

## (19) 대한민국특허청(KR)

## (12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C07D 339/06

C07D 333/20

A61K 31/38

A61K 31/385

(45) 공고일자 1997년02월06일

(11) 공고번호 97-001490

(21) 출원번호

특 1988-0012775

(65) 공개번호

특 1989-0006614

(22) 출원일자

1988년09월30일

(43) 공개일자

1989년06월14일

(30) 우선권주장

104, 195 1987년10월02일 미국(US)

메렐 다우 파마슈티칼스 인크. 게리디. 스트리트

미합중국 오하이오주 45215 신시네티 이스트 갈브레이스 로드 2110

(73) 특허권자

미합중국 오하이오주 45215 신시네티 이스트 갈브레이스 로드 2110

(72) 발명자

토마스, 엠 바거

미합중국 캘리포니아주 94517 클레이튼 차도네이 써어클 365  
로렌스 씨. 크리머미합중국 인디애나주 46214 인디애나폴리스 커즈웨이# 2A 7248  
로버트 제이. 브로어스마

(74) 대리인

장수길, 이세진

심사관 : 정진수 (책자공보 제4809호)(54) 신규 아미노알킬 치환 헤테로환 황화합물**요약**

내용 없음.

**영세서**

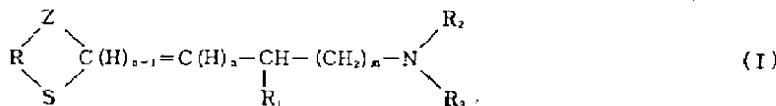
[발명의 명칭]

신규 아미노알킬 치환 헤�테로환 황화합물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규 아미노알킬 치환 헤�테로환 황화합물, 이를 화합물의 제조 방법, 이를 화합물의 제조에 있어서 유용한 중간체, 이를 화합물을 함유한 제약 조성물 및 이를 화합물을 사용하여 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다.

더 구체적으로, 본 발명은 하기 일반식(I)의 아미노알킬 치환 헤�테로환 황화합물 및 이들의 치료상 허용되는 산부가염에 관한 것이다.

**화학식 1**

상기 일반식(I)에서, 점선은 이중 결합이 존재할 수 있음을 나타내며,  $n$ 은 0 내지 4의 정수를 나타내며,  $n$ 은 이중 결합의 존재 여부에 따라 1 또는 2의 정수를 나타내며, Z는 메틸렌 또는 황을 나타내며, R은 에틸렌, 비닐렌 또는 o-페닐렌을 나타내며, 단 Z가 메틸렌일 때 R은 반드시 에틸렌이어야만 하며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며, R<sub>2</sub>는 수소, 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬, 히드록시, 아미노 또는 아미디노를 나타내며, R<sub>3</sub>은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타낸다.

본 발명의 화합물들은 도파민  $\beta$ -히드록실라제(dopamine  $\beta$ -hydroxylase) 억제 작용의 특성을 갖고 있거나 고혈압을 치료하는데 유효한 특성을 갖고 있다.

메틸렌이란 용어는 매번 일반식-CH<sub>2</sub>-를 의미한다. 저급 알킬이란 용어는 매번 1 내지 6의 탄소수를 갖고 있는 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기를 의미하며 이 용어 범주에는 메틸, 애틸, 프로필, 부틸, 펜

틸, 헥실기가 포함된다.  $R_2$  가 아미노이고  $R_3$  이 수소일 때는  $-NR_2R_3$  부위는 하드라지노 라디칼이며,  $R_2$ 가 아미디노이고  $R_3$ 이 수소일 때는  $-NR_2R_3$  부위는 구아니디노 라디칼이다.

$R_1$ 이 저급 알킬일 때는  $m$ 은 바람직하게는 0이며, 1 내지 3의 탄소 원자를 갖는 직쇄 저급 알킬기들이  $R_1$ 으로서 사용된다. 다른 바람직한 양태에서는  $R_1$ 은 바람직하게는 수소이고,  $R_2$ 는 1 내지 3의 탄소 원자를 갖는 직쇄 저급 알킬기이다. 그이외 바람직한 양태에서는  $R_2$  및  $R_3$ 은 바람직하게는 수소이다.

본 발명의 화합물 중 바람직한 일군(一群)은 Z가 메틸렌인 화합물들이다. 다른 바람직한 군(群)은 Z가 황인 화합물들이다. Z가 황일 때 R은 바람직하게는 에틸렌 또는 비닐렌이다. 어느 특유한 화합물의 모두 가능한 입체 이성질체 및 기하 이성질체들도 본 발명의 범위에 속한다.

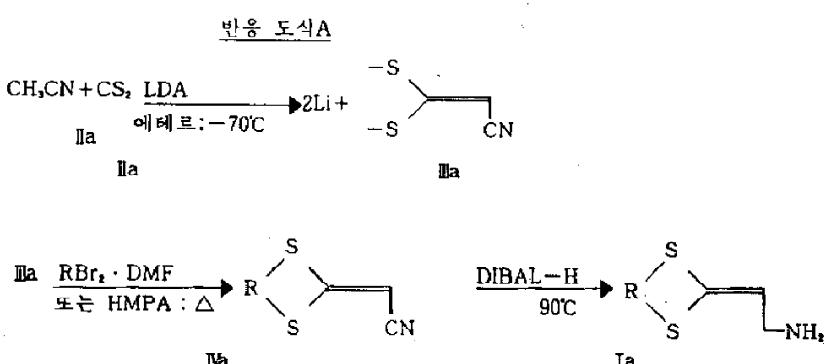
본 발명의 예시적인 화합물의 예로서 다음의 화합물들이 있다. 2-[1, 3(벤조디티올란-2-일리덴)]에타야민, 2-(1, 3-디티올란-2-일리덴)에탄야민, [2-(1, 3-디타올란-2-일리덴)에틸]히드라진, 2-(1, 3-디타올란-2-일리덴)에탄야민, [2-(1, 3-디티올란-2-일리덴)에틸]구아니딘, 1, 3-디티올란-2-에탄야민, 1, 3-디티올란-2-프로판야민, 1-(1, 3-디티올란-2-일리덴)-2-프로판야민, 1-(1, 3-디티올란-2-일리덴)-2-부탄야민, (E)-2-(디히드로-2(3H)-티에닐리덴)에탄야민, 2-(4-메틸-1, 3-디티올란-2-일리덴)에탄야민.

본 발명 화합물의 대표적인 염으로서는 비독성 유기산 또는 무기산으로부터 형성된 염을 들 수 있으며, 예를 들면 염산, 브롬화수소산, 술폰산, 황산, 인산, 질산, 말레산, 푸마르산, 벤조산, 아스코르브산, 숙신산, 메탈술폰산, 아세트산, 프로피온산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 말산, 만델산, 신남산, 팔미틴산, 이타콘산, 벤젠술폰산 및 툴루엔술폰산으로부터 형성된 산부염들이 있다.

본 발명의 화합물의 제조에 이용될 구체적인 제조 경로는 목적하는 특정 화합물에 의하여 좌우된다. 헤테로환 부위가 포화 또는 불포화되었는가의 여부, 헤테로환 부위상에 1개 아니면 2개의 황이 존재하는가의 여부,  $R_1$  및  $R_2$  위치에 존재하는 특정 치환체의 종류와 같은 요소들이 본 발명의 특정 화합물의 제조 경로를 결정하는데 중요한 역할을 한다. 이러한 요소들은 본 분야의 통상적인 지식을 가진 사람에게 쉽게 인식되는 것들이다. 그러나, 일반적으로 본 발명의 화합물을 본 분야에 알려진 방법과 유사한 통상의 기술이나 제조 방법에 의하여 제조할 수 있다.

본 발명에서 제조하고자 하는 일반식(I)의 화합물이 아민류이면서 Z로서 황원자를 함유하고  $R_1$ 이 수소이고  $R_2$ 가 아미디노 또는 수소이며  $m$ 이 0이고  $R_3$ 이 비닐렌이외인 화합물(하기에서 I<sub>a</sub>군)을 제조할 경우에는, 1, 3-디티안-또는 1, 3-디티올-2-일리덴아세토니트릴(IV<sub>a</sub>)와 같은 적절한 니트릴을 톨루엔과 같은 유기 용매내에서 약 70°C 내지 약 110°C, 바람직하게는 90°C의 온도에서 불활성 분위기 하에서 과량의 디이소부틸알루미늄히드리드(DIBAL-H)로 환원하여 I<sub>a</sub>군의 화합물을 제조한다. 중간 체 니트릴(IV<sub>a</sub>)는 리튬디이소프로필아미드(LDA) 존재 하에 에테르내에서 약 ~70°C의 온도에서 이황화탄소(CS<sub>2</sub>)를 아세토니트릴(II<sub>a</sub>)와 반응시켜 디티오 음이온(III<sub>a</sub>)를 만든 다음, 디티오 음이온(III<sub>a</sub>)을 디메틸포름아미드(DMF) 또는 헥산메틸포스포로아미드(HMPA)와 같은 유기 용매내에서 높은 온도에서 적절한  $\alpha, \omega$ -디브롬화된 시약 또는  $\alpha$ -디브로모벤젠(RBr<sub>2</sub>)으로 알킬화시켜 니트릴(IV<sub>a</sub>)를 제조하는 방식으로 제조할 수 있다. 이 제조 과정이 하기 반응 도식 A에 표시되어 있다.

### 반응식 1

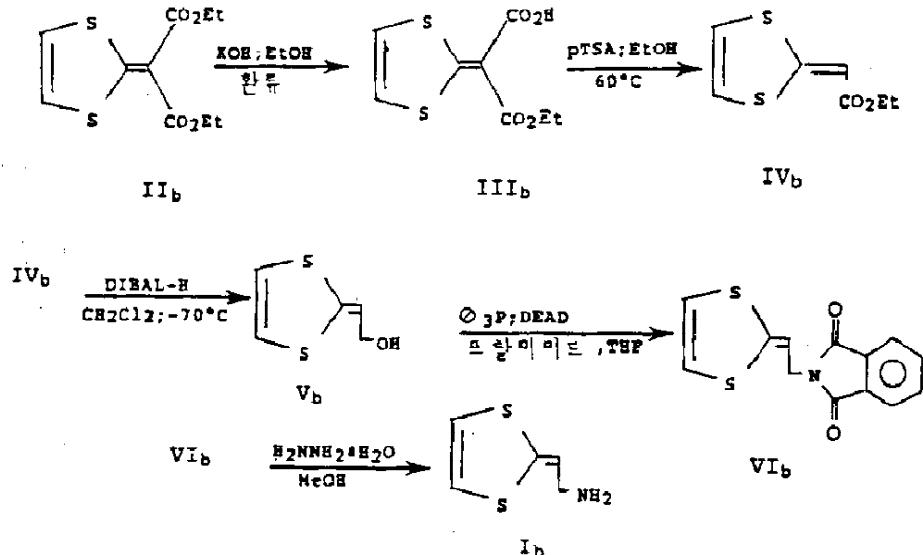


$R_3$ 이 비닐렌이고 Z가 황인 화합물(I<sub>b</sub>)는 디티올일리덴에틸프탈이미드(VI<sub>b</sub>)를 메탄올(MeOH)과 같이 극성이 매우 큰 유기 용매내에서 약 25°C 내지 65°C의 온도에서 히드라진과 반응시켜 제조할 수 있다. 화합물(VI<sub>b</sub>)은 다음과 같이 제조한다. 즉, 디에스테르인 1, 3-디티올-2-일리덴프로판디오산 디에틸에스테르(II<sub>b</sub>)를 수산화칼륨(KOH)으로 에탄올(EtOH) 내에서 환류 조건 하에 부분 가수분해시켜 이산(二酸)모노에스테르(III<sub>b</sub>)를 만든 다음, 이 모노에스테르(III<sub>b</sub>)를 p-톨로엔 술폰산(pTSA)으로 에탄올내에서 약 40°C 내지 약 80°C, 바람직하게는 약 60°C의 온도에서 탈카복실화하여 일산(一酸)에스테르(IV<sub>b</sub>)를 제조한다. 일산에스테르(IV<sub>b</sub>)를 약 -100°C 내지 약 -40°C, 바람직하게는 -70°C의 온도에서 DIBAL-H로 환원시킨 다음, 생성된 알코올(V<sub>b</sub>)를 테트라히드로푸란(THF) 중에서 약 25°C의 온도에서

트리페닐포스핀( $\phi 3P$ ), 디에틸아조디카르복실레이트(DEAD) 및 프탈이미드와 반응시켜 화합물(VI<sub>b</sub>)로 전환시킨다. 이 제조 과정이 하기 반응 도식 B에 표시되어 있다.

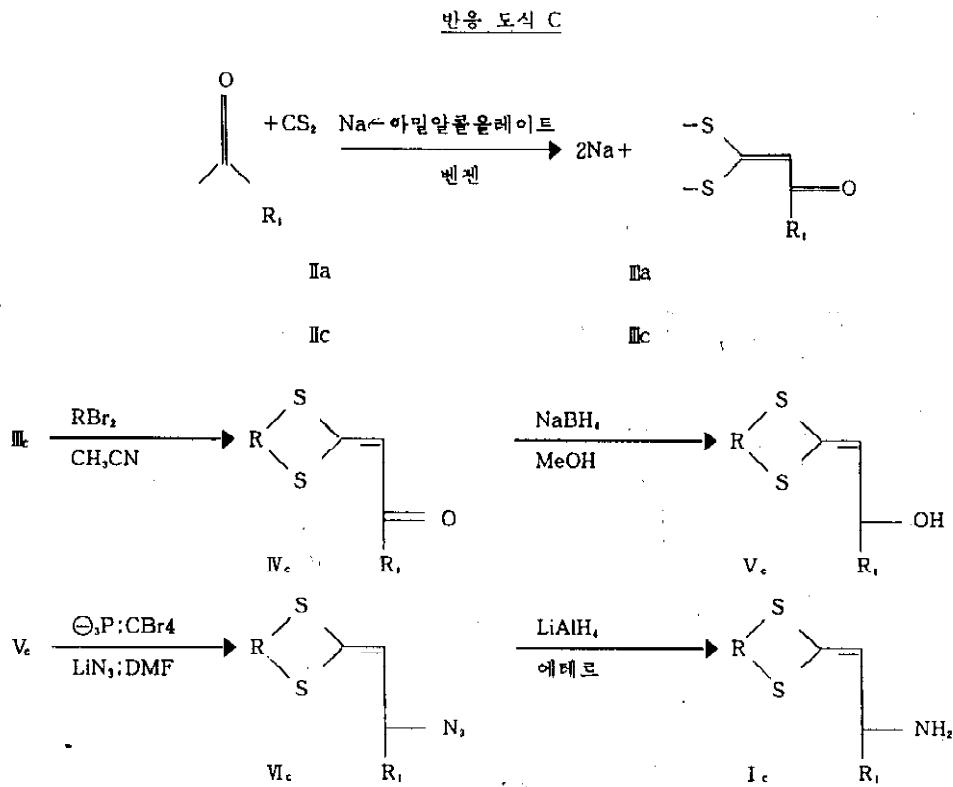
### 반응식 2

반응 도식 B



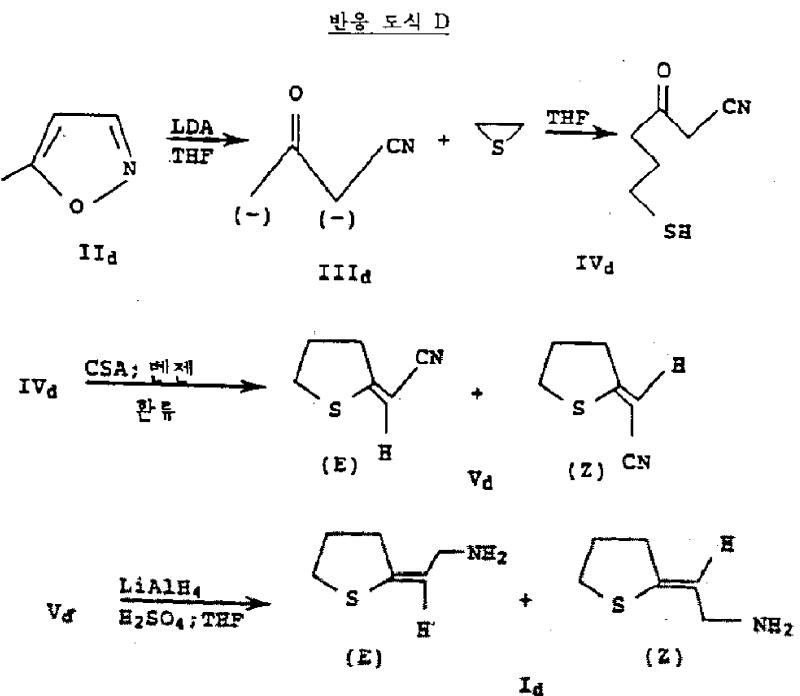
Z가 황이고 ROI 비닐렌 이외의 것이며 R<sub>1</sub>이 저급 알킬인 화합물들(I<sub>c</sub>)는 에테르내에서 1-(1, 3-디티올란-2-일리덴)-2-프로필아지드(VI<sub>c</sub>)와 같은 적절한 아지드를 수소화리튬알루미늄(LiAlH<sub>4</sub>)으로 약 -40°C 내지 약 0°C, 바람직하게는 -5°C 내지 -10°C의 온도에서 환원시켜 얻는다. 상기 적절한 아지드는 다음과 같이 제조한다. 즉, 아세톤(II<sub>c</sub>)와 같은 메틸케톤류와 이황화탄소(CS<sub>2</sub>)를 나트륨 t-아밀 알코올레이트(Na 아밀알코올레이트)를 함유하는 벤젠 용매내에서 반응시켜 회합물(III<sub>c</sub>)를 제조한 후, 이를 아세토니트릴(CH<sub>3</sub> CN)내에서 적절한  $\alpha$ ,  $\omega$ -디브롬화된 시약(RBr<sub>2</sub>)과 반응시켜 생성된 케톤(IV<sub>c</sub>)을 다시 수소화봉소나트륨(NaBH<sub>4</sub>)으로 메탄올 내에서 약 25°C 내지 약 60°C, 바람직하게는 40°C 내지 50°C의 온도에서 상응하는 알코올(V<sub>c</sub>)로 환원한 후, 이 알코올을 디메틸포름아미드(DMF) 내에서 약 -10°C 내지 60°C의 온도에서  $\phi 3P$ , 사브룸화탄소(CBr<sub>4</sub>) 및 리튬아지드(LiN<sub>3</sub>)와 반응시켜 목적하는 화합물(VI<sub>c</sub>)로 전환시킨다. 이 반응 과정이 반응 도식 C에 표시되어 있다.

### 반응식 3



Z가 메틸렌이고 ROI 에틸렌이  $I_d$  군이 화합물을 하바성하는데 바람직한 제조 과정은 반응 도식 D에 표시되어 있다. 니트릴( $V_d$ )를 THF와 같은 용매 내에서 약  $0^{\circ}\text{C}$  내지 약  $50^{\circ}\text{C}$ , 바람직하게는  $25^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 LiAlH<sub>4</sub> 과 황산(H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)으로부터 제조된 환원제에 가하여  $I_d$  군으로 표시한 E 및 Z 배열을 갖는 화합물의 혼합물을 생성한다. 상기 니트릴( $V_d$ )를 제조하기 위해서는 먼저 THF내에서 화합물( $II_d$ )을 LDA와 반응시켜 화합물( $III_d$ )을 얻은 후, 이를 THF내에서 황화에틸렌( $\text{S}^-$ )과 반응시켜 화합물( $IV_d$ )을 얻고, 화합물( $IV_d$ )을 캄포슬폰산(CSA)으로 벤젠내에서 환류 조건하에 고리화·탈수시켜 니트릴( $V_d$ )을 얻는다.

## 반응식 4



다른 방법이 실시예 6에 기재되어 있는데, 이 방법에서는 상기에서 언급한 니트릴 대신 이에 상응하는 카를복실산 에스테르가 사용되며, 카르복실산 에스테르를 상응하는 알코올로 환원시킨 다음, 실시예 6에 기재된 방법에 의하여 목적하는 아민으로 전환시킨다.

또한, 구아니디노 화합물들( $R_2$  가 아미디노이고  $R_3$  이 수소인 경우의 화합물들)은 I 군의 화합물을 어느 것이든 상관없이 (즉,  $\text{I}_a$ ,  $\text{I}_b$ , 등등) 시안아미드와 높은 온도에서 반응시켜 제조할 수 있다.  $n$  이 2인 화합물은 1군의 임의의 화합물을 약  $-20^\circ\text{C}$  내지 약  $40^\circ\text{C}$ , 바람직하게는  $20^\circ\text{C}$ 의 온도에서 트리플루오로아세트산과 트리에틸실란으로 산촉매 환원시켜서 생성할 수 있다. 히드록실아민 화합물들( $R_2$  가 히드록시이고  $R_3$  이 수소인 경우의 화합물들)은 우선 적절한 니트릴( $\text{IV}_a$ )를 약  $-40^\circ\text{C}$  내지 약  $-100^\circ\text{C}$ , 바람직하게는 약  $-70^\circ\text{C}$ 의 온도에서 DIBAL-H으로 환원시킨 후 생성물에 물을 가하여 알데히드를 만든 다음, 이 알데히드를 히드록실아민과 반응시켜 상응하는 옥심을 제조하고, 이 옥심을 pH 약 4 내지 약 6에서 수소화붕소시아노나트륨으로 환원하여 적절한 히드록실아민을 형성함으로써 제조할 수 있다.

히드라진노 화합물들( $R_2$  가 아민이고,  $R_3$  이 수소인 경우의 화합물들)은 우선 언급한 알데히드를 DIBAL-H으로 약  $-40^\circ\text{C}$  내지 약  $-100^\circ\text{C}$ , 바람직하게는  $-70^\circ\text{C}$ 의 온도에서 환원시켜 상응하는 알코올을 형성한 후, 이 알코올을 트리페닐 포스핀 존재 하에 약  $0^\circ\text{C}$  내지 약  $40^\circ\text{C}$ , 바람직하게는  $25^\circ\text{C}$ 의 온도에서 사브롬화탄소( $\text{CrBr}_4$ )와 반응시켜 전환시킴으로써 제조할 수 있다. 본 발명의 범위의 범위에 속하는 여러가지 화합물들은 본 명세서에 일반적으로 기재된 출판 물질로부터 통상 또는 잘 알려진 방법을 이용하여 얻을 수 있다.

본 발명의 화합물들의 산부가염들은 또한 화학 분야에서 통상적으로 사용되는 방버에 의하여 쉽게 제조할 수 있다.

상기한 반응 도식을 하기 실시예를 통해 보다 상세하게 설명한다.

## 실시예 1

2-(1,3-디티울란-2-일리덴)에탄아민의 제조

N, N-디이소프로필아민(28.0ml, 0.2몰)을 기계교반기, 온도계 및 질소 주입기(nitrogen bubbler)가 장착된 삼구(三口) 플라스크내에서 질소 분위기 하에 에테르 125ml 중에 용해시켰다. 생성된 용액을  $-10^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 후 n-부틸리튬(헥산 중 3.1M, 64.5ml, 0.2몰)을 교반하면서 적가하였다. 10분 후 용액을  $-70^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후 반응 온도를  $-65^\circ\text{C}$  이하로 유지하면서 에테르 15ml 중의  $\text{CH}_3\text{CN}$ (5.2ml, 0.1M)를 적가하였다. 첨가 종료 후, 반응 온도를 다시  $-65^\circ\text{C}$ 이하로 유지하면서 에테르 15ml 중의  $\text{CS}_2$ (6.0ml, 0.1몰)를 적가하였다. 첨가 종료 후, 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 가온시킨 후 1시간 동안 교반하였다. 형성된 조염(組鹽)을 여과하여 에테르로 수회 세척한 후 용매를 진공 하에 제거하여 염( $\text{III}_a$ ) 13.43g을 수득하였다.

DMF 780ml(0.6몰) 중의 염( $\text{III}_a$ ) 0.769M의 용액을  $0^\circ\text{C}$ 로 냉각한 후 DMF 100ml 중의 1, 2-디브로모에탄(70ml, 0.81몰)을 적가하였다. 첨가 종료 후, 이 용액을  $25^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하여 물로 희

석한 후 에테르로 추출하였다. 에테르층을 물과, 이어서 염수로 세척한 후  $K_2CO_3$ 로 건조시켜 용매를 증발시켰다. 니트릴 생성물을  $110^{\circ}C/0.05\text{torr}$ 에서 종류(구(球) 대 구)시켜 황색 오일을 40%의 수율로 얻었다. 툴루엔 25mL 중의 위에서 얻은 니트릴 생성물(10.95gM 0.077몰)을 질소 분위기 하에  $90^{\circ}\text{C}$ 로 가열 유지된 DIBAL-H 용액(툴루엔 중 1.5M, 153.8mL, 0.23몰)에 적가하였다. 이 혼합물을  $90^{\circ}\text{C}$ 에서 5분간 교반하고  $0^{\circ}\text{C}$ 로 냉각한 후 5N 수산화나트륨을 적가하여 퀸칭(quenching)시켰다. 생성된 겔을 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 추출액을 염수로 세척하고,  $K_2CO_3$ 으로 건조한 후 용매를 증발시켜 황색 오일을 얻었다. 이 황색 오일을  $100^{\circ}C/0.1\text{torr}$ 에서 종류(구 대 구)시켜 생성물 3.95g(35%)을 수득하였다. 오일 생성물을 에테르에 용해하여 에탄올 중의 1Mp-툴루엔솔폰산(pTSA)을 에테르 용액에 가하여 이로부터 토실레이트염을 침전시키고, 에틸 아세테이트/에탄올로 재결정하여 표제화합물을 토실레이트 염 형태로 4.7g(19%)을 수득하였다.

융점 :  $155\sim156^{\circ}\text{C}$ (분해)  $C_{12}H_{17}NO_3S_3$ 에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 45.12; H, 5.36; N, 4.38

실측치 : C, 45.31; H, 5.43; N, 4.50.

## 실시예 2

### 1. 3-디티울란-2-에탄아민의 제조

실시예 1에서 얻은 생성물(200mg, 0.626 밀리몰), 트리플루오로아세트산(0.36mL, 4.72밀리몰)과 트리에틸실란(0.18mL, 1.14밀리몰)을 염화메틸렌 2mL중에 합친 후  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 10분간 교반하였다. 반응 용액을 1N 수산화나트륨 용액으로 희석한 후 에테르로 추출하였다. 에테르 추출액을 염수로 세척한 후  $K_2CO_3$ 으로 건조시키고, 용매를 증발시켜 조 표제 아민을 잔류시켰다. 아민을 에테르에 용해한 후, 에탄올 중의 1M pTSA 0.6mL를 에테르 용액에 가하여 이로부터 표제 화합물의 토실레이트 염을 침전시켰는데 이때 수율은 110mg(55%)이었다.

융점 :  $119\sim121^{\circ}\text{C}$ (승화)

$C_{12}H_{19}NO_3S_2$ 에 대한 원소분석치

계산치 : C, 44.83; H, 5.96; N, 4.36

실측치 : C, 44.82; H, 6.11; N, 4.39

## 실시예 3

### 2-(1.3-디티울-2-일리덴)에탄아민의 제조

1, 디티울-2-일리덴프로판디오산 디에틸 에스테르(IIb)를 미합중국 특허 제4,327,223호에 기재된 방법에 의하여 제조하였다. 상기 디에스테르(7.8g, 30밀리몰)를 에탄올 100mL 중에서 수산화칼륨(3.37g, 60mM)과 합친 다음 혼합물을 4시간 동안 환류 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후 1N 염 삼 용액에 부었다. 형성된 침전물을 여과 건조하여 1, 3-디티울-2-일리덴프로판디오산 모노에틸 에스테르 4.67g(67%)를 수득하였다. 이와같이 얻어진 모노에스테르(16.79g, 72.4밀리몰)를 pTSA(0.5g, 2.63밀리몰)를 함유한 무수에탄올 250mL에 혼탁시켜 혼탁액을  $60^{\circ}\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각한 후, 용해되지 않은 고체를 여과 제거하였다. 여액을 물로 희석한 후 에테르로 추출하였다. 에테르 추출액을 염수로 세척하고,  $K_2CO_3$  상에서 건조한 후 용매를 증발 제거하였다. 생성물을  $150^{\circ}C/1.0\text{torr}$ 에서 종류(구 대 구)하여 순수한 모노산 에스테르 10.24g(수율 75%)을 수득하였다. 모노산 에스테르(1.41g, 7.5밀리몰)를  $CH_2C_{12}$  10mL 중에 용해한 후, 그 용액을 질소 분위기 하에  $-70^{\circ}\text{C}$ 로 냉각하고 반응 온도를  $-60^{\circ}\text{C}$  이하로 유지하면서 DIBAL-H(툴루엔 중 1.5M, 15.5mL, 23.3밀리몰)를 상기 용액에 적가하였다. 이어서, 5N 수산화나트륨 7.2mL를  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 가하여 반응을 퀸칭시킨 후, 물로 희석한 후 에테르로 추출하였다. 에테르 추출액을 염수로 세척하고  $K_2CO_3$ 으로 건조한 후 에테르를  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 증발시켜 툴루엔 중의 불안정한 알코올 생성물의 용액을 잔류시켰다.

트리페닐포스핀(4.2g, 15밀리몰)가 프탈이미드(4.72g, 32밀리몰)를 THF 10mL 중에 용해시키고, 이 용액에 THF 5mL 중의 디에틸 아조디카르복실레이트(2.95g, 16밀리몰)를 적가하였다. 생성된 용액을 30분 동안 교반시킨 후 THF 1mL중의 위에서 언급한 조알코올 생성물을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 10분 동안 교반 시킨 후, 1N 수산화나트륨 용액 300mL로 희석한 후 에테르로 추출하였다. 에테르 추출액을  $K_2CO_3$ 으로 건조한 후 용매를 증발 제거하여 생성물을 성광 크로마토그래피에 의하여 분리시켰다(실리카겔, 헥사 중 20% 디에틸에테르 : 20% 에틸 아세테이트). 이와 같이 분리한 생성물을 헥산/에틸 아세테이트로 재결정하여 프탈이미드 생성물 510mg를 수득하였다. 이 생성물(340mg, 1.23밀리몰)을 메탄올 26mL 중에서 혼탁시킨 후, 혼탁액에 히드라진 일수화물(0.67mL, 13.8 밀리몰)을 가한 후 혼합물을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 20분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 고진공 하에서 농축한 후 1N 수산화나트륨으로 희석하여 에테르로 추출하였다. 에테르 층을 염수로 세척하고,  $K_2CO_3$ 으로 건조하여  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 용매를 증발시켜 황색 오일의 생성물 130mg를 수득하였다. 이 오일을 에테르에 용해시킨 후 에탄올 중의 1N pTSA 0.5mL를 가하여 표제 화합물을 토실레이트 염으로서 130mg(수율 33%) 수득하였다.

융점 :  $95\sim125^{\circ}\text{C}$ (분해)  $C_{12}H_{15}NO_3S_3$ 에 대한 원소분석치

계산치 : C, 45.40; H, 4.76; N, 4.41

실측치 : C, 45.82; H, 4.88; N, 4.71.

#### 실시예 4

##### I-(1,3-디티올-2-일리덴)-2-프로판아민의 제조

반응 도식 C에서 케톤(IVc)중 R<sub>1</sub>이 에틸렌이고 R<sub>1</sub>이 메틸렌인 케톤은 툴리어(Thullier, A) 및 비알레(Vialle, J)의 문헌(Bull, Soc, Chem. Fr., 1962, 2182) 기재 방법에 의하여 제조하였다. 이와 같이 제조된 케톤(3.0g, 18.75밀리몰)을 무수 메탄을 45mℓ에 용해시켜, 반응 온도를 50°C 이하로 유지하면서 이 용액에 수소화붕소나트륨(3.6g, 93.75밀리몰)을 고체 형태로서 소량씩 가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 30분간 교반시킨 후, 물로 희석하여 디클로로메탄(CH<sub>2</sub>C<sub>12</sub>)으로 추출하였다. 추출액을 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>으로 건조시키고, 용매를 증발 제거하여 조알코올 생성물 3.0g (수율 99%)을 수득하였다. 이 알코올(10.37g, 63.97밀리몰)과 트리페닐포스핀(50.35g, 191.4밀리몰)을 DMF 250mℓ에 용해시켜 0°C로 냉각하였다. 이 냉각 용액에 사브롬화탄소(50.76g, 210.4밀리몰)를 두번 나누어 첨가하여 반응 용액을 가온하여 45°C가 되도록 하였다.

반응 혼합물의 온도를 10°C로 내린 다음, 여기에 리튬 아지드(15.18g, 312밀리몰)를 가하고, 반응을 암실에서 4시간 동안 교반하면서 진행시켰다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 추출액을 물과 이어서 염수로 세척한 후 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 건조하였다. 용매를 25°C에서 증발 제거하여 잔류하는 조 아지드 생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 펜탄 중 5% 에테르)에 의하여 정제하였다. 계속하여 미온수 욕조내에서 흡인 진공 하에 증발시켜 아지드 생성물 7.12g(수율 60%)을 수득하였다. 수소화리튬알루미늄(2.1g, 55.4밀리몰)을 질소 분위기 하에서 에테르에 혼탁시켜 -7°C로 냉각시킨 혼탁액에, 암실에서 에테르 50mℓ중의 상기 아지드(7.13g, 38.7밀리몰)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -7°C에서 30분 동안 교반시키고, 0°C로 가온한 후, 물 2.1mℓ, 15%수산화나트륨 2.1mℓ, 최종적으로 물 6.3mℓ를 순서대로 가하여 퀸칭시켰다. 생성된 고체 물질을 규조토로 여과시키고, 에테르로 세척하였다. 여액을 모은 후 용매를 증발 제거하였다. 조생성물을 125°C/0.5torr에서 증류(구 대 구)하여 순수한 아민 생성물 2.27g(37%)을 수득하였다. 이 순수한 아민 생성물을 질소 분위기하에서 에테르에 용해시킨 후 이 에테르 용액에 에탄올 중 1M pTSA 0.95당량을 서서히 가하여 표제 화합물의 토실레이트 염을 제조하였다.

융점 : 165~170°C(분해)

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>3</sub>에 대한 원소분석치

계산치 : C, 46.82; H, 5.74; N, 4.20

실측치 : C, 47.02; H, 5.91; N, 4.18

#### 실시예 5

##### (E)-2-(디히드로-2(3H)-티에닐리덴)에탄아민의 제조

시아노아세تون의 디리티오(dilithio) 음이온을 THF 800mℓ 중의 5-메틸이소옥사졸 49.3(0.6몰)로부터 제조하였다[비닉(Vinick, F. J.), 페이(Pay, Y.), 그 쉬벤드(Gschwend, H. W.)의 문헌(Tetrahedron Letters, 1978, 44, 4221) 기재 방법에 따름]. 이 음이온을 -16°C로 냉각한 후, 이에 활화에틸렌(32.2mℓ, 9.54몰)을 45분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온한 후 18시간 동안 교반시켰다. 반응 용액을 냉각시키면서 여기에 물 1ℓ를 가하여 퀸칭시킨 후 빙초산으로 중화시켰다. 유기총을 분리한 후 수용액총을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기총을 합친 후 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>으로 건조한 후 용매를 증발 제거하였다. 생성된 오일을 160°C/0.4torr에 증류(구 대 구)하여 중간체(IVd) 22.8g을 수득하고, 이것을 캄포슬픈산(22g, 0.095몰)을 함유하는 디클로로메탄 500mℓ에 용해시켜 25°C에서 15분간 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 수산화나트륨으로 세척하고, 수용총을 염화나트륨으로 포화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기총을 합한 후 MgSO<sub>4</sub>으로 건조시키고, 용매를 증발 제거하였다. 생성물을 액체 크로마토그래피(헥사 중 10% 에틸 아세테이트)에 의하여 정제하여 각각의 순수한 Z 및 E 니트릴 이성질체를 얻었다.

수소화리튬알루미늄(0.31g, 8.06밀리몰)을 질소 분위기 하에서 THF 10mℓ중에 혼탁시키고, 여기에 전한 황산(0.22μl, 4.06밀리몰)을 서서히 가한 후, 용액을 1시간 동안 교반시켰다. THF 6mℓ 중의 상기 (E)-니트릴 이성질체(0.5g, 4.06밀리몰)를 서서히 가한 후, 이 반응 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반시켰다. 반응물에 물 280μl, 15% 수산화나트륨 및 물 765μl를 순서대로 가하여 퀸칭시켰다. 생성된 고체 물질을 규조토로 여과하고, THF로 세척하였다. 여액을 합친 후 증발시켜 생성물을 섬광 크로마그래피(실리카겔, 클로로포름 중의 2% 수산화암모늄 : 18% 메탄올)에 의하여 정제하여 순수한 생성물 200mg(38%)을 수득하였다. 이 생성물을 물에 용해시키고, 이 용액에 에탄올 중의 1M pTSA를 가하여 표제 화합물의 토실레이트염을 생성한 후 이 염을 에틸 아세테이트/에탄올로 재결정시켰다.

융점 : 135~137°C

C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 51.80; H, 6.35; N, 4.65

실측치 : C, 51.64; H, 6.46; N, 4.67.

## 실시예 6

(Z)-2-(디히드로-2(3H)-티에닐리엔)에탄아민의 제조

에틸 아세토아세테이트의 모노나트륨, 모노리늄 디음 이온을 바일러(Weiller, I)에 의하여 문현[J. Amer. Chem. Soc., 92, 6702(1970)]에 기재된 방법을 형성시켰다. THF 200mℓ 중의 상기 디음 이온 0.1몰의 혼탁액을 질소 분위기 하에서 5°C로 냉각시키고, 여기에 황화에틸렌(5.65mℓ, 0.095몰)을 서서히 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 100mℓ로 희석한 후 5N 염산으로 pH가 약간 염기성이 되도록 하였다. 유기층을 분리하고 수용액층을 에테르로 추출하였다. 유기층을 합친 후 포화  $\text{NaHCO}_3$  와 염수로 세척한 후  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 유기 용매를 증발시켜 황색 오일 16.55g을 수득하였다. 이 오일을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  800mℓ에 용해한 후 옥살산 16.55g과 3시간 동안 환류시켰다. 반응액을 냉각하여 형성된 고체 물질을 여과하였다. 여액을 1N  $\text{NaOH}$ 로 세척하여  $\text{K}_2\text{CO}_3$ 으로 건조한 후 용매를 증발 제거하였다. 이와 같이 얻은 생성물의 혼합물을 150°C/0.6torr에서 증류(구 대 구)하여 연한 황색 오일 4.81g(30%)을 수득하였다.

방금 위에서 기술한 바와 같이, 생성물로 얻어진 Z/E 에스테를 혼합물(3.95g, 22.97밀리몰)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  20mℓ와 혼합하여, 이 혼합물을 -70°C에서 질소 분위기 하에 DIBAL-H(톨루엔 중 1.5M, 45.92mℓ, 68.76밀리몰)에 적가하였다. 반응 온도를 -55°C 이하로 유지하였다. 첨가 종료된 후 반응 혼합물을 -70°C에서 15분간 교반시키고, -70°C에서 5N  $\text{NaOH}$ 으로 퀸칭한 후 25°C로 온도를 올렸다. 반응 용액을 물로 희석하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 으로 건조한 후, 약간의 열을 가하여 용매를 증발 제거시켰다. 생성된 Z/E 알코올 혼합물을 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 헥산 중 40%  $\text{EtOAc}$ )에 의하여 분리하여 Z/E 비율이 20 : 1인 (Z)-알코올 생성물을 72% 수율로 수득하였다. 상기 (Z)-알코올(0.2g, 1.5밀리몰)을 트리페닐포스핀(0.8g, 3.07밀리몰)과 벤젠 중의 0.95M 히드라조산(6.45mℓ, 6.13밀리몰)을 함유하는 THF 24mℓ에 용해하였다. 0°C, 암실에서 이 용액에 THF 2.4mℓ 중의 디아이소프로필 아조디카복실패이트(0.62g, 3.07 밀리몰)를 적가하였다. 첨가 종료 후, 반응 혼합물을 0°C에서 45분간 교반한 후 물의 희석하여 에틸 아세테이트로 추출하였다. 에틸 아세테이트 추출액을 염수로 세척하고  $\text{MgSO}_4$ 으로 건조한 후 용매를 증발 제거하였다. 생성물을 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 펜坦 중 3% 에테르)로 정제하여 Z/E 아지드 생성물을 분리할 수 없는 혼합물 형태로 0.17g(73%) 수득하였다.

Z/E 아지드 혼합물(1.15g, 7.42밀리몰)을 에테르 16mℓ에 용해하여 암실에서 질소 분위기 하에 -5°C에서 에테르 중의 수소화리튬알루미늄(0.41g, 10.72밀리몰) 혼탁액에 가하였다. 첨가 종료 후 반응 혼합물을 -10°C에서 30분간 교반한 후 물 0.41mℓ, 15%  $\text{NaOH}$  0.41mℓ, 물 1.23mℓ를 순서대로 가하여 퀸칭시켰다. 이에 따라 형성된 고체 물질을 규조토로 여과시키고 에테르로 세척하였다. 여액을 25°C에서 증발시켜 불투명한 오일을 얻었다. (Z)-아민 이성질체를 섬광 크로마토그래피(실리카겔, 에테르 중 20%  $\text{MeOH}/5\% \text{NH}_4\text{OH}$ )에 의하여 분리하고 이 아민을 에테르에 용해하여 에테르 용액에 에탄올 중의 1M pTSA를 가하여 표제 화합물의 토실레이트 염을 백색 고체(1.08g, 48%) 형태로 침전시켰다.

융점 : 134~136°C

 $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}_2$ 에 대한 원소 분석치

계산치 : C, 51.80; H, 6.35; N, 4.65

실측치 : C, 51.79; H, 6.36; N, 4.61.

본 발명의 화합물들은 도파민- $\beta$ -히드록실라제(DBH) 억제제이거나 기타 다른 기전에 의하여 혈압을 강하하므로 가치 있는 고혈압치료제라고 사료된다. 따라서 본 발명의 하나의 양태로서, 일반식(I)의 화합물을 항고혈압에 유효한 양으로 함유하는 제약 조성물을 포유 동물 체내에 투여하여 포유 동물의 고혈압을 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명 화합물의 항고혈압제로서의 가치는 다음 시험 방법에 의하여 입증된다.

DBH는 노르에피네프린(NE) 합성 경로에서 중요한 역할을 하는 효소이므로 DBH 억제제는 노르에피네프린 생성량을 감소시킴으로써 항고혈압 작용을 하게 된다. 본 발명의 화합물의 DBH 억제 작용은 잘 알려진 표준방법에 의해 쉽게 측정할 수 있다. 예로서, DBH 억제도를 시간에 따라서 측정하는 것이 DBH 억제의 시간의존의 역학성을 입증하는데 도움이 되며, 분자 산소, 아스코프레이트와 같은 전자 공여체와 상기 효소에 필요한 공인자의 존재 하에 수용액에서 pH4.5 내지 5.5, 바람직하게는 5.0에서 20°C 내지 40°C, 바람직하게는 37°C의 온도에서 DBH에 의한 기질의 효소적 산소 첨가를 측정하는 것을 상기한 DBH 억제도의 시간에 따른 측정방법의 실례로 들 수 있다. 시험 화합물을 목적하는 농도로 가한 후 시스템을 인큐베이션시킨다. 액체 시료를 서로 다른 시간 간격으로 채취하고 티라민을 기질로 사용하여 DBH 활성을 측정한다. 한편 메이(S. May) 등에 의해 문현(J. Biol. Chem., 256, 2258(1981)]에 기재된 방법에 의하여 폴라로그래프 전극과 산소 모니터를 사용하여 산소 흡수도를 또한 측정한다. 상기에서 언급한 방법을 이용한 시험에서는 시험 화합물의 DBH 억제활성이 표 I에 요약한 바와 같이 인큐베이션 시간에 따라 증가하는 것이 발견되었다.

## [표 1]

화합물	농도 토실레이트염	시간 의존성 DBH 억제 활성-시험관내 시험	
		t 1/2	+/- 표준 오차
1	100 $\mu$ M	5.5분	+/- 0.54
2	100 $\mu$ M	32.7분	+/- 1.40
3	100 $\mu$ M	48.1분	+/- 1.50
4	100 $\mu$ M	35.6분	+/- 4.30

t 1/2 : 잔류 50% 대수 활성 억제에 요하는 시간, 화합물 1 : 2-(1, 3-디티올린-2-일리덴)에탄아민, 화합물 2 : 2-(1, 3-디티올-2-일리덴)에탄아민, 화합물 3 : 1-(1, 3-디티올린-2-일리덴)-2-프로판아민, 화합물 4 : (E)-2-(디히드로-2(3H)-티에닐리덴)에탄아민.

표 1의 결과에 나타난 바와 같이 화합물이 10I DBH 불활성화에 필요한 시간이 짧은 것을 보아서 시험 화합물 중 가장 억제 활성이 큰 화합물인 것을 알 수 있다. (Z)-2-(디히드로-2(3H)-티에닐리덴)에탄아민은 상기 시간 의존성 시험에서는 활성을 나타내지 않았지만, 후술하는 바와 같이 이 화합물은 생체내에서 항고혈압제로서 활성이 크다.

본 발명의 화합물의 DBH 억제 작용은 티라민이 DBH 존재 하에 옥토파민으로 전환하는 것을 엣세이하는 잘 알려진 표준 방법들에 의하여 시험관내에서 또한 쉽게 측정할 수 있는데, 그 방법의 예로서 파일켄펠드(Feilchenfeld, N. B.), 리크터(Richter, H. W.) 및 바렐(Waddell, W. H.)에 의해 문현 [고압 액체 크로마토그래피를 사용하는 도파민- $\beta$ -히드록실하제 활성의 시간 분해 엣세이 방법 (Time-Resolved Assay of Dopamine Beta Hydroxylase Activity Utilizing High-Preessure Liquid Chrmatography), *Analyt. Biochem.*, 122, 124~128(1982)]에 기재된 방법이 있다. DBH 억제 역학의 측정예로서, 기질, 효소(DBH), 분자 산소, 아스코르베이트와 같은 전자 공여체, 효소 작용에 필요한 고인자의 농도를 일정하게 하고 시험화합물의 온도를 다르게 하면서 적절한 온도와 pH에서 인큐베이션하여 효소에 의한 티라민으로부터 옥토파민으로의 전환을 측정하는 방법이 있다. 인큐베이션이 끝난 다음, 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하고 그 양을 형광계로 측정하여, 이로부터 억제상수( $K_i$ )를 쉽게 계산해 낼 수 있다. 이 방법에 의하여 1, 3-디티올린-2-에탄아민을 시험한 바,  $K_i$ 가 11마이크로 몰로 측정되어 DBH 억제제로서 활성이 강력한 것으로 나타났다.

본 발명의 화합물들의 혈압 강하 작용은 의식이 있는 포유 동물로부터 동맥혈압을 계속 기록하는 것과 같은 잘 알려진 표준 방법들에 의하여 생체내에서 측정할 수 있다. 예로서, 시험 화합물을 마취시키지 않은 자발적 고혈압 쥐에게 복강내로 투여(ip)하여 동맥 혈압을 계속해서 모니터한다. 이와 같은 방법을 이용한 시험에서, 시험 화합물이 항고혈압 효과를 가지고 있음이 표 II에서 보는 바와 같이 평균 혈압(MBP)의 강하 정도를 보아 확실시 된다.

## [표 2]

## 항고혈압 활성-생체내 시험

화합물	화합물의 투여량* mg/kg	평균 혈압(MBP)의 최대 변화	평균 혈압(MBP)의 하강률(%)
1	100ip	-55 +/- 22	30.0%
2	100ip	-54 +/- 21	28.6%
3	200ip	-39 +/- 13	21.7%
4	200ip	-30 +/- 13	17.3%

화합물 1 : (E)-2-(디히드로-2(3H)-티에닐리덴)에탄아민, 화합물 2 : (Z)-2-(디히드로-2(3H)-티에닐리덴)에탄아민, 화합물 3 : 2-(1, 3-디티올란-2-일리덴)에탄아민, 화합물 4 : 1-(1, 3-디티올린-2-일리덴)-2-프로판아민, \* 투여량은 이들 화합물의 토실레이트염 mg/kg으로 투여됨.

따라서, 상기 시험 및 DBH 억제제의 평가시 이용되는 기타 공지된 표준 실험 방법들에 근거하여, 표준 독성시험과, 포유 동물내에서의 항고혈압 작용을 측정하는 표준 약리 시험을 행하고 이를 시험의 결과를 기준의 항고혈압제로부터 얻은 결과와 비교함으로써, 본 발명의 화합물의 효과적인 항고혈압 투여량을 쉽게 결정할 수가 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 1일당 제중 1kg당 약 5 내지 약 100mg의 양으로 투여하면 효과적인 항고혈압 결과를 얻을 수 있다. 물론 각 환자에 따라 제일 처음 그리고 계속하여 복용하는 특정의 투여량은 의사의 진단에 따른 고혈압의 종류 및 악화 상태에 따라 달라진다.

본 발명의 화합물이 질병 치료에 유익한 기능을 함에 있어서, 투여하는데 적절한 제약적으로 허용되는 당체와 혼합하여 포유 동물 환자에게 투여하는 것이 바람직하다. 이러한 제제는 예를 들어

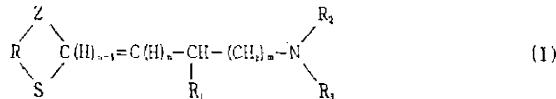
정제, 캡슐제나 좌약과 같은 형태이거나 엘릭시르, 유제, 분무제, 주사제와 같은 액체 형태일 수 있다. 약제의 제형에는 본 화합물의 활성 성분과 반응하지 않는 물질, 예를 들어 물, 젤라틴, 유당, 전분, 스테아린산 마그네슘, 활석, 식물성오일, 벤질 알코올, 껌, 폴리 알킬렌 글리콜, 황색 와세린 등이 포함될 수 있다. 이와 같은 약제의 활성 성분은 그 중량부로 0.1% 내지 50%으로 투여되도록 제제 종에 함유되어 있는 것이 바람직하다.

상술한 발명의 기본 사상이나 범위를 벗어남이 없이 본 발명을 바꾸거나 변경할 수 있다는 것을 본 분야의 통상 지식을 가진 자에게는 자명할 것이다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

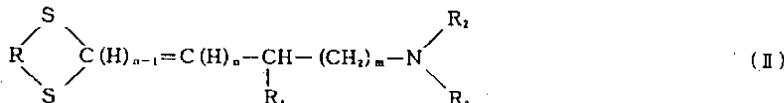
하기 일반식(I)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.



상기 식(I)에서, 점선은 이중 결합이 존재할 수 있음을 나타내며,  $m$ 은 0 내지 4의 정수를 나타내며,  $n$ 은 이중 결합의 존재 여부에 따라 1 또는 2의 정수를 나타내며,  $Z$ 는 메틸렌 또는 황을 나타내며,  $R$ 은 에틸렌 또는 비닐렌, 단  $Z$ 가 메틸렌일 때  $R$ 은 반드시 에틸렌이어야만 하며,  $R_1$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_2$ 는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_3$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급알킬을 나타낸다.

#### 청구항 2

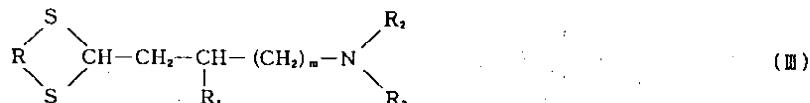
제1항에 있어서, 하기 일반식(II)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.



상기 식(II)에서, 점섬은 이중 결합이 존재할 수 있음을 나타내며,  $m$ 은 0 내지 4의 정수를 나타내며,  $n$ 은 이중 결합의 존재 여부에 따라 1 또는 2의 정수를 나타내며,  $R$ 은 에틸렌 또는 비닐렌을 나타내며,  $R_1$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_2$ 는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_3$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타낸다.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 하기 일반식(III)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.



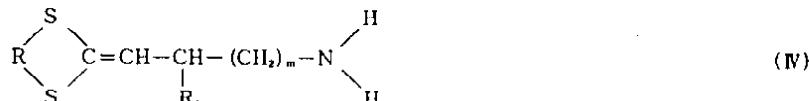
상기 식(III)에서,  $m$ 은 0 내지 4의 정수를 나타내며,  $R$ 은 에틸렌 또는 비닐렌을 나타내며,  $R_1$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_2$ 는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_3$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타낸다.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 1, 3-디티올란-2-에탄아민 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, 하기 일반식(IV)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.



상기 식(IV)에서,  $m$ 은 0 내지 4의 정수를 나타내며,  $R$ 은 에틸렌 또는 비닐렌을 나타내며,  $R_1$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이다.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 2-(1, 3-디티올-2-일리덴)에탄아민 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.

#### 청구항 7

제5항에 있어서, 하기 일반식(V)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.



상기 식(V)에서, R<sub>1</sub>은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이다.

#### 청구항 8

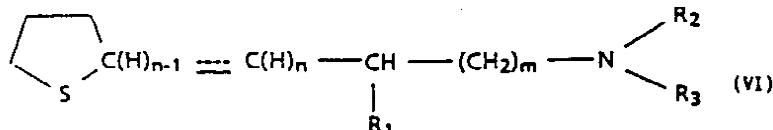
제7항에 있어서, 2-(1, 3-디티올란-2-일리덴)에타아민 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 1-(1, 3-디티올란-2-일리덴)-2-프로란아민 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.

#### 청구항 10

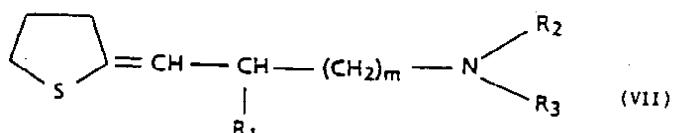
제1항에 있어서, 하기 일반식(IV)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.



상기 식(IV)에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, m, n 및 점선은 제 1항에서의 정의한 바와 같다.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 하기 일반식(VII)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염.



상기 식(VII)에서, R<sub>2</sub>는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내고, R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub> 및 m은 제1항에 서 정의한 바와 같다.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, E-또는 Z-2-(하드록시-2(3H)-티에닐리덴)에탄아민 또는 그의 치료상 허용되는 산 부가염.

#### 청구항 13

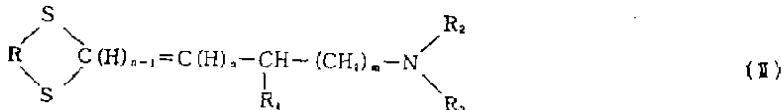
일반식(IV<sub>a</sub>)의 화합물을 유기 용매 중에서 약 70°C 내지 약 110°C의 온도에서 불활성 분위기하에 과 량의 디이소부틸알루미늄 히드리드(DIBAL-H)으로 환원하는 것으로 이루어짐을 특징으로 하는 하기 일반식(I<sub>a</sub>)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염의 제조 방법.



상기 식(I<sub>a</sub>) 및 식(IV<sub>a</sub>)에서, R은 비닐렌 이외의 기이다.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 하기 일반식(II)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

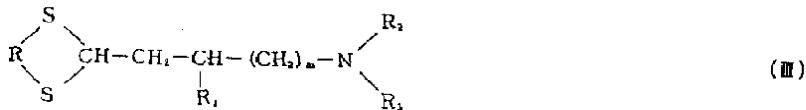


상기 식(II)에서, 점선은 이중 결합이 존재할 수 있음을 나타내며, m은 0 내지 4의 정수를

나타내며,  $n$ 은 이중 결합의 존재 여부에 따라 1 또는 2의 정수를 나타내며, R은 에틸렌 또는 비닐렌을 나타내며,  $R_1$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_2$ 는 수소 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_3$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타낸다.

### 청구항 15

제13항에 있어서, 하기 일반식(III)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.



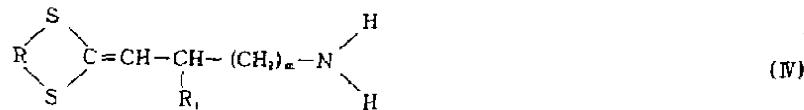
상기 식(III)에서  $m$ 은 0 내지 4의 정수를 나타내며, R은 에틸렌 또는 비닐렌을 나타내며,  $R_1$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_2$ 는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며,  $R_3$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타낸다.

### 청구항 16

제15항에 있어서, 1, 3-디티올란-2-에탄아민 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 17

제14항에 있어서, 하기 일반식(IV)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.



상기 식(IV)에서,  $m$ 은 0 내지 4의 정수를 나타내며, R은 에틸렌 또는 비닐렌을 나타내며,  $R_1$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이다.

### 청구항 18

제17항에 있어서, 2-(1, 3-디티올-2-일리덴)에탄아민 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 19

제17항에 있어서, 하기 일반식(V)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.



상기 식(V)에서,  $R_1$ 은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이다.

### 청구항 20

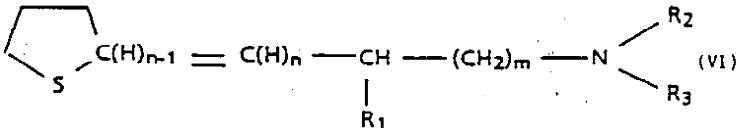
제19항에 있어서, 2-(1, 3-디티올란-2-일리덴)-2-프로판아민 또는 그의 치료상 허용되는 산부가이염 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 21

제19항에 있어서, 1-(1, 3-디티올란-2-일리덴)-2-프로판아민 또는 그의 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 22

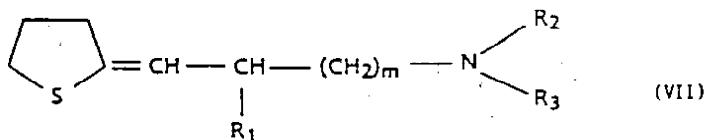
제13항에 있어서, 하기 일반식(IV)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.



상기 식(VI)에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $m$ ,  $n$  및 점선은 제1항에서의 정의한 바와 같다.

청구항 23

제22항에 있어서, 하기 일반식(VII)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.



상기 식(VII)에서,  $R_2$ 는 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내고,  $R_1$ ,  $R_3$  및  $m$ 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 24

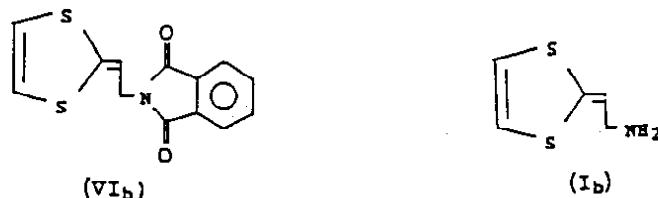
제23항에 있어서, E-또는 Z-2-(히드록시-2(3H)-티에닐리덴)에탄아민 또는 이들의 치료상 허용되는 산부가염이 제조되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 25

제1항에 의한 화합물 또는 치료상 허용되는 산부가염과 제약상 허용되는 담체로 이루어진 고혈압 치료용 조성물.

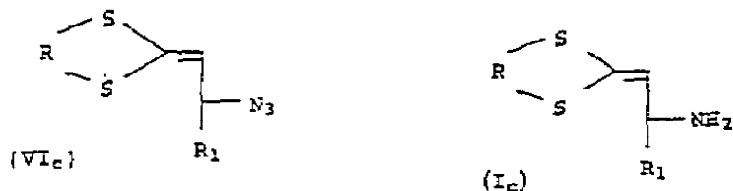
청구항 26

일반식(IV<sub>b</sub>)의 화합물을 극성이 큰 유기 용매 중에서 약 25°C 내지 약 65°C의 온도에서 히드라진과 반응시키는 것으로 이루어짐을 특징으로 하는 일반식(Ib)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염의 제조 방법.



청구항 27

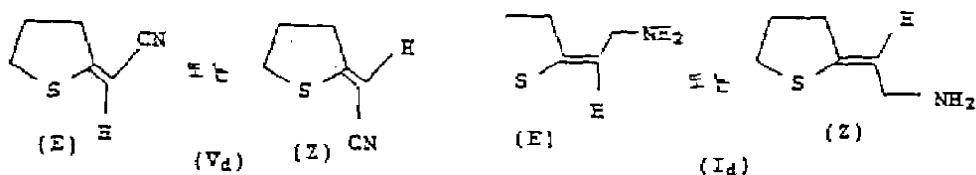
일반식( $\text{VI}_c$ )의 화합물을 에테르 중에서 약  $-40^{\circ}\text{C}$  내지 약  $0^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 수소화리튬 알루미늄으로 환원시키는 것으로 이루어짐을 특징으로 하는 하기 일반식( $\text{I}_c$ )의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염의 제조 방법.



상기 식( $I_c$ ) 및 식( $VI_c$ )에서, R은 비닐렌 이외의 기이고, R<sub>1</sub>은 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이다.

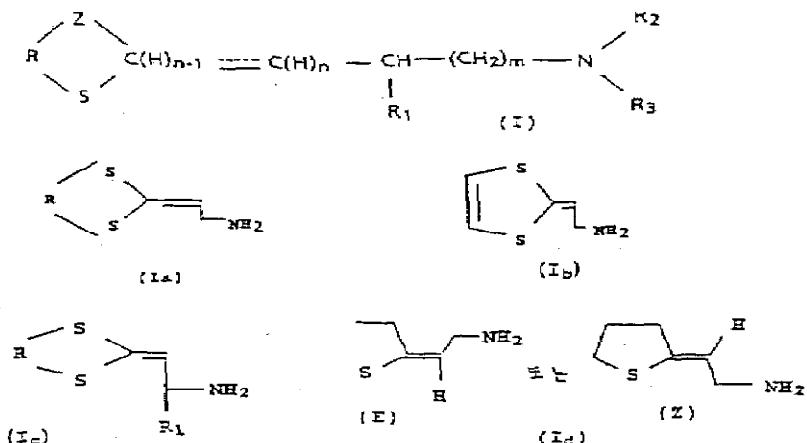
청구항 28

일반식( $V_d$ )의 화합물을 테트라하이드로푸란 중의 수소화리튬알루미늄과 황산에 약 0°C 내지 약50°C의 온도에서 가함으로서 일반식( $Vd$ )의 화합물을 환원시키는 것으로 이루어짐을 특징으로 하는 하기 일반식( $I_d$ )의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가염의 제조 방법.



청구항 29

하기 일반식( $I_a$ ), ( $I_b$ ), ( $I_c$ ) 또는 ( $I_d$ )로 이루어진 군 중에서 선택된 화합물을 트리플루오로아세트산 및 트리에틸실란으로 약 -20°C 내지 약 40°C의 온도에서 환원시키는 것으로 이루어짐을 특징으로 하는 n이 2인 하기 일반식(I)의 화합물 또는 그의 치료상 허용되는 산부가영의 제조 방법.



상기 식(I)에서, 점선은 이중 결합이 존재할 수 있음을 나타내며, m은 0 내지 4의 정수를 나타내며, Z는 메틸렌 또는 황을 나타내며, R은 에틸렌 또는 비닐렌을 나타내며, 단 Z가 메틸렌일 때 R은 반드시 에틸렌이어야만 하며, R<sub>1</sub>은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급을 알킬을 나타내며, R<sub>2</sub>은 수소 또는 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬을 나타내며, 식(I<sub>a</sub>)에서, R은 비닐렌 이외의 기이고, 식(I<sub>c</sub>)에서, R은 비닐렌 이외의 기이고, R<sub>1</sub>은 탄소수 1 내지 6의 저급 알킬이다.