C_3 - C_7)$ - 사이클로알킬이지만 Z가 산소인 경우 수소가 아니고,

R(3) 및 R(4) 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 비치환되거나, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ - 알킬, $(C_1 - C_4)$ - 알콕시 및 트리플루오로메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환체에 의해 치환되는 페닐, 수소 또는 $(C_1 - C_4)$ - 알킬이고,

R(5) 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소 또는 $(C_1 - 3)$ - 알킬이고,

m은 0, 1 또는 2이고,

n은 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 12.

제11항에 있어서, 심장 자율 신경계의 기능부전을 저하시키거나 제거하거나 회피시키는 화학식 I의 화합물 및/또는 생리학적으로 허용되는 이의 염.

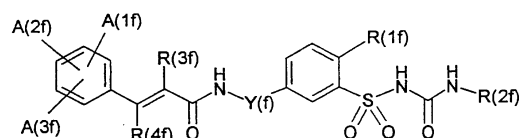
청구항 13.

제11항에 있어서, 심혈관 장애, 심장의 허혈 증상, 관상 심장 질환, 약화된 심근 수축력, 심부전증, 심근병증 또는 심부 정맥의 치료 또는 예방, 급성 심장사의 예방, 또는 심장 기능의 개선에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 14.

화학식 If의 화합물, 이의 모든 입체이성질체형, 모든 비율에서의 이의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 If



상기식에서,

$Y(f)$ 는 $-(CR(5f)_2)_{n(f)}$ 이고,

$A(1f)$, $A(2f)$ 및 $A(3f)$ 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소, 할로젠, $(C_1 - C_4)$ -알킬, $(C_1 - C_4)$ -알콕시, 메틸렌디옥시, 포밀 또는 트리플루오로메틸이고,

$R(1f)$ 은 $-O-(C_1 - C_4)$ -알킬이고,

$R(2f)$ 은 $(C_2 - C_6)$ -알킬 또는 $(C_5 - C_7)$ -사이클로알킬이고,

$R(3f)$ 및 $R(4f)$ 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소 또는 $(C_1 - C_4)$ -알킬이고,

$R(5f)$ 잔기는 서로 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있으며, 수소 또는 $(C_1 - C_3)$ -알킬이고,

$n(f)$ 은 1, 2, 3 또는 4이다.