(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 31/435
A61K 31/44
A61K 31/445

(45) 공고일자 2004년11월20일
(11) 등록번호 10-0443216
(24) 등록일자 2004년07월26일

(21) 출원번호	10-1997-0700268	(65) 공개번호	10-1997-0704438
(22) 출원일자	1997년01월15일	(43) 공개일자	1997년09월06일
번역문제출일자	1997년01월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1995/002783	(87) 국제공개번호	WO 1996/02249
(86) 국제출원일자	1995년07월14일	(87) 국제공개일자	1996년02월01일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 브라질 캐나다 중국 체코 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 슬로베니아 미국 멕시코 EA 유라시아특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 핀랜드		

(30) 우선권주장 P 44 25 145.9 1994년07월15일 독일(DE)

(73) 특허권자 애보트 게엠베하 운트 콤파니 카게
독일 65205 비스바덴 막스-플랑크-링 2

(72) 발명자 헬렌달, 비테
독일 데-67105 쉬퍼스타트 세바스티안-크나이프-스트라쎄 17
란스키, 안네그레트
독일 데-64297 다름스타트 암 다우텐베르그 21
렌덴바흐-뮐러, 베아트리체
독일 데-67435 노이스타트 포르투기제르베크 13
바흐, 알프레트
독일 데-69123 하이델베르크 넥카르바움 28
웅거, 릴리안
독일 데-67065 루드빅샤펜 볼스트라쎄 129
테쉔도르프, 한스-위르겐
독일 데-67373 두덴호펜 게오르그-누쓰-스트라쎄 5
빅케, 카르스텐
독일 데-67122 알트립 찌겔라이스트라쎄 113

(74) 대리인 장수길, 김영

심사관 : 한형미

(54) D_3 도파민수용체리간드로유용한티아디아졸화합물

명세서

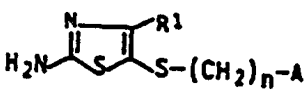
<1> 본 발명은 티아졸 및 티아디아졸 화합물의 용도에 관한 것이다. 상기 화합물은 유용한 치료학적 특성을 가지며 도파민 D_3 수용체 리간드에 반응하는 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

<2> 생리학적 활성을 가지며 본 명세서에서 논의되는 유형의 화합물은 개시되어 있다. 미국 특허 제 4,074,049호는 살진균제 및 혈소판 응집 억제제로서 작용하는 아미노알킬티오티아디아졸을 기재하고 있다. 일본 특허 공개 제2 153 276호는 간 질환을 치료하는데 사용되는 유사한 화합물을 기재하고 있다.

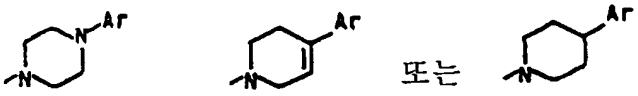
<3> 영국 특허 공개 제1 053 085호는 진해제, 진통제, 해열제 및 혈당 강하 효과를 나타내는 아미노알킬티아디아졸을 기재하고 있다. 미국 특허 제3,717,651호는 제초 특성을 갖는 5-메르캅토 치환된 티아졸을 기재하고 있다.

<4> 국제 특허 공개 제89/11 476호는 그 자체로 정신병 및 CNS 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 도파민 작동성 제제로서의 치환된 2-아미노티아졸을 기재하고 있다.

<5> 국제 특허 공개 제92/22 540호는 하기 화학식의 아미노알킬 치환된 5-메르캅토티아졸을 기재하고 있다.



<7> 상기 식 중, R^1은 H, C_1-C_5-알킬, 비치환 또는 치환된 페닐 또는 티에닐이고, n은 2 내지 6이고,

A는  또는

<8> (여기서, Ar은 비치환되거나 또는 C_1-C_5-알킬, C_1-C_5-알콕시, 아미노, 할로겐, 니트로, 히드록실, 트리플루오로메틸 또는 시아노에 의해 치환된 페닐 고리이거나, 또는 피리딜, 피리미디닐 또는 티에닐기임)이다. 이 화합물들은 중추 신경계 질환, 예를 들면 파킨슨씨병, 정신분열증 및 혈압 상승 관련 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

<9> 국제 특허 공개 제92/22 542호는 마찬가지로 중추 신경계 질환 및 혈압 상승 관련 질환을 치료하는데 사용될 수 있는 상응하는 2-아미노-5-메르캅토-1,3,4-티아디아졸 유도체를 기재하고 있다.

<10> 국제 특허 공개 제92/22 541호는 알킬렌 사슬이 황 원자를 통해서가 아니라 티아디아졸 잔기에 직접 결합된 상응하는 2-아미노-1,3,4-티아디아졸 유도체를 기재하고 있다. 이들 화합물은 중추 신경계 질환 및 혈압 상승과 관련된 질환을 치료하는데 사용될 수도 있다.

<11> 국제 특허 공개 제93/21 179호는 1-아릴-4-(ω-아미도-1-알킬 및 ω-이미도-1-알킬)피페라진 화합물을 기재하고 있다. 이들 화합물은 도파민 D_2-수용체 안타고니스트 및 5-HT_{1A} 수용체 아고니스트이다. 이들은 정신병, 예를 들면 정신분열증 치료제로서 사용될 수 있다.

<12> 뉴론은 G-단백질 결합된 수용체를 통해 그들의 정보를 수용한다. 이들 수용체를 통해 그들의 효과를 발휘하는 수많은 물질이 있다. 그중 한가지가 도파민이다.

<13> 도파민의 존재 및 그의 신경 전달 물질로서의 생리학적 기능에 대한 발견은 발표되었다. 도파민에 반응하는 세포는 정신분열증 및 파킨슨씨 병의 병인학과 관련이 있다. 이들 및 기타 질환은 도파민 수용체와 상호 작용하는 약물로 치료된다.

<14> 1990년 까지, 2가지 서브타입의 도파민 수용체들이 약리학적으로 명확히, 즉 즉 D_1 및 D_2 수용체로 정의되었다.

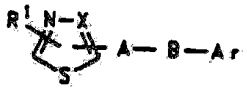
<15> 문헌[Sokoloff et al., Nature 1990, 347: 146-151]에는 3번째 서브타입의 도파민, 즉 D_3 수용체가 개시되어 있다. 이들은 주로 변연(邊緣)계에서 발현된다. D_3 수용체는 약 절반 정도의 아미노산 잔기에 있어서 D_1 및 D_2 수용체와 구조적으로 상이하다.

<16> 신경 이완제의 효과는 일반적으로 D_2 수용체에 대한 그들의 친화력에 의한 것이다. 최근의 수용체 결합 연구는 이것을 확인하였다. 이에 따라서, 대부분의 도파민 안타고니스트는 신경 이완제와 마찬가지로 D_2 수용체에 대해서는 고친화력을 갖지만, D_3 수용체에 대해서는 저친화력을 갖는다.

<17> 상기 선행 기술 화합물은 그러한 D_2 수용체 아고니스트 또는 안타고니스트이다.

<18> 본 발명자는 놀랍게도 본 발명에 따른 화합물이 도파민 D_3 수용체에 대해서는 고친화력을 갖고 D_2 수용체에 대해서는 저친화력 만을 갖는다는 것을 발견하였다. 따라서, 이들은 선택적인 D_3 리간드이다.

<19> 본 발명은 도파민 D_3 수용체 안타고니스트 또는 아고니스트에 반응하는 질환치료용 제약 조성물을 제조하기 위한, 하기 화학식 I의 티아졸 또는 티아디아졸 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 산과의 그의 염의 용도에 관한 것이다.

 (I)

<21> 상기 식 중,

<22> A는 O, S, NR^3, $CONR^3$, NR^3CO, COO, OCO 또는 이중 또는 삼중 결합으로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함할 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_1-C_{18}-알킬렌기이고,

B는  이고,

<24> R^1은 H, 할로겐, CN, CO_2R^2, NR^2R^3, OR^3, CF_3, 또는 비치환되거나 또는 OH, OC_1-C_8-알킬 또는 할로겐에 의해 치환된 C_1-C_8-알킬이고,

<25> R^2는 H, 또는 비치환되거나 또는 OH, OC_1-C_8-알킬 또는 할로겐에 의해 치환된 C_1-C_8-알킬, 또는 페닐-C_1-C_8-알킬이고,

<26> R^3은 R^2에 대해서 정의한 바와 같거나, 또는 COR^2 또는 CO_2R^2이고,

<27> X는 N 또는 CR^4(여기서, R^4는 H, 또는 비치환되거나 또는 OH, OC_1-C_8 -알킬 또는 할로겐에 의해

치환된 C_1-C_8-알킬, 또는 비치환되거나 또는 할로겐, CF_3, C_1-C_8-알킬 또는 C_1-C_8-알콕시에 의해 치환된 페닐임)이고,

<28> Ar은 페닐, 피리딜, 피리미딜 또는 트리아지닐이고, 여기서 Ar은 H, OR^3, C_1-C_8-알킬, C_2-C_8-알케닐, C_2-C_8-알키닐, 할로겐, CN, CO_2R^2, NO_2, SO_2R^2, SO_3R^2, NR^2R^3, $SO_2NR^2R^3$, SR^2, CF_3, CHF_2, 5- 또는 6-원 카르보시클릭 방향족 또는 비방향족 고리, 및 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족 고리(이 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는 C_1-C_8-알킬, 할로겐, OC_1-C_8-알킬, OH, NO_2 또는 CF_3에 의해 치환됨)로부터 서로 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체를 가질 수 있고, Ar은 상기 유형의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리에 융합될 수도 있다.

<29> 본 발명에 따라 사용되는 화합물은 변연계에서 부위 선택적으로 차단하는 선택적인 도파민 D_3 수용체 리간드이고 D_2 수용체에 대한 그들의 저친화력 때문에 전형적인 신경 이완제 보다 더 적은 부작용을 나타낸다. 그러므로 이 화합물은 도파민 D_3 수용체 안타고니스트 또는 아고니스트에 반응하는 질환, 예를 들면 중추 신경계 질환, 특히 정신분열증, 우울병, 신경증 및 정신병을 치료하는데 사용될 수 있다. 그들은 수면 질환 및 오심(nausea)을 치료하는데 또한 항히스타민제로서 사용될 수 있다.

<30> 본 발명의 영역내에서 다음 용어는 하기하는 바와 같은 의미를 갖는다:

<31> 알킬 (또한, 알콕시, 알킬아미노 등과 같은 기에 있어서)은 1 내지 8개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자, 특히 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 이 알킬기는 OH 및 OC_1-C_8-알킬로부터 서로 독립적으로 선택되는 1가지 이상의 치환체를 가질 수 있다.

<32> 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸 등이다.

<33> 알킬렌은 바람직하게는 2 내지 14개의 탄소 원자, 특히 바람직하게는 3 내지 12개의 탄소 원자, 특히 7 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄기를 의미한다.

<34> 알킬렌기는 상기 기 중의 적어도 하나를 포함할 수 있다. 이것은 상기 이중 또는 삼중 결합과 마찬가지로 이것이 사슬을 티아졸 또는 티아디아졸 잔기에 연결시키도록 사슬의 임의의 지점에서 또는 말단에서 알킬렌 사슬 중에 배치될 수 있다. 후자가 바람직하다. 알킬렌기가 2중 또는 3중 결합을 포함할 때, 사슬 중에 3개 이상의 탄소 원자를 갖는다.

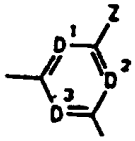
<35> 할로겐은 F, Cl, Br, I, 특히 바람직하게는 F, Cl, Br이다.

<36> R^1은 바람직하게는 H, OR^3 또는 NR^2R^3(여기서, R^2 및 R^3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_8-알킬임)이다.

<37> Ar은 1, 2, 3 또는 4개의 치환체를 가질 수 있다. 그 치환체들은 바람직하게는 H, 또는 비치환되거나 또는 OH, OC_1-C_8-알킬 또는 할로겐에 의해 치환된 C_1-C_8-알킬, 또는 페닐, 나프틸, C_3-C_8-시클로알킬, O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족기, CHF_2, CF_3, 할로겐, NO_2, CN, OR^3 또는 SR^2(여기서, R^2 및 R^3은 상기 정의한 바와 같음)로부터 서로 독립적으로 선택된다.

<38> Ar의 치환체 중의 하나가 C_1-C_8-알킬인 경우, 분지된 기, 특히 이소프로필 또는 t-부틸기가 바람직하다.

<39> Ar은 바람직하게는 1개 이상의 치환체를 가지며, 특히 다음 기가 바람직하다.



<41> 상기 식 중, D^1, D^2 및 D^3은 서로 독립적으로 CR 또는 N이며, R, Y 및 Z는 H이거나 또는 상기 또는 하기 정의한 바와 같다.

<42> Ar은 바람직하게는 비치환되거나 또는 치환된 페닐, 2-, 3- 또는 4-피리디닐 또는 2-, 4(6)- 또는 5-피리미디닐이다.

<43> Ar의 치환체 중의 하나가 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 고리인 경우, 그의 예로는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 피리딘, 피리미딘, 트리아진, 피롤, 티오펜, 티아졸, 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸, 피라졸 또는 티아디아졸 잔기가 있다.

<44> Ar의 치환체 중의 하나가 카르보시클릭기인 경우, 그의 예로는 페닐, 시클로펜틸 또는 시클로헥실기가 있다.

<45> Ar이 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭기에 융합되는 경우, Ar은 특히 나프탈렌, 디- 또는 테트라히드로나프탈렌, 퀴놀린, 디- 또는 테트라히드로퀴놀린, 인돌, 디히드로인돌, 벤즈이미다졸, 벤조티아졸, 벤조티아디아졸, 벤조피롤 또는 벤조트리아졸 잔기이다.

<46> 바람직한 실시태양은 A가 O, S, NR^3 및 이중 또는 삼중 결합으로부터 선택된 하나 이상의 기를

포함할 수 있는 C_3-C_{14}-알킬렌, 특히 C_3-C_{12}-알킬렌인 화학식 I의 화합물이다.

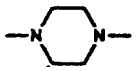
<47> 또다른 바람직한 실시태양은

<48> R^1이 H, OR^3 또는 NR^2R^3(여기서, R^2 및 R^3 은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_8-알킬 또는 페닐-C_1-C_8-알킬임)이고,

<49> R^4가 H 또는 C_1-C_8-알킬(X가 CR^4일 때)이고,

<50> A가 O, S NR^3 및 이중 또는 삼중 결합으로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함할 수 있는 C_3-C_{12}-알킬렌이고,

<51> Ar이 H, 또는 비치환되거나 또는 OH, OC_1-C_8-알킬 또는 할로겐에 의해 치환된 C_1-C_8-알킬, 또는 페닐, 나프틸, C_3-C_8-시클로알킬, 및 O, N 및 S로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족기, 또는 CHF_2, CF_3, 할로겐, NO_2, CN, OR^3 또는 SR^2(여기서, R^2 및 R^3은 상기 정의한 바와 같음)로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체를 가질 수 있는, 페닐, 피리미딜 또는 피리딜인 화학식 I의 화합물의 용도이다.

<52> 특히 바람직한 화합물은 B가  또는  인 화학식 I의 화합물이다.

<53> 다른 바람직한 실시태양은 Ar이 H, C_1-C_8-알킬, 페닐, 나프틸, 피롤릴, CHF_2, CF_3, 할로겐, NO_2, CN, OH, OC_1-C_8-알킬, SH 및 SC_1-C_8-알킬로부터 서로 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환체를 갖는 페닐인 화학식 I의 화합물의 용도이다.

<54> Ar은 위치 3 또는 위치 3, 5에 1 또는 2개의 치환체를 갖는 페닐이 특히 바람직하다.

<55> 또다른 바람직한 실시태양은 Ar이 H, C_1-C_8-알킬, C_3-C_8-시클로알킬, 페닐, 나프틸, 피롤릴, OH, OC_1-C_8-알킬, CHF_2, CF_3 및 할로겐 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는 피리미디닐이거나, 또는 Ar은 H, C_1-C_8-알킬, C_2-C_8-알케닐, C_2-C_8-알키닐, 페닐, 나프틸, 피롤릴, OH, OC_1-C_8-알킬, CHF_2, CF_3, CN 및 할로겐 중에서 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환체를 갖는 피리디닐인 화학식 I의 화합물의 용도이다.

<56> 본 발명은 또한 A가 O, S, NR^3, $CONR^3$, NR^3CO, COO, OCO 또는 이중 또는 삼중 결합으로부터 선택된 하나의 기를 포함할 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_7-C_{18}-알킬렌기이고, R^1, R^3, B 및 Ar이 상기 정의한 바와 같은 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

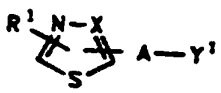
<57> 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물과 생리학상 허용되는 산의 산부가염을 포함한다. 적합한 생리학상 허용되는 유기 및 무기산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 옥살산, 말레산, 푸마르산, 락트산, 타르타르산, 아디프산 또는 벤조산을 들 수 있다. 사용될 수 있는 다른 산들은 문헌[Fortschritte der Arzneimittelforschung, Volume 10, pages 224 et seq., Birkhaeuser Verlag, Basel and Stuttgart, 1966]에 기재되어 있다.

<58> 화학식 I의 화합물은 적어도 하나의 비대칭 중심을 가질 수 있다. 따라서, 본 발명은 라세미체 뿐만 아니라 관련 에난티오머 및 디아스테레오머를 포함한다. 본 발명은 각 경우에 있어서 호변이성질체 형도 포함한다.

<59> 화학식 I의 화합물은 예를 들면 문헌[Houben Weyl, "Handbuch der Organishen Chemie", Ernst Schaumann (Ed.), 4th Ed., Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Volume E8/d, pages 189 et seq.; A.R. Katritzky, C.W. Rees (ed.) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1st Ed.] 및 여기에서 인용된 문헌에 기술된 바와 같은 통상의 방법과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다.

<60> 이 화합물의 제조 방법은

<61> i) 하기 화학식 II의 화합물



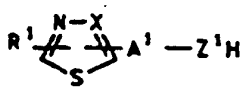
(II)

<63> (식 중, Y^1은 통상의 이탈기임)과 하기 화학식 III의 화합물을 반응시키거나,

$$H\text{-}B\text{-}Ar \qquad \text{(III)}$$

<65> ii) A가 산소 또는 황 원자 또는 NR^3을 포함하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해서

<66> a) 하기 화학식 IV



(IV)

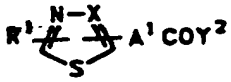
<68> (식 중, Z^1은 O, S 또는 NR^3이고, A^1은 C_0-C_{18} 알킬렌임)의 화합물과 하기 화학식 VI

$$Y^1-A^2-B-Ar \qquad (VI)$$

<70> (식 중, Y^1은 상기 정의한 바와 같고, A^2는 C_1-C_{18} 알킬렌임)의 화합물 (A^1 및 A^2는 함께 7 내지 18개의 탄소 원자를 가짐)을 반응시키거나,

<71> iii) A가 COO 또는 $CONR^3$을 포함하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해서

<72> a) 하기 화학식 VII



(VII)

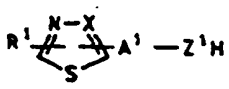
<74> (식 중, Y^2는 OH, OC_1-C_4 알킬, Cl이거나, CO와 함께 활성 카르복실기이고, A^1은 상기 정의한 바와 같음)의 화합물과 하기 화학식 VIII

$$Z^1-A^2-B-Ar \qquad (VIII)$$

<76> (식 중, A^2는 상기 정의한 바와 같고, Z^1은 OH 또는 NHR^3임)의 화합물을 반응시키거나,

<77> iv) A가 OCO 또는 NR^3CO를 포함하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해서

<78> a) 하기 화학식 IV



(IV)

<80> (식 중, Z^1은 O 또는 NR^3임)의 화합물과 하기 화학식 X

$$Y^2CO-A^2-B-Ar \qquad (X)$$

<82> (식 중, A^2 및 Y^2는 상기 정의한 바와 같음)

<83> (상기 화학식들에서 모든 다른 기들은 상기 정의한 바와 같음)

<84> 의 화합물을 반응시키는 것을 포함함을 특징으로 한다.

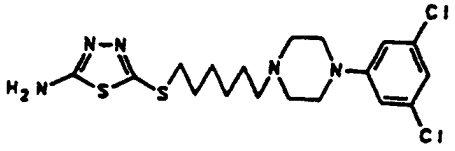
<85> 상기의 질환을 치료하기 위하여, 본 발명에 따른 화합물은 경구 또는 비경구(피하, 정맥내, 근육내, 복강내)의 통상의 방식으로 투여될 수 있다. 투여는 비인두 공간을 통해 증기 또는 스프레이를 사용하여 수행할 수도 있다.

<86> 투여량은 환자의 나이, 상태 및 체중 및 투여 방식에 의존된다. 일반적으로 활성 물질의 1일 투여량은 경구 투여시 환자 당 약 10 내지 1000mg이며, 비경구 투여시 1일 환자당 약 1 내지 500 mg이다.

<87> 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 이들 조성물은 통상의 고상 또는 액상 제약 투여 형태, 예를 들면, 정제, 피막정제, 캡슐제, 분말제, 입제, 당의정제, 좌약제, 용액제 또는 분무제의 형태이다. 활성 물질은 이러한 경우에 있어서 정제 결합제, 충전제, 보존제, 정제 붕해제, 유동 조절제, 가소제, 습윤제, 분산제, 유화제, 용매, 서방제, 산화방지제 및(또는) 추진 가스 등의 통상의 제약 보조제와 함께 가공될 수 있다[참조, H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978]. 이 방식으로 얻어지는 투여형은 통상 활성 물질을 약 1 내지 99 중량%의 양으로 포함한다.

<88> 다음의 실시예는 본 발명을 한정함이 없이 설명하기 위해 제공한 것이다.

<89> 실시예 1



<91> a) 2-아미노-5-(6-클로로헥실메르캅토)-1,3,4-티아디아졸

<92> 테트라히드로푸란 100 ㎖ 중의 2-아미노-5-메르캅토-1,3,4-티아디아졸 5 g, 1,6-브로모클로로헥산 7.5 g 및 트리에틸아민 4.07 g을 1 시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 흡입 여과하고, 여액을 농축시키고, 잔류물을 물로 세척하고 건조시켰다. 생성물 8.2 g(=91% 수율)이 잔류하였다.

<93> b) 2-아미노-5-(6-(3,5-디클로로페닐피페라지닐)헥실메르캅토)-1,3,4-티아디아졸

<94> DMF 4 ㎖ 중의 1a)로부터 얻은 생성물 2.2 g, 3,5-디클로로페닐피페라진 2.08 g 및 트리에틸아민 1 g을 100 ℃에서 1 시간 동안 가열하였다. 이 혼합물에 물을 붓고, 염화 메틸렌으로 3회 추출한 후에, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시키고, 잔류물을 크로마토그래피(유동상: CH_2Cl/CH_3OH = 9/1)로 정제하였다. 생성물 1.0 g(=25% 수율)을 얻었다. 융점: 130 ℃

<95> 실시예 2



<97> a) 5-아미노-2-(6-브로모헥실)-1,3,4-티아디아졸

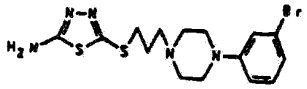
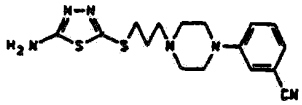
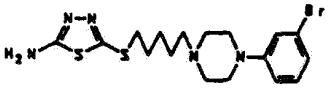
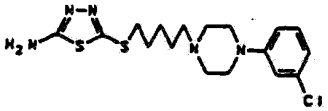
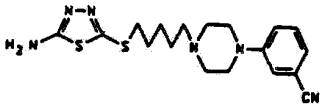
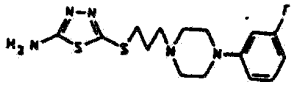
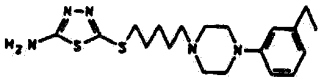
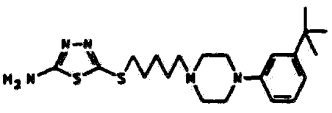
<98> 7-브로모헵타노산 5 g 및 티오세미카르바지드 2.17 g을 90 ℃에서 디옥산 50 ㎖에 도입하고, 이 온도에서 $POCl_3$ 4.0 g을 적가하였다. 이 혼합물을 90 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 물을 혼합물에 첨가하고, 염화 메틸렌으로 3회 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물로서 생성물 6.1 g(=96% 수율)을 얻었다.

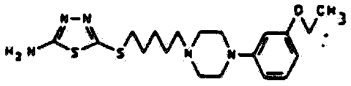
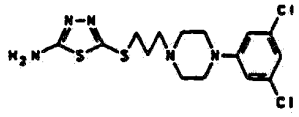
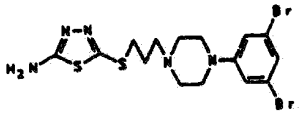
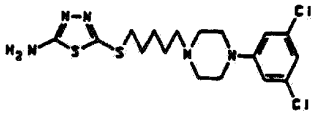
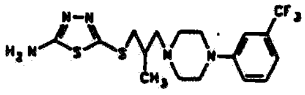
<99> b) DMF 3 ㎖ 중의 2a)로부터 얻은 생성물 2.5 g, m-트리플루오로메틸페닐피페라진 2.18 g 및 트리에틸아민 1.92 g을 100 ℃에서 1 시간 동안 교반시켰다. 1b)에서와 같이 마무리 처리하고, 생성물 1.4 g(=36% 수율)을 얻었다. 융점: 134-136 ℃

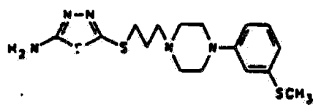
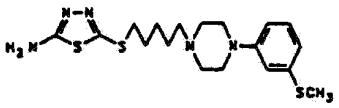
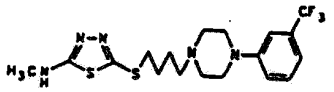
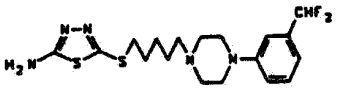
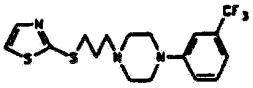
<100> 하기 표 1 내지 3에 나타낸 화합물을 유사한 방식으로 제조하였다.

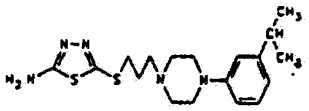
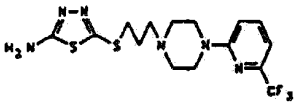
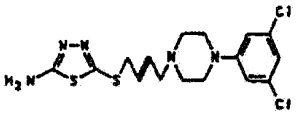
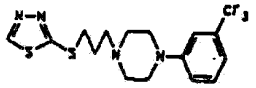
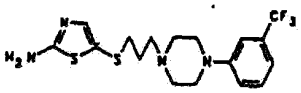
<101> 하기 표 4 내지 6에 나타낸 화합물도 유사한 방법으로 마찬가지로 제조할 수 있다.

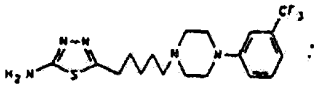
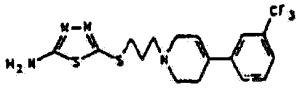
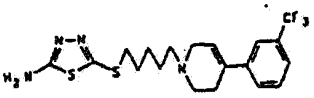
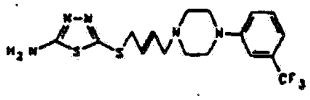
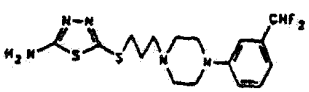
<102> 표 1

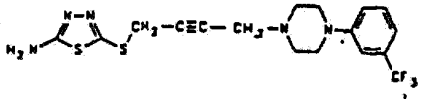
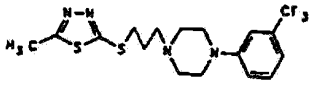
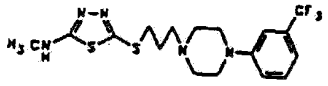
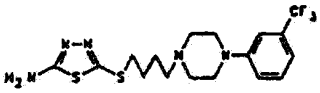
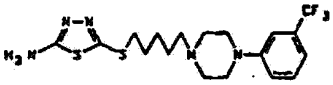
번호	실시예	물성 데이타 H-NMR (δ,ppm) mp. (°C)
3		1.8(2H);2.4(6H);3.08(2H); 3.13(4H);6.9(2H);7.05(1H); 7.12(1H);7.3(2H)
4		1.8(2H);2.43(6H); 3.1(2H);3.18(4H); 7.1(1H);7.25(4H); 7.35(1H)
5		191 - 194
6		140 - 143
7		117- 119
8		1.5(4H);1.8(2H); 2.4(2H);2.6(4H); 3.18(2H);3.22(4H); 5.1(2H);7.1(3H); 7.3(1H)
9		1.8(2H);2.45(6H); 3.1(2H);3.15(4H); 6.55(1H);6.75(2H); 7.2(1H);7.3(2H)
10		1.25(3H);1.5(4H); 1.78(2H); 2.4(2H); 2.6(6H); 3.2(6H); 5.1(2H); 6.75(3H); 7.2(1H)
11		1.3(9H); 1.5(4H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.6(4H); 3.2(6H); 5.25(2H); 6.75(1H); 6.95(1H); 7.0(1H); 7.21(1H)

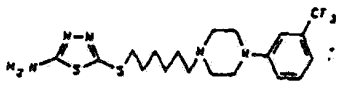
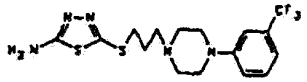
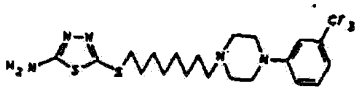
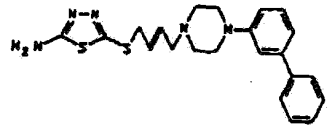
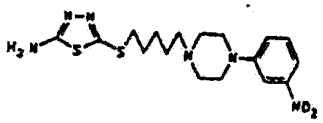
12		1.4(3H); 1.5(4H); 1.8(2H); 2.35(2H); 2.55(4H); 3.18(6H); 4.0(2H); 5.2(2H); 6.4(1H); 6.48(1H); 6.53(1H); 7.15(1H)
13		1.82 (2H);2.45(6H); 3.1(2H);3.2(4H); 6.85(1H);6.95(2H); 7.3(2H)
14		146-149
15		1.4(4H); 1.65(2H); 2.25(2H); 2.4(4H); 3.05(2H); 3.2(4H); 6.82(1H); 6.95(2H); 7.3(2H)
16		96 - 110

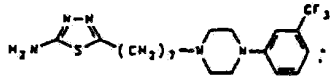
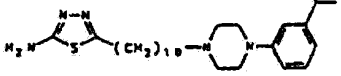
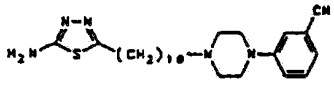
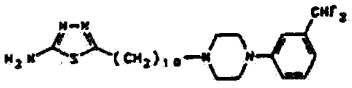
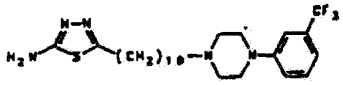
17		2.0(2H); 2.48(3H). 2.51(2H).2.58(4H). 3.2(6H); 5.38 (2H); 6.75(2H); 6.82(1H); 7.17(1H)
18		1.5(4H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.48(3H); 2.6(4H); 3.15(6H);5.2(2H); 6.75(2H); 6.82(1H); 7.2(1H)
19		1.7(2H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.6(4H);3.05(3H); 3.15(2H); 3.22(4H); 5.7(1H); 7.1(3H); 7.35(1H)
20		1.55(4H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.6(4H); 3.2(2H); 3.25(4H); 5.15(2H); 6.6(1H); 7.0(2H); 7.03(1H); 7.32(1H)
21		2.0(2H); 2.55(2H); 2.6(4H); 3.22(4H); 3.3(2H); 7.1(3H); 7.22(1H); 7.35(1H); 7.7(1H)

22		1.2(6H); 1.95(2H); 2.5(2H); 2.6(4H); 2.85(1H); 3.15(6H); 6.05(2H); 6.75(2H); 6.8(1H); 6.18(1H)
23		170 - 175
24		220 - 222 (하드로클로라이드)
25		2.08(2H); 2.55(2H); 2.8(4H), 3.25(4H); 3.45(2H); 7.1 (3H), 7.3(1H); 8.0(1H)
26		1.8(2H); 2.5(2H); 2.8(4H); 2.7(2H); 3.22(4H); 5.6(2H); 7.05(4H); 7.35(1H)

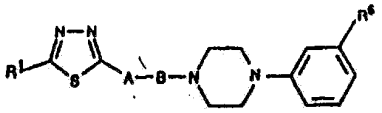
27		106 - 112
28		1.85(2H); 2.5(2H); 2.8(2H); 3.1(4H); 3.35(2H); 6.3(1H); 7.3(2H); 7.6(2H); 7.75(2H)
29		1.45(4H); 1.68(2H); 2.4(2H); 2.6(2H); 3.05(4H); 3.3(2H); 6.3(1H); 7.28(2H); 7.6(2H); 7.75(2H)
30		128 - 130 (디하드로클로라이드)
31		1.83(2H); 2.43(2H); 2.5(4H); 3.1(2H); 3.15(4H), 6.92(1H); 6.96(1H); 7.1(2H); 7.3(2H); 7.35(1H)

32		129 - 130
33		2.55(2H); 2.75(3H); 3.25(2H); 3.45(2H); 3.7(8H); 7.05(1H); 7.13(1H); 7.19(1H); 7.4(1H); (디히드로클로라이드)
34		2.0(2H); 2.55(2H); 2.6(4H); 3.05(3H); 3.2(6H); 7.1 (3H); 7.35(1H)
35		1.6(4H); 2.3(2H); 2.5(4H); 3.05(2H); 3.2(4H); 7.02(1H); 7.1(1H); 7.2(1H); 7.3(2H); 7.4(1H)
36		1.45(4H); 1.55(2H); 2.3(2H); 2.5(4H); 3.05(2H); 3.2(4H); 7.05(1H); 7.15(1H); 7.2(1H); 7.3(2H); 7.4(1H)

37		120
38		188 - 190 (트리하드로클로라이드)
39		107 - 110
40		131 - 132
41		134 - 135

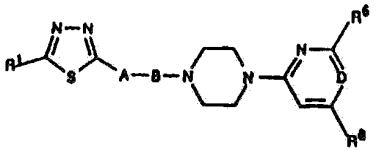
42		108-109
43		140-141
44		137-139
45		127-130
46		139-142

<112> 표 2



실시예 번호	R^1	R^6	A	B	융점 (°C)
47	NH_2	CF_3	S	$-CH_2C(CH_3)=CHCH_2-$	152-154°
48	NH_2	CF_3	S	$-(CH_2)_9-$	118-123°
49	NH_2	iProp	S	$-(CH_2)_7-$	98-101°
50	NH_2	CN	S	$-(CH_2)_7-$	162-166°
51	NH_2	CN	S	$-(CH_2)_8-$	98-102°
52	NH_2	iProp	S	$-(CH_2)_8-$	95-99°

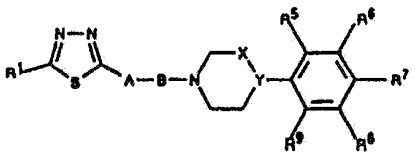
<114> 표 3



실시예 번호	R^1	R^6	R^8	D	A	B	융점 (°C)
53	NH_2	CF_3	H	CH	S	$-CH_2CH=CHCH_2-$	116-119°
54	NH_2	1-피롤릴	CH_3	N	S	$-(CH_2)_5-$	145-148°
55	NH_2	tBut	CF_3	N	S	$-(CH_2)_3-$	128-130°
56	NH_2	1-피롤릴	CH_3	N	S	$-(CH_2)_3-$	130-132°
57	NH_2	iProp	CF_3	N	S	$-(CH_2)_3-$	109-111°
58	NH_2	tBut	tBut	N	S	$-(CH_2)_3-$	142-145°

<116>

표 4



실시예 번호	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
59	NH_2	H	tBut	H	Me	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
60	NH_2	H	tBut	H	Ph	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
61	NH_2	H	tBut	H	1-피롤릴	H	CH_2-N	NH	-$(CH_2)_3$-
62	NH_2	H	iProp	H	2-Napht	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
63	NH_2	H	Et	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
64	NH_2	OMe	tBut	H	H	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
65	NH_2	OMe	CF_3	H	H	H	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
66	NH_2	H	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-$(CH_2)_3$-
67	NH_2	OiProp	iProp	H	H	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
68	NH_2	H	H	CN	tBut	H	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
69	NH_2	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
70	NH_2	H	H	Cl	iProp	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
71	NH_2	H	tBut	H	H	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
72	NH_2	OMe	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
73	NH_2	OMe	tBut	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
74	NH_2	OMe	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-$(CH_2)_3$-

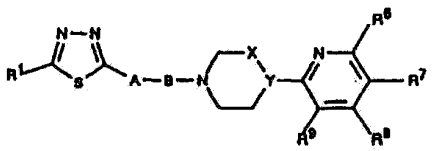
실시예 번호	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
75	NH_2	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
76	NH_2	H	CF_3	CN	iProp	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
77	NH_2	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
78	NH_2	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	$-(CH_2)_3-$
79	NH_2	H	tBut	CN	CF_3	OMe	CH_2-N	NH	$-(CH_2)_3-$
80	NH_2	OMe	nProp	F	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
81	NH_2	H	Ph	CN	tBut	Me	CH_2-N	O	$-(CH_2)_3-$
82	NH_2	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	$-(CH_2)_3-$
83	NH_2	H	iProp	H	H	OMe	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
84	NH_2	H	iBut	H	Me	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
85	NH_2	H	tBut	H	Ph	H	CH_2-N	NH	$-(CH_2)_4-$
86	NH_2	H	tBut	H	1-피롤릴	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_4-$
87	NH_2	H	iProp	H	2-Napht	H	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
88	NH_2	H	Et	H	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_5-$
89	NH_2	OMe	tBut	H	H	H	CH_2-N	O	$-(CH_2)_5-$
90	NH_2	OMe	CF_3	H	H	H	CH=C	NH	$-(CH_2)_4-$
91	NH_2	H	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_4-$
92	NH_2	OiProp	iProp	H	H	H	CH=C	S	$-(CH_2)_3-$
93	NH_2	H	H	CN	tBut	H	CH_2-N	NH	$-(CH_2)_3-$
94	NH_2	H	H	F	tBut	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
95	NH_2	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
96	NH_2	H	tBut	H	H	OMe	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$

실시예 번호	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
97	NH_2	OMe	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
98	NH_2	OMe	tBut	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
99	NH_2	OMe	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-$(CH_2)_5$-
100	NH_2	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
101	NH_2	H	CF_3	CN	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
102	NH_2	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
103	NH_2	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	-$(CH_2)_5$-
104	NH_2	H	tBut	CN	CF_3	OMe	CH_2-N	NH	-$(CH_2)_3$-
105	NH_2	OMe	nProp	F	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_5$-
106	NH_2	H	Ph	CN	tBut	Me	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
107	NH_2	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-$(CH_2)_4$-
108	NH_2	H	iProp	H	H	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
109	NHMe	H	tBut	H	Me	H	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
110	NHMe	H	tBut	H	Ph	H	CH_2-N	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
111	NHMe	H	tBut	H	1-퍼플릴	H	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
112	NHMe	H	iProp	H	2-Naphtl	H	CH_2-N	NH	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
113	NHMe	H	Et	H	tBut	H	CH_2-N	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
114	OH	OMe	tBut	H	H	H	CH_2-N	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
115	OH	OMe	CF_3	H	H	H	CH_2-N	NH	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
116	OH	H	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
117	OH	OiProp	iProp	H	H	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
118	OMe	H	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-

실시예 번호	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
119	OMe	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
120	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	O	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
121	OMe	H	tBut	H	H	OMe	CH=C	NH	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
122	NHMe	OMe	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
123	NHMe	OMe	tBut	H	CF_3	H	CH_2-N	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
124	NHMe	OMe	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
125	NHMe	H	nProp	CN	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
126	NHMe	H	CF_3	CN	iProp	H	CH_2-N	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
127	OH	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH_2-N	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
128	OH	OMe	tBut	CN	H	H	CH_2-N	NH	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
129	OH	H	tBut	CN	CF_3	OMe	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
130	OH	OMe	nProp	F	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
131	OMe	H	Ph	CN	tBut	Me	CH=C	-CH_2-	-CH_2-CH=CH-CH_2-
132	OMe	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
133	OMe	H	iProp	H	H	OMe	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-

<120>

표 5

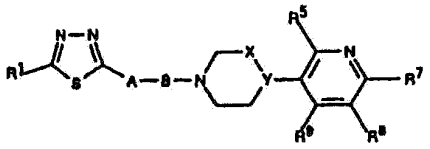


실시예 번호	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
134	NH_2	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
135	OH	tBut	CN	H	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
136	NHMe	tBut	H	H	OMe	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
137	NH_2	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
138	NHMe	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
139	NH_2	nProp	H	iProp	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
140	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
141	NH_2	tBut	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
142	NH_2	tBut	CN	H	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
143	NHMe	tBut	H	H	OMe	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
144	OH	H	CN	tBut	H	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
145	NH_2	CF_3	H	tBut	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
146	NH_2	nProp	H	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
147	NH_2	nProp	CN	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
148	OH	CF_3	CN	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

실시예 번호	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
149	NHMe	Ph	C≡CH	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
150	NH_2	tBut	CN	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
151	NHMe	tBut	H	nProp	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
152	NH_2	Ph	H	tBut	OMe	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_5$-
153	NHMe	CF_3	H	tBut	OMe	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
154	NH_2	tBut	F	H	Me	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
155	NH_2	nProp	CN	tBut	Me	CH_2-N	S	-CH_2-CH=CH-CH_2-
156	OH	nProp	C≡CH	tBut	OMe	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
157	NHMe	tBut	CN	H	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
158	OH	H	H	iProp	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

<122>

표 6

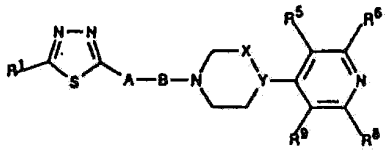


실시예 번호	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
159	NH_2	OMe	H	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
160	OH	OMe	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
161	NHMe	OMe	H	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
162	NH_2	H	CN	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
163	NHMe	H	F	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
164	NH_2	Me	Cl	iProp	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
165	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
166	NH_2	H	H	tBut	OMe	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
167	NH_2	CN	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
168	NHMe	H	CN	H	OMe	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
169	OH	H	H	tBut	OEt	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
170	NH_2	H	CN	tBut	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
171	NH_2	Me	H	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
172	NH_2	OMe	CN	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
173	NH_2	OMe	Me	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

실시예 번호	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
174	NHMe	H	CN	tBut	OMe	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
175	NH_2	Me	H	tBut	OMe	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
176	NH_2	H	Cl	CF_3	Me	CH_2-N	S	-$(CH_2)_5$-
177	NHMe	OMe	CN	tBut	Me	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
178	OH	Me	Me	iProp	Me	CH=C	S	-$(CH_2)_4$-
179	OH	OMe	H	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

<124>

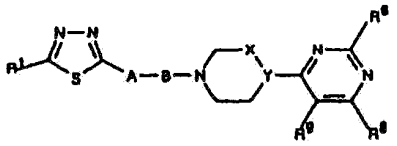
표 7



실시예 번호	R1	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
180	NH_2	H	tBut	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
181	OH	H	tBut	Ph	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
182	NHMe	H	tBut	1-피콜릴	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
183	NH_2	H	n프로필	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
184	NHMe	H	CF_3	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
185	NH_2	H	2-Naphl	tBut	H	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
186	NHMe	OMe	tBut	H	H	CH=C	S	-$(CH_2)_3$-
187	NH_2	OMe	iProp	H	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-
188	NH_2	OMe	H	CF_3	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
189	NHMe	H	tBut	H	OMe	CH_2-N	O	-$(CH_2)_3$-
190	OH	H	iProp	H	Me	CH=C	S	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
191	NH_2	CN	tBut	H	H	CH_2-N	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
192	NH_2	H	H	CF_3	Me	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-
193	NHMe	OMe	tBut	iProp	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_4$-
194	OH	OMe	CF_3	tBut	H	CH_2-N	NH	-CH_2-CH=CH-CH_2-

실시예 번호	R1	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
195	NH_2	Me	tBut	nProp	H	CH=C	-CH_2-	-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-
196	NH_2	Me	tBut	H	OMe	CH_2-N	S	-$(CH_2)_5$-
197	NH_2	OMe	tBut	tBut	OMe	CH=C	-CH_2-	-$(CH_2)_3$-
198	NH_2	Me	CF_3	tBut	OMe	CH=C	S	-$(CH_2)_4$-
199	OH	H	nProp	tBut	H	CH_2-N	S	-$(CH_2)_3$-

<126> 표 8



실시예 번호	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
200	NH_2	tBut	Ph	H	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
201	NH_2	tBut	2-Napht	H	CH_2-N	S	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
202	NH_2	tBut	1-피롤릴	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
203	NHMe	tBut	cHex	H	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
204	NH_2	tBut	nHex	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_5-$
205	NH_2	tBut	H	OMe	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
206	NHMe	iProp	H	OMe	CH_2-N	S	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
207	NH_2	H	CH_3	OMe	CH=C	NH	$-(CH_2)_3-$
208	NH_2	H	iProp	OMe	CH_2-N	O	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$
209	NH_2	tBut	tBut	OMe	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
210	NHMe	tBut	iProp	OMe	CH_2-N	S	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
211	NH_2	Ph	tBut	Cl	CH_2-N	S	$-(CH_2)_4-$
212	NH_2	2-Napht	tBut	Me	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
213	NH_2	tBut	CF_3	OMe	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
214	NH_2	tBut	H	CH_3	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$

실시예 번호	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
215	NH_2	tBut	Ph	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_3-$
216	NH_2	tBut	2-Napht	H	CH=C	NH	$-(CH_2)_3-$
217	NH_2	tBut	1-피롤릴	H	CH_2-N	O	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
218	NH_2	tBut	cHex	H	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
219	OH	tBut	nHex	H	CH_2-N	S	$-(CH_2)_4-$
220	OH	tBut	H	OMe	CH=C	S	$-(CH_2)_4-$
221	OMe	iProp	H	OMe	CH_2-N	$-CH_2-$	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$
222	OMe	H	CH_3	OMe	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
223	NCH_2Ph	H	iProp	OMe	CH_2-N	S	$-CH_2-C(CH_3)=CH-CH_2-$
224	OH	tBut	tBut	OMe	CH_2-N	$-CH_2-$	$-(CH_2)_4-$
225	OH	tBut	iProp	OMe	CH_2-N	S	$-CH_2-CH=CH-CH_2-$
226	OMe	Ph	tBut	Cl	CH_2-N	S	$-(CH_2)_5-$
227	OMe	2-Napht	tBut	Me	CH=C	$-CH_2-$	$-(CH_2)_3-$
228	NCH_2Ph	tBut	CF_3	OMe	CH_2-N	S	$-(CH_2)_4-$
229	NHMe	tBut	H	CH_3	CH=C	S	$-(CH_2)_3-$

<128> 제약 형태의 제조예

<129> A) 정제

<130> 다음 조성의 정제를 정제기에서 통상의 방식으로 압착하였다.

실시예 1의 물질	40 mg
옥수수 전분	120 mg
젤라틴	13.5 mg
락토오스	45 mg
에어로실®(Aerosil 등록상표) (현미경적으로 미세한 분산제 중의 화학적으로 순수한 실리카)	2.25 mg
감자 전분(6% 농도 페이스트로서)	6.75 mg

B) 당의정제

실시예 4의 물질	20 mg
코어 조성물	60 mg
당피복 조성물	70 mg

<132> 코어 조성물은 옥수수 전분 9부, 락토오스 3부 및 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 60:40 공중합체 1부로 이루어진다. 당피복 조성물을 수크로스 5부, 옥수수 전분 2부, 탄산 칼슘 2부 및 활석 1부로 이루어진다. 이 방식으로 얻어진 당의정제는 후속적으로 장용 피복을 제공한다.

<133> 생물학적 조사- 수용체 결합 연구

<134> 1) D_3 결합 분석

<135> 입수처[Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA]에서 입수한 클로닝된 인간 D_3 수용체 발현 CCL 1.3 마우스 섬유 아세포를 결합 연구에 사용하였다.

<136> 세포 제조

<137> D_3 발현 세포들을 10% 태아 송아지 혈청 (GIBCO No. 041-32400 N); 페니실린 100 U/㎖ 및 스트렙토마이신 0.2% (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA)를 함유하는 RPMI-1640 중에서 성장시켰다. 48 시간후, 세포들을 PBS로 세척하고 0.05% 트립신 함유 PBS로 5 분 동안 인큐베이션시켰다. 이어서 배지를 사용한 중화를 수행하고 세포들을 300 x g로 원심분리하여 수집하였다. 세포를 용해시키기 위하여, 펠릿을 잠깐 동안 용해 완충액 (5 mM 트리스-HCl, pH 7.4, 10% 글리세롤 사용)으로 세척하고, 이어서 용해 완충액의 10^7 세포/㎖의 농도로 4℃에서 30 분 동안 인큐베이션시켰다. 세포들을 200 x g에서 10 분 동안 원심분리시키고 펠릿을 액체 질소 중에서 보관하였다.

<138> 결합 분석

<139> D_3 수용체 결합 분석을 위하여, 멤브레인을 인큐베이션 완충액 (50 mM 트리스-HCl, pH 7.4, 120 mM NaCl 사용, 5 mM KCl, 2 mM $CaCl_2$, 2 mM $MgCl_2$, 10 μM 퀴놀리놀, 0.1% 아스코르브산 및 0.1% BSA) 중에서 분석 혼합물 약 10^6 세포/250 ㎕의 농도로 현탁시키고, 30 ℃에서 시험 물질의 존재 또는 부재하에 0.1 nM ^{125}요오도술피리드를 사용하여 인큐베이션시켰다. 비특이성 결합을 10^{-6} M 스피페론을 사용하여 결정하였다.

<140> 60 분 후, 유리 및 결합 방사성 리간드를 GF/B 유리 섬유 필터 (Whatman, England)를 통해 스카트론(Skatron) 세포 수집기(Skatron, Lier, Norway) 상에서 여과에 의해 분리하고, 여액을 빙냉 트리스-HCl 완충액 (pH 7.4)으로 세척하였다. 여액 상에서 수집된 방사성활성을 팩커드(Packard) 2200 CA 액체 섬광계수기 상에서 정량화하였다.

<141> K_i 값은 LIGAND 프로그램을 사용하여 비선형 회귀 분석에 의해 결정하였다.

<142> 2) D_2 결합 분석

<143> 멤브레인 제조

<144> a) 미상(尾狀) 핵(소)

<145> 미상 핵을 소의 뇌로부터 떼어내어 빙냉 0.32 M 수크로스 용액으로 세척하였다. 중량을 잰 후에, 이 재료를 포터-엘베젬(Potter-Elvehjem) 균질화기(500 rpm)를 사용하여 5-10 부피의 수크로스 용액으로 분쇄 및 균질화시켰다. 균질물을 3,000 x g로 15 분 동안 (4 ℃) 원심분리시키고, 생성된 상층액을 다시 15 분 동안 40,000 x g로 원심분리시켰다. 이어서, 잔류물을 50 mM 트리스-HCl(pH 7.4)를 사용하여 재현탁 및 원심분리에 의해 2회 세척하였다. 멤브레인을 사용할 때까지 액체 질소 중에서 저장하였다.

<146> b) 선조체 (쥐)

<147> 스프라그 다울리(Sprague-Dawley) 쥐로부터의 선조체를 빙냉 0.32 M 수크로스 용액으로 세척하였다. 중량을 잰 후에, 뇌 부분을 포터-엘베젬(Potter-Elvehjem) 균질화기(500 rpm)를 사용하여 5-10 부피의 수크로스 용액으로 균질화시켰다. 균질물을 40,000 x g로 10 분 동안 (4 ℃) 원심분리시켰다. 이어서, 잔류물을 50 mM 트리스-HCl, 0.1 mM EDTA 및 0.01% 아스코르브산(pH 7.4)을 사용하여 재현탁 및 원심분리에 의해 수회 세척하였다. 세척된 잔류물을 상기한 완충액 중에 재현탁시키고 37℃에서 20 분 동안 인큐베이션시켰다(내재성 도파민을 분해하기 위함). 이어서 멤브레인을 완충액으로 세척하고 일부를 액체 질소 중에서 동결시켰다. 멤브레인 제제물은 최대 1 주일 동안 안정되었다.

<148> 결합 분석

<149> a) ^{3}H-스피페론 (D_{2low})

<150> 미상 핵 멤브레인을 인큐베이션 완충액(mM: 트리스-HCl 50, NaCl 120, KCl 5, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 2, pH 7.4) 중에 용해시켰다. 각각 1 ㎖의 다양한 혼합물을 제조하였다.

<151> - 전체 결합: 멤브레인 400 ㎍ + 0.2 nmol/ℓ ^{3}H-스피페론 (Du Pont de Nemours, NET-565).

<152> - 비특이성 결합: 전체 결합 + 10 μM (+)-부타클라몰의 혼합물로서.

<153> - 시험 물질: 전체 결합 + 시험 물질의 농도를 증가시키는 혼합물로서.

<154> 25℃에서 60 분 동안 인큐베이션시킨 후, 혼합물을 GF/B 유리 섬유 필터(Whatman, England)를 통해 스카트론(Skatron) 세포 수집기(Zinsser, Frankfurt) 상에서 여과시키고, 여액을 빙냉 50 mM 트리스-HCl 완충액 (pH 7.4)로 세척하였다. 여과물 상에서 수집된 방사성활성을 팩커드(Packard) 2200 CA 액체 섬광계수기를 사용하여 정량화하였다.

<155> K_i 값은 LIGAND 프로그램을 사용한 비선형 회귀 분석 또는 쳉 및 프루소프(Cheng and Prusoff)의 식을 사용한 IC_{50} 값의 전환에 의해 결정하였다.

<156> b) ^{3}H-ADTN (D_{2high})

<157> 선조체 멤브레인을 인큐베이션 완충액(50 mM 트리스-HCl, pH 7.4, 1 mM $MnCl_2$ 및 0.1% 아스코르브산) 중에 용해시켰다.

<158> 각각 1 ㎖의 다양한 혼합물을 제조하였다.

<159> - 전체 결합: 300 ㎍ 습윤 중량 + 1 nM ^{3}H-ADTN (Du Pont de Nemours, customer synthesis) + 100 nM SCH 23390 (D_1 수용체의 점유)

<160> - 비특이성 결합: 전체 결합 + 50 nM 스피페론의 혼합물로서.

<161> - 시험 물질: 전체 결합 + 시험 물질의 농도를 증가시키는 혼합물로서.

<162> 25℃에서 60 분 동안 인큐베이션시킨 후, 혼합물을 GF/B 유리 섬유 필터(Whatman, England)를 통해 스카트론(Skatron) 세포 수집기(Zinsser, Frankfurt) 상에서 여과시키고, 여과물을 빙냉 50 mM 트리스-HCl 완충액 (pH 7.4)로 세척하였다. 여과물 상에서 수집된 방사성활성을 팩커드(Packard) 2200 CA 액체 섬광계수기를 사용하여 정량화하였다.

<163> 평가는 a)와 마찬가지로 수행하였다.

<164> 이들 분석에 있어서 본 발명에 따른 화합물은 D_3 수용체에 대해 매우 우수한 친화도 및 높은 선택도를 나타냈다. 대표적인 화합물에 대해서 얻은 결과는 다음의 표 9에 나타냈다.

<165> 표 9

<166>

수용체 결합

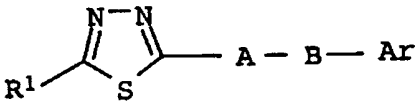
실시예 번호	D_3 ^{125}I-술피리드 K_i [nM]	D_2 ^{3}H-스피페론 K_i [nM]	선택도 K_iD_2/K_iD_3
2	1.4	65	46
13	0.6	25	41
16	10.9	402	36
23	6.3	200	31
49	6.5	560	86
51	8.3	500	62
53	2.95	145	50
56	27.0	3,500	70
58	1.7	225	132

(57) 청구의 범위

청구항 1

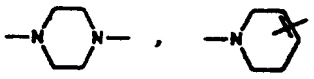
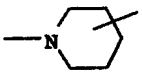
하기 화학식 1의 티아디아졸 화합물 또는 이의 생리적으로 허용가능한 산과의 염

<화학식 1>



{상기 식 중,

A는 O, S, NR^3, $CONR^3$, NR^3CO, COO, OCO 및 이중 또는 삼중 결합으로부터 선택된 하나 이상의 기를 포함할 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_3-C_{14}-알킬렌기이고,

B는  또는  이고,

R^1은 수소, OR^3, NR^2R^3 또는 C_1-C_8-알킬이고,

R^2 및 R^3은 서로 독립적으로 H 또는 C_1-C_8-알킬이고,

Ar은 피리디닐, 피리미디닐 또는 트리아지닐이거나 [여기서, Ar은 OR^3, C_1-C_8-알킬, C_2-C_8-알케닐, C_2-C_8-알키닐, 할로겐, CN, CO_2R^2, NO_2, SO_2R^2, SO_3R^2, NR^2R^3, $SO_2NR^2R^3$, SR^2, CHF_2, CF_3, 5- 또는 6-원 카르보시클릭 방향족 또는 비방향족 고리, 및 O, S 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족 고리(이 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는 C_1-C_8-알킬, OC_1-C_8-알킬, 할로겐, OH, NO_2 또는 CF_3에 의해 치환됨)로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체를 가짐], 또는 Ar은 상기 치환체로부터 서로 독립적으로 선택되는 2 또는 3개의 치환체를 갖는 페닐이거나, 또는 Ar은 나프틸이다}.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 1의 Ar이 OR^3, C_1-C_8-알킬, C_2-C_8-알케닐, C_2-C_8-알키닐, 할로겐, CN, CO_2R^2, NO_2, SO_2R^2, SO_3R^2, NR^2R^3, $SO_2NR^2R^3$, SR^2, CHF_2, CF_3, 5- 또는 6-원 카르보시클릭 방향족 또는 비방향족 고리, 및 O, S 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족 고리(이 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 비치환되거나 또는 C_1-C_8-알킬, OC_1-C_8-알킬, 할로겐, OH, NO_2 또는 CF_3에 의해 치환됨)로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체를 갖는 피리디닐, 피리미디닐 또는 트리아지닐인 티아디아졸 화합물.

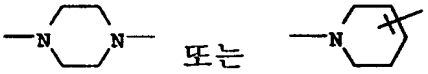
청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 1의 Ar이 C_1-C_8-알킬, 페닐, C_5-C_6-시클로알킬, O, S 및 N으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로시클릭 방향족 또는 비방향족 고리, CHF_2,

CF_3, 할로겐, CN, NO_2, OR^3 및 SR^2 (여기서, R^2 및 R^3는 제1항에서 정의한 바와 같음)로부터 서로 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 치환체를 갖는 피리디닐 또는 피리미디닐인 티아디아졸 화합물.

청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 1의 B가



인 티아디아졸 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 1의 Ar이 C_1-C_8-알킬, C_5-C_6-시클로알킬, 페닐, 피롤릴, OH, OC_1-C_8-알킬, CHF_2, CF_3 및 할로겐으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체를 갖는 피리미디닐인 티아디아졸 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 화학식 1의 Ar이 C_1-C_8-알킬, C_2-C_8-알케닐, C_2-C_8-알키닐, 페닐, 피롤릴, OH, OC_1-C_8-알킬, CHF_2, CF_3, CN 및 할로겐으로부터 서로 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 치환체를 갖는 피리디닐인 티아디아졸 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, A가 O, S, NR^3 및 이중 또는 삼중 결합으로부터 선택되는 하나 이상의 기를 포함할 수 있는 직쇄 또는 분지쇄 C_3-C_{14}-알킬렌기인 티아디아졸 화합물.

청구항 8

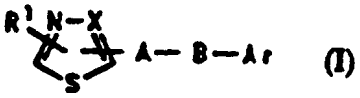
제1항에서 정의된 화학식 1의 티아디아졸 화합물 1종 이상 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 산과의 염을 생리학적으로 허용가능한 비히클 및(또는) 보조 물질 없이 또는 이와 함께 포함하는 중추신경계 질환 치료용 제약 조성물.

청구항 9

제1항에서 정의된 화학식 1의 티아디아졸 화합물 1종 이상 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 산과의 염을 생리학적으로 허용가능한 비히클 및(또는) 보조 물질 없이 또는 이와 함께 포함하는 정신분열증, 우울증, 신경증 및 정신병 치료용 제약 조성물.

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 티아졸 및 티아디아졸 화합물의 용도에 관한 것이다.



(식 중, R^1, A, B 및 Ar은 명세서에서 정의한 바와 같다). 본 발명에 따른 화합물은 도파민 D_3 수용체에 대해 높은 친화도를 가지므로 중추 신경계 질환을 치료하는데 유용하다.