

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 403/12  
C07D 407/12  
C07D 409/12  
C07D 241/04

(11) 공개번호 10-2005-0075281  
(43) 공개일자 2005년07월20일

(21) 출원번호 10-2004-7021525

(22) 출원일자 2004년12월29일  
번역문 제출일자 2004년12월29일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/007060  
국제출원일자 2003년07월02일

(87) 국제공개번호 WO 2004/004729  
국제공개일자 2004년01월15일

(30) 우선권주장 10230062.3 2002년07월04일 독일(DE)  
10232020.9 2002년07월10일 독일(DE)

(71) 출원인 슈바르츠파르마에이지  
독일연방공화국 몬하임시 40789 알프레트-노벨-스트라세 10

(72) 발명자 피터, 게마이너  
독일, 91054 엘랑겐-부켄호프, 세발더 포스트백 24  
하랄드, 휘브너  
독일, 91336 헤롤트바흐, 로인도르퍼 백 7  
카린, 쉬로터  
독일, 86732 외팅겐, 스피탈가스 5

(74) 대리인 박천배

심사청구 : 없음

(54) 씨엔에스 질병의 치료를 위한 도파민-디3 리간드로서 헤테로아렌 카복사미드의 용도

명세서

도파민은 중추신경계의 중요한 신경전달물질로 간주된다. 도파민은 5개의 상이한 도파민 수용체에 결합함으로써 작용한다. 그들의 형태학 및 시그널 전달의 방식으로 인하여 이들은 D1-양 (D1 및 D5) 및 D2-양 (D2, D3 및 D4) 수용체로 분류될 수 있다 (Neve, K.A. *The Dopamine Receptors*. Humana Press, 1997). 특히, D2 부류의 서브타입은 중추신경계의 조절과정에 중요한 역할을 한다. D2 수용체는 이들이 신경운동성 회로를 조절하는 뇌기저핵에서 주로 발견되지만, D3 수용체는 감정 및 인식 과정이 조절되는 변연계에서 주로 발견된다. 이들 수용체의 시그널 변환의 장애는 다수의 신경병리학적 상황을 야기시킨다. 특히, D3 수용체는 정신분열증 또는 단극성 우울증과 같은 정신의학적 질환, 의식의 장애를 치료할 뿐만 아니라 파킨슨병과 같은 신경변성 질환의 치료 및 약물탐닉의 치료를 위한 활성성분의 개발을 위한 유망한 표적으로 간주되고 있다 (Pulvirenti, L. et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002, 23, 151-153).

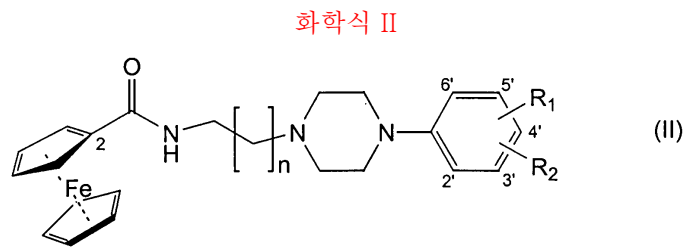
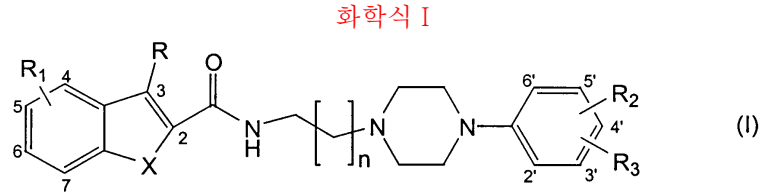
아릴 피페라진 구조를 갖는 화합물은 이미 도파민 수용체-활성 리간드로 기술되어 있다 (Robarge, M.J. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3175-3186). 아릴 피페라진 부분 구조를 갖는 벤즈아미드 및 나프타미드는 또한 도파민 수용체의 리간드로서 공지되어 있다 (Perrone, R. *J. Med. Chem.* 1998, 41, 4903-4909; EP 0 779 284 A1). 페닐 피페라지닐 나프타미드는 최근에, 코카인 탐닉의 치료를 위해서 사용될 수 있는 동물모델에서의 유망한 활성을 나타내는 선택적 D3-부분 작용제로서 기술되었다 (Pilla, M. et al. *Nature* 1990, 400, 371-375).

몇가지 예로서 산소-, 황- 또는 질소-함유 헤테로아렌산 성분을 갖는 아릴 피페라지닐 아미드가 기술되었다 (ES 2 027 898; EP 0 343 961; US 3,646,047; US 3,734,915). 다른 한편으로, 시아노-치환되고 페로세닐 부분 구조를 갖는 텔루륨-함유 유도체는 문헌에 공지되지 않았다.

도파민 리간드의 구조의 효과에 관한 본 발명자들의 실험의 과정에서 본 발명자들은 시험관내 시험에서 D3 수용체에 대하여 지금까지 알려지지 않은 높은 친화성 및 높은 선택적 결합특성을 나타내는 화학식 I 내지 IV의 신규한 화합물을 개발하였다. 따라서, 이들 화합물은 정신분열증, 다양한 형태의 우울증, 신경변성 질환, 성기능부전, 및 코카인, 아편제제 및 니코틴 탐닉과 같은 중추신경계의 질병을 치료하는 유용한 치료제일 수 있다.

그밖의 다른 특정한 적용분야는 녹내장, 인식장애, 하지불안증후군, 과잉활동증후군 (ADHS), 파프로랙틴혈증, 파프로랙틴중, 파킨슨병과 연관된 이동장애, L-DOPA- 및 신경이완제-유도된 이동장애, 예를들어 정좌불능, 경직, 이긴장증 (dystonia) 및 디스키네시아 (dyskinesias)의 치료이다.

본 발명의 대상은 하기 화학식 I 및 II로 표시되는 바와 같은, 유리염기 및 그의 염 형태의 아릴 피페라지닐 부분 구조를 갖는 2-헤테로아렌 카복실산 아마이드의 유도체이다:



상기 화학식 I에서,

n은 1 내지 4이고,

R은 수소, 알킬 또는 할로젠이며,

(a) X는 S 또는 O이고,

(i) R<sub>1</sub>이 하이드록시, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노인 경우에, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며,

(ii) R<sub>1</sub>이 수소, 알킬, 할로젠 또는 트리플루오로메틸인 경우에, R<sub>2</sub>는 하이드록시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>3</sub>는 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되거나,

(b) X는 NH이며, R<sub>1</sub>은 수소, 하이드록시, 알킬, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐, 할로젠 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며, 단 화합물은 N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드는 아니거나,

(c) X는 Te이며, R<sub>1</sub>은 수소, 하이드록시, 알킬, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명의 한가지 구체예에서는 다음의 정의가 화학식 I에 적용된다:

- n은 1 내지 4이고,

- R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고, R<sub>1</sub>이 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되는 경우에, X는 Te이거나,

- R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고, R<sub>1</sub>이 래디칼 하이드록시, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되는 경우에, X는 S 또는 O이거나,

- R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고, R<sub>1</sub>이 래디칼 수소, 알킬, 할로젠 또는 트리플루오로메틸에 의해서 치환되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 개별적으로 또는 함께 래디칼 하이드록시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되는 경우에, X는 S 또는 O이거나,

- R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고, R<sub>1</sub>은 래디칼 하이드록시, 알킬, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되며, 단 여기에서 알킬 및 알킬옥시는 적어도 두개의 탄소원자를 함유하며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되고, 단 여기에서 알킬옥시는 적어도 두개의 탄소원자를 함유하는 경우에, X는 NH이다.

화학식 II에서 n은 1 내지 4이며, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노를 나타낸다.

특히, 본 발명은 본 발명의 화합물의 생리적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

숙련된 전문가들은, 치환체의 선택에 따라서 광학적 활성화합물이 생성될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 이 경우에, 라세미체 및 순수한 에난티오머 형태 각각도 모두 본 발명의 대상이다.

설명 및 첨부된 특허청구범위에서 열거된 치환체들은 특히 이하에 거론된 그룹들을 포함한다.

"알킬"은 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소원자, 특히 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소원자, 가장 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, 예를들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오펀틸, t-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 1-에틸프로필, 1,2-디메틸프로필 및 n-헥실일 수 있다. 알킬 그룹은 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해, 예를들어 할로젠 또는 하나 또는 그 이상의 페닐 그룹에 의해서 추가로 치환될 수 있다.

"알케닐" 및 "알키닐"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 갖는다. 이들은 분지되거나 분지되지 않을 수 있으며, 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소원자를 함유한다. 알케닐 또는 알키닐은 바람직하게는, 이중 또는 삼중 결합이 방향족 환에 켄유게이트되도록 하는 방식으로 화합물의 골격구조의 헤테로아렌 또는 페닐 환에 결합된다. 알케닐 및 알키닐은 하나 또는 그 이상의 치환체에 의해서, 바람직하게는 페닐에 의해서 추가로 치환될 수 있으며; 이 경우에 페닐 그룹은 바람직하게는 (알케닐 또는 알키닐이 탄소원자 1을 통해서 골격구조의 헤테로아렌 또는 페닐 환에 결합되는 경우에) 탄소원자 2 상에 위치한다. 알케닐 또는 알키닐은 바람직하게는 비치환된다.

"알킬옥시"는 -O-알킬 그룹이고, 여기에서 알킬은 바람직하게는 "알킬"에 대하여 상기에서 열거된 그룹들로부터 선택된다. 바람직하게는, 알킬옥시는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시 그룹, 특히는 메톡시이다. 또 다른 구체예에서, 알킬옥시는 또한 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시 그룹일 수도 있다.

"아릴"은 바람직하게는 페닐이다. 임의로, 페닐은 또한 예를들어 알콕시, 트리플루오로메틸 또는 할로젠에 의해서, 바람직하게는 메톡시에 의해서 위치 2, 3 및 4 중의 하나 또는 그 이상에서 독립적으로 치환될 수도 있다.

"아실"은 특히 그룹 -C(O)-알킬 및 -C(O)-아릴을 포함하며, 여기에서 알킬 및 아릴은 바람직하게는 상기에서 "알킬" 및 "아릴"에 대해 제시된 그룹들로부터 선택되고, 특히 -C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬이다. 예를들어, 아실은 아세틸, 프로피오닐, 부티릴 또는 -C(O)-페닐일 수 있다.

"알콕시카보닐"은 -C(O)-O-알킬 그룹이며, 여기에서 알킬은 바람직하게는 상기에서 "알킬"에 대해서 열거된 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, 알콕시카보닐은 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬)옥시 카보닐 그룹이다.

"할로젠"은 바람직하게는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드이다.

"생리적으로 허용되는 염"은 염기, 특히 유리염기 형태의 화학식 I의 화합물의 유기산 또는 무기산과의 비독성 부가염을 포함한다. 무기산의 예로는 HCl, HBr, 황산 및 인산이 포함된다. 유기산에는 아세트산, 프로피온산, 피루브산, 부티르산, α-, β- 또는 γ-하이드록시부티르산, 발레르산, 하이드록시발레르산, 카프론산, 하이드록시카프론산, 카프릴산, 카프린산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 글리콜산, 락트산, D-글루쿠론산, L-글루쿠론산, D-갈락투론산, 글리신, 벤조산, 하이드록시벤조산, 갈산, 살리실산, 바닐린산, 쿠마르산, 카페인산, 히푸르산, 오로트산, L-타르타르산, D-타르타르산, D,L-타르타르산, 메소-타르타르산, 푸마르산, L-말산, D-말산, D,L-말산, 옥살산, 말론산, 석신산, 말레산, 옥살아세트산, 글루타르산, 하이드록시글루타르산, 케토글루타르산, 아디프산, 케토아디프산, 피멜산, 글루탐산, 아스파르트산, 프탈산, 프로판트리카복산, 시트르산, 이소시트르산, 메탄설폰산, 툴루엔설폰산 및 트리플루오로메탄설폰산이 포함된다.

X가 NH, S 또는 O로 표시되는 화학식 I의 화합물이 바람직한 구조로 지정할 수 있다.

본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 바람직한 구체에는 하기 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이다:



상기 식에서,

- n은 1 내지 4이며,

- R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 또는 할로젠이고,

- R<sub>1</sub>이 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시 카보닐 또는 시아노인 경우에, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되거나,

- R<sub>1</sub>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 할로젠 또는 트리플루오로메틸인 경우에, R<sub>2</sub>는 하이드록시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>3</sub>는 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되며,

여기에서 불소, 염소 및 브롬이 바람직한 할로젠 치환체이다.

본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 또 다른 바람직한 구체에는 하기 화학식 Ic의 화합물, 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이며, 단 N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드는 아니다:



상기 식에서,

- n은 1 내지 4이며,

- R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 또는 할로젠이고,

- R<sub>1</sub>은 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로겐에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐, 불소, 염소, 브롬 및 시아노로부터 선택되며,

- R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로겐에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로겐, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에서는 다음의 정의가 화학식 Ic의 화합물에 적용된다:

(a) R<sub>1</sub>이 하이드록시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로겐에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시 카보닐 또는 시아노인 경우에, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로겐에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로겐, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며,

(b) R<sub>1</sub>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시 또는 할로겐인 경우에, R<sub>2</sub>는 하이드록시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로겐에 의해서 치환될 수 있는 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>3</sub>는 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로겐에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로겐, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 바람직한 구체예에서는 다음의 정의가 화학식 I, Ia, Ib 및 Ic의 화합물에 적용된다:

- 치환체 R<sub>1</sub>은 헤테로사이클의 5 또는 6 위치에 존재하며,

- 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 페닐 환의 2 또는 3 위치에, 또는 각각 2 또는 4 위치에 존재하며; 두개의 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중의 하나가 수소 원자인 경우에 각각의 다른 치환체는 페닐 환의 2 위치에 존재한다.

본 발명의 특히 바람직한 구체예에서, 화학식 I, Ia, Ib 및 Ic의 화합물에서 n은 3이다.

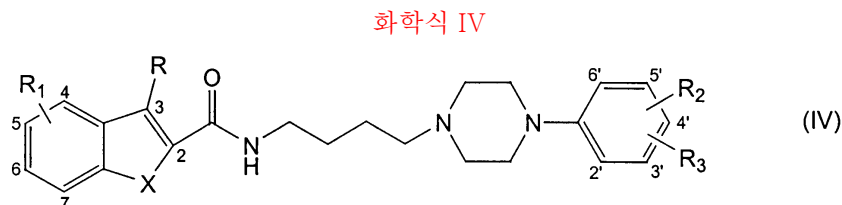
상기 정의한 바와 같은 화학식 II의 바람직한 화합물은 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 아릴, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되는 화합물이다.

화학식 II의 특정한 화합물은 다음의 화합물이다:

(B16): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-페로세닐카바미드, 및

(B17): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-페로세닐카바미드.

본 발명의 또 다른 관점은 하기 화학식 IV의 화합물 및 이 화합물의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이며, 단 화합물은 N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드는 아니다:



상기 식에서,

- X는 S, NH 또는 O이며,

- R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택되고,

- R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 선택되며, R<sub>1</sub>은 헤테로 사이클의 5 또는 6 위치에 존재하고,

- R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 페닐 환의 2 또는 3 위치에, 또는 각각 2 또는 4 위치에 존재하고, 두개의 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중의 하나가 수소 원자인 경우에 각각의 다른 치환체는 페닐 환의 2 위치에 존재한다.

본 발명의 바람직한 관점은 X가 NH인 경우에 R<sub>1</sub>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬 및 시아노로부터 선택되며, X가 S 또는 O인 경우에 R<sub>1</sub>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬, 시아노 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 상기 정의한 바와 같은 화학식 IV의 화합물이다.

이하의 화합물은 본 발명에 따르는 화합물의 특정한 구체예이다:

(B18): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]티오펜카바미드

(B19): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]티오펜카바미드

(B20): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-벤조[b]티오펜카바미드

(B21): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-벤조[b]티오펜카바미드

(B1): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]티오펜카바미드

(B2): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]티오펜카바미드

(B22): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-벤조[b]티오펜카바미드

(B23): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-벤조[b]티오펜카바미드

(B10): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드

(B11): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-인돌릴카바미드

(B12): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-인돌릴카바미드

(B13): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-인돌릴카바미드

(B14): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-인돌릴카바미드

(B15): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-인돌릴카바미드

(B25): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-인돌릴카바미드

(B7): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]푸라닐카바미드

(B3): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]푸라닐카바미드

(B4): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]푸라닐카바미드

(B5): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-벤조[b]푸라닐카바미드

(B6): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-벤조[b]푸라닐-카바미드

(B8): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]텔루로페닐카바미드

(B9): N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]텔루로페닐카바미드, 및

이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

특히, 상기 정의한 바와 같은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, II 및 IV의 화합물은 도파민 D3 리간드로서의 치료학적 용도에 적합하다. 특히 바람직한 것은 X가 NH, S 또는 O인 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 화학식 Ia, Ib, Ic 및 IV의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

용어 "높은 친화성을 갖는 D3 리간드"는 방사성 리간드 실험에서 바람직하게는 10 nM 이하, 특히 바람직하게는 1 nM 이하의 Ki 값을 갖는 인체 도파민 D3 수용체에 대한 결합을 나타내는 화합물을 포함한다 (참조: Hubner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-762, 및 이하의 항목 "생물학적 활성 (Biological Activity)").

본 발명의 한가지 관점은 선택적 D3 리간드에 관한 것이다. 용어 "선택적 D3 리간드"는 이하의 항목 "생물학적 활성"에 기술된 바와 같은 D3 수용체에 대한 방사성 리간드 실험에서 다음의 7가지 수용체, 즉 도파민 수용체 D1, D2long, D2short 및 D4.4, 세로토닌 수용체 5-HT1A 및 5-HT2 및 알파 1-아드레날린성수용체 중의 적어도 5가지에 대해서 적어도 10의 인수까지 더 낮은 Ki 값을 갖는 화합물을 포함한다.

본 발명의 또 다른 관점은 높은 선택성을 갖는 도파민 D3 리간드에 관한 것이다. 용어 "높은 선택성을 갖는 D3 리간드"는 이하의 항목 "생물학적 활성"에 기술된 바와 같은 D3 수용체에 대한 방사성 리간드 실험에서 도파민 수용체 D1, D2long, D2short 및 D4.4 중의 적어도 3가지, 바람직하게는 모두에 대해서 적어도 100의 인수까지 더 낮은 Ki 값을 갖는 화합물을 포함한다.

D3 리간드는 D3 수용체 상에서 작동적, 길항적 또는 부분-작동적 활성을 나타낼 수 있다. 본 발명의 화합물의 각각의 고유활성은 문헌 (Hubner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569, 및 Lober, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 17, 2377-2380)에 기술된 바와 같은 유사분열생식 시험 (mitogenesis assays)에서 측정될 수 있다. 원질환의 병태생리학에 따라서 더 강력한 작동적, 더 강력한 길항적 또는 부분-작동적 활성이 바람직할 수 있다. 따라서, 본 발명은 목적하는 활성의 탁월한 미세조정 (fine-tuning)을 허용한다.

따라서, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, II 및 IV의 화합물 중의 하나 또는 그 이상, 또는 상기 정의한 바와 같은 특정 화합물 중의 하나를 임의로 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 함유하는 치료제도 본 발명의 주가의 대상이다. 바람직하게는, 이 치료제는 X가 NH, S 또는 O인 화학식 I, Ia, Ib, Ic 및 IV의 화합물 중의 하나 또는 그 이상, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.

본 발명은 또한, 본 발명에 제시된 적응증의 치료 및 예방을 포함하는 치료, 및 상기의 적응증에 대한 치료제의 제조를 위한 화학식 I, Ia, Ib, Ic, II 및 IV의 화합물 중의 하나 또는 그 이상, 또는 상기 정의한 바와 같은 특정 화합물 중의 하나를 임의로 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

치료제를 제조하기 위해서는 선택적 D3 리간드인 본 발명의 이들 화합물을 선택하는 것이 바람직하다. 높은 선택성을 갖는 D3 리간드가 특히 바람직하다.

본 발명의 화합물은 다수의 질환, 특히 도파민 대사 또는 도파민작용성 시그널 다단계의 기능부전에 의해서 수반되는 질환의 치료 또는 예방에 잠재적 용도를 갖는다.

이러한 질환에 대한 예는 코카인, 알콜, 아편제제 및 니코틴 탐닉; 신경변성 질환, 특히 파킨슨병; 성기능부전, 특히 남성 발기기능부전; 우울증, 특히 내인성 단일상 우울증 (endogenous monophasic depression) ("주요우울증 (major depression)") 및 정신분열증이다.

본 발명의 화합물에 의한 치료 또는 예방에 순응할 수 있는 그밖의 다른 예는 과프로락틴혈증; 과프로락틴증; 녹내장; 인식장애; 하지불안증후군; 과잉활동증후군 (ADHS); 파킨슨병과 연관된 이동장애, 예를들어 경직, 이긴장증 (dystonia) 및 디스키네시아 (dyskinesia); 불안, 수면장애, 정신병, 디스키네시아 및 이긴장증과 같은 L-DOPA-유도된 질환; 특발성 이긴장증, 특히 세가와 (Segawa) 증후군; 신경이완제-유도된 (만발성) 디스키네시아, 이긴장증 및 정좌불능이다.

본 발명의 화합물은 특히, DOPA-민감성 이동장애를 치료하는 치료제를 제조하는데 매우 적합하다. 이러한 이동장애는 예를들어 디스키네시아, 이긴장증, 경직 및 진전일 수 있다. 용어 "DOPA-민감성"은 이동장애가 도파민작용성 시그널 전달에 영향을 미치는 약물을 투여함으로써 바람직하게 영향을 받을 수 있음을 의미하는 것으로 이해된다. 대표적인 예는 L-DOPA에 대한 반응이 진단적 판단기준으로 사용될 수 있는 특발성 이긴장증인 세가와 (Segawa) 증후군이다.

바람직한 용도는 파킨슨병과 연관되어 자발적으로 일어날 수 있으며, 약물에 의해서도 유도될 수 있는 디스키네시아 및 이긴장증의 치료를 위한 치료제의 제조이다. 약물-유도된 디스키네시아 및 이긴장증 중에서는 특히 신경이완제 및 도파민 길항제 또는 도파민 작용제 또는 L-DOPA에 의해서 유도된 것이 언급될 수 있다.

또한, 치료제는 임신 후의 약제-보조된 이유 시에도 사용될 수 있다.

마지막으로, 본 발명의 치료제는 치료할 질병에 따라서 동시에 또는 순차적으로 투여하기 위한 복합제제로 사용될 수도 있다.

예를들어, 파킨슨병의 치료를 위한 L-DOPA 약제를 함유하는, 판매용으로 제공된 하나의 유니트는 또한, 예를들어 작용의 고-선택성 부분-작동적 프로필을 갖는 본 발명의 화합물 중의 하나를 함유하는 약제학적 제제를 포함할 수 있다. L-DOPA 및 본 발명의 화합물은 동일한 약제학적 제제, 예를들어 복합제제 내에, 또는 상이한 적용 유니트 내에, 예를들어 두 개의 별개의 정제의 형태로 존재할 수 있다. 필요에 따라서 두 개의 활성성분을 동시에 또는 다른 시점에 투여할 수 있다.

복합제제에서 순차적 투여는 다양한 약제학적 활성성분에 대하여 상이한 방출 프로필을 갖는 두개의 상이한 층을 갖는 투여 형태, 예를들어 경구용 정제를 제공함으로써 성취될 수 있다. 숙련된 전문가들은 투여 및 적용방식의 다양한 형태가 본 발명과 관련하여 생각될 수 있으며, 이들은 모두 본 발명의 대상임을 알 수 있을 것이다.

따라서, 본 발명의 한가지 구체예는 환자에게 동시 또는 순차적 투여하기 위하여 본 발명의 화합물뿐만 아니라 L-DOPA 또는 신경이완제를 함유하는 치료제에 관한 것이다.

일반적으로, 본 발명의 치료제는 상술한 바와 같은 D3 리간드 이외에도 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 캐리어 또는 부형제를 함유하는 약제학적 조성물로 구성된다.

숙련된 전문가는 의도된 적용경로에 따라서 약제학적 제제가 상이한 형태를 취할 수 있음을 알 수 있을 것이다. 예를들어, 약제학적 제제는 정맥내, 근육내, 피내, 피하, 경구, 협측 (buccal), 설하, 비내, 경피, 흡입, 직장 또는 복강내 투여에 적합할 수 있다.

적합한 제제, 및 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 안정화제, 방향제, 향산화제, 보존제, 분산제 또는 용매, 완충제 또는 전해질과 같이 이러한 목적에 순응할 수 있는 약제학적 캐리어 및 부형제는 각각 약제의 분야에서 숙련된 전문가에게 공지되어 있으며, 표준작업서, 예를들어 주커, 후스 및 스페이저 (Sucker, Fuchs and Speiser, "Pharmazeutische Technologie", Deutscher Apotheker Verlag, 1991) 및 레밍톤 (Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott, Williams & Wilkins, 2000)에 의한 문헌에 기술되어 있다.

본 발명의 바람직한 구체예에서, 본 발명에 따르는 화합물을 함유하는 약제학적 조성물은 경구적으로 투여될 수 있으며, 예를들어 캡셀제, 정제, 분말, 과립제, 코팅된 정제 또는 액체 형태로 존재할 수 있다.

제제는 신속한 작용의 발현이 바람직한 경우에는 속방성 투여형태로 제조될 수 있다. 적합한 경구용 제제는 EP 0 548 356 또는 EP 1 126 821에 기술되어 있다.

이와 반대로 연장된 방출이 바람직하다면, 활성성분의 지연 방출이 있는 제제가 선택될 수 있다. 이러한 경구용 제제는 또한 선행기술로부터 공지되어 있다.

대체용 약제학적 제제는 예를들어 주입 또는 주사를 위한 용액, 오일, 좌제, 에어로졸, 스프레이, 플라스터 (plaster), 마이크로캡셀 또는 미립자일 수 있다.

본 발명의 또 다른 대상은 코카인, 알콜, 아편제제 및 니코틴 탐닉; 정신분열증; 다양한 형태의 우울증, 특히 내인성 단일상 우울증 ("주요 우울증") 또는 양극성 (조울증) 질환의 우울기; 신경변성 질환, 특히 파킨슨병; 성기능부전; 과프로랙틴혈증; 과프로랙틴종; 녹내장; 인식장애; 하지불안증후군; 과잉활동증후군 (ADHS); 파킨슨병과 연관된 이동장애, 예를들어 경직, 이긴장증 및 디스키네시아; 불안, 수면장애, 정신병, 디스키네시아 및 이긴장증과 같은 L-DOPA-유도된 질환; 특발성 이긴장증, 특히 세가와 (Segawa) 증후군; 신경이완제-유도된 (만발성) 디스키네시아, 이긴장증 및 정좌불능으로 구성된 질병 또는 장애 중의 하나를 치료하기 위한 약제학적 제제를 제조하기 위한 하기 화학식 III의 화합물의 용도이다:



상기 식에서,

R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고 R<sub>1</sub>이 래디칼 수소, 알킬, 할로젠, 트리플루오로메틸에 의해서 치환되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 각각 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환된 경우에 n은 1 내지 4이며, X는 S, O 또는 NH이다.

특히, 화학식 III의 화합물은 DOPA-민감성 이동장애의 치료를 위한 치료제를 제조하는데 사용될 수 있다. 이들은 파킨슨 병과 관련하여 자발적으로 일어날 수 있지만, 약물에 의해서 유도될 수도 있다. 약물-유도된 이동장애 중에는 특히 신경이완제 또는 도파민 길항제에 의해서 유도된 것 또는 L-DOPA-유도된 디스키네시아 및 이긴장증이 언급될 수 있다.

본 발명의 치료제를 제조하기 위해서는 R이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택되고, R<sub>1</sub>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬 및 트리플루오로메틸로부터 선택되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 각각 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되는 화학식 III의 화합물을 사용하는 것이 바람직하다.

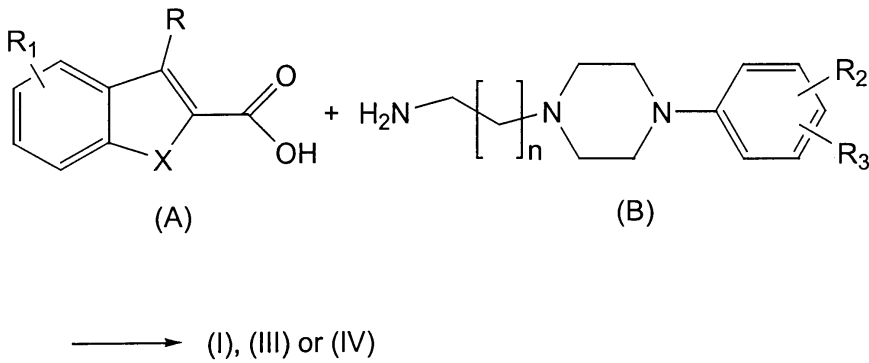
또한, 치환체 R<sub>1</sub>은 헤테로사이클의 5 또는 6 위치에 존재하고, 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 페닐 환의 2 또는 3 위치에, 또는 각각 2 또는 4 위치에 존재하며; 두개의 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중의 하나가 수소 원자인 경우에 각각의 다른 치환체는 페닐 환의 2 위치에 존재하는 화학식 III의 화합물을 사용하는 것도 바람직하다.

본 발명의 치료제, 특히 L-DOPA-유도된 디스키네시아를 치료하기 위한 치료제를 제조하는데 바람직한 화학식 III의 화합물은 다음의 화합물이다:

(B24): N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드

화학식 I 내지 IV의 화합물은 문헌 (Glennon, R.A. et al. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1968-1971)에 기술된 방법에 따라 제조되었다.

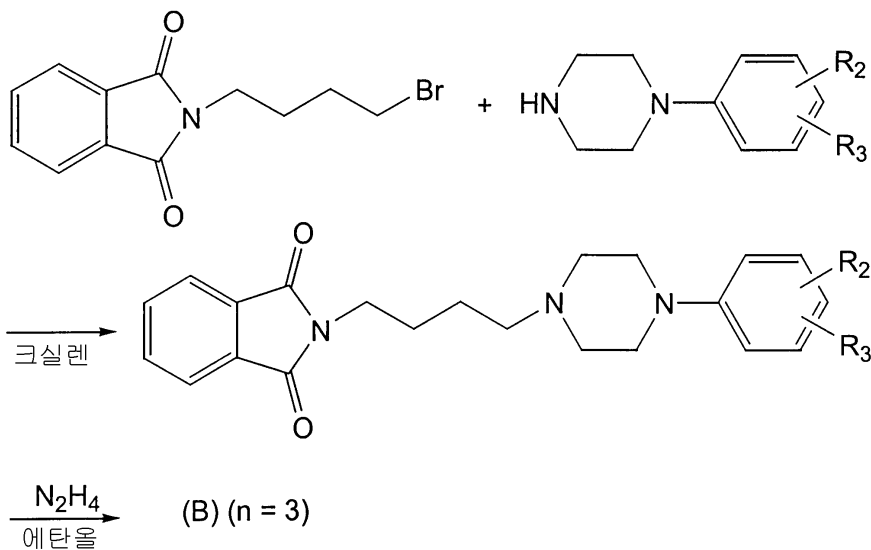
이러한 목적으로, 시판품으로 이용할 수 있거나 문헌에 기술된 바와 같이 합성된 타입 (A)의 산 유도체를 그들의 카복실산 클로라이드의 형태로 활성화시키고, 타입 (B)의 유리염기와 반응시켜 화학식 I(화학식 Ia, Ib 및 Ic를 포함), III 또는 IV의 유도체를 수득하였다:



여기에서 n, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 화학식 I, III 및 IV에 대해 상기 정의한 바와 같다.

산 유도체를 활성화시키는 상기 언급한 방법에 대한 대체방법으로는 다른 반응, 예를들어 하이드록시아자벤조트리아졸에 의해 산을 활성화시키는 반응 (Kienhofer, A. *Synlett* **2001**, 1811-1812)을 사용할 수 있다. 예를들어, 화학식 II의 화합물은 페로센-2-카복실산을 HATU로 활성화시키고, 이어서 타입 (B)의 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

시판품으로 이용이 가능한 2-메톡시- 또는 2,3-디클로로페닐 피페라진을 크실렌 중에서 브로모부틸 프탈이미드로 알킬화시켜 타입 (B)의 아릴 피페라지닐 아민을 제조할 수 있다. 이 프탈이미드-치환된 구조를 이어서 하이드라진분해 (hydrazinolysis)시켜 타입 (B)의 일급 아민을 제공한다. 이것은 다음의 예시적 반응식에 의해서 설명된다:



### 실시예

#### 타입 (B)의 아민의 합성

**4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸아민**

2.3 g (10 mmol)의 2,3-디클로로페닐 피페라진의 유리염기를 10 ml의 크실렌에 용해시키고, 70°C로 가열한다. 그 후, 1.4 g (5 mmol)의 4-브로모부틸 프탈이미드를 20 ml의 크실렌에 용해시키고, 피페라진 용액에 서서히 적가한다. 반응혼합물을 24시간 동안 125°C에서 가열한다. 0°C로 냉각시킨 후에 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시킨다. 생성된 N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸프탈이미드를 에틸 아세테이트를 사용하여 SiO 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (flash chromatography)하여 정제한다. 수율: 4.0 g (= 92%)

5 ml의 에탄올 중의 80% 하이dra진 하이드레이트의 용액 (0.45 ml, 2.5 eq)을 40 ml의 에탄올 중의 N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸프탈이미드의 현탁액에 적가한다. 이 혼합물을 3시간 동안 환류 하에 가열한 다음에, 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체를 여과하고, 에탄올성 용액을 진공 중에서 증발시킨다.

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-Me<sub>2</sub>EtN:90-8-2를 사용한 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하여 900 mg (= 60%)의 수율로 염기 4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸아민을 수득한다.

MS: m/z 301 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3397; 2939; 2817; 1641; 1572; 1500; 1482; 1452; 1376; 1240; 1152; 1118; 1023; 917; 791; 749; 698; 661. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.48-1.64 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.41-2.46 (t, J=7.6, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.64 (m, 4H, pip); 2.72-2.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.07 (m, 4H, pip); 6.93-6.99 (m, 1H, H<sub>5</sub>, 페닐); 7.11-7.17 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>6</sub>, 페닐).

**실시예 1****N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]티오펜카바미드**

0.4 mmol의 벤조티오펜-2-카복실산 (0.071 g)을 4 ml의 무수 톨루엔 및 4 ml의 무수 클로로포름에 용해시킨다. 0.02 ml의 무수 DMF 및 0.11 ml (1.51 mmol)의 SOCl<sub>2</sub>를 첨가하고, 이어서 유욕 중에서 30분 동안 90°C로 가열한다. 그 후, 용매를 회전시켜 제거하고, 중진공 (fine vacuum) 중에서 건조시킨다. 산 클로라이드를 40 ml의 클로로포름에 용해시키고, 0°C에서 교반하면서 5 ml의 클로로포름 중의 0.4 mmol의 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸아민 (0.105 g) 및 0.17 ml의 Et<sub>3</sub>N의 용액에 첨가한다. 14시간의 반응시간 후에, 반응을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 세척하고, 유기용매를 MgSO<sub>4</sub>에 의해서 건조시키고 진공 중에서 증발시킨다. 실리카겔 상에서의 플래쉬 크로마토그래피 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH:9-1)에 의해서 정제하여 114 mg (2개의 반응단계에서 68% 수율)의 N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]티오펜카바미드를 수득한다.

Smp.: 147°C; MS: m/z 423 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3316; 2938; 2817; 1735; 1629; 1544; 1500; 1241; 1026; 731. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.47 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N, J=6.7 Hz); 2.65 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.48-3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.72 (t, 1H, NH, J=4.3 Hz); 6.84-7.01 (m, 4H, 페닐); 7.36-7.44 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7.76 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.79-7.85 (m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 162.4; 152.3; 141.2; 140.7; 139.1; 138.7; 126.2; 125.0; 124.9; 122.9; 122.7; 120.9; 118.2; 111.2; 57.9; 55.3; 53.4; 50.5; 40.0; 27.4; 24.3.

CHN (%): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

계산치: C 68.05; H 6.90; N 9.92; S 8.15

실측치: C 68.11; H 6.95; N 9.93; S 8.09

**실시예 2****N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]티오펜카바미드**

실시예 1과 유사하게 합성.

수율: 126 mg (2개의 반응단계에서 68%)

Smp.: 153°C; MS: m/z 462 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3298; 2967; 2934; 2809; 1640; 1599; 1576; 1530; 1442; 1420; 1301; 1167; 1131; 962; 882; 808; 781; 712. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.48 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.49-3.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.79 (br, t, J=5.3 Hz, 1H, NH); 6.84-6.86 (dd, J=1.6 Hz, J=7.5 Hz, 1H, 페닐); 7.08-7.16 (m, 2H, 페닐); 7.37-7.44 (m, 2H, H<sub>5</sub>, H<sub>6</sub>); 7.77-7.78 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.80-7.90 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 157.9; 156.1; 152.3; 151.1; 141.2; 129.9; 127.8; 123.0; 121.0; 118.2; 113.0; 112.3; 106.6; 109.7; 107.9; 57.9; 53.5; 50.5; 39.4; 27.4; 24.3.

CHN (%): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S

계산치: C 60.25; H 6.11; N 8.78

실측치: C 59.94; H 6.04; N 8.81

**실시예 3**

**N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]푸라닐카바미드**

실시예 1과 유사하게 합성.

수율: 75.2 mg (2개의 반응단계에서 56%)

Smp.: 121°C; MS: m/z 431 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3311.2; 3060; 2937; 2815; 2216; 1654; 1592; 1500; 1321; 1240; 1178; 1145; 748. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N, J=6.9 Hz); 2.69 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.56-3.50 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.85-6.87 (m, 1H, 페닐); 6.90-6.93 (m, 2H, 페닐); 6.99-7.02 (m, 2H, 페닐 및 NH); 7.26-7.31 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.37-7.42 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.46-7.48 (m, 2H, H<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>); 7.77-7.79 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 158.9; 154.7; 152.3; 148.9; 141.3; 127.7; 126.7; 123.6; 122.9; 122.7; 120.9; 118.2; 111.7; 111.2; 110.2; 58.0; 55.3; 53.5; 50.5; 39.2; 27.5; 24.3.

CHN (%): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> · 0.3 H<sub>2</sub>O

계산치: C 69.81; H 7.23; N 10.18

실측치: C 69.84; H 7.33; N 10.21

**실시예 4**

**N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]푸라닐카바미드**

실시예 1과 유사하게 합성.

수율: 105 mg (2개의 반응단계에서 58%)

Smp.: 150°C; MS: m/z 446 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3310; 2939; 2819; 1652; 1595; 1577; 1520; 1448; 1421; 1299; 1257; 1241; 1176; 1141; 1044; 960; 908; 780; 748; 713; 669; 645. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.75 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.52 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.69 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.92-6.95 (dd, J=2.3 Hz, 7.3 Hz, 1H, 페닐); 7.00 (brt, J=4.3 Hz, 1H, NHCO); 7.10-7.17 (m, 2H, 페닐); 7.26-7.31 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 7.38-7.43 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.46-7.48 (m, 2H, H<sub>3</sub>, H<sub>5</sub>); 7.66-7.68 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 158.9; 154.7; 151.2; 148.2; 134.0; 127.7; 127.5; 127.4; 126.8; 124.6; 123.7; 122.7; 118.6; 111.6; 110.2; 57.9; 53.3; 51.1; 39.2; 27.5; 24.2.

CHN (%): C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

계산치: C 61.89; H 5.65; N 9.41

실측치: C 61.74; H 5.86; N 9.05

**실시예 5**

**N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-벤조[b]푸라닐카바미드**

실시예 1과 유사하게 합성한다. 5-브로모-2-벤조[b]푸라닐카복실산은 문헌 (Dann, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 438-455)에 따라 제조되었다.

수율: 107.8 mg (2개의 반응단계에서 56%)

Smp.: 124°C; MS: m/z 485 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3450.0; 3289.9; 3068.2; 2927.4; 2765; 1650; 1567; 1535; 1500; 1438; 1238; 1178; 1022; 802; 748. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.69 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.56-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.85-6.87 (m, 1H, 페닐); 6.91-6.93 (m, 2H, 페닐); 6.97-7.00 (m, 1H, 페닐); 7.00 (brt, J=4.8 Hz, 1H, NH); 7.32-7.35 (d, J=8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.38-7.39 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 7.48 (dd, J=8.7 Hz, J=2.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.79-7.80 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 158.4; 153.3; 152.3; 150.1; 141.2; 129.7; 129.6; 125.2; 122.9; 120.9; 120.9; 118.2; 116.7; 113.1; 111.2; 109.4; 64.8; 57.9; 55.3; 53.5; 50.4; 39.3; 27.5; 24.3.

CHN (%): C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

계산치: C 59.26; H 5.80; N 8.64

실측치: C 59.05; H 5.81; N 8.68

### 실시예 6

#### N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-벤조[b]푸라닐카바미드

실시예 5와 유사하게 합성.

수율: 102 mg (2개의 반응단계에서 47%)

Smp.: 145°C; MS: m/z 524 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3400; 2937; 2815; 2227; 1666; 1594; 1527; 1500; 1294; 1240; 1141; 1118; 1025; 842; 746. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49-2.52 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.68 (m, 4H, pip); 3.09 (m, 4H, pip); 3.49-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.92-6.94 (dd, J=2.1 Hz, J=7.5 Hz, 1H, 페닐); 6.98-7.01 (brt, J=3.0 Hz, 1H, NH); 7.33-7.36 (d, J=5.3 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.39 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 7.48-7.51 (dd, J=8.7 Hz, J=2.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.80-7.81 (d, J=2.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 157.9; 156.1; 152.3; 151.1; 141.2; 129.9; 127.8; 123.0; 121.0; 118.2; 113.0; 112.3; 106.6; 109.7; 107.9; 57.9; 55.4; 53.5; 50.5; 39.4; 27.4; 24.3; 21.0.

CHN (%): C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

계산치: C 52.57; H 4.67; N 8.03

실측치: C 52.63; H 4.67; N 8.03

### 실시예 7

#### N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]푸라닐카바미드

0.37 mmol (141 mg)의 HATU 및 0.37 mmol (69 mg)의 5-시아노-2-벤조[b]푸라닐카복실산 (Dann, O. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 438-455)을 0°C에서 1 ml의 DMF에 용해시키고, 0.74 mmol (0.13 ml)의 DIEA를 첨가한다. 그후, 0.33 mmol (87 mg)의 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸아민을 DMF에 용해시키고, 0°C에서 반응용액에 적가한다. 1 시간 후에, 반응액을 CHCl<sub>3</sub>에 녹이고, NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 물로 세척한다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후에 용매를 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>; 석유 에테르-에틸 아세테이트; 에틸 아세테이트 후에 1-1)에 의해서 정제한다.

수율: 41 mg (28%)

Smp.: 96°C; MS: m/z 432 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3400; 2937; 2815; 2227; 1666; 1594; 1527; 1500; 1294; 1240; 1141; 1118; 1025; 842; 746. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.69 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.56-3.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.84-7.02 (m, 4H, 페닐); 7.12-7.15 (brt, J=5.1 Hz, 1H, NH); 7.50-7.51 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 7.55-7.57 (m, 1H, H<sub>3</sub>); 7.65-7.68 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 8.03-8.04 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 157.9; 156.1; 152.3; 151.1; 141.2; 129.9; 127.8; 123.0; 121.0; 118.2; 113.0; 112.3; 106.6; 109.7; 107.9; 57.9; 55.4; 53.5; 50.5; 39.4; 27.4; 24.3; 21.0.

### 실시예 8

#### N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]텔루로페닐카바미드

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 73 mg (58%)

Smp.: 85°C; MS: m/z 521 (M<sup>+</sup>); IR (KBr): 3320; 3047; 2933; 2815; 1616; 1566; 1541; 1375; 1498; 1240; 1023; 748. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.62-1.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.42-2.45 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.63 (m, 4H, pip); 3.04 (m, 4H, pip); 3.38-3.43 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.70-6.76 (brt, J=4.3 Hz, 1H, NH); 6.77-6.83 (m, 3H, 페닐); 6.94-6.96 (m, 1H, 페닐); 7.09-7.14 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.28-7.32 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.74-7.76 (d, J=7.5 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.84-7.86 (d, J=7.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 8.13 (s, 1H, H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 166.1; 152.3; 147.9; 141.2; 140.2; 134.8; 132.3; 129.3; 125.8; 125.5; 122.9; 121.0; 118.2; 111.2; 57.9; 55.3; 53.3; 50.5; 40.4; 27.4; 24.4.

### 실시예 9

#### N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]텔루로페닐카바미드

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 92 mg (45%)

Smp.: 92°C; MS: m/z 560 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3288; 2938; 2819; 1651; 1578; 1557; 1448; 1242; 1044; 734. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.48-2.52 (t, J=7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.05 (m, 4H, pip); 3.46-3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.70-6.72 (brt, J=4.8 Hz, 1H, NH); 6.83-6.86 (dd, J=1.8 Hz, J=7.8 Hz, 1H, 페닐); 7.07-7.22 (m, 3H, 페닐, H<sub>6</sub>); 7.36-7.41 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.81-7.83 (d, J=7.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.91-7.94 (d, J=7.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 8.17 (m, 1H, H<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 166.1; 151.1; 147.9; 140.2; 135.0; 134.9; 134.0; 132.3; 129.2; 127.5; 127.4; 125.8; 125.5; 124.6; 118.6; 58.0; 53.3; 51.2; 40.4; 27.5; 24.4.

### 실시예 10

#### N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드

실시예 1과 유사하게 합성.

수율: 48 mg (2개의 반응단계에서 58%)

Smp.: 148°C; MS: m/z 444 (M<sup>+</sup>); IR (NaCl): 3258; 3059; 2938; 2821; 1636; 1577; 1555; 1507; 1448; 1420; 1308; 1241; 1139; 1044; 961; 908; 779; 747; 733; 669; 647. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.47-2.51 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.67 (m, 4H, pip); 3.13 (m, 4H, pip); 3.53-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.59-6.66 (brt, J=4.3 Hz, 1H, NHCO); 6.85 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 6.90-6.93 (m, 1H, 페닐); 7.07-7.17 (m, 3H, 페닐, H<sub>5</sub>); 7.28-7.30 (m, 1H, H<sub>6</sub>); 7.43-7.46 (m, 1H, H<sub>7</sub>); 7.62-7.65 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 9.56 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.7; 160.4; 151.1; 136.2; 134.0; 130.9; 127.5; 127.4; 121.8; 120.8; 118.5; 111.9; 101.8; 68.2; 57.9; 53.3; 51.1; 39.5; 27.5; 24.3.

### 실시예 11

#### N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시안-2-인돌릴카바미드

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 109 mg (42%)

Smp.: 170°C. MS m/z 431 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.74-1.78 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.54-2.65 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.79 (m, 4H, pip); 3.17 (m, 4H, pip); 3.55-3.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.84-6.87 (d, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 6.88-6.90 (m, 3H, 페닐); 6.99-7.05 (m, 2H, 페닐, H<sub>4</sub>); 7.07-7.12 (brt, J=3.9 Hz, 1H, NHCO); 7.47-7.50 (dd, J=1.4 Hz, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.52-7.54 (d, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 8.01 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 10.14 (s, 1H, NH). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 152.2; 140.7; 137.7; 133.3; 127.8; 127.3; 126.7; 123.4; 121.1; 120.2; 118.3; 111.3; 103.9; 102.9; 57.6; 55.4; 53.5; 50.0; 39.2; 27.0; 24.2.

## 실시예 12

## N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-인돌릴카바미드

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 112 mg (60%)

Smp.: 188°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.64-1.74 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.46-2.51 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 2.68 (m, 4H, pip); 3.12 (m, 4H, pip); 3.49-3.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ); 3.83 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6.68-6.71 (brt,  $J=5.3$  Hz, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 6.76-6.77 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_4$ ); 6.85-6.87 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H, 페닐); 6.92-6.93 (d,  $J=3.9$  Hz, 2H, 페닐); 6.98-7.03 (m, 1H, 페닐); 7.31-7.38 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_7$ ); 7.76-7.77 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ); 9.64 (s, 1H, NH).

## 실시예 13

## N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-인돌릴카바미드

실시예 1과 유사하게 합성.

수율: 112 mg (2개의 반응단계에서 58%)

Smp.: 174°C. MS  $m/z$  431 ( $\text{M}^+$ ). IR (NaCl): 2940; 2909; 2803; 2753; 2216; 1645; 1548; 1498; 1321; 1237; 1148; 820; 754; 742.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.67-1.82 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.47-2.51 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 2.66 (m, 4H, pip); 3.68-3.70 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ); 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.09 (m, 4H, pip); 6.84-6.94 (m, 4H, 페닐,  $\text{H}_3$ ); 6.99-7.02 (m, 1H, 페닐); 7.13-7.16 (brt,  $J=5.5$  Hz, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 7.31-7.34 (m, 1H,  $\text{H}_5$ ); 7.67-7.69 (d,  $J=8.5$  Hz,  $\text{H}_4$ ); 7.84 (s, 1H,  $\text{H}_7$ ); 11.22 (s, 1H, NH).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 90 MHz)  $\delta$  (ppm): 161.2; 152.2; 141.1; 135.2; 134.3; 130.5; 123.0; 122.9; 122.7; 120.9; 120.2; 118.1; 117.4; 111.2; 106.6; 102.2; 57.8; 55.3; 53.8; 53.4; 50.4; 39.8; 30.1; 27.3; 24.3.

CHN (%):  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 1.4 \text{H}_2\text{O}$

계산치: C 65.74; H 7.02; N 15.33

실측치: C 65.98; H 7.30; N 14.87

## 실시예 14

## N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-인돌릴카바미드

0.24 mmol (58 mg)의 HATU, 0.24 mmol의 HOAt (33 mg) 및 0.24 mmol (69 mg)의 5-브로모-2-인돌카복실산을 0°C에서 5 ml의 DMF에 용해시키고, 0.48 mmol (0.094 ml)의 DIEA를 첨가한다. 그후, 0.26 mmol (78 mg)의 4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸아민을 DMF에 용해시켜 0°C에서 반응용액에 적가한다. 3시간 후에, 반응액을  $\text{CHCl}_3$ 에 녹이고,  $\text{NaHCO}_3$  용액 및 물로 세척한다.  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후에, 용매를 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피 ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CHCl}_3$ :MM, 98:2)에 의해서 정제한다. 수율: 94 mg (74%)

MS  $m/z$  524 ( $\text{M}^+$ ). IR (NaCl): 3234; 2932; 2821; 1637; 1577; 1545; 1282; 1046; 733.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 360 MHz)  $\delta$  (ppm): 1.57-1.73 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ); 2.51 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 2.66 (m, 4H, pip); 3.07 (m, 4H, pip); 3.51-3.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NCO}$ ); 6.64 (brt,  $J=5.3$  Hz, 1H,  $\text{NHCO}$ ); 6.77 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H, 페닐,  $\text{H}_4$ ); 6.90 (dd,  $J=2.1$  Hz,  $J=7.5$  Hz, 1H, 페닐); 7.10-7.17 (m, 2H, 페닐); 7.31-7.38 (m, 2H,  $\text{H}_6$ ,  $\text{H}_3$ ); 7.76-7.77 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ); 9.68 (s, 1H, NH).

## 실시예 15

## N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-인돌릴카바미드

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 102 mg (59%)

Smp.: 174°C. MS m/z 470 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3215; 2926; 2821; 1634; 1570; 1506; 1239; 1034; 734. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.69-1.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.51 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.06 (m, 4H, pip); 3.58-3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.85 (brt, J=5.5 Hz, 1H, NHCO); 6.88-6.91 (m, 2H, 페닐, H<sub>3</sub>); 7.09-7.17 (m, 2H, 페닐); 7.35 (dd, J=1.4 Hz, J=8.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 7.70 (d, J=8.5 Hz, H<sub>4</sub>); 7.84 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 10.65 (s, 1H, NH).

#### 실시예 16

##### N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-페로세닐카바미드

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 155 mg (71%)

MS m/z 475 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3318, 2939, 2816, 1630, 1543, 1500, 1241, 1027, 748. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.66-1.69 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.57 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.77 (m, 4H, pip); 3.16 (m, 4H, pip); 3.39-3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.17-4.21 (m, 3H, Ferr); 4.32-4.33 (m, 2H, Ferr); 4.68-4.69 (m, 2H, Ferr); 6.02 (brt, J=5.3 Hz, 1H, NH); 6.85-6.94 (m, 3H, 페닐); 6.99-7.03 (m, 1H, 페닐). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 170.3; 152.2; 140.9; 123.1; 120.9; 118.3; 111.2; 77.2; 76.3; 70.3; 69.7; 68.1; 57.9; 55.3; 53.4; 50.1; 39.2; 27.7; 23.8.

#### 실시예 17

##### N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-페로세닐카바미드

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 85 mg (69%)

MS m/z 514 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.48 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.65 (m, 4H, pip); 3.08 (m, 4H, pip); 3.39-3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 4.17-4.21 (m, 3H, Ferr); 4.33-4.34 (m, 2H, Ferr); 4.64-4.65 (m, 2H, Ferr); 5.38 (brt, J=5.1 Hz, 1H, NH); 6.92-6.98 (m, 1H, 페닐); 7.11-7.17 (m, 2H, 페닐).

#### 실시예 18

##### N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]티오펜카바미드

0.012 mmol (94 mg)의 HATU 및 0.012 mmol (25 mg)의 5-시아노-2-벤조[b]티오펜 카복실산 (Bridges, A. J. *Tetr. Lett.* **1992**, 7499-7502)을 0°C에서 1 ml의 DMF 및 4 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 0.024 mmol (0.06 ml)의 DIEA를 첨가한다. 그후, 0.013 mmol (34 mg)의 4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸아민을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시켜 0°C에서 반응 용액에 첨가한다. 2시간 후에, 반응액을 CHCl<sub>3</sub>에 녹이고 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 물로 세척한다. MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후에 용매를 증발시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (SiO<sub>2</sub>; 메틸렌 클로라이드-메탄올: 98-2)에 의해서 정제한다.

수율: 60 mg (91%)

Smp.: 147°C. MS m/z 448 (M<sup>+</sup>). IR (KBr): 3336; 2929; 2816; 2225; 1635; 1500; 1240; 1028; 750. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.73-1.77 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.59 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.78 (m, 4H, pip); 3.14 (m, 4H, pip); 3.49-3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.84-6.92 (m, 5H, 페닐, NH); 6.99-7.04 (m, 1H, 페닐); 7.60 (dd, J=1.4 Hz, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.88 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.95 (d, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 8.12 (d, J=1.1 Hz, 1H, H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 170.3; 152.2; 140.9; 123.1; 120.9; 118.3; 111.2; 77.2; 76.3; 70.3; 69.7; 68.1; 57.9; 55.3; 53.4; 50.1; 39.2; 27.7; 23.8.

CHN (%): C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O · 1 H<sub>2</sub>O

계산치: C 64.35; H 6.48; N 12.01; S 6.87

실측치: C 64.59; H 6.13; N 11.77; S 6.44

**실시예 19**

**N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]티오페닐카바미드**

실시예 18과 유사하게 합성.

수율: 57 mg (96%)

Smp.: 190°C. MS m/z 487 (M<sup>+</sup>). IR (KBr): 3319; 2929; 2819; 2227; 1633; 1560; 1448; 1242; 1045; 755. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.65-1.76 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.65 (m, 4H, pip); 3.04 (m, 4H, pip); 3.49-3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.78 (br, t, J=5.0 Hz, 1H, NH); 6.85 (dd, J=1.8 Hz, J=7.8 Hz, 1H, 페닐); 7.09-7.17 (m, 2H, 페닐); 7.62 (dd, J=1.4 Hz, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.77 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.95 (d, J=8.2 Hz, H<sub>7</sub>); 8.13 (d, J=1.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.4; 151.1; 144.5; 142.0; 138.8; 134.1; 129.4; 127.9; 127.5; 127.4; 124.7; 123.9; 123.8; 118.9; 118.4; 108.9; 57.9; 53.3; 51.2; 40.2; 27.4; 24.3.

CHN (%): C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>OS · 1.46 H<sub>2</sub>O

계산치: C 56.11; H 5.28; N 10.90

실측치: C 56.51; H 5.06; N 10.45

**실시예 20**

**N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-벤조[b]티오페닐카바미드**

실시예 18과 유사하게 합성.

수율: 30 mg (43%)

Smp.: 124°C. MS m/z 448 (M<sup>+</sup>). IR (KBr): 3290; 2937; 2816; 2225; 1619; 1543; 1500; 1242; 1026; 751. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.72-1.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.90 (t, J=7.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 3.15 (m, 4H, pip); 3.31 (m, 4H, pip); 3.50-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.84-6.92 (m, 3H, 페닐); 7.01-7.07 (m, 1H, 페닐); 7.13 (br, t, J=5.7, 1H, NH); 7.53 (dd, J=1.4 Hz, J=8.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 7.84 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 8.10-8.11 (m, 1H, H<sub>7</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.5; 152.3; 141.9; 141.0; 140.4; 127.5; 127.4; 125.6; 124.2; 123.1; 120.9; 118.8; 118.1; 111.3; 109.5; 77.2; 76.3; 70.3; 69.7; 68.1; 57.9; 55.3; 53.4; 50.4; 40.1; 27.3; 24.2.

**실시예 21**

**N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-벤조[b]티오페닐카바미드**

실시예 18과 유사하게 합성.

수율: 26 mg (43%)

Smp.: 137°C. MS m/z 486 (M<sup>+</sup>). IR (KBr): 3335; 2933; 2821; 2226; 1638; 1544; 1448; 1242; 1044; 735. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.49 (t, J=6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.65 (m, 4H, pip); 3.04 (m, 4H, pip); 3.49-3.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.75 (br, t, J=4.1 Hz, 1H, NH); 6.84 (dd, J=1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H, 페닐); 7.08-7.17 (m, 2H, 페닐); 7.60-7.62 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.78 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.88-7.90 (m, 1H, H<sub>4</sub>); 8.19 (br, s, 1H, H<sub>7</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.4; 151.1; 143.6; 141.8; 140.3; 134.1; 127.5; 127.4; 125.2; 124.7; 124.2; 118.7; 118.4; 109.5; 109.5; 58.0; 53.3; 51.3; 51.2; 40.3; 27.4; 24.3.

CHN (%): C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O · H<sub>2</sub>O

계산치: C 59.02; H 5.57; N 14.34

실측치: C 58.76; H 5.30; N 14.19

**실시예 22**

**N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-6-브로모-2-벤조[b]티오페닐카바미드**

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 73 mg (58%)

Smp.: 156°C. MS m/z 502 (M<sup>+</sup>). IR (KBr): 3316; 2934; 2821; 1633; 1558; 1500; 1242; 1026; 750. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.69-1.72 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.57 (t, J=6.5 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.77 (m, 4H, pip); 3.12 (m, 4H, pip); 3.49-3.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.85 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6.83-6.91 (m, 4H, 페닐); 7.01-7.06 (m, 1H, 페닐); 7.15 (brt, J=4.9 Hz, 1H, NH); 7.42 (dd, J=8.5 Hz, J=1.8 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 7.73 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.86 (d, J=1.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 170.3; 152.2; 140.9; 123.1; 120.9; 118.3; 111.2; 77.2; 76.3; 70.3; 69.7; 68.1; 57.9; 55.3; 53.4; 50.1; 39.2; 27.7; 23.8.

CHN (%): C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

계산치: C 57.37; H 5.62; N 8.36

실측치: C 65.98; H 7.30; N 14.87

**실시예 23**

**N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브롬-2-벤조[b]티오페닐카바미드**

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 78 mg (60%)

Smp.: 178°C. MS m/z 541 (M<sup>+</sup>). IR (KBr): 3316; 2929; 2821; 1631; 1560; 1242; 1068; 756. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.63-1.69 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.48 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.64 (m, 4H, pip); 3.04 (m, 4H, pip); 3.48-3.53 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.71 (br, t, J=5.1 Hz, 1H, NH); 6.83-6.86 (m, 1H, 페닐); 7.09-7.17 (m, 2H, 페닐); 7.51 (dd, J=1.8 Hz, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.67 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.72 (d, J=8.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 7.95 (d, J=1.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.9; 160.8; 140.7; 140.6; 139.2; 134.1; 129.3; 127.4; 127.3; 124.6; 124.1; 123.8; 118.9; 118.5; 57.9; 55.3; 51.2; 40.2; 27.5; 24.4.

CHN (%): C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS · 0.25 H<sub>2</sub>O

계산치: C 50.61; H 4.52; N 7.70; S 5.87

실측치: C 50.61; H 4.49; N 7.64; S 5.87

**실시예 24**

**N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드**

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 89 mg (55%)

MS m/z 406 (M<sup>+</sup>). IR (NaCl): 3251; 3055; 2935; 2809; 1639; 1549; 1241; 1016; 746. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.67-1.74 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.48 (t, J=6.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.67 (m, 4H, pip); 3.11 (m, 4H, pip); 3.51-3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 3.85 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 6.59 (br, t, J=4.9 Hz, 1H, NHCO); 6.83-6.94 (m, 3H, 페닐); 6.97-7.02 (m, 1H, 페닐); 7.11-7.15 (m, 1H, H<sub>5</sub>); 7.25 (s, 1H, H<sub>3</sub>); 7.29 (dd, J=1.1 Hz, J=7.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>); 7.43 (d, J=8.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>); 7.63 (d, J=8.9 Hz, 1H, H<sub>4</sub>); 9.50 (s, 1H).

실시예 25

N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-인돌릴카바미드

실시예 7과 유사하게 합성.

수율: 102 mg (59%)

Smp.: 96°C. MS m/z 470 (M<sup>+</sup>). IR (KBr): 3315; 2926; 2821; 2218; 1634; 1570; 1506; 1239; 1043; 734. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 360 MHz) δ (ppm): 1.69-1.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2.51 (t, J=6.9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>N); 2.66 (m, 4H, pip); 3.06 (m, 4H, pip); 3.58-3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NCO); 6.85 (br, t, J=5.5 Hz, 1H, NHCO); 6.88-6.91 (m, 2H, 페닐, H<sub>3</sub>); 7.09-7.17 (m, 2H, 페닐); 7.35 (dd, J=1.4 Hz, J=8.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>); 7.70 (d, J=8.5 Hz, H<sub>4</sub>); 7.84 (s, 1H, H<sub>7</sub>); 10.65 (s, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 90 MHz) δ (ppm): 161.2; 151.1; 135.2; 134.3; 134.0; 130.5; 127.5; 127.4; 124.6; 123.1; 122.8; 120.1; 118.5; 117.2; 106.9; 102.0; 58.7; 53.3; 51.2; 41.1; 39.9; 24.4.

CHN (%): C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O · H<sub>2</sub>O

계산치: C 59.02; H 5.57; N 14.34

실측치: C 58.76; H 5.30; N 14.19

생물학적 활성

본 발명의 생물학적 활성은 방사성 리간드 결합시험에서 측정되었다. 모든 방사성 리간드 실험은 본 발명자들에 의해서 기술된 방법 (Hubner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 756-762)에 따라 수행되었다. D2 부류의 수용체에 대한 친화성의 측정을 위해서는 차이니즈 햄스터 (Chinese hamsters)의 난소세포 (CHO 세포)의 막균질물을 사용하였으며, 이들은 각각 인간 D2long-, 인간 D2short- (Hayes, G. et al. *Mol. Endocrinol.* **1992**, *6*, 920-926), 인간 D3- (Sokoloff, P. et al. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *225*, 331-337) 또는 인간 D4.4-수용체 서브타입 (Asghari, V. *J. Neurochem.* **1995**, *65*, 1157-1165)을 안정적으로 발현하였다. 일반적으로, 결합시험은 수용체 균질물을 방사성 리간드 [<sup>3</sup>H]스피페론 및 다양한 농도의 시험할 화합물과 함께 배양함으로써 수행되었다. D1 수용체에 대한 친화성은 돼지의 선조체로부터 수득된 천연 막균질물 및 D1-선택적 방사성 리간드 [<sup>3</sup>H]SCH 23390을 사용하여 측정되었다.

세로토닌 수용체 서브타입 5-HT1A 및 5-HT2에 대한 화합물의 결합강도를 측정할 목적으로 돼지의 피질막 (cortex membrane) 제제를 방사성 리간드 [<sup>3</sup>H]8-OH-DPAT (5-HT1A의 경우) 또는 [<sup>3</sup>H]케탄세린 (5-HT2) 및 화합물과 함께 배양하였다. 방사성 리간드 [<sup>3</sup>H]케탄세린으로 라벨링한 후에 아드레날린성 수용체 서브타입 α1 및 세로토닌성 5-HT2 수용체에 대한 화합물의 동시 결합의 표시는 프라조신에 의한 α1 수용체의 선택적 차단에 의한 평형실험에서 확인되었다. 따라서, 10 μM의 프라조신의 존재 하에서 측정된 Ki 값은 5-HT2 수용체에 대한 유일한 결합을 나타낸다. 또한, 돼지의 α1 수용체에 대한 친화성은 α1-선택적 방사성 리간드 [<sup>3</sup>H]프라조신을 사용한 별도의 실험에서 측정되었다.

도파민 수용체 서브타입에 대한 수용체 결합시험의 결과는 표 1에 요약하였다.

결합시험에서 시험한 모든 화합물은 도파민 수용체에 대하여 우수 내지 매우 우수한 친화성을 나타내었으며, D2 부류의 서브타입에 대하여 명백한 결합 선호도를 갖는다. 부분구조와는 독립적으로, D3 수용체에 대한 명백한 선택성이 항상 뚜렷하다. 최고의 D3 친화성은 벤조[b]티오펜 또는 인돌이 헤테로아렌 성분으로 사용되는 경우에 수득될 수 있다. 예를 들어, 실시예 1, 2, 10 내지 13 및 19 내지 22의 화합물은 0.23 내지 0.57 nM 사이의 탁월한 Ki 값을 갖는다.

아릴피페라진 성분의 치환패턴은 주로 다른 수용체 서브타입에 비해서 D3 친화성의 선택도에 영향을 미친다. 2,3-디클로로페닐-치환된 화합물 (실시예 2, 6 및 10)은 1000 이상의 선택효율 (selection coefficient)을 가지고, 지금까지 공존하는 나노몰 이하의 친화성을 갖는 것으로 기술되지 않았던 D3 선택성을 나타낸다. 실시예 16 및 17의 페로세닐 유도체는 높은 D4 친화성을 특징적으로 나타내며, D3 수용체에 대하여 0.47 nM 및 D4 수용체에 대해서는 0.63 nM의 Ki 값을 갖는 실시예 17의 화합물은 놀라운 수용체 결합 프로필을 나타낸다는 것은 흥미로운 것이다.

실시예의 화합물의 고유활성을 측정하는 시험은 문헌 (Hubner, H. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4563-4569; Lober, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 12, 2377-2380)에 기술된 바와 같은 유사분열생식시험으로 수행되었다. 실시예 1의 화합물에 대하여 최대 수용체 자극의 49%의 부분 작용제 활성이 예시되며, 이것은 대조화합물로서 전작용제 (full agonist) 키프롤에 의해서 유발될 수 있다. 이러한 농도-활성 시험의 곡선계산은 0.38 nM의 EC<sub>50</sub> 값을 제공하였다.

표 1.

도파민 수용체 pD1, hD2long, hD2short, hD3 및 hD4.4에 대한 화학식 I 내지 IV의 화합물의 결합 데이터 및 선택성 패턴

화합물	Ki-값 [nM] <sup>a</sup>					D3 선택성		
	D1	D2long	D2short	D3	D4.4	D2long/D3	D2short/D3	D4.4/D3
실시예 1	670	87	52	0.23	15	380	230	65
실시예 2	8800	3300	2600	0.5	340	6600	5200	680
실시예 3	1100	110	84	1.1	30	100	76	27
실시예 4	2900	320	80	1.2	93	270	67	78
실시예 5	590	96	61	0.69	17	140	88	25
실시예 6	2100	10000	4800	3.4	3100	2900	1400	910
실시예 7	1400	130	89	4.2	57	31	21	14
실시예 8	380	63	39	0.72	35	88	54	49
실시예 9	1400	91	48	0.55	150	170	87	270
실시예	1100	3100	1600	0.56	1700	5500	2900	3000
실시예	920	140	99	0.57	24	250	180	44
실시예	390	110	44	0.24	16	460	180	67
실시예	460	160	100	0.25	40	640	400	160
실시예	4200	2300	770	0.73	600	3200	1100	820
실시예	1700	340	110	0.35	630	970	310	1800
실시예	1500	110	78	6.5	0.40	17	12	0.061
실시예	630	31	19	0.47	0.63	66	40	1.3
실시예	430	68	39	0.46	45	150	85	98
실시예	1700	410	310	0.25	650	1600	1200	2600
실시예	1100	210	130	0.33	37	640	390	110
실시예	1700	180	60	0.26	72	690	230	280
실시예	550	49	30	0.26	58	190	120	220
실시예	4700	1700	970	3.2	1700	1500	300	530
실시예	1200	200	160	0.70	40	290	230	57
실시예	1700	140	27	0.91	210	150	30	230

a 상중으로 수행된 2-9개의 개별적 실험으로부터의 평균값

세로토닌 수용체 서브타입 5-HT1A 및 5-HT2 및 아드레날린성 수용체 α1에 대한 친화성의 연구는 표 2에 기술되어 있다. 유도체의 부분구조와는 무관하게, 5-HT2와 비교할 때 5-HT1A 서브타입에 대하여 바람직한 결합이 관찰될 수 있다. 실시예 1, 3, 7, 8 및 16의 화합물은 8 내지 19 nM의 측정된 Ki 값을 가지고 α1 수용체에 대하여 높은 친화성을 특징적으로 나타낸다.

구조/활성에 관한 고려는 이들 수용체에 대한 결합을 위한 아릴 피페라진 부분구조의 치환패턴에 대한 명백한 의존성을 나타낸다. 도파민 수용체의 경우와 마찬가지로, 5-HT 및 α1 수용체에 대한 결합은 2,3-디클로로페닐 래디칼을 갖는 유도체에서 명백하게 감소되며, 이것은 이들 화합물의 D3 수용체 친화성에 비해서 선택성 스펙트럼의 연장을 제공한다.

**표 2.**  
세로토닌 수용체 p5-HT1A, p5-HT2 및 아드레날린성 수용체 서브타입 pα1에 대한 화학식 I 내지 IV의 물질의 결합 데이터

화합물	Ki 값 [nM] <sup>a</sup>			
	5-HT1A	5-HT2 <sup>b</sup>	α1 <sup>c</sup>	α1 <sup>d</sup>
실시예 1	41	350	15	6.4
실시예 2	360	2000	--	370
실시예 3	17	660	14	3.3
실시예 4	480	11000	--	160
실시예 5	68	140	--	5.3
실시예 6	2500	540	--	1300
실시예 7	37	390	8.2	11
실시예 8	69	420	15	3.5
실시예 9	130	730	--	100

실시예 10	610	1700	--	220
실시예 11	83	440	24	5.9
실시예 12	440	280	--	6.4
실시예 13	47	220	--	4.3
실시예 14	1600	690	--	500
실시예 15	390	320	--	2000
실시예 16	0.60	500	19	30
실시예 17	27	250	--	73
실시예 18	54	580	--	2.9
실시예 19	190	280	--	230
실시예 20	71	660	--	8.3
실시예 21	110	290	--	45
실시예 22	180	760	--	2.5
실시예 23	430	14000	--	320
실시예 24	32	420	11	7.3
실시예 25	190	220	--	220

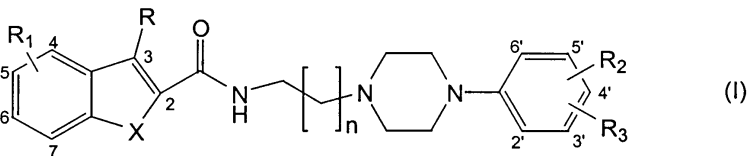
a 상중으로 수행된 2-9개의 개별적 실험으로부터의 평균값  
b 10 μM의 프라조신과 동시 배양한 경우의 Ki 값  
c [<sup>3</sup>H]케탄세린에 의해 라벨링한 경우에 높은 친화성 결합부위로부터 유도된 Ki 값  
d α1 선택적 방사성 리간드 [<sup>3</sup>H]프라조신에 의한 경쟁적 실험으로부터의 Ki 값

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 및 이 화합물의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 I]



상기 식에서,

n은 1 내지 4이고,

R은 수소, 알킬 또는 할로젠이며,

(a) X는 S 또는 O이고,

(i) R<sub>1</sub>이 하이드록시, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노인 경우에, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며,

(ii) R<sub>1</sub>이 수소, 알킬, 할로젠 또는 트리플루오로메틸인 경우에, R<sub>2</sub>는 하이드록시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>3</sub>는 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되거나,

(b) X는 NH이며, R<sub>1</sub>은 수소, 하이드록시, 알킬, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐, 할로젠 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며, 단 화합물은 N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드는 아니거나,

(c) X는 Te이며, R<sub>1</sub>은 수소, 하이드록시, 알킬, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며,

여기에서 그룹 알킬, 알케닐, 알키닐 및 아릴은 임의로 서로 독립적으로 치환될 수 있다.

**청구항 2.**

제 1 항에 있어서,

- n은 1 내지 4이고,

- R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고, R<sub>1</sub>이 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되는 경우에, X는 Te이거나,

- R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고, R<sub>1</sub>이 래디칼 하이드록시, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되는 경우에, X는 S 또는 O이거나,

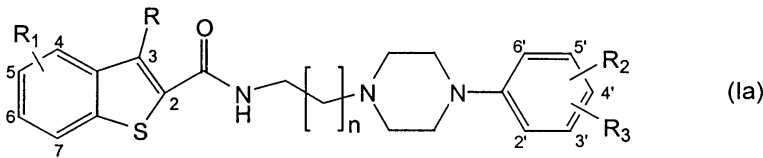
- R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고, R<sub>1</sub>이 래디칼 수소, 알킬, 할로젠 또는 트리플루오로메틸에 의해서 치환되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 개별적으로 또는 함께 래디칼 하이드록시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되는 경우에, X는 S 또는 O이거나,

- R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고, R<sub>1</sub>은 래디칼 하이드록시, 알킬, 알킬옥시, 알케닐, 알키닐, 아릴, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되며, 단 여기에서 알킬 및 알킬옥시는 적어도 두개의 탄소원자를 함유하며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환되고, 단 여기에서 알킬옥시는 적어도 두개의 탄소원자를 함유하는 경우에, X는 NH인 화합물.

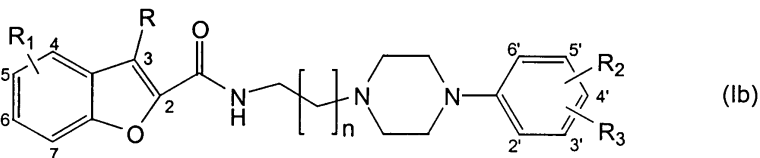
**청구항 3.**

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 및 그의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 Ia]



[화학식 Ib]



상기 식에서,

- n은 1 내지 4이며,

- R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 또는 할로젠이고,

- R<sub>1</sub>이 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시 카보닐 또는 시아노인 경우에, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되거나,

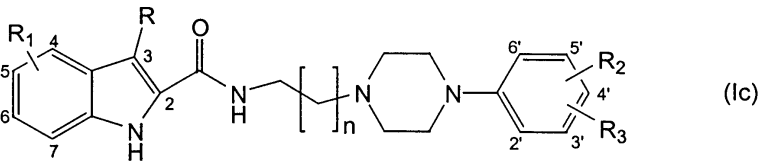
- R<sub>1</sub>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 할로젠 또는 트리플루오로메틸인 경우에, R<sub>2</sub>는 하이드록시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되고, R<sub>3</sub>는 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되며,

여기에서 그룹 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐은 또한 임의로 서로 독립적으로 치환될 수 있다.

#### 청구항 4.

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 Ic의 화합물 및 이 화합물의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 Ic]



상기 식에서,

- n은 1 내지 4이며,

- R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 또는 할로젠이고,

- R<sub>1</sub>은 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐, 불소, 염소, 브롬 및 시아노로부터 선택되며,

- R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고,

여기에서 그룹 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐은 또한 임의로 서로 독립적으로 치환될 수 있으며,

단, 화합물은 N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드는 아니다.

#### 청구항 5.

제 4 항에 있어서,

(a) R<sub>1</sub>이 하이드록시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 또는 시아노인 경우에, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되며,

(b) R<sub>1</sub>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시 또는 할로젠인 경우에, R<sub>2</sub>는 하이드록시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택

되고, R<sub>3</sub>는 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 임의로 메톡시 그룹 또는 할로젠에 의해서 치환될 수 있는 페닐, 할로젠, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 선택되고,

여기에서 그룹 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐 및 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐은 또한 임의로 서로 독립적으로 치환될 수 있는 화합물 및 이 화합물의 약제학적으로 허용되는 염.

### 청구항 6.

제 1 항 내지 5 항 중의 어느 하나에 있어서,

- 치환체 R<sub>1</sub>은 헤테로사이클의 5 또는 6 위치에 존재하며,

- 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 페닐 환의 2 또는 3 위치에, 또는 각각 2 또는 4 위치에 존재하며; 두개의 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중의 하나가 수소 원자인 경우에 각각의 다른 치환체는 페닐 환의 2 위치에 존재하는 화합물.

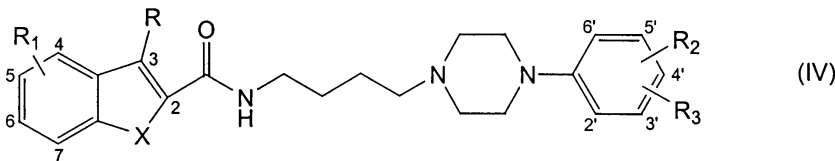
### 청구항 7.

제 1 항 내지 6 항 중의 어느 하나에 있어서, n이 3인 화합물.

### 청구항 8.

하기 화학식 IV의 화합물 및 이 화합물의 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 IV]



상기 식에서,

- X는 S, NH 또는 O이며,

- R은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택되고,

- R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸 및 시아노로부터 선택되며, R<sub>1</sub>은 헤테로사이클의 5 또는 6 위치에 존재하고,

- R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 페닐 환의 2 또는 3 위치에, 또는 각각 2 또는 4 위치에 존재하고, 두개의 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중의 하나가 수소 원자인 경우에 각각의 다른 치환체는 페닐 환의 2 위치에 존재하며,

여기에서 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 그룹은 임의로 서로 독립적으로 치환되고,

단, 화합물은 N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드는 아니다.

### 청구항 9.

제 8 항에 있어서,

- X가 NH인 경우에 R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬 및 시아노로부터 선택되며,

- X가 S 또는 O인 경우에 R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬, 시아노 및 트리플루오로메틸로부터 선택되는 화합물.

**청구항 10.**

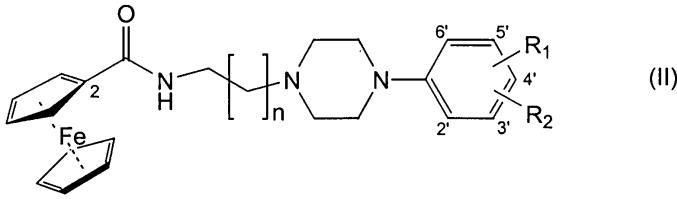
제 1 항 내지 9 항 중의 어느 하나에 있어서,

- N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]티오페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]티오페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-벤조[b]티오페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-벤조[b]티오페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]티오페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]티오페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-벤조[b]티오페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-벤조[b]티오페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-인돌릴카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-인돌릴카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-인돌릴카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-인돌릴카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-6-시아노-2-인돌릴카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-인돌릴카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-시아노-2-벤조[b]푸라닐카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]푸라닐카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]푸라닐카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-벤조[b]푸라닐카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-5-브로모-2-벤조[b]푸라닐카바미드,
  - N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]텔루로페닐카바미드,
  - N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-벤조[b]텔루로페닐카바미드, 및
- 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 11.**

하기 화학식 II의 화합물:

[화학식 II]



상기 식에서,

n은 1 내지 4이며,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 개별적으로 또는 함께 라디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로 메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노를 나타낸다.

**청구항 12.**

제 11 항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각 수소, 하이드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-알키닐, 아릴, 불소, 염소, 브롬, 트리플루오로메틸, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-아실, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시카보닐 및 시아노로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 그룹 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐 및 아릴은 임의로 서로 독립적으로 선택될 수 있는 화합물.

**청구항 13.**

제 12 항에 있어서, N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-페로세닐카바미드 및 N-4-(4-(2,3-디클로로페닐)피페라진-1-일)부틸-2-페로세닐카바미드로부터 선택되는 화합물.

**청구항 14.**

제 1 항 내지 13 항 중의 어느 하나에 따르는 하나 또는 그 이상의 화합물을 함유하는 치료제.

**청구항 15.**

제 14 항에 있어서, 환자에게 동시에 또는 순차적으로 투여하기 위하여 추가로 L-DOPA를 함유하는 치료제.

**청구항 16.**

코카인, 알콜, 아편제제 및 니코틴 탐닉; 신경변성 질환, 특히 파킨슨병; 성기능부진; 우울증 또는 정신분열증의 치료 또는 예방을 위한 치료제를 제조하기 위한 제 1 항 내지 13 항 중의 어느 하나에 따르는 화합물의 용도.

**청구항 17.**

과프로랙틴혈증; 과프로랙틴증; 녹내장; 인식장애; 하지불안증후군; 과잉활동증후군 (ADHS); 파킨슨병과 연관된 이동장애; L-DOPA-유도된 질환, 세가와 증후군; 만발성 이동장애의 예방 또는 치료, 및 임신 후의 약물-보조된 이유를 위한 치료제를 제조하기 위한 제 1 항 내지 13 항 중의 어느 하나에 따르는 화합물의 용도.

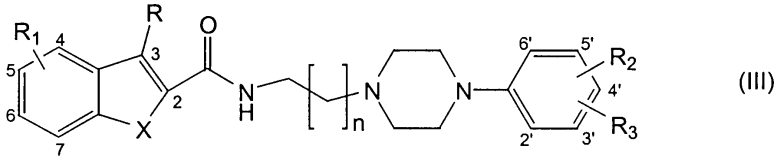
**청구항 18.**

제 17 항에 있어서, 치료제가 세가와 증후군; 파킨슨병과 연관된 자발적 디스키네시아 또는 이긴장증, 또는 만발성 또는 L-DOPA 유도된 디스키네시아 또는 이긴장증의 치료 또는 예방을 위해서 제공되는 용도.

**청구항 19.**

코카인, 알콜, 아편제제 및 니코틴 탐닉; 신경변성 질환, 특히 파킨슨병; 또는 성기능부전의 치료 또는 예방을 위한 치료제를 제조하기 위한 하기 화학식 III의 화합물의 용도:

[화학식 III]



상기 식에서,

R이 수소, 알킬 또는 할로젠이고 R<sub>1</sub>이 래디칼 수소, 알킬, 할로젠, 트리플루오로메틸에 의해서 치환되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 각각 개별적으로 또는 함께 래디칼 수소, 하이드록시, 알킬옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 할로젠, 트리플루오로메틸, 아실, 알콕시카보닐 또는 시아노에 의해서 치환된 경우에 n은 1 내지 4이며, X는 S, O 또는 NH이다.

**청구항 20.**

제 19 항에 있어서, 우울증 또는 정신분열증의 치료 또는 예방을 위한 치료제를 제조하기 위한 화합물의 용도.

**청구항 21.**

제 19 항에 있어서, 과프로락틴혈증; 과프로락틴증; 녹내장; 인식장애; 하지불안증후군; 과잉활동증후군 (ADHS); 파킨슨 병과 연관된 이동장애; L-DOPA-유도된 질환, 세가와 증후군; 만발성 이동장애의 예방 또는 치료, 및 임신 후의 약물-보조된 이유를 위한 치료제를 제조하기 위한 화합물의 용도.

**청구항 22.**

제 21 항에 있어서, 치료제가 세가와 증후군; 파킨슨병과 연관된 자발적 디스키네시아 또는 이긴장증, 또는 만발성 또는 L-DOPA 유도된 디스키네시아 또는 이긴장증의 치료 또는 예방을 위해서 사용되는 용도.

**청구항 23.**

제 19 항 내지 22 항 중의 어느 하나에 있어서, R이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소 및 브롬으로부터 선택되고, R<sub>1</sub>이 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬 및 트리플루오로메틸로부터 선택되며, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>가 각각 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 불소, 염소, 브롬 및 트리플루오로메틸로부터 독립적으로 선택되고, 여기에서 그룹 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬은 또한 임의로 치환될 수 있는 용도.

**청구항 24.**

제 19 항 내지 23 항 중의 어느 하나에 있어서, 치환체 R<sub>1</sub>은 헤테로사이클의 5 또는 6 위치에 존재하고, 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 각각 페닐 환의 2 또는 3 위치에, 또는 각각 2 또는 4 위치에 존재하며; 두개의 치환체 R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub> 중의 하나가 수소 원자인 경우에 각각의 다른 치환체는 페닐 환의 2 위치에 존재하는 용도.

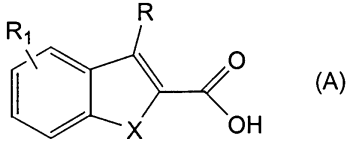
**청구항 25.**

제 19 항 내지 24 항 중의 어느 하나에 있어서, 화합물이 N-4-(4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)부틸-2-인돌릴카바미드인 용도.

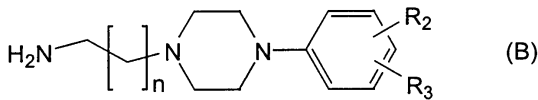
청구항 26.

활성화된 형태, 특히 카복실산 할라이드의 형태인 화학식 A의 화합물을 화학식 B의 화합물과 반응시킴을 특징으로하여, 상기 정의한 바와 같은 화학식 I, III 또는 IV의 화합물을 제조하는 방법:

[화학식 A]



[화학식 B]



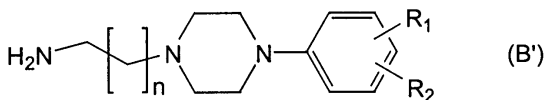
상기 식에서,

n, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>는 화학식 I, III 및 IV에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 27.

활성화된 형태의 페로센-2-카복실산을 화학식 B'의 화합물과 반응시킴을 특징으로하여, 상기 정의한 바와 같은 화학식 II의 화합물을 제조하는 방법:

[화학식 B']



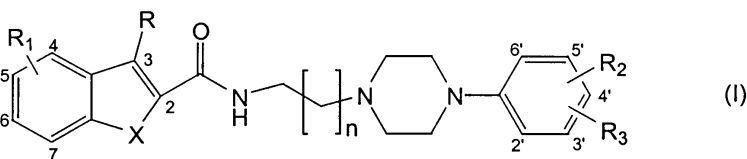
상기 식에서,

n, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 화학식 II에 대해 정의한 바와 같다.

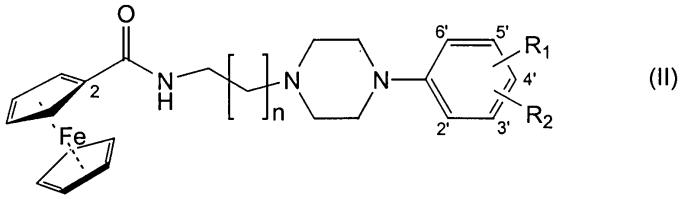
요약

본 발명은 화학식 I의 신경수용체 활성 N-[(4-페닐-1-피페라지닐)알킬]-치환된 헤테로아렌 카복사미드 및 화학식 II의 구조유사체 2-페로세닐 화합물, 및 정신분열증, 다양한 형태의 우울증, 신경변성 질환, 성기능부전, 코카인, 아편제제 및 니코틴 탐닉과 같은 CNS 질병, 또한 녹내장, 인식장애, 하지불안증후군, 과잉활동증후군 (ADHS), 파프로랙틴혈증, 파프로랙틴중, 파킨슨병과 연관된 이동장애, L-DOPA- 및 신경이완제-유도된 이동장애, 예를들어 정좌불능, 경직, 이긴장증 및 디스키네시아의 치료를 위한 그들의 용도에 관한 것이다:

[화학식 I]



[화학식 II]



여기에서, 치환체는 명세서에서 정의한 바와 같다.

**색인어**

헤테로아렌 카복사미드, 신경전달물질, 선택적 도파민-D3 리간드, 아릴 피페라지닐 부분구조, CNS 질병.