



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월07일

(11) 등록번호 10-1600636

(24) 등록일자 2016년02월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 253/06 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7017361

(22) 출원일자(국제) 2009년01월16일
심사청구일자 2013년11월25일

(85) 번역문제출일자 2010년08월04일

(65) 공개번호 10-2010-0114512

(43) 공개일자 2010년10월25일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2009/050033

(87) 국제공개번호 WO 2009/090431

국제공개일자 2009년07월23일

(30) 우선권주장

0800741.1 2008년01월16일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

EP0459829 A*

EP0142306 A

EP0021120 A

WO2003008393 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

유니버시티 오브 그리니치

영국 런던 에스이10 9엘레스 그리니치 파크 로우
올드 로얄 네이버 칼리지

(72) 발명자

리치, 마이클

영국, 채텀 켄트 웹이4 4티비, 채텀 마리타임, 유
니버시티 오브 그리니치, 씨/오 스쿨 오브 사이언
스

하비지, 로렌스

영국, 채텀 켄트 웹이4 4티비, 채텀 마리타임, 유
니버시티 오브 그리니치, 씨/오 스쿨 오브 사이언
스

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

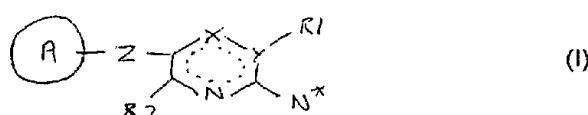
강명구, 이경민

전체 청구항 수 : 총 2 항

심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 환 트리아조 및 디아조 나트륨 채널 차단제

(57) 요약



이때, X와 Y는 각 N 또는 C이며, X와 Y중 최소 하나는 N이 되며, Z는 단일 결합 또는 선택적으로 치환된 연결(연결) 기이다.

R1은 수소 또는 치환체 기이며;

R2는 아미노 또는 치환체 기이며;

N*은 R1이 수소인 경우, 아미노가 되며, R1이 치환체 기가 되면, =NH이며; 또는

N*은 NRaRb이며, 이때 Ra 및 Rb는 독립적으로 H 또는 알킬 기이며; 또는

N*은 선택적으로 치환된 피페라지닐 고리가 되며; 그리고

A는 선택적으로 치환된 헤테로시클일 또는 카르보시클일 고리 계로, R2를 통하여 트리아조/디아조 고리에 연결되어, 융합된 다중 시클일(multicyclic) 고리를 형성하는 화합물은 나트륨 채널 차단물질 및 항염산제에 민감한 포유류의 질환, 특히, 간질, 다발성 경색, 뇌내장 및 포도막염, 대뇌 외상 및 대뇌 허혈, 발작, 머리 손상, 척수 손상, 외과적 손상, 신경퇴행성 장애, 운동신경 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 만성 염증성 통증, 신경병 통증, 편두통, 양극성 장애, 감정, 걱정 및 인지 장애, 정신분열증 그리고 삼차신경 자율신경성 두통 치료; 포유류의 암치료; 그리고 말라리아 치료에 유용하다.

(72) 발명자

리달, 디터

영국, 채텀 켄트 웹이4 4티비, 채텀 마리타임, 유
니버시티 오브 그리니치, 씨/오 스쿨 오브 사이언
스

프랜즈맨, 칼

영국, 채텀 켄트 웹이4 4티비, 채텀 마리타임, 유
니버시티 오브 그리니치, 씨/오 스쿨 오브 사이언
스

명세서

청구범위

청구항 1

3,5-디아미노-6-(디페닐메틸)-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-(1,1-디페닐에틸)-1,2,4-트리아진;
5(3)-아미노-6-(1,1-디페닐에틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-(트리페닐메틸)-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-(1-시클로펜틸-1-페닐메틸)-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-[1-(6-메톡시나프탈렌)메틸]-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-(1-프로필부틸)-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-(1-이소프로필-1-페닐메틸)-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-[1,1 비스-(4-클로로페닐)메틸]-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-(9-산틸)-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-{1-(4-클로로페녹시)}-1-메틸}에틸-1,2,4-트리아진;
5(3)-아미노-6-{1-[1-(4-클로로페닐)]시클로펜틸}-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로펜틸]-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로헥실]-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로부틸]-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필]-1,2,4-트리아진;
3,5-디아미노-6-(3,5-비스트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진; 그리고
3,5-디아미노-6-[2-(3,4,5-트리클로로티에닐)]-1,2,4-트리아진으로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 2

제 1 항에 따른 화합물 및 제약학적으로 수용가능한 캐리어를 포함하며, 간질, 다발성 경색, 녹내장 및 포도막 염, 대뇌 외상 및 대뇌 허혈, 발작, 머리 손상, 척수 손상, 외과적 손상, 신경퇴행성 장애, 운동신경 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 만성 염증성 통증, 신경병 통증, 편두통, 양극성 장애, 감정, 걱정 및 인지 장애, 정신분열증, 그리고 삼차신경 자율신경성 두통의 치료용 약학 조성물.

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

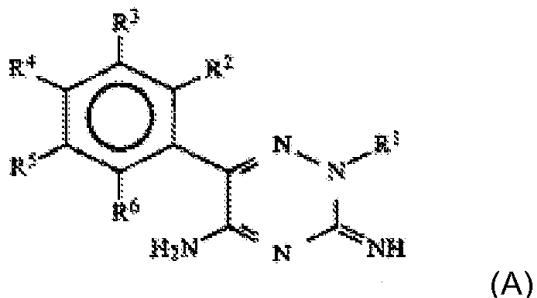
삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 나트륨 채널 차단 성질을 가지는 트리아진 화합물 및 이의 환식 디아조 유사체 및 관련 질환 치료용 약물 제조에 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 미국 특허 4,649,139에서는 다음의 화학식 (A)의 화합물을 개시한다:

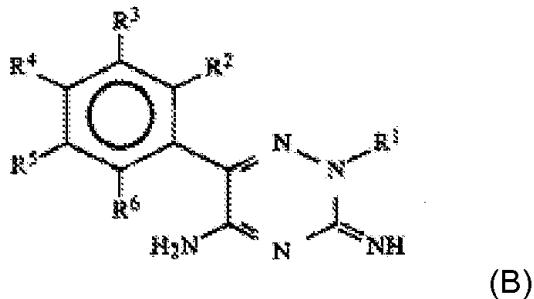


[0003] 여기서, R^1 은 C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{2-10} 알키닐 또는 C_{3-10} 시클로알킬이며, 이들중 임의의 것은 선택적으로 치환되며, 그리고 R^2 내지 R^6 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시(모두 하나 또는 그 이상의 할로겐, 하이드록시 그리고 아릴에 의해 선택적으로 치환됨), 아미노, 단일 또는 이중치환된 아미노, 알케닐옥시, 아실, 아실옥시, 시아노, 니트로, 아릴 및 알킬티오 기에서 독립적으로 선택되거나 또는 R^2 내지 R^6 중 임의의 인접한 두 개가 연결되어 $(-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-)$ 기를 형성한다. 이들 화합물은 심장 질환 치료에 활성이 있으며, 특히 부정맥 치료에 유용하다.

[0005] 우리의 특허 출원 WO2008-007149 (본 출원의 우선일 이후에 공개됨)에서는 화학식(B)의 화합물은

[0006] (a) 포유류에서 질환, 특히 사람에서, 간질, 다발성 경색, 녹내장 및 포도막염, 대뇌 외상 그리고 대뇌 허혈, 빨작, 머리 손상, 척수 손상, 외과적 손상, 신경퇴행성 장애, 운동신경 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 만성 염증성 통증, 신경병 통증, 편두통, 양극성 장애, 감정, 걱정 및 인지 장애, 정신분열증 그리고 삼차신경 자율신경성 두통을 치료하기 위하여, 전입 의존성 나트륨 채널 차단제로 의 이용;

[0007] (b) 포유류에서 장애 치료를 위한 항엽산제(antifolates), 특히, 포유류 암 의 치료를 위한 항엽산제 및 특히 인간에서 플라스모디움 비박스(*Plasmodium vivax*) 및 플라스모디움 팔시파룸 말라리아(*Plasmodium falciparum malaria*)에 대한 항말라리아제로써의 이용을 설명한다:



[0008]

[0009] 이때, R^1 은 수소 (그리고 $=NH$ 는 NH_2 이다), 또는 카르복사아미도, C_{1-10} 알킬, C_{2-10} 알케닐, C_{1-3} 알킬-아릴, C_{1-3} 알킬-헵테로시클일, 또는 C_{3-10} 시클로알킬이며, 이들중 임의의 것은 하이드록시, 할로겐, 카르복사아미도, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시에 의해 치환된다;

[0010]

R^2 내지 R^6 는 수소, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시(모두 하나 또는 그 이상의 할로겐, 하이드록시 그리고 아릴에 의해 선택적으로 치환됨), 아미노, 단일 또는 이중치환된 아미노, 알케닐옥시, 아실, 아실옥시, 시아노, 니트로, 아릴 및 알킬티오 기에서 독립적으로 선택된다.

[0011]

C_{1-10} 알킬 기로써, R^1 은 치환안된 C_{1-6} 알킬 기, 전형적으로 메틸, 에틸, i-프로필, n-프로필, i-부틸 또는 n-부틸이 적절하다. 대안적으로, 이와 같은 기들은 하이드록시 또는 염소, 브롬 또는 플로오르와 같은 할로겐으로 치환될 수 있다.

[0012]

C_{2-10} 알케닐 기로써, R^1 은 치환안된 C_{2-6} 알케닐 기, 가령, 알릴이 될 수 있다.

[0013]

C_{3-10} 시클로알킬 기로써, R^1 은 하나 또는 그 이상의 할로겐, 할로알킬 또는 알콕시기, 가령, 염소, 플로오르, 트리플루오로메틸, 메톡시 또는 에톡시에 의해 선택적으로 치환된 시클로헥실이다.

[0014]

C_{1-3} 알킬아릴 기로써, R^1 은 전형적으로 벤질이며, 여기서, 폐닐 기는 하나 또는 그 이상의 할로겐, 할로알킬 알콕시기, 가령, 염소, 플루오로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 메톡시 또는 에톡시에 의해 선택적으로 치환된다.

[0015]

C_{1-3} 알킬-헵테로시클일로써, R^1 은 피페리딘-메틸, 선택적으로 N-치환된, 또는 티에닐-메틸, 또는 퓨릴-메틸이 적절하다.

[0016]

R^2 내지 R^6 -치환된 폐닐 고리는 한 개, 두 개 또는 세 개 치환체를 가진다.

[0017]

R^2 내지 R^6 가 수소를 제외한 경우, 바람직하게는 할로겐, 할로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-7} 알콕시기에서 선택된다. 특히 바람직한 치환체는 2,3 또는 2,4 또는 2,5 또는 3,5 또는 2,3,5 디 또는 트리-할로 (특히 염소 및/또는 플루오로)이다.

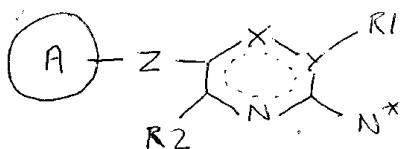
[0018]

한 종류의 화합물에서, R^1 은 수소가 아니다. 또 다른 종류의 화합물에서, R^2 은 수소가 아니다. 추가 종류의 화합물에서, R^1 및 R^2 은 모두 수소가 아니다.

[0019]

WO2008-00714의 요지는 참고문헌으로 첨부된다.

[0020] 본 발명의 화합물은 다음의 일반 구조를 가진다:



(I)

[0021] 이때, X와 Y는 각 N 또는 C이며, X와 Y중 최소 하나는 N이며;

[0023] Z는 단일 결합 또는 선택적으로 치환된 연결(linking) 기이다;

[0024] R1은 수소 또는 치환체 기이며;

[0025] R2는 아미노 또는 치환체 기이며;

[0026] N*은 R1이 수소인 경우, 아미노가 되며, R1이 치환체 기가 되면, =NH가 되며; 또는

[0027] N*은 NR_aR_b이며, 이때 R_a 및 R_b는 독립적으로 H 또는 알킬 기이며; 또는

[0028] N*은 선택적으로 치환된 피페라지닐 고리가 되며; 그리고

[0029] A는 선택적으로 치환된 헤테로시클일 또는 카르보시클일 고리 계로, R2를 통하여 트리아조/디아조 고리에 연결되어, 융합된 다중 시클일(multicyclic) 고리를 형성한다.

[0030] 카르보시클일 엔터티의 경우, A는 전형적으로 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프틸 또는 안트라세닐 또는 플루레닐 또는 아다만틸이다.

[0031] 헤테로시클일 엔터티의 경우, A는 전형적으로 선택적으로 치환된 (벤조)티에닐 또는 (벤조)퓨릴 또는 (벤조)파란 또는 (이소)인돌 또는 (이소)퀴놀린 또는 피리딘이다.

[0032] R1이 치환체 기인 경우, 적절한 기에는 화학식 (B)에서 R1에 대해 PCT/GB07/050405에서 언급된 모든 기와 상기에서 언급된, 가령, 알킬, 하이드록시알킬, 할로알킬, 헤테로시클일알킬, 알케닐, 카르복사아미도, 벤질, 할로겐, 알킬, 알콕시, 하이드록시알킬, 할로알킬 또는 카르복사아미도, 하기에서 논의된 추가적인 기에 의해 치환된 벤질이 포함된다.

[0033] 여기에서 언급된 알킬 및 알콕시기는 전형적으로 1-6개 또는 1-4개의 탄소 원자를 포함하고, 그리고 알케닐기는 2-4 탄소 원자를 포함한다.

[0034] R2이 아미노가 아닌 치환체 기인 경우, 적합한 기에는 선택적으로 치환된 알킬 또는 페닐 기가 포함된다.

[0035] Z가 연결(linking) 기인 경우, 한 두개의 선택적으로 치환된 알킬 또는 페닐 기를 가진 탄소원자일 수 있다. 알킬기는 연결되어 시클로알킬 기, 예를 들면, 시클로프로필 또는 시클로부틸을 형성할 수 있다. Z는 불포화된 연결 기, 가령, 선택적으로 치환된 알케닐이며, 이때 A-Z-는 스티릴(styryl)이 될 수 있다.

[0036] N*가 피페라지닐인 경우, 전형적으로 N-알킬 피페라지닐이다. 특히, X가 C이고, Y가 N이고, 그리고 R1이 H인 경우, N*은 N-메틸 피페라지닐일 수 있다.

[0037] 4원자화 염은(Quaternised salts) 트리아진/디아진 고리내에서 N 원자와 함께 형성될 수 있다.

[0038] 알킬 기, 헤�테로시클일 또는 카르보시클일 고리의 선택적 치환체에는 WO2008-007149에서 명시된 것, 상기에서 언급된 것 그리고 하기에서 추가적으로 설명된 기 모두가 포함된다. WO2008-007149의 요지는 참고문헌으로 첨부된다.

[0039] 일반 화학식(I)의 화합물의 특정 한 종류에서, X 와 Y은 모두 N으로 트리아진 고리를 형성한다.

[0040] 화학식(I)의 일반 구조내에서, A가 단일, 이중 또는 삼중 환 카르보시클일 고리 계의 화합물이 있는데, 예를 들면, 페닐, 나프틸, 안트라세닐 또는 플루레닐과 같은 아릴; 아다만틸과 같은 비-아릴이 될 수 있거나 또는 아릴과 비-아릴 고리 혼합물이 될 수 있다. 이 기에서, 고리 시스템 A는 상기 나열된 치환체 또는 특히 염소, 브롬과 같은 할로겐 또는 CF₃와 같은 플루오로알킬, OMe 또는 OEt와 같은 알콕시 또는 페녹시 또는 벤질옥시와 같

은 아릴옥시중 하나로 선택적으로 치환된다.

[0041] 이 기에서, 전형적인 단일시를일 치환체에는 디클로로페닐, 그리고 트리클로로페닐, 예를 들면, 2,3-, 2,6- 그리고 3,5-디클로로, 그리고 2,3,5-트리클로로; 브로모페닐 가령, 2-브로모 그리고 3-브로모; 트리플루오로메틸-페닐 가령, 디-트리플루오로메틸 예를 들면, 3,5-트리플루오로메틸; (메)에톡시-페닐 가령, 디(메)에톡시 그리고 트리(메)에톡시-페닐 예를 들면, 4,5 디메톡시, 3,4,5-트리메톡시; 플루오로(메)에톡시-페닐 가령, 디(플루오로(메)에톡시)-페닐 예를 들면, 2-플루오로(메)에톡시, 4-플루오로(메)에톡시 및 2,4-디(플루오로(메)에톡시)이 포함된다.

[0042] 화학식(I)의 화합물이 트리아진인 경우, Y 질소는 치환안되거나 또는 치환체 R1을 가지고 있을 수 있는데, 치환체는 예를 들면, (메)에틸기와 같은 알킬 기, 플루오로알킬 기 가령, 플루오로(메)에틸, 예를 들면, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃가 적절하다.

[0043] 화학식(I)(이때 A는 선택적으로 치환된 페닐기)의 단일 환 방향족 화합물의 일부 전형적인 예는 다음과 같다:

[0044] 3,5-디아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-095]

[0045] 3,5-디아미노-6-(2-브로모페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-068]

[0046] 3,5-디아미노-6-(3-브로모페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-069]

[0047] 3,5-디아미노-6-(3,5-비스트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-092]

[0048] 3,5-디아미노-6-(2,6-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-104]

[0049] 3,5-디아미노-6-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-115]

[0050] 3,5-디아미노-6-(2-브로모페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-068]

[0051] 3,5-디아미노-6-(3-브로모페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-069]

[0052] 3,5-디아미노-6-(2-트리플루오로메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-056]

[0053] 3,5-디아미노-6-[3-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-108]

[0054] 3,5-디아미노-6-[2-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-137]

[0055] 3,5-디아미노-6-[2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-140]

[0056] 3,5-디아미노-6-[2-디플루오로메톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-142]

[0057] 3,5-디아미노-6-(3-클로로-5-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-172]

[0058] 3,5-디아미노-6-[3,5(비스-트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-175]

[0059] 3,5-디아미노-6-(2-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-176]

[0060] 3,5-디아미노-6-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-179]

[0061] 3,5-디아미노-6-(2,4,6-트리이소프로필페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-180]

[0062] 3,5-디아미노-6-(4-tert부틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-181]

[0063] 3,5-디아미노-6-(4-n-부틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-183]

[0064] 3,5-디아미노-6-(3,5-디-tert-부틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-187]

[0065] 3,5-디아미노-6-(3,5-디메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-192]

[0066] 3,5-디아미노-6-[3,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-193]

[0067] 3,5-디아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-197]

[0068] 3,5-디아미노-6-[2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-198]

[0069] 3,5-디아미노-6-(2-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-199]

- [0070] 3,5-디아미노-6-(5-클로로-2-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-200]
- [0071] 3,5-디아미노-6-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-206]
- [0072] 3,5-디아미노-6-(2-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-207]
- [0073] 3,5-디아미노-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-208]
- [0074] 3,5-디아미노-6-(2,3-디클로로-6-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-209]
- [0075] [3,5-디아미노-6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-212]
- [0076] 3,5-디아미노-6-(2,3,6-트리클로로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-214]
- [0077] 5(3)-아미노-6-(2,3,5-트리클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-(2,2-디플루오로에틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-085]
- [0078] 5(3)-아미노-6-(2,3,-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-067]
- [0079] 5(3)-아미노-6-(2,3,-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-(2-이소프로록시)에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-091]
- [0080] 5(3)-아미노-6-페닐-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄술포네이트 [CEN-051]
- [0081] 5(3)-아미노-6-(2,5-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-053]
- [0082] 5(3)-아미노-6-(3,5-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-059]
- [0083] 5(3)-아미노-6-(2-디플루오로메톡시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-146]
- [0084] 5(3)-아미노-6-(2-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-177]
- [0085] 5(3)-아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-202]
- [0086] 5(3)-아미노-6-(2-클로로-4,5-디플루오로-5-페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-204]
- [0087] 5(3)-아미노-6-페닐-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-052]
- [0088] 5(3)-아미노-6-(2,5-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-054]
- [0089] 5(3)-아미노-6-(2,3,5-트리클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-055]
- [0090] 5(3)-아미노-6-(3,5-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-060]
- [0091] 5(3)-아미노-6-(2-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-075]
- [0092] 5(3)-아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-119]
- [0093] 5(3)-아미노-6-(2-클로로-3-트리플루오로메티페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-178]
- [0094] 5(3)-아미노-6-(3,5-비스-tert-부틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-189]
- [0095] 5(3)-아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메티페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-203]
- [0096] 5(3)-아미노-6-(2-클로로-4,5-디플루오로-5-페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-205]
- [0097] 5(3)-아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-101]
- [0098] 5(3)-아미노-6-[3,5-(비스-트리플루오로메틸)페닐]-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-099]

- [0099] 5(3)-아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메티페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)-1,2,4-트리아진 [CEN-210]
- [0100] 5(3)-아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메티페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1,2,4-트리아진 [CEN-211]
- [0101] 이 기에서, 전형적인 이환식 치환체 A는 1-나프틸 및 2-나프틸 또는 테트라하이드로나프틸과 같은 나프틸 및 알킬렌디옥시페닐 가령, (메)에틸렌디옥시페닐 또는 벤조디옥소로가 되며, 이들 모두는 브롬과 같이 예를 들면, 6-브로모나프틸, 또는 플루오로와 같이 하나 이상의 할로겐에 의해 선택적으로 치환되어 2,2-디플루오로벤조디옥소로이거나 또는 (메)에톡시와 같은 하나 또는 그 이상의 알콕시가령, 2- 또는 3-(메)에톡시나프틸에 의해 치환되거나 또는 1,4-, 2,5- 또는 3,7-디(메)에톡시나프틸이 될 수 있다.
- [0102] 이전과 같이, 이환식 치환체를 가진 화학식(I)의 화합물이 트리아진인 경우, Y 질소는 치환안되거나 또는 치환체 R1은 (메)에틸과 같은 알킬 기, 플루오로(메)에틸과 같은 플루오로알킬기, 예를 들면, -CH₂CHF₂, -CH₂CF₃가 적절할 수 있다.
- [0103] A가 이환식 치환체인, 화학식(I)의 일부 전형적인 화합물은 다음과 같다:
- [0104] 6-(1-나프틸)-1,2,4-트리아진-3,5-디아민 [CEN-072]
- [0105] 3,5-디아미노-6-(2-나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-073]
- [0106] 3,5-디아미노-6-[2-(6-브로모나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-096]
- [0107] 3,5-디아미노-6-[1-(5,6,7,8-테트라하이드로나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-094]
- [0108] 3,5-디아미노-6-[2-(3-메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-139]
- [0109] 3,5-디아미노-6-[1-(2-에톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-110]
- [0110] 3,5-디아미노-6-[2-(3-에톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-141]
- [0111] 3,5-디아미노-6-[2-(3,7-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-143]
- [0112] 3,5-디아미노-6-[2-(1,4-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-151]
- [0113] 3,5-디아미노-6-[1-(2,5-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-156]
- [0114] 3,5-디아미노-6-[1-(2,5-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-157]
- [0115] 3,5-디아미노-6-[1-(2,5-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-158]
- [0116] 5(3)-아미노-6-(1-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-077]
- [0117] 5(3)-아미노-6-(1-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-078]
- [0118] 5(3)-아미노-6-(2-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-076]
- [0119] 5(3)-아미노-6-[1-(5,6,7,8-테트라하이드로나프틸)]-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-120]
- [0120] 5(3)-아미노-6-(2-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-075]
- [0121] 3,5-디아미노-6-[5-(2,2-디플루오로벤조디옥소로)]-1,2,4-트리아진 [CEN-117]
- [0122] 3,5-디아미노-6-[4-(2,2-디플루오로벤조디옥소로)]-1,2,4-트리아진 [CEN-070]
- [0123] 5(3)-아미노-6-[5-(2,2-디플루오로벤조디옥소로)]-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-081]
- [0124] 3,5-디아미노-6-(3,4-에틸렌디옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-109]
- [0125] 3,5-디아미노-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-103]
- [0126] 이 기에서, 전형적인 삼환식 치환체 A는 안트라세닐 또는 플루레닐과 같이 하나 또는 그 이상의 방향족 고리를 포함하는 융합된 고리이거나 또는 아다만틸과 같은 비-방향족고리를 포함하는 융합된 고리이며, 이들 고리는 모두 상기의 단일환식 및 이환식 화합물에서 제시된 기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다. 다시, 삼환식 치환체

A를 가진 화학식(I)의 화합물이 트리아진인 경우, 치환체 R1은 상기의 단일환식 및 이환식 화합물에서 제안된 것과 같이, 선택적으로 치환될 수 있다.

[0127] 전형적인 화학식(I)의 삼환식 화합물은 다음과 같다:

[0128] 6-(9-안트라세닐)-3,5-디아미노-1,2,4-트리아진 [CEN-118]

[0129] 3,5-디아미노-6-[4-(9H-플루레닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-129]

[0130] 6-아다만틸-3,5-디아미노-1,2,4-트리아진 [CEN-083]

[0131] 6-아다만틸-5(3)-아미노-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-100]

[0132] 화학식(I)에서 R2가 아미노가 아닌 화합물의 종류에서, R2는 알킬 또는 알콕시페닐 또는 할로페닐과 같이 페닐 또는 치환된 페닐 기이 적절할 것이며, 예를 들면, 하기에서 설명된 R2와 A가 동일한 부류인, 트리아진 화합물은 비스-아릴구조를 만든다.

[0133] 기준과 같이, 트리아진 치환체 R1은 상기의 단일환식 및 이환식 화합물에서 제시된 것과 같이, 선택적으로 치환될 수 있다.

[0134] 예시적인 비스-페닐 트리아진 화합물이다:

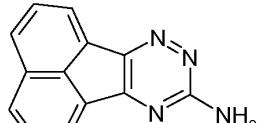
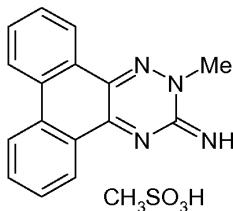
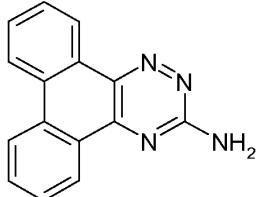
[0135] 3-아미노-5,6-비스(4-메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-126]

[0136] 3-아미노-5,6-비스(2-클로로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-132]

[0137] 3-아미노-5,6-비스(4-메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-127]

[0138] 3-아미노-2-메틸-5,6-비스(4-메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-134]

[0139] 화학식(I)의 또 다른 부류의 화합물에서, 고리 시스템 A는 치환체 R2와 연결되어, 하기 설명된 트리아진 화합물에서와 같이 융합된 고리 구조를 만든다:



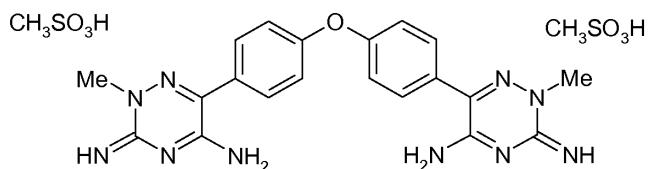
[CEN - 155]

[CEN - 128]

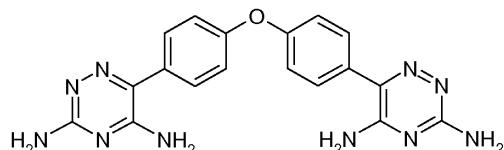
[CEN-136]

[0140] 화합물은 융합된 고리 구조상에서 선택적으로 치환될 수 있는데, 상기 설명된 화합물의 경우 R1에서 치환된다.

[0141] 특정 구체예에서, 화학식(I)의 두 개 구조가 서로 이들 각 A 고리를 통하여 연결된다. 예를 들면, A가 선택적으로 치환된 페닐 또는 나프ти린 경우, 연결은 하기에서 볼 수 있는 것과 같이 메틸렌 또는 에테르 다리를 통하여 이루어진다.

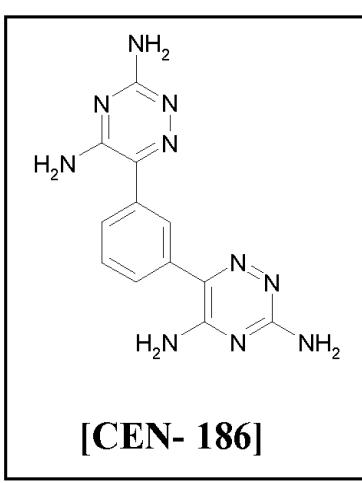


[CEN - 116]



[CEN - 111]

[0143] 다양한 구체예에서, 고리 A 구조는 하기에서 설명된 것과 같이, 두 개 트리아진 모이어티사이에 공유된다.



[CEN- 186]

[0145]

[0146] 본 발명은 일반적인 *bis*-포멧의 화합물이 포함되며, 이때 A 고리는 여기에서 설명된 것들 중 임의의 것들, 이미 설명된 이환 또는 삼환 구조 또는 하기에서 설명되는 헤테로환이 된다. 또한, 트리아진 고리는 하기에서 설명되는 피리미딘 및 피라진 고리로 대체될 수 있다.

[0147]

화학식(I)의 화합물의 특정 종류에서, A 고리상에 치환체에는 폐닐 및 폐녹시, 벤질 및 벤질옥시가 포함될 수 있고, 폐닐 고리에 예를 들면, 할로겐 또는 알콕시 또는 기타 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다. 이 부류는 다음의 트리아진에 의해 설명된다.

[0148] 3,5-디아미노-6-(2-비페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-074]

[0149] 3,5-디아미노-6-(4-비페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-082]

[0150] 3,5-디아미노-6-(3-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-084]

[0151] 3,5-디아미노-6-(4-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-093]

[0152] 3,5-디아미노-6-(2-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-097]

[0153] 5(3)-아미노-6-(4-페녹시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-102]

[0154] 5(3)-아미노-6-(2-페녹시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-105]

[0155] 5(3)-아미노-6-(3-페녹시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-106]

[0156] 3,5-디아미노-6-(3-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [8] [CEN-123]

- [0157] 3,5-디아미노-6-(4-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-131]
- [0158] 3,5-디아미노-6-[3-(2,4-디클로로벤질옥시페닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-144]
- [0159] 3,5-디아미노-6-(2-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-160]
- [0160] 3,5-디아미노-6-[3-(2,4-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-171]
- [0161] 3,5-디아미노-6-[3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-185]
- [0162] 3,5-디아미노-6-(3-페닐페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-159]
- [0163] 일반 화학식(I)의 또 다른 부류의 화합물에서, A는 선택적으로 치환된 헤테로시클일고리 시스템, 예를 들면, 하나 또는 그 이상의 산소 또는 황 또는 질소 원자를 가진 단일 환식 또는 이환식 헤테로시클로, 특히 방향족 헤테로시클일고리 시스템이다:
- [0164] 예를 들면, 할로겐, 알킬 또는 알콕시에 의해, 특히, 1개, 2개 또는 3개 염소 또는 브로민 원자에 의해 선택적으로 치환된, 황을 포함하는 헤테로사이클, 가령, 티에닐 및 벤조티에닐이다.
- [0165] 이 부류의 예시적 화합물은 다음과 같다:
- [0166] 3,5-디아미노-6-(2-티에닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-057]
- [0167] 3,5-디아미노-6-(3-티에닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-064]
- [0168] 3,5-디아미노-6-[3-(2,5-디클로로티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-071]
- [0169] 3,5-디아미노-6-[2-(3,4,5-트리클로로티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-079]
- [0170] 5(3)-아미노-6-(2-티에닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-061]
- [0171] 5(3)-아미노-6-(2-티에닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-062]
- [0172] 5(3)-아미노-6-[3-(2,5-디클로로티에닐)]-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-080]
- [0173] 5(3)-아미노-6-{2-(3,4,5-트리클로로티에닐)}-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-194]
- [0174] 5(3)-아미노-6-{2-(3,4,5-트리클로로티에닐)}-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-195]
- [0175] 3,5-디아미노-6-[2-(4,5-디브로모티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-122]
- [0176] 3,5-디아미노-6-[2-(5-브로모티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-124]
- [0177] 3,5-디아미노-6-[2-(3-브로모티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-125]
- [0178] 3,5-디아미노-6-[2-(5-클로로티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-138]
- [0179] 3,5-디아미노-6-[2-(벤조[b]티오페닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-113]
- [0180] 3,5-디아미노-6-[2-(3-클로로벤조[b]티오페닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-114]
- [0181] 예를 들면, 할로겐, 알킬 또는 알콕시에 의해, 상기에서 설명된 단일환 및 이중환 A 구조의 경우와 같이, 특히, 1개, 2개 또는 3개 염소 또는 브로민 원자에 의해 선택적으로 치환된, 산소를 포함하는 퓨릴, 페닐퓨릴 그리고 벤조피라닐이다.
- [0182] 이 부류의 예시적 화합물은 다음과 같다:
- [0183] 3,5-디아미노-6-[2-(5-페닐퓨릴)]-1,2,4-트리아진 [CEN-107]
- [0184] 3,5-디아미노-6-[2-(4,5-디브로모퓨릴)]-1,2,4-트리아진 [CEN-121]
- [0185] 3,5-디아미노-6-[3-(2-옥소-2H-1-벤조피라닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-133]
- [0186] 5(3)-아미노-6-[2-(4,5-디브로모퓨릴)]-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄솔포네이

트 [CEN-135]

[0187] 예를 들면, 할로겐, 알킬 또는 알콕시에 의해, 특히, 1개, 2개 또는 3개 염소 또는 브로민 원자에 의해 선택적으로 치환된, 질소를 포함하는 피리딜, 인돌일, 퀴놀일, 이소퀴놀일퓨릴, 폐닐퓨릴 그리고 벤조페라닐, 예를 들면, 클로로피리딜, 및 디클로로피리딜이다. 질소를 포함하는 헤테로시클일은 메틸과 같은 알킬에 의해 N-치환되거나, 또는 폐녹시 또는 폐닐티오에 의해 치환되거나 또는 염소와 같은 할로겐에 의해 선택적으로 치환된 폐닐이 있다.

[0188] 이와 같은 부류의 전형적 화합물은 다음과 같다:

[0189] 3,5-디아미노-6-[3-(2-클로로피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-164]

[0190] 3,5-디아미노-6-[2-(6-클로로피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-166]

[0191] 3,5-디아미노-6-[3-(2-폐녹시피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-167]

[0192] 3,5-디아미노-6-[3-(5,6-디클로로피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-168]

[0193] 3,5-디아미노-6-(2-퀴놀일)-1,2,4-트리아진 [CEN-173]

[0194] 3,5-디아미노-6-[3-(2,6-디클로로피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-174]

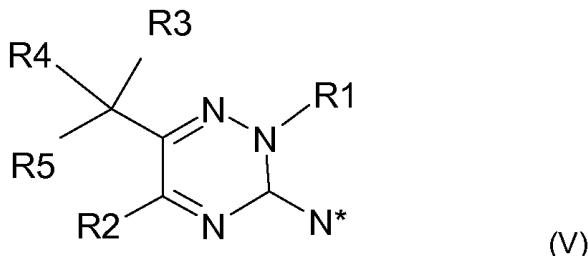
[0195] 3,5-디아미노-6-[3-(6-클로로-피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-191]

[0196] 헤테로시클일시스템에서, A 고리에 대한 선택적 치환체에는 카르보시클일 A 고리에서 설명된 것들이 포함된다. 이전과 같이, 트리아진에서, 치환체 R1은 상기 단일환식 화합물 및 이환식 화합물에서 제시된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

[0197] 앞서 설명된 비스-폐닐 트리아진 화합물에 유사한 방식으로, 본 발명에는 화합물 3-아미노-5,6-비스(2-퓨릴)-1,2,4-트리아진 [CEN-196]에서 설명된 것과 같이, 비스-헤테로사이클 화합물이 포함된다.

[0198] 일반 화학식(I)내에 또 다른 부류의 화합물에서, Z는 단일 결합을 제외한 엔터티다. 이 부류내에, Z가 선택적으로 치환된 시클로알킬 고리, 가령, 구조 A와 XY 고리사이에 끼인 시클로헥실 고리가 되는 화합물 또는 메틸과 같은 알킬 또는 시아노에 의해 선택적으로 치환된 알케닐 다리가 되는, 예시적인 화합물로 3,5-디아미노-6-[E-2-(3-폐닐)프로페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-112]와 같은 화합물 군이다.

[0199] 또한, A 고리와 XY 고리사이에 다리를 가지는 이와 같은 화합물 부류에는 화학식(V)로 나타내는 화합물 군이 있다.



[0200] 이때, R3, R4 및 R5기는 독립적으로 수소 또는 알킬 또는 화학식(I)에서 정의된 것과 같이, 고리 시스템 A가 되며, 이때 R3, R4 및 R5중 하나만 수소이어야 한다. 적절하게는 R3, R4 및 R5중 최소 하나는 고리 시스템 A이다. R1, R2 및 N*는 이전에 정의된 것과 같다.

[0202] R3, R4 또는 R5에 적합한 알킬 기에는 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸이 포함된다. 알킬기는 예를 들면, 할로겐 또는 알콕시기에 의해 선택적으로 치환될 수 있다.

[0203] R3, R4 또는 R5중 하나 또는 그 이상이 고리 A에서 제안된 것과 같이 헤�테로시클일 또는 카르보시클일 고리 시

스텝인 경우, 전형적인 예는 기존에 언급된 것과 같이, 단일환, 이중환 및 삼중환 모이어티의 대표인 페닐, 나프틸, 산틸이다. 고리 A에서 제안된 것과 같이, 선택적 치환체는 할로겐(클로로, 플루오로, 브로모) 및 메톡시와 같은 알콕시로 제공될 수 있다.

[0204] R3, R4 또는 R5중 하나 또는 그 이상이 산소원자를 통하여 공통의 탄소 원자에 연결될 수 있는데, 예를 들면, 선택적으로 치환된 페녹시 기다.

화학식(V)의 전형적인 트리아진 화합물은 설명을 위해 하기에 제시된다.

3,5-디아미노-6-(디페닐메틸)-1,2,4-트리아진 [R3=H, R4=R5=Ph] [CEN-130]

3,5-디아미노-6-(1,1-디페닐에틸)-1,2,4-트리아진 [R3=Me, R4=R5=Ph] [CEN-147]

5(3)-아미노-6-(1,1-디페닐에틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-149]

3,5-디아미노-6-(트리페닐메틸)-1,2,4-트리아진 [R3=R4=R5=Ph] [CEN-153]

3,5-디아미노-6-(1-시클로펜틸-1-페닐)-1,2,4-트리아진 [R3=시클로펜틸, R4=Ph, R5=H] [CEN-163]

3,5-디아미노-6-[1-(6-메톡시나프탈렌)메틸]-1,2,4-트리아진 [R3=6-메톡시나프틸, R4=Me, R5=H] [CEN-165]

3,5-디아미노-6-(1-프로필부틸)-1,2,4-트리아진 [R3=R4=프로필, R5=H] [CEN-170]

3,5-디아미노-6-[1-(6-메톡시나프탈렌)에틸]-1,2,4-트리아진 [R3 + R4=산틸, R5=H] [CEN-182]

3,5-디아미노-6-(1-아소프로필-1-페닐메틸)-1,2,4-트리아진 [R3=아소프로필, R4=페닐, R5=H] [CEN-201]

3,5-디아미노-6-[1,1-비스-(4-클로로페닐)메틸]-1,2,4-트리아진 [R3=R4=4-클로로페닐, R5=H] [CEN-213]

3,5-디아미노-6-{1-(4-클로로페녹시)}-1-메틸}에틸-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CEN 215]

화학식(V)의 변형에서, R3, R4 및 R5 중 2개는 두 개 알킬 기로 서로 연결되어 시클로알킬 기, 가령, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 기를 형성한다. 이와 같은 변형의 실례는 다음의 화합물들이다:

5(3)-아미노-6-{1-[1-(4-클로로페닐)]시클로펜틸}-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-150]

3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로펜틸]-1,2,4-트리아진 [CEN-148]

3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로헥실]-1,2,4-트리아진 [CEN-145]

3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로부틸]-1,2,4-트리아진 [CEN-152]

3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필]-1,2,4-트리아진 [CEN-154]

이전, 트리아진에서 볼 수 있는 것과 같이, 치환체 R1은 상기 단일환 및 이환 트리아진 화합물에서 제안된 것과 같이 선택적으로 치환될 수 있다.

일반 구조식(I)의 화합물중 한 특정 부류에서, X는 N이며, Y는 H이고, 피라진 고리를 형성한다.

이 부류에서 전형적인 화합물은 다음과 같다:

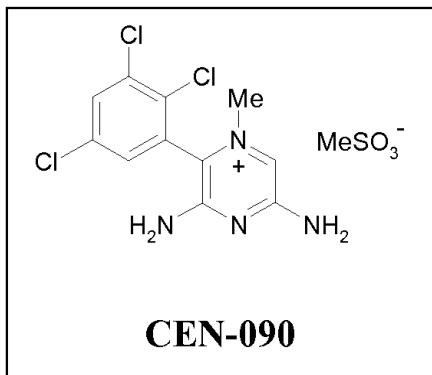
2,6-디아미노-3-(2,3,5-트리클로로페닐)피라진 [CEN-86]

2,6-디아미노-3-(2,3-디클로로페닐)피라진 [CEN-87]

2,6-디아미노-3-(2-나프틸)피라진 [CEN-88]

2,6-디아미노-3-(2,2-디플루오로벤조디옥솔-4-y1)피라진 [CEN-89]

화학식(I)의 피라진에서 A 고리와 XY 고리에 선택적 치환체는 이미 논의된 트리아진 화합물에서 제안된 것들중 임의의 것을 포함할 수 있다. 추가적인 피라진은 다음의 화합물에서 설명된 것과 같이, X위치에서 N-알킬화된, 전형적으로 N-메틸화될 수 있다.



[0231]

[0232] 일반 구조식(I)의 화합물중 또 다른 특정 부류에서, X는 H이고, Y는 N이며, 피리미딘 고리를 형성한다.

[0233] 이 부류내, 전형적인 화합물은 다음과 같다:

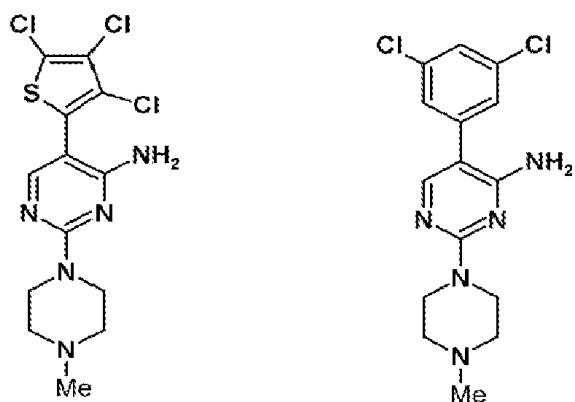
[0234] 2,4-디아미노-5-(2,3-디클로로페닐)피리미딘, [CEN-41]

[0235] 4(2)-아미노-5-(2,3-디클로로페닐)-2,4(2,5)-디하이드로-2(4)-이미노-1-메틸 피리미딘 [CEN-42]

[0236] 4(2)-아미노-5-(2,3-디클로로페닐)-2,4(2,5)-디하이드로-2(4)-이미노-1-메틸피리미딘 [CEN-43]

[0237] 2,4- 디아미노-5-(2,3,5-트리클로로페닐)피리미딘 [CEN-047]

[0238] 화학식(I)의 피리미딘내 A 고리와 XY 고리에 대한 선택적 치환체에는 이미 논의된 트리아진 화합물에서 제안된 것들중 임의의 것을 포함할 수 있다. 추가적인 피리미딘은 화합물 2,4-디아미노-5-(4-클로로페닐)-6-에틸-피리미딘 [CEN-048]에서 설명된 것과 같이, X위치에서 알킬화된, 전형적으로 메틸화 또는 에틸화될 수 있다.

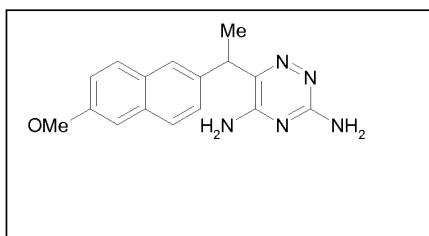
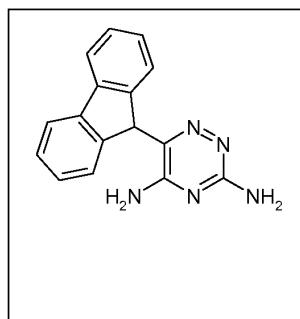
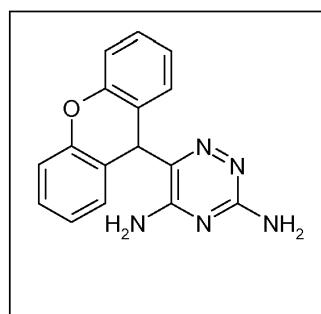
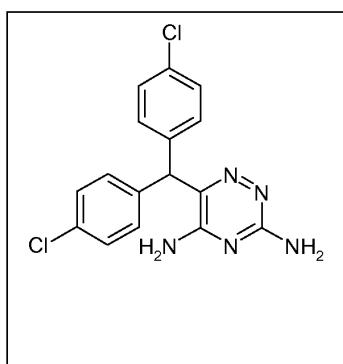
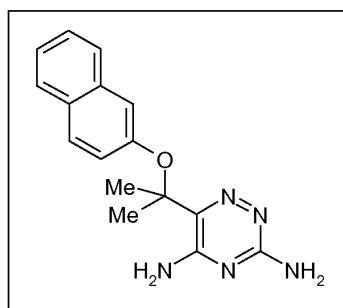
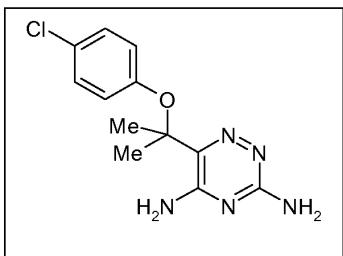


[0239]

[0240] 본 발명은 또한 EP-A-0372934에서 제시된 과정을 이용하여 준비된 것에 의해 설명되는 것과 같이 화학식(I)의 피페라지닐 피리미딘의 용도를 포함한다.

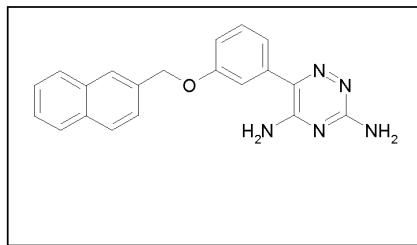
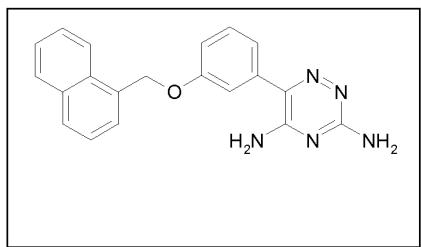
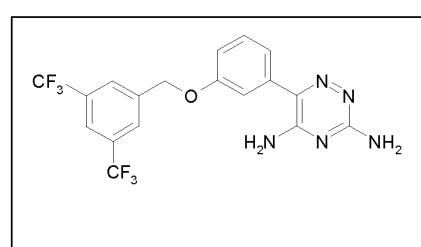
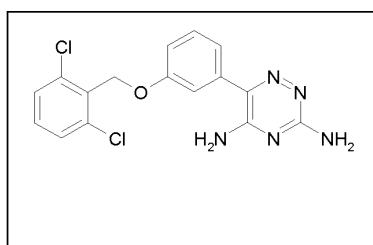
[0241] 화학식(I)의 추가 피리미딘 및 피라진 화합물은 화학식(I)의 트리아진에 대해 상기에서 논의된 바와 같이, 다양한 A고리를 가지고, R1, R2에서 치환된다.

[0242] 화학식(I)의 범위내에 치환 패턴의 변화를 보여주는 추가 화합물은 하기 과정(4)에 의해 준비될 수 있는 화합물에 의해 설명되거나:



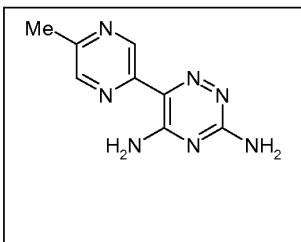
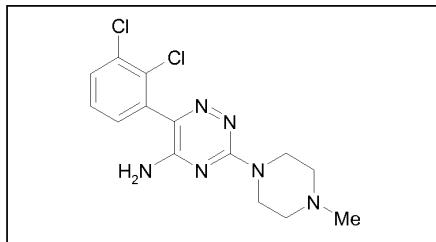
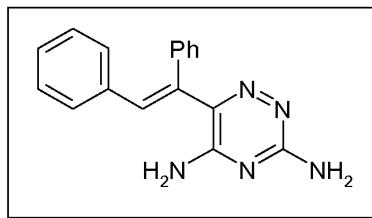
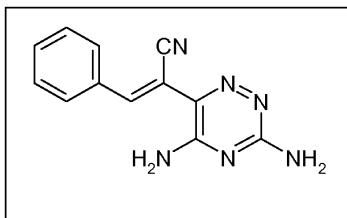
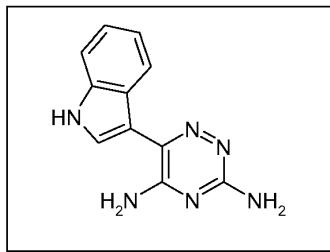
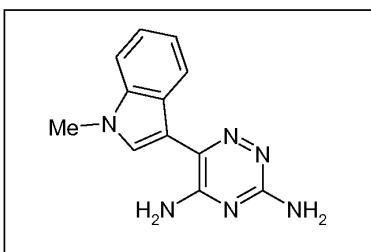
[0243]

하기 과정(3)에 의해 준비될 수 있는 화합물에 의해 설명되거나:



[0245]

[0246] 하기 과정(1)에 의해 준비될 수 있는 화합물에 의해 설명된다.



[0247]

[0248] 화학식(I)의 화합물 염의 용도는 본 발명의 측면을 이룬다. 바람직한 염은 제약학적으로 수용가능한 산 첨가염이다. 적합한 제약학적으로 수용가능한 산 첨가염에는 유기산 및 무기산으로 형성된 것들이 포함되는데, 예를 들면, 염산, 황산, 구연산, 타르타르산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 말론산, 옥살산, 푸마르산, 옥살아세트산, 메탄솔폰산, p-톨루엔솔폰산, 벤젠-솔폰산, 글루타민산, 나프탈산 및 이소티온산이다. 에탄솔포네이트, 말레이트, 만달레이트, 벤조에이트 및 살리실산염도 적합하다.

[0249]

화학식(I)의 화합물 준비 시에, 화합물 또는 이의 염은 반응 용매 또는 결정화 용매의 용매화물 또는 이의 성분으로 수득될 수 있다. 이와 같은 용매화합물의 용도도 본 발명의 또 다른 측면을 이룬다. 적합한 약리학적으로 수용가능한 용매화물에는 수화물이 포함된다.

[0250]

화학식(I)의 특정 화합물은 키랄 중심을 가지며, 라셈체, 라셈체 혼합물 및 개별적인 거울상체 또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 이와 같은 이성질체 모두 본 발명에 포함된다. 또한, 본 발명의 범위에는 개별 이성질체 또는 이성질체 혼합물이건 화학식(I)의 화합물의 모든 기하학적 이성질체가 포함된다. 따라서, 트랜스(*trans*) 및 시스(*cis*) 모양의 구조(I)의 화합물 및 구조(I)의 기타 호변체 및 이의 혼합물도 본 발명의 추가 측면을 이룬다. 더욱이, 구조(I)의 화합물의 결정형중 일부는 다형체(polymorphs)로 존재할 수 있는데, 이를 모두 본 발명에 포함된다.

[0251]

상기 언급된 US 특허 No. 4,649,139에 개시된 과정에 의해 화학식(I)의 특정 화합물이 준비될 수 있으며, 이의 전체 내용은 참고문헌으로 첨부된다.

[0252]

화학식(I)의 특정 화합물은 EP 0 021 121 A에 개시된 방법에 의해 준비될 수 있으며, 이의 전체 내용은 참고문헌으로 첨부된다.

[0253]

상기에서 언급된 특정 화합물의 준비는 명세서 뒤에서 설명된다. 본 발명의 범위내에 관련 화합물은 화학식(I)의 범위내에 화합물의 바람직한 치환체 및 모이어티를 도입시키기 위하여 적절한 출발 물질을 이용하여, 개시된 과정의 명백한 또는 통상의 변화에 의해 준비될 수 있다.

[0254]

화학식(I)의 화합물 염은 예비 과정에서 잔류 산 존재로 수득될 수 있을 것이다. 대안으로, 염은 자유 염기형태의 화학식(I)의 화합물을 적절한 용매내에서 약리학적으로 수용가능한 산과 혼합시키고, 용매를 제거하여 용

매로부터 염을 회수하거나 염을 결정화시켜 만들 수 있다.

[0255] 추가 측면에서, 본 발명은 예를 들면, 간질, 다발성 경색, 녹내장 그리고 포도막염, 대뇌 외상 및 대뇌 허혈, 발작, 머리 손상, 척수 손상, 외과적 손상, 신경퇴행성 장애, 운동신경 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 만성 염증성 통증, 신경병 통증, 편두통, 양극성 장애, 감정, 걱정 및 인지 장애, 정신분열증 그리고 삼차신경 자율신경성 두통과 같은 장애 치료용 그리고, 포유류 암 치료용 그리고 말라리아 치료용 조성물을 제공하는데, 조성물은 약리학적으로 수용가능한 캐리어와 혼합하여 화학식(I)의 화합물 또는 이의 제약학적 수용가능한 염 또는 이의 용매화물로 구성된다.

[0256] 화학식(I)의 화합물은 유효한 단위 약형내, 즉 *in vivo*에서 장애에 대항하여 효과가 있는 양으로, 본 발명의 조성물내에 존재할 것이다.

[0257] 본 발명의 조성물내에 존재하는 약리학적으로 수용가능한 캐리어는 약물 투여 목적에 통상적으로 사용되는 물질이 될 수 있다. 이는 액체 또는 고체 물질이 되며, 비활성이거나 약리학적으로 수용가능하고 활성 성분과 양립될 수 있다.

[0258] 이와 같은 약학 조성물은 경구 또는 비경구(parenterally)로 투여될 수 있는데, 예를 들면, 좌약, 연고, 크림 또는 경피 패취로 제공된다. 그러나, 조성물의 경구 투여 및 정맥 주사가 바람직하다.

[0259] 경구 투여의 경우, 미세 분말 또는 과립에는 희석제, 분산제 및/또는 표면 활성제를 포함할 수 있으며, 그리고 물 또는 시럽, 건조 상태로 캡슐 또는 사세에 1회분(draught)으로 제공될 수 있거나 또는 비-수용성 혼탁액내에 존재할 수 있는데, 이때 혼탁제는 물 또는 시럽내 혼탁액으로 포함되거나 존재할 수 있다. 바람직하거나 필요한 경우, 향료, 보존제, 혼탁제 또는 농후제가 포함될 수 있다. 건조 분말 또는 과립은 압착되어 태블릿을 만들거나 캡슐내에 포함될 수 있다.

[0260] 주사의 경우, 화합물은 항산화제 또는 완충제를 포함할 수 있는 멸균 수성 주사 용액에 존재할 수 있다.

[0261] 자유 염기 또는 염 또는 이의 용매화물은 다른 첨가제와 연합되지 않은 순수형으로 투여될 수 있으며, 이 경우, 캡슐 또는 사세가 바람직한 캐리어다.

[0262] 대안으로, 활성 화합물은 태블릿 또는 이와 유사한 형태로 압착되는 효과가 있는 단위 약형의 순수 형으로 제공될 수 있다.

[0263] 포함될 수 있는 기타 화합물은 예를 들면 의학적으로 비활성 성분, 가령, 태블릿 또는 캡슐의 경우 락토즈, 전분 또는 인산칼슘염과 같은 고형 및 액상 희석제; 연질 캡슐의 경우 올리브 오일 또는 에틸 올레이트; 그리고 혼탁액 또는 에멀젼의 경우 물 또는 식물성 오일; 활석 또는 스테아레이트 마그네슘과 같은 윤활제; 콜로이드성 점토와 같은 젤형성제; 겉 트리가탄 또는 알기네이트 나트륨과 같은 농후제; 그리고 습윤제, 보존제, 완충액 및 항산화제와 같은 기타 치료요법적으로 수용가능한 보조 성분들이 되며, 이들은 제제내에 캐리어로 유용하다.

[0264] 별도의 유닛에 제공되는 태블릿 또는 다른 형태에는 이와 같은 약형에서 효과적인 양의 화학식(I)의 화합물을 통상적으로 포함하거나 다중 약형으로 포함되는데, 예를 들면, 유닛에는 5 mg 내지 500 mg, 통상 대략적으로 10 mg 내지 250 mg가 포함된다.

[0265] 본 발명의 약학 조성물은 화학식(I)의 화합물과 약리학적으로 수용가능한 캐리어를 혼합시켜 준비될 수 있다. 통상의 약리학적 부형제가 필요에 따라 혼합될 수 있다. 적합한 제제의 예는 상기 언급된 US 특허 No. 4,649,139에서 제공된다.

[0266] 본 발명은 포유류에서 나트륨 채널 차단제 및 항엽산제에 영향을 받기 쉬운 장애 치료, 특히, 간질, 다발성 경색, 녹내장 및 포도막염, 대뇌 외상 및 대뇌 허혈, 발작, 머리 손상, 척수 손상, 외과적 손상, 신경퇴행성 장애, 운동신경 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 만성 염증성 통증, 신경병 통증, 편두통, 양극성 장애, 감정, 걱정 및 인지 장애, 정신분열증 그리고 삼차 자율성 두통과 같은 장애 치료; 포유류 암 치료용 그리고 말라리아 치료 방법을 제공하는데; 이 방법은 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염 또는 이의 용매화물 또는 여기에서 정의된 조성물의 비-독성 효과량을 투여하는 것이다.

[0267] 본 발명은 또한 포유류에서 나트륨 채널 차단제 및 항엽산제에 영향을 받기 쉬운 장애 치료, 특히, 간질, 다발성 경색, 녹내장 및 포도막염, 대뇌 외상 및 대뇌 허혈, 발작, 머리 손상, 척수 손상, 외과적 손상, 신경퇴행성 장애, 운동신경 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨 질환, 만성 염증성 통증, 신경병 통증, 편두통, 양극성 장애, 감정, 걱정 및 인지 장애, 정신분열증 그리고 삼차 자율성 두통과 같은 장애 치료; 포유류 암 치료용 그리고 말

라리아 치료용 약물 제조를 위하여 화학식(I)의 화합물 또는 이의 약리학적으로 수용가능한 염 또는 이의 용매 화물 또는 여기에서 정의된 조성물을 제공한다.

상기에서 나타낸 바와 같이, 화학식(I)의 화합물은 일반적으로 경구 투여 또는 정맥 주사에 의해 이와 같은 장애 치료에 유용하다.

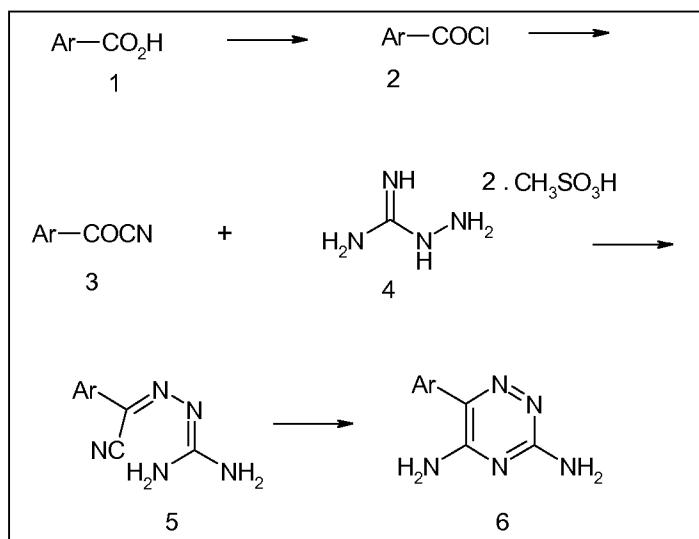
화학식(I)의 화합물은 통상 일일 0.01 mg/kg 내지 20 mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 5.0 mg/kg의 약량으로 투여된다.

라모트리긴과 같은 구조적으로 유사한 화합물과 화학식(I)의 범위내 공지된 화합물의 인간에서 공지의 용도에서 화학식(I)의 화합물을 이용함에 주요한 독성 문제는 예기되지 않는다. 그러나, 임상적으로 사용하기 전에 적절한 테스트 과정을 거쳐야 한다.

테스트에 이용되는 화학식(I)의 예시적인 화합물 및 기타 화합물을 준비하는 방법은 하기에서 보고된다. 이 방법은 여기에서 언급된 추가적인 또는 대체 치환제 또는 모이어티로 유사 화합물을 준비하도록 조작될 수도 있다.

하기 과정에서 모든 융점은 °C이다.

3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진 화합물 - 과정 [1]



3,4-디메토시벤조일 시아나이드 ($3: Ar = 3,4\text{-디메토시페닐}$) [과정 A]

3,4-디메톡시벤조일 클로라이드[AcrosOrganics] (14.05g; 0.070mol), 건조 톨루엔 톨루엔 (32cm³), 건조 아세토니트릴 (8.0cm³), 구리 I 시아나이드 (8.5; 0.095mol) 및 셀라이트(Celite) (5g)의 잘 혼합된 혼합물[paddle 교반기]은 산 클로라이드가 남아있지 않을 때까지(~1.5시간) 재환류하에서 가열되었다. 절은 반응 혼합물은 ~70°C로 냉각되고, 톨루엔 (150cm³)으로 회석되었다. 추가 ~30분간 교반한 후, 생성된 슬러리는 크로마토그래피 실리카 젤 (~2.5cm) 배드를 통하여 여과되고, 그리고 옅은 황색 여과액은 진공에서 일정 중량으로 기화되어 레몬황색 고체로 된 상기 제목의 화합물이 제공된다.

$$\text{산출량} = 11.41\text{g (85.3\%)}$$

M_{pt} = 143–145 °C

이 산물은 다음 낚계에 바로 이용된다.

아미노구아니碇 비스페실레이트 4

4°C에서 99.5% 메탄올 폴산 [Aldrich] (422g; 4.40mol) 메탄올 교반용 액에 30분에 걸쳐 아미노구아닌이 층탄산염

[Aldrich] (272.0g; 2.00mol)을 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 용액은 온도가 ~40°C로 떨어질 때 까지 교반시키고, 냉각 애테르(500cm³)로 천천히 처리하였다. 첨가하는 동안 무색 침상(needle)이 첨전되기 시작하였다. 생성된 슬러리는 0°C에서 4시간 동안 방치하고, 여과시키고, 50°C에서 하룻밤동안 건조시켰다. 산출량 = 528g (99.25%), mpt = 149 - 150°C (Lit: WO/2004/026845; 147.5°C)

[0282] Schiff's 염기, 시아노하이드라존 (5, Ar = 3,4-디메톡시페닐)

[과정 A]

[0284] 65~70°C에서 아미노구아닌 비스메실레이트 (14.0g; 0.053mol) 99.5% 메탄술론산 (22g)의 교반된 용액에 ~25분에 걸쳐 3,4-디메톡시벤조일 시아나이드 (5.7g; 0.030mol) 아세토니트릴 (30cm³)의 따뜻한 용액을 점적하였다. 혼합물은 샘물이 맑은 수용액이 될 때까지(1.5시간) 68°C에서 교반되었고, 그 다음 분쇄된 얼음/물(125g)에 부어 황색 침전물이 제공된다. 교반된 혼합물은 48% 수산화나트륨 (19.0cm³)으로 중화시켜(pH 8-9), 맑은 황색 침전물을 제공한다. 산물은 여과시키고, 냉수로 세척하고, 45°C에서 진공에서 건조되었다.

[0285] 산출량 = 6.21g (83.8%)

[0286] Mpt = 98-100°C

[0287] TLC [SiO₂ 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.52

[0288] 이 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0289] 3,5-디아미노-6-(3,4-디메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [6, Ar = 3,4-디메톡시페닐] [CEN-115]

[0290] 상기 시아노하이드라존 (6.21g) 프로판-1-올(70cm³) 용액을 에탄올(1.5cm³) 20% 에톡시드 나트륨 용액으로 처리하여 pH를 9-10으로 조정하고 혼합물은 출발물질이 남아있지 않을 때까지(1.5시간) 재환류하여 가열하였다. 이 시간 동안, 출발 물질은 부분적으로 용액으로 가고, 맑은 황색 결정 고체가 침착되었다. 실온에서 방치한 후, 산물을 여과시키고, 냉각 아세톤으로 세척하고, 진공, 45°C에서 건조시키면 상기 제목의 화합물을 수득한다 (6.06g; 99.3%)

[0291] Mpt = 288-290°C

[0292] TLC [SiO₂ 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.35

[0293] 다음의 화합물들은 상기 과정에 의해 준비되었다:

[0294] 3,5-디아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-095]

[0295] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 3,4,5-트리메톡시벤조일 클로라이드[Fluka]로부터 얇은 오렌지-담황색 세모기둥모양으로 수득되었다. 용점 309-311°C(decomp.), tlc (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.57

[0296] 3,5-디아미노-6-(2-티에닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-057]

[0297] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 2-티에닐카르복실산으로부터 짙은 금색 플레이트로 수득되었다. 용점 271-272°C(decompes), tlc(10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.58

[0298] 3,5-디아미노-6-(3-티에닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-064]

[0299] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 3-티에닐카르복실산으로부터 베이지 분말로 수득되었다. 용점 199-201 (decomp.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.44

[0300] 3,5-디아미노-6-(2-브로모페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-068]

[0301] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 2-브로모벤조산으로부터 엷은 크림색 고체로 수득되었다, 용점 198-2000°C, t_{1c} (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.65

[0302] 3,5-디아미노-6-(3-브로모페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-069]

[0303] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 3-브로모벤조산으로부터 엷은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 221-2220°C, t_{1c} (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.52

[0304] 3,5-디아미노-6-[3-(2,5 디클로로티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-071]

[0305] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 2,5-디클로로티오펜-3-카르복실산 (Alfaaeser)으로부터 짙은 금색 플레이트로 수득되었다, 용점 190-192°C, t_{1c} (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.68

[0306] 3,5-디아미노-6-[2-(3,4,5 트리클로로티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-079]

[0307] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 3,4,5-트리클로로티오펜-2-카르복실산 [Alfaaeser]으로부터 엷은 황갈색 고체로 수득되었다, 용점 263-265°C, t_{1c} (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.33

[0308] 틀루엔 술포네이트 염은 표준 과정에 의해 작은 무색 세모기동모양으로 준비되었다, mpt = 208-210°C

[0309] 6-(1-나프틸)-1,2,4-트리아진-3,5-디아민 [CEN-072]

[0310] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 1-나프톤산(naphthoic acid)으로부터 엷은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 194-196°C, t_{1c} (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.60

[0311] 3,5-디아미노-6-(2-나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-073]

[0312] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 2-나프톤산으로부터 엷은 크림색 플레이트형으로 수득되었다, 용점 215-216°C, t_{1c} (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.66

[0313] 3,5-디아미노-6-[2-(6-브로모나프틸)]-1,2,4-트리아진 [CEN-096]

[0314] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 6-브로모-2-나프톤산 [Alfaaeser]으로부터 크림색 플레이트형으로, 용점 260-262°C, t_{1c} (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.64

[0315] 3,5-디아미노-6-(2-비페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-074]

[0316] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로 2-비페닐 카르복실산 [AcrosOrganics]으로부터 무색 고체 형태로 수득되었다, 용점 222-224°C, t_{1c} (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.57

[0317] 3,5-디아미노-6-(4-비페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-082]

[0318] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 4-비페닐 카르복실산 [Alfaaeser]으로부터 엷은 황색 세모기동모

양으로 수득되었다, 용점 282–284°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.55$

[0319] 3,5-디아미노-6-(2-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-097]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-페녹시벤조산 [Aldrich]으로부터 옅은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 200–202°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.32$

[0321] 3,5-디아미노-6-(3-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-084]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-페녹시벤조산 [Aldrich]으로부터 옅은 황색 고체 형태로 수득되었다, 용점 152–153°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.57$

[0323] 3,5-디아미노-6-(4-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-093]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 옅은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 266–267°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.33$

[0325] 3,5-디아미노-6-(3,5-비스트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-092]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,5-비스트리플루오로메틸벤조산 [Aldrich]으로부터 회백색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 213–215°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.69$

[0327] 3,5-디아미노-6-[1-(5,6,7,8-테트라하이드로나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-094]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-카르복실산 [Shanghai FWD Chemicals Limited, China]으로부터 매우 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 202–204°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.50$

[0329] 3,5-디아미노-6-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-103]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 피페로닐산[AcrosOrganics]으로부터 옅은 크림색 침상형태로 수득되었다, 용점 217–218°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.48$

[0331] 3,5-디아미노-6-(2,6-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-104]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,6-디클로로벤조산으로부터 옅은 베이지색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 160–162°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.46$

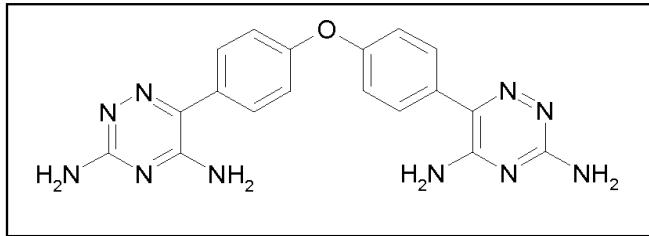
[0333] 3,5-디아미노-6-[2-(5-페닐 퓨릴)]-1,2,4-트리아진 [CEN-107]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 5-페닐-2-푸른산 [Fluorochem]으로부터 둔탁한 황색 고체로 수득되었다, 용점 247–249°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.68$

[0335] 3,5-디아미노-6-(3,4-에틸렌디옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-109]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,4-(에틸렌디옥시)벤조산 [Apollo Scientific Ltd]으로부터 짙은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 220–222°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.28$

[0337] 비스-[3,5-디아미노-6-(4-아릴)-1,2,4-트리아진] [CEN-111]



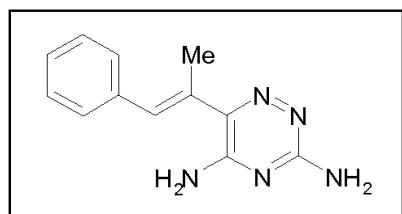
[0338]

[0339]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 4,4'-옥시비스(벤조산) [Aldrich]으로부터 옅은 크림색 고체로 수득되었다, 용점 >360°C (-300°C에서 짙어짐), tlc (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.22

[0340]

3,5-디아미노-6-[E-2-(3-페닐)프로페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-112]



[0341]

[0342]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, (E)-알파-페닐시나민산[AcrosOrganics]으로부터 옅은 황색 고체로 수득되었다, 용점 212-213°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.55

[0343] 3,5-디아미노-6-[2-(벤조[b]티오페닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-113]

[0344]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 벤조[b]티오펜-2-카르복실산 [Acros Organics]으로부터 짙은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 344-3450 (decomp.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.44

[0345]

3,5-디아미노-6-[2-(3-클로로벤조[b]티오페닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-114]

[0346]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-클로로벤조[b]티오펜-2-카르복실산 [Fluorochem]으로부터 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 318-320°C (decomp.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.30

[0347]

6-(9-안트라세닐)- 3,5-디아미노-1,2,4-트리아진 [CEN-118]

[0348]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 안트라센-9-카르복실산 [Alfa Aesar]으로부터 밝은 회색 분말로 수득되었다, 용점 350-352°C (decomp.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.43

[0349]

3,5-디아미노-6-[2-(4,5-디브로모퓨릴)]-1,2,4-트리아진 [CEN-121]

[0350]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 4,5-디브로모-2-푸른산 [Aldrich]으로부터 옅은 크림색 고체로 수득되었다, 용점 272-275°C (effervesce.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.13

[0351]

3,5-디아미노-6-[2-(4,5-디브로모티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-122]

[0352] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 4,5-디브로모티오펜-2-카르복실산 [Alfa Aesar]으로부터 옅은 크림색 고체로 수득되었다, 용점 318-320°C (effervesce.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.22$

[0353] 3,5-디아미노-6-[2-(5-브로모티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-124]

[0354] [CEN-115]에서 이용된 것과 같은 유사한 방법으로, 5-브로모티오펜-2-카르복실산 [Aldrich]으로부터 옅은 크림색 고체로 수득되었다, 용점 265-268°C (decomp.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.42$

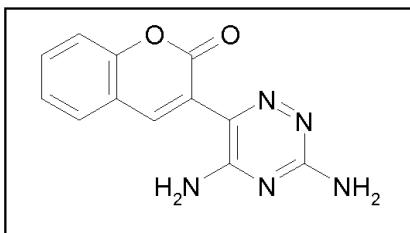
[0355] 3,5-디아미노-6-[2-(3-브로모티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-125]

[0356] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-브로모티오펜-2-카르복실산 [Aldrich]으로부터 옅은 크림색 플레이트로 수득되었다, 용점 215-217°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.42$

[0357] 3,5-디아미노-6-[4-(9H-플루오렌)-1,2,4-트리아진 [CEN-129]

[0358] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 9H-플루오렌-4-카르복실산 [Acros Organics]으로부터 크림색 세모기동모양 플레이트형태로 수득되었다, 용점 240-242 °C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.38$

[0359] 3,5-디아미노-6-[3-(2-옥소-2H-1-벤조페린yl)-1,2,4-트리아진 [CEN-133]



[0360]

[0361] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 쿠머린-3-카르복실산 [Fluka]으로부터 황갈색 결정형 고체로 수득되었다, 용점 >350°C (decomp.), tlc (25%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.27$

[0362] 3,5-디아미노-6-[2-(5-클로로티에닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-138]

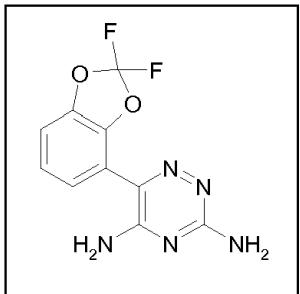
[0363] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 5-클로로티오펜-2-카르복실산 [Acros Organics]으로부터 둔탁한 크림색 플레이트 형태로 수득되었다, 용점 312- 314°C (decomp.), tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.57$

[0364] 3,5-디아미노-6-(2-트리플루오로메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-056]

[0365] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-트리플루오로메톡시벤조산 [Fluorochem]으로부터 옅은 크림색 고체로 수득되었다, 용점 148-150°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.58$

[0366]

3,5-디아미노-6-[4-(2,2-디플루오로벤조디옥소로)]-1,2,4-트리아진 [CEN-070]



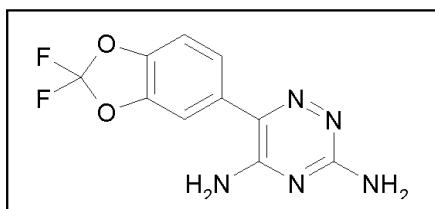
[0367]

[0368]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,2-디플루오로벤조디옥솔-4-카르복실산 [Apollo Scientific Ltd]로부터 옅은 황색 고체로 수득되었다, 융점 200~201°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.63$

[0369]

3,5-디아미노-6-[5-(2,2-디플루오로벤조디옥소로)]-1,2,4-트리아진 [CEN-117]



[0370]

[0371]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,2-디플루오로벤조디옥솔-5-카르복실산 [Fluorochem]로부터 옅은 황색 고체로 수득되었다, 융점 221~222°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.52$

[0372]

3,5-디아미노-6-[3-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-108]

[0373]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)벤조산 [Fluorochem]으로부터 옅은 크림색 세모기둥모양으로 수득되었다, 융점 199~200°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.56$

[0374]

3,5-디아미노-6-[2-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-137]

[0375]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-(1,1,2,2-테트라플루오로에톡시)벤조산 [Fluorochem]으로부터 옅은 크림색 침상형태로 수득되었다, 융점 158~160°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.57$

[0376]

3,5-디아미노-6-[2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-140]

[0377]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)벤조산 [Apollo Scientific Ltd]으로부터 옅은 크림색 고체로 수득되었다, 융점 99~101°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.54$

[0378]

3,5-디아미노-6-[2-디플루오로메톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-142]

[0379]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-(디플루오로메톡시)벤조산 [Apollo Scientific Ltd]으로부터 옅은 자색 세모기둥모양으로 수득되었다, 융점 154~155°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.40$

[0380]

3,5-디아미노-6-(3-페닐페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-159]

[0381] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-비페닐카르복실산 [Fluorochem]으로부터 옅은 크림색 플레이트 형태로 수득되었다, 75% 산출량, 용점 215-217°C (decomposes), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.34

3,5-디아미노-6-(2-클로로 5 트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-169]

[0382] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-5-트리플루오로메틸벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 옅은 담황색 플레이트 형태로 수득되었다, 70% 산출량, 용점 238-239°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.37

3,5-디아미노-6-(3-클로로-5-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-172]

[0383] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-클로로-5-트리플루오로메틸벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 옅은 담황색 세모기동모양으로 수득되었다, 82% 산출량, 용점 249-251°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.47

3,5-디아미노-6-[3,5(비스-트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-175]

[0384] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,5-(비스-트리플루오로메틸) 벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 무색 세모기동모양으로 수득되었다, 용점 350-352°C (decompose), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.48

3,5-디아미노-6-(2-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-176]

[0385] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-3-트리플루오로메틸벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 매우 옅은 크림색 플레이트 형태로 수득되었다, 59% 산출량, 용점 255-256°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.34

3,5-디아미노-6-[2-클로로-4-(메틸술포닐)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-179]

[0386] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-4-(메틸술포닐) 벤조산 [Fluorochem]으로부터 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 85% 산출량, 용점 286-288°C (effervesc), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.32

3,5-디아미노-6-(2,4,6-트리이소프로필페닐)-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CEN-180]

[0387] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,4,6-트리이소프로필벤조산 [Alfa Aesar]으로부터 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 12.5% 산출량, 용점 decomposes 275-280°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.48

3,5-디아미노-6-(4-tert부틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-181]

[0388] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 4-tert부틸벤조산 [Acros Organics]으로부터 밝은 옅은 황색 플랫침상형태로 수득되었다, 90.5% 산출량, 용점 275-276°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.35

3, 5-디아미노-6-(4-n-부틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-183]

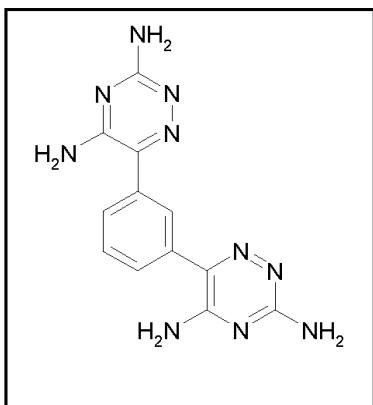
[0389] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 4-n-부틸벤조산 [Acros Organics]으로부터 매우 옅은 크림색 세모

기동모양으로 수득되었다, 78.5% 산출량, 용점 184–186°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.39$

[0398] 3,5-디아미노-6-(4-플루오로-3-페녹시1페닐)-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CE N-184]

[0399] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 4-플루오로-3-페녹시벤조산 [Acros Organics]으로부터 옅은 담황색 세모기동모양으로 수득되었다, 31.5% 산출량, 용점 226–227°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.37$

[0400] 비스-트리아진 [CEN-186]



[0401]

[0402] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 이소프탈산[Acros Organics]으로부터 짙은 크림색 분말로 수득되었다, 92.5% 산출량, 용점 325–327°C (effervesce), tlc (20%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.21$

[0403] 3,5-디아미노-6-(3,5-di-tert-부틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-187]

[0404] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,5-di-tert-부틸벤조산 [Advanced Technology & Industrial Co., Hong Kong]으로부터 무색 침상형태로 수득되었다, 80.6% 산출량, 용점 278–280°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.43$

[0405] 3,5-디아미노-6-(3,5-디메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-192]

[0406] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,5-디메톡시벤조산 [Sigma Aldrich]으로부터 희미한 황색 플레이트 형태로 수득되었다, 98.0% 산출량, 용점 225–228°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.45$

[0407] 3,5-디아미노-6-[3,5-비스(2,2,2-트리플루오로에톡시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-193]

[0408] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,5-비스-(2,2,2-트리플루오로에톡시) 벤조산 [Advanced Technology & Industrial Co., Hong Kong]으로부터 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 65.3% 산출량, 용점 185–187°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.61$

[0409] 3,5-디아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-197]

[0410] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터, 회백색 미세결정형 분말로 수득되었다, 17% 산출량, 용점 218–220°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.35$

[0411] 3,5-디아미노-6-[2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CEN-198]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,5-비스-트리플루오로메틸벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 회백색 미세결정형 분말로 수득되었다, 16% 산출량, 용점 218-220°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.37$

[0413] 3,5-디아미노-6-(2-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-199]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-3-트리플루오로메틸벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 옅은 담황색 침상형태로 수득되었다, 17% 산출량, 용점 218-220°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.39$

[0415] 3,5-디아미노-6-(5-클로로-2-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-200]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 5-클로로-2-트리플루오로메틸벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 거의 무색에 가까운 세모기동모양으로 수득되었다, 65% 산출량, 용점 242-243°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.41$

[0417] 3,5-디아미노-6-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-206]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,3,4-트리플루오로벤조산 [Fluorochem]으로부터 크림색 플레이트 형태로 수득되었다, 75% 산출량, 용점 242-243°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.33$

[0419] 3,5-디아미노-6-(2-클로로-4,5-디플루오로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-207]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로-4,5-디플루오로벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 옅은 담황색 플레이트 형태로 수득되었다, 74% 산출량, 용점 240-242°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.38$

[0421] 3,5-디아미노-6-(2,3,4,5-테트라플루오로페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-208]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,3,4-테트라플루오로벤조산 [Fluorochem]으로부터 매우 옅은 크림색 미세결정형 분말로 수득되었다, 52.2% 산출량, 용점 233-235°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.36$

[0423] 3,5-디아미노-6-(2,3-디클로로-6-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CEN-209]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,3-디클로로-6-트리플루오로메틸벤조산 [JRD Fluorochemicals Ltd]으로부터 매우 옅은 녹황색 세모기동모양으로 수득되었다, 6.5% 산출량, 용점: decomposes > 265°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.34$

[0425] 3,5-디아미노-6-(2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐)-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CEN-212]

[CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,3,4,5,6-펜타플루오로벤조산 [Fluorochem]으로부터 매우 옅은 크림색 미세결정형 분말로 수득되었다, 2.5% 산출량, 용점 355-358°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.31$

[0427] 3,5-디아미노-6-(2,3,6-트리클로로페닐)-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CEN-214]

[0428] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,3,6-트리클로로벤조산 [TCI Europe]으로부터 옅은 크림색 분말로 수득되었다, 16.5% 산출량, 용점: decomposes > 265°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.39

[0429] 알록시-치환된 3,5-디아미노-6-나프틸-1,2,4-트리아진 화합물 - 과정 [2]

[0430] 3-메톡시-2-나프토일 시아나이드

[0431] [과정 B]

[0432] 3-메톡시-2-나프토일 클로라이드[표준 과정에 의해 3-메톡시-2-나프톤산에서 준비됨] (22.08g; 0.10mol), 건조 툴루엔 (48cm³), 건조 아세토니트릴 (12.0cm³), 구리 I 시아나이드 (12.2; 0.136mol) 그리고 셀라이트(5g)의 잘 혼합된 혼합물을 산 염화물이 남아있지 않을 때까지(~4.0시간) 환류하에 가열시켰다. ~5 분후, 반응 혼합물은 복합물 형성으로 인하여 진해지고, 밝은 오렌지색의 점성을 띠었다. 오렌지색 복합물을 분해시키는 효과를 가지는 아세토니트릴 (15.0cm³)을 추가로 첨가하였다. 짙은 반응 혼합물을 -80°C로 냉각시키고, 툴루엔 (200cm³)으로 희석시켰다. 추가로 30분간 교반시킨 후, 생성된 슬러리는 크로마토그래피 실리카 겔 (~2.5cm) 베드를 통하여 여과시키고, 옅은 오렌지색 여과물은 진공에서 일정한 중량으로 기화시켜, 밝은 오렌지색 고체로 된 상기 제목의 화합물을 얻었다. 산출량 = 19.27g (91.3%) Mpt = 132–135°C

[0433] 3,5-디아미노-6-[2-(3-메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-139]

[0434] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 상응하는 시아노하이드라존으로부터 옅은 크림색 고체로 수득되었다, 용점 252–254°C (decomp.), tlc (15%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.66

[0435] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다:

[0436] 3,5-디아미노-6-[1-(2-에톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-110]

[0437] [CEN-115+CEN-139]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-에톡시-1-나프톤산으로부터 옅은 크림색 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 178–80°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.37

[0438] 3,5-디아미노-6-[2-(3-에톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-141]

[0439] [CEN-115+CEN-139]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-에톡시-2-나프톤산으로부터 크림색 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 212–214°C, tlc (15%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.53

[0440] 3,5-디아미노-6-[2-(3,7-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-143]

[0441] [CEN-115+CEN-139]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,7-디메톡시-2-나프톤산으로부터 짙은 크림색 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 274–276°C (decomp.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.47

[0442] 3,5-디아미노-6-[2-(1,4-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-151]

[0443] [CEN-115+CEN-139]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 1,4-디메톡시-2-나프톤산으로부터 베이지색 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 142–144°C (effervesces., resolidifies), 184–186°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.64

[0444] 3,5-디아미노-6-[1-(2,5-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-156]

[0445] [CEN-115+CEN-139]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2, 5-디메톡시-1-나프تون산으로부터 옅은 베이지색 세모기 등모양으로 수득되었다, 용점 decomposes >275°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.60$

[0446] 3,5-디아미노-6-[1-(2,5-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-157]

[0447] [CEN-115+CEN-139]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-메톡시-1-나프تون산으로부터 옅은 크림색 세모기등모양으로 수득되었다, 용점 255-257°C (effervesce.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.56$

[0448] 3,5-디아미노-6-[1-(2,5-디메톡시나프틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-158]

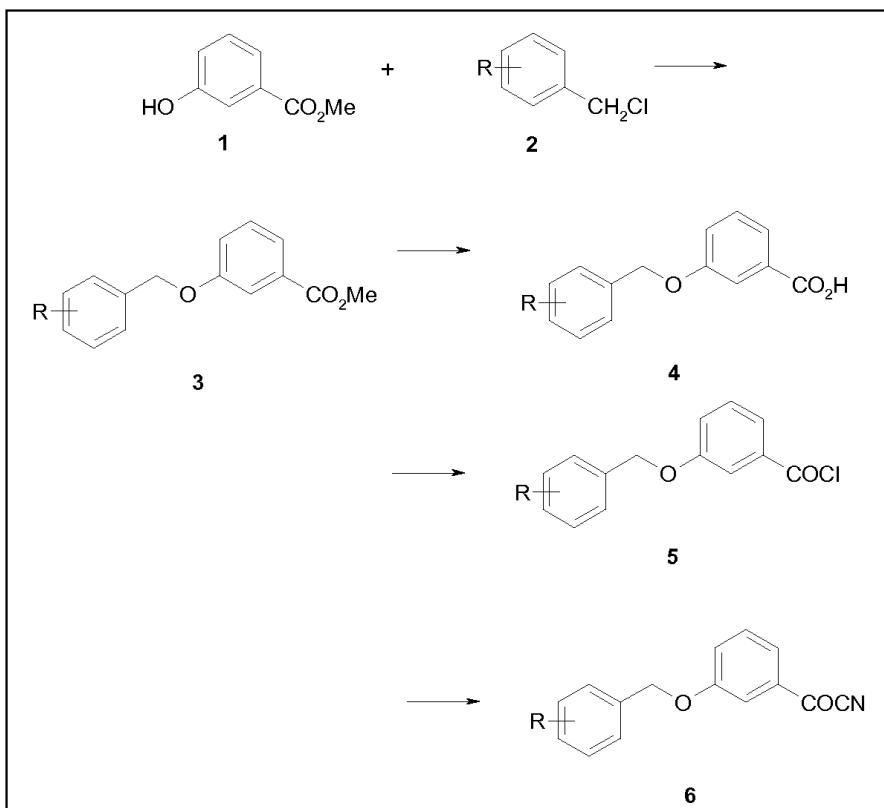
[0449] [CEN-115+CEN-139]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 4,7-디브로모-3-메톡시-2-나프تون산으로부터 짙은 크림색 세모기등모양으로 수득되었다, 용점 222-224°C (decomp.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.48$

[0450] 3,5-디아미노-6-(3-비페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN-159]

[0451] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3-비페닐 카르복실산 [International Laboratory, USA]으로부터 옅은 금황색 플레이트로 수득되었다, 용점 215-217°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.34$

[0452] 3,5-디아미노-6-벤질옥시페닐-1,2,4-트리아진 화합물 - 과정 [3]

[0453] 반응 과정:



[0454]

[0455] 베릴 3 - 벤질옥시벤조에이트 [3]

[0456] 베릴 3-하이드록시벤조에이트 [Aldrich] (15.2g; 0.10mol), 염화 벤질 (12.7g; 0.10mol), 탄산칼륨 (13.8g; 0.10mol), 요오드칼륨 (1.0g) 그리고 아세톤(150cm³) 혼합물은 실온에서 염화 벤질이 남아있지 않을 때까지 (~24hrs) 교반시켰다.

[0457] 그 다음 혼합물을 교반된 부서진 얼음/물(200cm³)에 서서히 붙고, 침전된 고체는 여과시켰다. 산물은 중성이 될 때까지 냉수로 세척하고, 45°C에서 진공 건조시키면, 상기 제목의 무색 분말의 화합물을 얻는다.

[0458] 산출량 = 23.9g (98.8%)

[0459] Mpt = 77 - 78°C

[0460] t_{1c} [실리카 젤 플레이트, 클로로포름], R_f = 0.72

[0461] 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0462] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다:

[0463] 메틸 2 - 벤질옥시벤조에이트; 산출량 = 96.4%, mpt = 46-48°C

[0464] 메틸 4 - 벤질옥시벤조에이트; 산출량 = 98.7%, mpt = 96-98°C

[0465] 메틸 3 -(2,6-디클로로벤질옥시)벤조에이트; 산출량 = 94.8%, mpt = 87-88°C

[0466] 메틸 3 -(3,4-디클로로벤질옥시)벤조에이트; 산출량 = 97.8%, mpt = 115-117°C

[0467] 메틸 3 -(3,5-비스트리플루오로벤질옥시)벤조에이트; 산출량 = 97.9%, mpt = 55-57°C

3-벤질옥시벤조산 [4]

[0469] 메틸 3 - 벤질옥시벤조에이트 (23.9g; 0.099mol), 수산화칼륨 (8.42g; 0.15mol) 그리고 메탄올 (100cm³) 혼합물은 물에 있는 소량 샘플이 맑은 용액이 될 때까지(~18hrs) 교반되었다. 그 다음 용액은 건조되도록 기화되었고, 무색의 고체 잔유물은 물(100cm³)에 용해되고, 생성된 교반 용액은 50% 황산(30cm³)으로 서서히 산성화되었다. ~30분간 교반시킨 후, 결정형 침전물은 여과되었고, 물로 세척되고, 40°C에서 진공하에 건조되어, 무색 분말로 된 상기 제목의 화합물을 얻었다.

[0470] 산출량 = 22.0g (97.5%)

[0471] Mpt = 133 - 135°C

[0472] 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0473] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다:

[0474] 2-벤질옥시벤조산; 산출량 = 98.4%, mpt = 77-79°C

[0475] 4-벤질옥시벤조산; 산출량 = 97.8%, mpt = 187-189°C

[0476] 3-(2,6-디클로로벤질옥시)벤조산; 산출량 = 98.2%, mpt = 173-174°C

[0477] 3-(3,4-디클로로벤질옥시)벤조산; 산출량 = 97.5%, mpt = 160-162°C

[0478] 3-(3,5-비스트리플루오로벤질옥시)벤조산; 산출량 = 97.7%, mpt = 183-184°C

3-벤질옥시벤조일 클로라이드 [5]

[0480] 건조 디클로로메탄(100cm³)내에 3-벤질옥시벤조산 (22.0g; 0.096mol) 및 건조 디메틸포름아미드(2 방울)의 교반된 혼합물은 옥살일 클로라이드(19g; 0.15mol)로 처리하고 이때, ~30분간에 걸쳐 대략 동일 분량을 4회 첨가하였다. 혼합물은 염화수소 발생이 중단될 때까지(~6시간) 실온에서 교반되었다. 생성된 무색 용액은 40°C에서 진공에서 일정 중량이 되도록 기화되어, 매우 옅은 황갈색 오일이 되고, 이는 신속하게 고체화되어, 회백색 침상 형태의 상기 제목의 화합물이 되었다. 산출량 = 23.7g (100.0%)

[0481] 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0482] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다:

[0483] 2-벤질옥시벤조일 클로라이드.

[0484] 4-벤질옥시벤조일 클로라이드

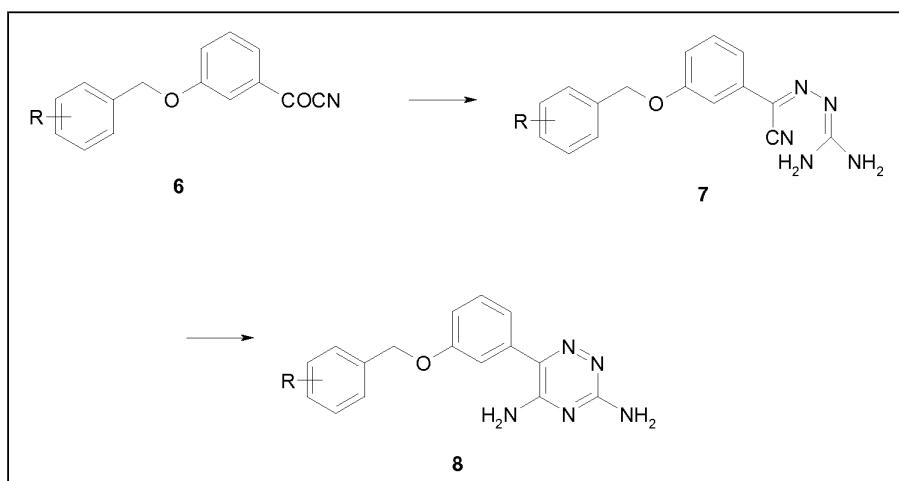
- [0485] 3-(2,6-디클로로벤질옥시)벤조일 클로라이드
 [0486] 3-(3,4-디클로로벤질옥시)벤조일 클로라이드
 [0487] 3-(3,5-비스트리플루오로벤질옥시)벤조일 클로라이드

3-벤질옥시벤조일 시아나이드 [6]

[과정 A]

3-벤질옥시벤조일 클로라이드 (16.05g; 0.065mol), 건조 톨루엔 (30cm³), 건조 아세토니트릴 (7.5cm³), 구리 I 시아나이드 (7.7g; 0.086mol) 및 셀라이트(4g)의 잘 교반된 혼합물[paddle 교반기]은 산 염화물이 남아있지 않을 때까지(~3.5시간) 재환류하에서 가열되었다. 짙은 반응 혼합물은 ~70°C로 냉각시키고, 톨루엔 (125cm³)으로 회석 되었다. 추가 ~30 분간 교반시킨 후, 생성된 슬러리는 크로마토그래피 실리카 젤 (~2.5cm) 베드를 통하여 여과 되었고, 열계 황갈색 색의 침전물은 진공에서 일정 중량으로 기화되면, 열계 황갈색 색의 오일로된 상기 제목의 화합물을 얻었다.

- [0491] 산출량 = 14.83g (96.3%)
 [0492] 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.
 [0493] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다:
 [0494] 2-벤질옥시벤조일 시아나이드.
 [0495] 4-벤질옥시벤조일 시아나이드.
 [0496] 3-(2,6-디클로로벤질옥시)벤조일 시아나이드.
 [0497] 3-(3,4-디클로로벤질옥시)벤조일 시아나이드, 옅은 황색 고체 (95.5%), mpt = 122–124°C
 [0498] 3-(3,5-비스트리플루오로벤질옥시)벤조일 시아나이드.



[0499]

Schiffs 염기, 시아노하이드라존, R = H [7]

[과정 A, 더 낮은 온도]

58 – 60°C에서 아미노구아닌 디메틸레이트 (15.47g; 0.058mol) 99.5% 메탄솔폰산 (24g)의 교반된 용액에 ~25분간에 걸쳐 3-벤질옥시벤조일 시아나이드 (7.4g; 0.032mol) 아세토니트릴 (20cm³)을 점진하였다. 혼합물은 샘플이 물에서 맑은 용액이 될 때까지(~5.5시간) 60°C에서 교반되고, 부순 열음/물(150g)에 붙는다. 교반된 용액은 48% 수산화나트륨(20.5cm³)으로 중화되고(pH 8–9), 그리고 침전된 접성 오일은 1:1 부탄온+에틸 아세테이트 (3 x 50cm³)로 추출되었다. 복합된 추출물은 황산 마그네슘상에서 건조되고, 여과되고, 진공하에서 기화되어, 열

게 황갈색 색의 침형태로 된 상기 제목의 화합물을 얻는다.

[0503] 산출량 = 9.1g (97.8%) TLC [SiO₂ 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.58

[0504] 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0505]

[0506] 3,5-디아미노-6-(3-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [8] [CEN-123]

[0507] 상기 시아노하이드라존 (9.1g)의 프로판-1-올(50cm³) 용액은 에탄올(1.0cm³)내 20% 에톡시드 나트륨 용액으로 pH 를 9-10으로 조정되고, 혼합물은 출발 물질이 남아있지 않을 때까지(2시간) 재환류하에서 가열되었다. 뜨거운 황갈색 용액은 셀라이트 페트를 통하여 여과되어 일부 미세한 불용성 물질이 제거되고, 여과물은 몇 시간 동안 10°C에 방치하면 옅은 베이지색 세모기동모양이 침전되었다. 산물을 여과시키고, 아세톤-에테르(1:1)로 세척하고, 진공하에서 45°C에서 건조시키면, 옅은 베이지색 고체로 된 상기 제목의 화합물이 수득되었다 (7.26g; 79.8%)

[0508] Mpt = 284-286°C

[0509] TLC [SiO₂ 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.42

[0510] 3,5-디아미노-6-(4-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN - 131]

[0511] 상기에서 설명된 것과 유사한 과정을 이용하여, 4-벤질옥시벤조산으로부터 준비되었다. 표제 화합물은 옅은 크림색 결정형 고체로 수득되었다, 46% 산출량. Mpt = 205-207°C TLC [SiO₂ 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.44

[0512] 3,5-디아미노-6-[3-(2,4-디클로로벤질옥시페닐)]-1,2,4-트리아진 [CEN-144]

[0513] 상기에서 설명된 과정과 유사한 과정을 이용하여, 3-(3,4-디클로로벤질옥시)벤조산으로부터 준비되었다. 표제 화합물은 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 77.5% 산출량, mpt = 164-166°C, tlc [10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.48

[0514] 3,5-디아미노-6-(2-벤질옥시페닐)-1,2,4-트리아진 [CEN - 160]

[0515] 상기에서 설명된 과정과 유사한 과정을 이용하여, 2-벤질옥시벤조산으로부터 준비되었다. 표제 화합물은 옅은 크림색 결정형 고체로 수득되었다, 65.9% 산출량. Mpt = 184-186°C TLC [SiO₂ 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.46

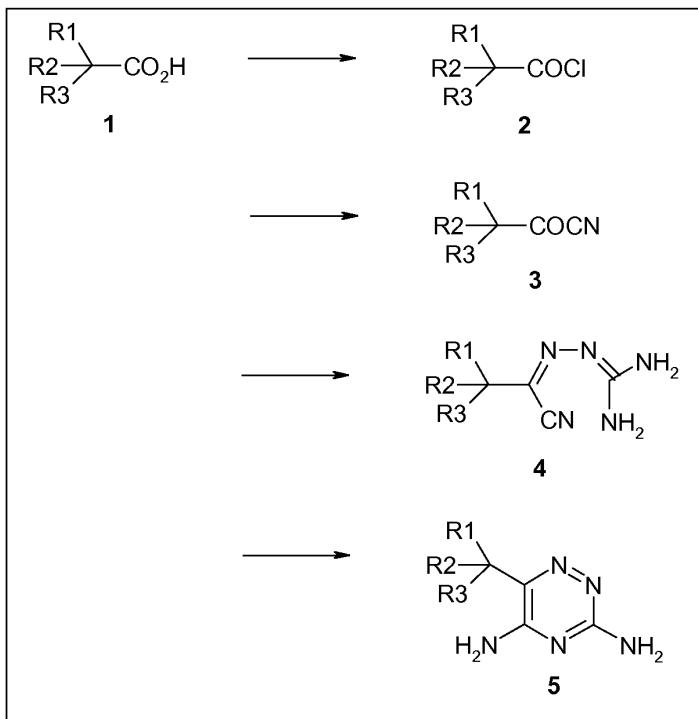
[0516] 3,5-디아미노-6-[3-(2,4-트리플루오로메틸벤질옥시)페닐]-1,2,4-트리아진 [CEN-171]

[0517] 상기에서 설명된 과정과 유사한 과정을 이용하여, 2,4-비스트리플루오로메틸벤질옥시벤조산으로부터 준비되었다. 표제 화합물은 미세한 옅은 크림색 침상형태로 수득되었다, 60.3% 산출량, mpt = 184-186°C, tlc (실리카 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름), R_f = 0.53

[0518] 3,5-디아미노-6-[3-(2,6-디클로로벤질옥시)페닐]-1,2,4-트리아진[CEN-185]

[0519] 상기에서 설명된 과정과 유사한 과정을 이용하여, 2-벤질옥시벤조산으로부터 준비되었다. 표제 화합물은 짙은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, 85.1 % 산출량, mpt = 190-192°C, tlc (실리카 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름), R_f = 0.62

[0520] 6-알킬/아랄킬-3,5-디아미노-1,2,4-트리아진 화합물 - 과정 [4]



[0521]

[0522] 트리페닐아세틸 클로라이드 [3; R₁=R₂=R₃=Ph]

[0523] 트리페닐아세트산 (217g; 0.075mol) 및 건조 디메틸포름아미드 (2 방울)의 교반된 혼합물의 건조 디클로로메탄 (100cm³)을 옥살일 클로라이드 (14g; 0.11 mol)로 처리하는데, 이때 ~25분간에 걸쳐 동량을 4회 첨가하였다. 혼합물은 염화 수소 생성이 중단될 때까지(~4시간) 35°C에서 교반되었다. 생성된 무색 용액은 40°C에서 항중량으로 기화되어 무색 결정형 고체로 된 표제 화합물이 제공되었다.

[0524] 산출량 = 23.24g (100.0%)

[0525] 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0526] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다

[0527] 트리페닐아세틸 시아나이드 [4; R₁=R₂=R₃=Ph]

[0528] [과정 C, 요오드칼륨]

[0529] 트리페닐아세틸 시아나이드 (23.24g; 0.075mol), 건조 툴루엔 (40cm³), 건조 아세토니트릴 (10cm³), 구리 I 시아나이드 (9.20g; 0.103mol), 셀라이트(3.5g) 및 미세 분말화된 요오드칼륨(2g)의 잘 교반된(Paddle 교반기) 혼합물은 산 염화물이 남아있지 않을 때까지(~18시간) 재환류하에서 가열시켰다. 짙은 반응 혼합물은 ~75°C로 냉각시키고, 툴루엔 (150cm³)으로 희석시켰다. 추가 30분간 교반시킨 후, 생성된 슬러리는 크로마토그래피 실리카겔 (~2.5cm) 베드를 통하여 여과시켰고, 무색의 여과물은 항중량으로 진공하에서 기화되어, 무색 고체로 된 표제 화합물이 제공되었다. 산출량 = 21.97g (98.7%) Mpt = 67-69°C

[0530] 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0531] Schiffs 염기, 시아노하이드라존, (4; R₁=R₂=R₃=Ph]

[0532] [과정 B, 더 긴 반응 시간]

[0533] 65 ~ 70°C에서 아미노구아닌 비스메실레이트 (15.00g; 0.0564mol) 99.5% 메탄슬폰산 (22.5g)의 교반된 용액에 25분간에 걸쳐 트리페닐아세틸 시아나이드 (8.91g; 0.030mol) 아세토니트릴 (25cm³)을 점적하였다. 혼합물은 샘플이 물에 맑은 용액을 줄때까지 (~28시간) 교반되었고, 부순 얼음/물에 부어, 반-고체의 무색 침전물이 제공되었다. 48% 수산화나트륨 (17.5cm³)으로 혼합물의 pH를 8-9로 조정되면 크림색의 과립 고체로 된 표제 화합물이 제공되었다. 산물은 여과되고, 물로 세척되고, 45°C 진공에서 건조되었다.

[0534] 산출량 = 8.47g (80.0%)

[0535] Mpt = 112-114°C

[0536] TLC [SiO₂ 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.68

[0537] 산물은 다음 단계에 바로 이용되었다.

[0538] 3,5-디아미노-6-(트리페닐메틸)-1,2,4-트리아진 [5; R₁=R₂=R₃=Ph] [CEN - 153]

[0539] 상기 시아노하이드라존 (8.4g) 프로판-1-올 (50cm³) 용액을 20% 에톡시드 나트륨 용액/에탄올 (1.5cm³)로 처리하여 pH를 9-10으로 조정하고, 혼합물은 출발물질이 남아있지 않을 때 까지 (4.5시간) 재환류하에서 가열되었다. 황갈색의 뜨거운 용액은 셀라이트 패드를 통하여 여과시켜 일부 미세한 불용성 물질이 제거되고, 여과물은 거의 건조되도록 기화되었다. 생성된 매우 얇은 황갈색 오일은 에테르 (30cm³)에 용해되고, 용액은 0°C에 세워두면 크림색 세모기둥모양이 침전되었다. 산물은 여과시키고, 헥산-에테르 (1 : 3)로 세척하고, 진공, 45°C에서 건조시키면, 얇은 크림색 고체로 된 표제 화합물이 제공되었다 (4.42g; 52.6%).

[0540] Mpt = 124-126°C

[0541] TLC [SiO₂ 플레이트, 10% 메탄올/클로로포름], R_f = 0.62

[0542] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다:

[0543] 3,5-디아미노-6-(디페닐메틸)-1,2,4-트리아진 [5; R₁=R₂=R₃=Ph] [CEN-130]

[0544] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 디페닐아세트산 [Aldrich]으로부터 얇은 크림색 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 235-237°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.55

[0545] 3,5-디아미노-6-(1,1-디페닐에틸)-1,2,4-트리아진 [5; R₁=R₂=R₃=Ph] [CEN-147]

[0546] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,2-디페닐프로파온산 [Aldrich]으로부터 희미한 핑크색 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 197-199°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.43

[0547] 6-아다만틸-3,5-디아미노-1,2,4-트리아진 [CEN-083]

[0548] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 아다만탄 카르복실산 [Aldrich]으로부터 무색의 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 304-306°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.37

[0549] 3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로헥실]-1,2,4-트리아진 [CEN-145]

[0550] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 1-(4-클로로페닐)-1-시클로헥산카르복실산 [Acros Organics]으로부터 얇은 베이지색의 큰 침상형태로 수득되었다, 용점 205-207°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.54

[0551] 3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로펜틸]-1,2,4-트리아진 [CEN-148]

[0552] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 1-(4-클로로페닐)-1-시클로펜탄카르복실산 [Acros Organics]으로부터 옅은 베이지색의 큰 침상형태로 수득되었다, 용점 184-186°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.39

[0553] 3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로부티네]-1,2,4-트리아진 [CEN-152]

[0554] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 1-(4-클로로페닐)-1-시클로부탄카르복실산 [Acros Organics]으로부터 옅은 크림색 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 187-189°C, tlc (15%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.62

[0555] 3,5-디아미노-6-[1-(4-클로로페닐)-1-시클로프로필]-1,2,4-트리아진 [CEN-154]

[0556] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 1-(4-클로로페닐)-1-시클로프로판카르복실산 [Acros Organics]으로부터 옅은 크림색의 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 157-159°C, tlc (15%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.55

[0557] 3,5-디아미노-6-(1-시클로펜틸-1-페닐메틸)-1,2,4-트리아진 [5; R₁=시클로펜틸, R₂=Ph, R₃=H] 토실레이트 [CEN-163]

[0558] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 알파-페닐시클로펜탄아세트산 [TCI Europe]으로부터 옅은 크림색의 세모기둥모양으로 수득되었다, 16.6% 산출량용점 268-270°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.23

[0559] 3,5-디아미노-6-[1-(6-메톡시나프탈렌)메틸]-1,2,4-트리아진 [5; R₁=6-메톡시나프틸, R₂=Me, R₃=H] [CEN-165]

[0560] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, (+/-)-6-메톡시-알파-메틸-2-나프탈렌아세트산[TCI Europe]으로부터 옅은 미세결정형 고체로 수득되었다, 10.6% 산출량, 용점 210-212°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.32

[0561] 3,5-디아미노-6-(9-산틸)-1,2,4-트리아진 [5; R₁ + R₂=산틸, R₃=H] [CEN-182]

[0562] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 산텐-9-카르복실산 [TCI Europe]으로부터 짙은 크림색 세모기둥모양으로 수득되었다, 36.8% 산출량, 용점 159- 161°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.42

[0563] 3,5-디아미노-6-(1-이소프로필-1-페닐메틸)-1,2,4-트리아진 [5; R₁= 이소프로필, R₂=페닐, R₃=H] 토실레이트 [CEN-201]

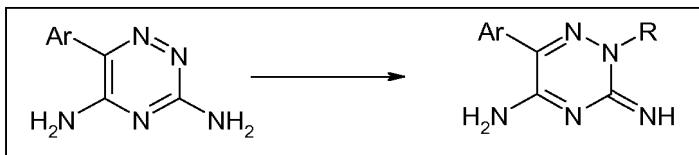
[0564] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 알파-이소프로필페닐아세트산 [Alfa Aesar]으로부터 옅은 미세결정형 고체로 수득되었다, 6.6% 산출량, 용점 > 300°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.32

[0565] 3,5-디아미노-6-[1,1 비스-(4-클로로페닐)메틸]-1,2,4-트리아진 [5; R₁= R₂= 4-클로로페닐, R₃=H] 토실레이트 [CEN-213]

[0566] [CEN-115]에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 비스-(4-클로로페닐)아세트산 [Sigma Aldrich]으로부터 희미한 녹색을 띤 세모기둥모양으로 수득되었다, 용점 > 300°C, tlc (20%메탄올 + 클로로포름), R_f = 0.65

[0567]

2-알킬트리아진 화합물 - 과정 [5]



[0568]

[0569]

5(3)-아미노-6-(2-페녹시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-105]

[0570]

3,5-디아미노-6-(2-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 (500mg), 메틸 메탄슬포네이트 (0.50 g, 4.5 mmol) 및 메탄올 (15cm³)을 40°C에서 60분간 교반시켰다. 용액은 기화시켜 건조되도록 하고, 잔류물은 880 암모니아(2cm³)로 처리하였다. 20분간 교반시킨 후에, 여과에 의해 고체를 수거하였고, 물로 세척하고 건조시켰다. 고체 잔유물은 아세톤으로부터 재결정화시켜, 매우 옅은 베이지색 세모기동모양으로 된 표제 화합물(450mg)을 얻었다, mpt 164–166°C (effervesce).

[0571]

유사하여 준비된 것들은 다음과 같다:

[0572]

5(3)-아미노-6-(3-페녹시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-106]

[0573]

표제 화합물은 매우 옅은 황색 세모기동모양으로 수득되었다(600mg), mpt 160–161°C (decomp.), tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.31

[0574]

5(3)-아미노-6-(1-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 [CEN-077]

[0575]

표제 화합물은 밝은 고감도 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, (420mg), mpt 191–193°C, tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.34

[0576]

5(3)-아미노-6-(1-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-078]

[0577]

표제 화합물은 밝은 고감도 회백색 분말로 수득되었다, (470mg), mpt 248–250°C, tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.29

[0578]

5(3)-아미노-6-[3-(2,5-디클로로티에닐)]-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진[CEN-080]

[0579]

표제 화합물은 옅은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, (490mg), mpt 286–288°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.21

[0580]

5(3)-아미노-6-[5-(2,2-디플루오로벤조디옥소로)]-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진[CEN-081]

[0581]

표제 화합물은 옅은 황색 분말로 수득되었다, (510mg), mpt 297–298°C (decomp.), tlc (10% MeOH in CHCl₃), R_f = 0.22

[0582]

5(3)-아미노-6-(2,3,5-트리클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-(2,2-디플루오로에틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-085]

[0583]

3,5-디아미노-6-(2,3,5-트리클로로페닐)-1,2,4-트리아진 (500mg), 2,2-디플루오로에틸 메탄슬포네이트 (0.50 g,) 및 메탄올 (15cm³)은 40°C에서 100분간 교반되었다. 용액은 기화되어 건조되고, 고체 잔류물은 0.880 암모니아 용액(3cm³)으로 처리되었다. 10분간 교반시킨 후, 여과를 통하여 황갈색 잔류물을 수거하고, 아세톤으로부터

재결정화시키면, 옅은 황갈색 침상형태로된 표제 화합물을 수득하였다 (145mg), mpt 168~170 (decomposes).

[0584] 5(3)-아미노-6-(2,3,-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-(2,2,2-트리플루오로에틸)- 1,2,4-트리아진 [CEN-067]

[0585] 3,5-디아미노-6-(2,3,-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진 (1.28g), 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플레이트 (3.00 g,) 및 디메틸포름아미드 (5cm³) 혼합물은 1.5시간 동안 70℃에서 교반되었다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액은 0.880 암모니아 용액(3 cm³)으로 처리되었다. 24시간 동안 교반된 후, 황갈색 혼합물은 물(20cm³)로 처리되고, 침전된 오렌지-황색의 고체는 여과로 수거하였다. 프로판-2-올로부터 재결정화시키면, 옅은 황색 고체로된 표제 화합물을 얻었다(470mg), mpt 179~181℃ (decomposes). tlc (DCM + MeOH + aqu.NH₃; 3.5:0.5:0.25), R_f = 0.32

[0586] 5(3)-아미노-6-(2,3,-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-(2- 이소프로포시)에틸- 1,2,4-트리아진 [CEN-091]

[0587] 3,5-디아미노-6-(2,3,-디클로로페닐)-1,2,4-트리아진 (1.00g), 1-브로모-2- 클로로에탄 (3.00 g), 및 디메틸포름아미드 (4cm³) 혼합물은 48시간 동안 110℃에서 교반되었다. 실온으로 냉각시킨 후, 옅은 황갈색 고체가 결정화되었다. 여과시키고, 에테르로 세척한 후 건조시키면, 정제안된 5(3)-아미노-6-(2,3,-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-(2-클로로)에틸-1,2,4-트리아진 하이드로브롬화물(450mg)이 수득되었다.

[0588] 이 화합물을 프로판-2-올(10 cm³)에 용해시키고, 탄산나트륨(1.0g)으로 처리하였다. 3시간 동안 재환류시킨 후에, 뜨거운 혼합물을 여과시켜 무기 고체를 제거하였다. 세워두는 동안, 황색 고체형태의 표제 화합물이 결정화된다. 여과를 통하여 이를 수거하였다. 산출량 = 120mg, mpt. 198~200℃ (decomposes). tlc (DCM + MeOH; 4.5:0.5), R_f = 0.21

=====

[0589] R = 메틸

[0590] 5(3)-아미노-6-(4-페녹시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-102]

[0591] 3,5-디아미노-6-(4-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 (500mg), 메틸 메탄슬포네이트 (0.50 g, 4.5 mmol) 및 메탄올 (15cm³)은 80분간 40℃에서 교반되었다. 용액은 기화되어 건조되고, 아세톤으로부터 고체 잔류물이 재결정화되면, 무색 침상형태의 표제 화합물에 수득되었다 (525mg), mpt 174~176℃.

[0592] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다:

[0593] 5(3)-아미노-6-페닐-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-051]

[0594] 표제 화합물은 무색 분말로 수득되었다, (485mg), mpt 230~232℃, tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.32

[0595] 5(3)-아미노-6-(2,5-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-053]

[0596] 표제 화합물은 무색 분말로 수득되었다, (435mg), mpt 297~298℃, tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.35

[0597] 5(3)-아미노-6-(3,5-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-059]

[0598] 표제 화합물은 무색 분말로 수득되었다, (295mg), mpt 234~236℃, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.13

[0599] 5(3)-아미노-6-(2-티에닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-061]

- [0601] 표제 화합물은 매우 옅은 황색 플레이트로 수득되었다, (505mg), mpt 201-202°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.16
- [0602] 5(3)-아미노-6-(2-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-076]
- [0603] 표제 화합물은 옅은 황색 고체로 수득되었다, (590mg), mpt 243-244°C, tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.32
- [0604] 5(3)-아미노-6-[1-(5,6,7,8-테트라하이드로나프틸)]-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-120]
- [0605] 표제 화합물은 옅은 크림색 침상형태로 수득되었다, (480mg), mpt 236-237°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.22
- [0606] 5(3)-아미노-6-[2-(4,5-디브로모퓨릴)]-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-135]
- [0607] 표제 화합물은 매우 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, (330mg), mpt 183-185°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.21
- [0608] 5(3)-아미노-6-(2-디플루오로메톡시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-146]
- [0609] 표제 화합물은 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, (690mg), mpt 213-215°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.33
- [0610] 5(3)-아미노-6-(1,1-디페닐에틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-149]
- [0611] 표제 화합물은 무색 세모기동모양으로 수득되었다, (505mg), mpt 240-242°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.29
- [0612] 5(3)-아미노-6-{1-[1-(4-클로로페닐)]시클로펜틸}-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-150]
- [0613] 표제 화합물은 회백색 세모기동모양으로 수득되었다, (410mg), mpt 272-273°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.28
- [0614] 5(3)-아미노-6-(3-비페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-161]
- [0615] 표제 화합물은 매우 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, (76.5% 산출량), mpt 180-181°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.36
- [0616] 5(3)-아미노-6-(2-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 [CEN-177]
- [0617] 표제 화합물은 옅은 황색 고체로 수득되었다, (81.3% 산출량), mpt 205-207°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.35
- [0618] 5(3)-아미노-6-{2-(3,4,5-트리클로로)티에닐}-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬

포네이트 [CEN-194]

[0619] 표제 화합물은 매우 옅은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, (85.3%), mpt 192–194°C (175–180°C에서 수축), tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.36

[0620] 5(3)-아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메실레이트 [CEN-202]

[0621] 표제 화합물은 옅은 황색 고체로 수득되었다, (83.3% 산출량), mpt 277–279°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.35

[0622] 5(3)-아미노-6-(2-클로로-4,5-디플루오로-5-페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메실레이트 [CEN-204]

[0623] 표제 화합물은 무색 세모기동모양으로 수득되었다, (87.6% 산출량), mpt 319–321°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.37

[0624] =====

[0625] R = 에틸

[0626] 5(3)-아미노-6-페닐-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트[CEN-052]

[0627] 3,5-디아미노-6-페닐 -1,2,4-트리아진 (500mg), 에틸 메탄슬포네이트 (1.0 g,) 및 에탄올 (10cm³)은 4시간 동안 60°C에서 교반되었다. 용액은 기화시켜 건조되었다. 아세톤으로부터 재결정화시키면, 무색 침상형태로 된 표제 화합물이 수득되었다 (425mg), mpt 240–241°C, tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.37

[0628] 유사하게 준비된 것들은 다음과 같다:

[0629] 5(3)-아미노-6-(2,5-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-054]

[0630] 표제 화합물은 무색 분말로 수득되었다, (515mg), mpt 264–265°C (decomp.), tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.39

[0631] 5(3)-아미노-6-(2,3,5-트리클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-055]

[0632] 표제 화합물은 무색 침상형태로 수용가능한(340mg), mpt 269–271°C (decomp.), tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.29

[0633] 5(3)-아미노-6-(3,5-디클로로페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-060]

[0634] 표제 화합물은 무색 세모기동모양으로 수득되었다, (415mg), mpt 217–219°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.17

[0635] 5(3)-아미노-6-(2-티에닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-아미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-062]

[0636] 표제 화합물은 매우 옅은 황색 분말로 수득되었다, (390mg), mpt 194–196°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.19

- [0637] 5(3)-아미노-6-(2-나프틸)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-075]
- [0638] 표제 화합물은 옅은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, (500mg), mpt 175-177°C, tlc (20% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.41
- [0639] 5(3)-아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-119]
- [0640] 표제 화합물은 옅은 분홍색 고체로 수득되었다, (515mg), mpt 305-306°C (decomp.), tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.23
- [0641] 5(3)-아미노-6-(3-비페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-162]
- [0642] 표제 화합물은 매우 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, (67.2% 산출량), mpt 224-226°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.38
- [0643] 5(3)-아미노-6-(2-클로로-3-트리플루오로메틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-178]
- [0644] 표제 화합물은 옅은 황색 고체로 수득되었다, (76.2% 산출량), mpt 207-209°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.35
- [0645] 5(3)-아미노-6-(3,5 비스-tert-부틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-189]
- [0646] 표제 화합물은 무색 침상형태로 수득되었다, (55.6% 산출량), mpt 258-261°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.44
- [0647] 5(3)-아미노-6-{2-(3,4,5-트리클로로)티에닐}-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트 [CEN-195]
- [0648] 표제 화합물은 옅은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, (69.2%), mpt 202-204°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.40
- [0649] 5(3)-아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메실레이트 [CEN-203]
- [0650] 표제 화합물은 매우 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, (90.7% 산출량), mpt 277-279°C, tlc (10% MeOH/CHCl₃), R_f = 0.39
- [0651] 5(3)-아미노-6-(2-클로로-4,5-디플루오로-5-페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-에틸-1,2,4-트리아진 메실레이트 [CEN-205]
- [0652] 표제 화합물은 매우 옅은 크림색 세모기동모양으로 수득되었다, (83.4% 산출량), decomposes >245°C, tlc (10% MeOH in CHCl₃), R_f = 0.39
- [0653] =====
- [0654] 5(3)-아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄슬포네이트

트 [CEN-101]

[0655] 3,5-디아미노-6-(3,4,5-트리메톡시페닐)-1,2,4-트리아진 (500mg), 메틸 메탄솔포네이트 (0.50 g, 4.5 mmol) 메탄올 (10 cm³) 및 디메틸포름아미드 (2cm³)는 3시간 동안 40°C에서 교반되었다. 혼합물은 기화시켜 건조시키고, 고체 잔류물은 프로판-2-올로부터 재결정화되어 무색 세모기둥모양의 표제 화합물을 수득하였다 (615mg), mpt 258-259°C.

6-아다만틸-5(3)-아미노-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄솔포네이트 [CEN-100]

[0657] 6-아다만틸-3,5-디아미노-1,2,4-트리아진 (500mg), 메틸 메탄솔포네이트 (0.50 g, 4.5 mmol) 및 메탄올 (10 cm³)은 2.5시간 동안 40°C에서 교반되었다. 용액은 기화되어 건조되고, 아세톤으로부터 고체 잔류물을 재결정화시키면, 무색 세모기둥모양으로된 표제 화합물이 수득되었다 (435mg), mpt 128-130°C.

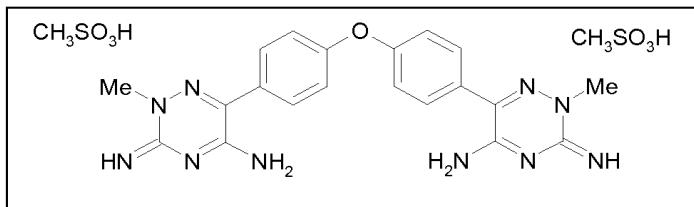
5(3)-아미노-6-[3,5-(비스-트리플루오로메틸)페닐]-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메탄솔포네이트 [CEN-099]

[0659] 3,5-디아미노-6-[3,5-(비스-트리플루오로메틸)페닐]-1,2,4-트리아진 (500mg), 메틸 메탄솔포네이트 (0.50 g, 4.5 mmol) 및 메탄올 (10 cm³)을 1.5시간 동안 40°C에서 교반시켰다. 혼합물은 기화시켜 건조시키고, 아세톤으로부터 고체 잔류물을 재결정화시키면 무색 침상형태로 된 표제 화합물이 수득되었다 (615mg), mpt 179-181°C.

5(3)-아미노-6-(2-페녹시페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-(1,1,1-트리플루오로에틸)-1,2,4-트리아진 [CEN-098]

[0661] 3,5-디아미노-6-(2-페녹시페닐)-1,2,4-트리아진 (500mg), 1-요오드-2,2,2-트리플루오로에탄 [Fluorochem] (1.0 cm³) 및 에탄올 (10cm³)은 밀봉된 투브내에서 124시간 동안 40°C에서 교반되었다. 용액은 기화되어 건조되고, 잔류물은 880 암모니아 (2 cm³)로 처리되었다. 20분간 교반후, 고체는 여과에 의해 수거되고, 물로 세척되고, 건조되었다. 고체 잔류물은 아세톤으로부터 재결정화되어, 무색 세모기둥모양으로 된 표제 화합물이 수득되었다 (400mg), mpt 175-177°C, (resolidifies), 254-256 (decomposes).

CEN-116



[0663]

[0664] 비스-트리아진 (500mg), 메틸 메탄솔포네이트 (1.00 g, 9.0 mmol) 및 디메틸포름아미드 (5cm³)은 맑은 용액이 수득될 때까지 (2.5시간) 80°C에서 교반되었다. 교반된 혼합물은 -45°C로 냉각되었고, 옅은 황색 고체가 침전될 때 에테르 (5cm³)를 흘려보냈다. 정제안된 산물은 여과를 통하여 수거하였고, 프로판-2-올로부터 재결정화되면, 미세한 담황색 침상형태의 표제 화합물이 수득된다 (335mg), mpt 214-216°C.

5(3)-아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-이미노-2-(2,2,3,3-테트라플루오로프로필)-1,2,4-트리아진 트리플루오로메탄솔포네이트 [CEN-210]

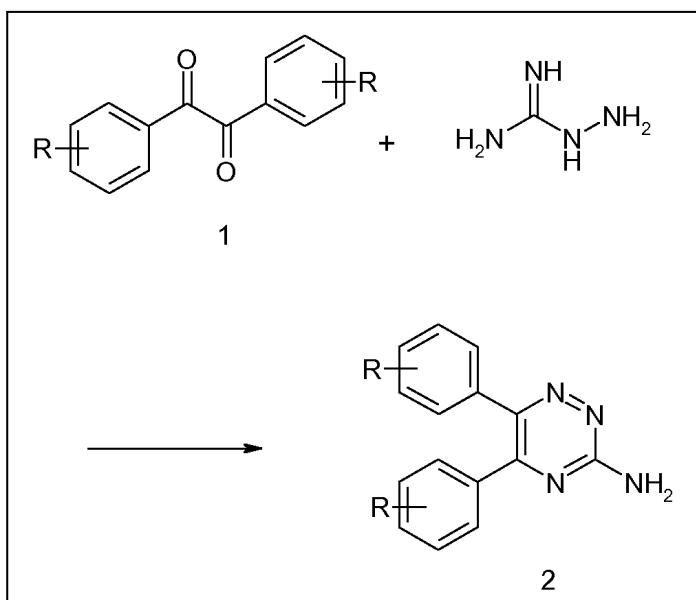
[0666] 3,5-디아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-1,2,4-트리아진 (1.4g), 2,2,3,3-테트라플루오로프로필 트리플레이트 [Apollo] (1.5g), 브틴-2-온 (10cm³) 및 디메틸포름아미드 (3 방울)를 1.5시간 동안 질소하에서, 80°C에서 교반시켰다. 용액은 기화시켜 건조시키고, 잔류물은 880 암모니아 (2cm³)로 처리되었다. 20분간 교반 후, 짙은 크림색 고체가 여과를 통하여 수거되었고, 물로 세척후, 건조되었다. 정제안된 산물은 아세톤으로부터 재결정화시키면 크림색 세모기둥모양의 표제 화합물이 수득되었다 (370mg), mpt 227-228°C, tlc (10% 메

탄올-클로로포름), $R_f = 0.44$

[0667] 5(3-아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐)-2,3(2,5)-디하이드로-3(5)-օ)미노-2-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)-1,2,4-트리아진 트리플루오로메탄술포네이트 [CEN-211]

[0668] 3,5-디아미노-6-(3-클로로-2-플루오로-5-트리플루오로메틸y페닐) -1,2,4-트리아진 (1.4g), 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 트리플레이트 [Apollo] (1.5g), 부탄-2-온(10cm³) 및 디메틸포름아미드(3 방울)은 질소하에, 2.5시간 동안 80°C에서 교반되었다. 용액은 기화되어 건조되면 짙은 크림색 고체가 제공된다. 경제안된 산물은 아세톤-에테르로부터 재결정화되면 매우 얇은 크림색 세모기둥모양의 표제 화합물이 수득되었다(1.36g), mpt 221-214°C (effervesce.), tlc (10% 메탄올- 클로로포름), $R_f = 0.45$

3-아미노-5,6-비스아릴 1,2,4-트리아진 화합물 - 과정 [6]



[0670]

[0671] 3-아미노-5,6-비스(4-메틸페닐)-1,2,4-트리아진 (2; R = 4 - Me) [CEN-126]

[0672] 4,4'-디메틸벤질(2.38g; 0.01 mol), 아미노구아닌 베스메실레이트 (3.33g; 0.0125mol) 및 에탄올 (10cm³)은 출발 물질이 남아있지 않고(4시간), 크림색 고체가 침전될 때까지 재환류하에 가열되었다. 혼합물은 절반 용적 이 될 때까지 기화되고, 880 암모니아 + 물 (1 : 1; 4cm³)로 염기화되었다. 세워두면, 밝은 황색의 세모기둥모양이 침전되었다. 산물은 여과되고, 에탄올 + 물 (1 : 1)로 세척된 후, 진공에서 45°C에서 건조되었다.

[0673] 산출량 = 2.65g (96.4%)

[0674] Mpt = 134-136°C (lit. 132-134°C)

[0675] 대안의 문헌 합성을 이용하여, 동일한 산물이 수득되었다, 92.3% (mpt = 133-135°C)

[0676] *(일부 효과가 있는 5,6-비스 아릴 1,2,4-트리아진의 합성 및 항경련 활성 BP. Mallikarjuna et al.; J Zhejiang Univ Sci B. 2007 July; 8(7): 526-532 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1906601/])

[0677] 3-아미노-5,6-비스(2-클로로페닐)-1,2,4-트리아진 (2; R= 2-C1) [CEN-132]

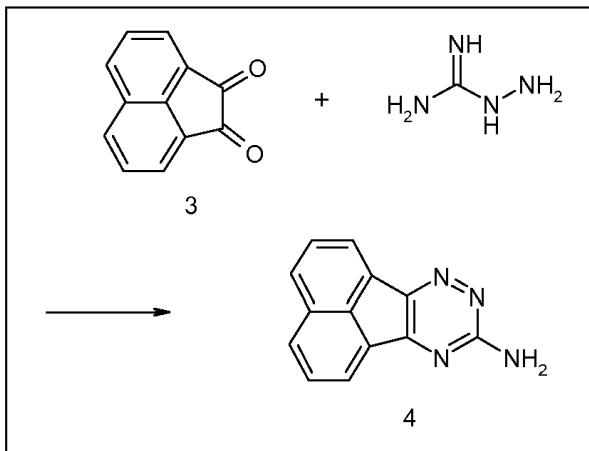
[0678] 상기 과정을 이용하여, 4,4'-디메톡시벤질에 아미노구아닌 베스메실레이트를 반응시켜 준비하였다. 표제 화

합물은 옅은 황색 세모기동모양으로 수득되었다, 91.8%, mpt = 240-242°C

[0679] 3-아미노-5,6-비스(4-메톡시1페닐)-1,2,4-트리아진 (2; R=4-MeO) [CEN-127]

[0680] 상기 과정을 이용하여, 4,4'-디메톡시벤질에 아미노구아닌 비스메실레이트를 반응시켜 준비하였다. 표제 화합물은 옅은 황색 플레이트로 수득되었다, 92.5%, mpt = 179-181°C

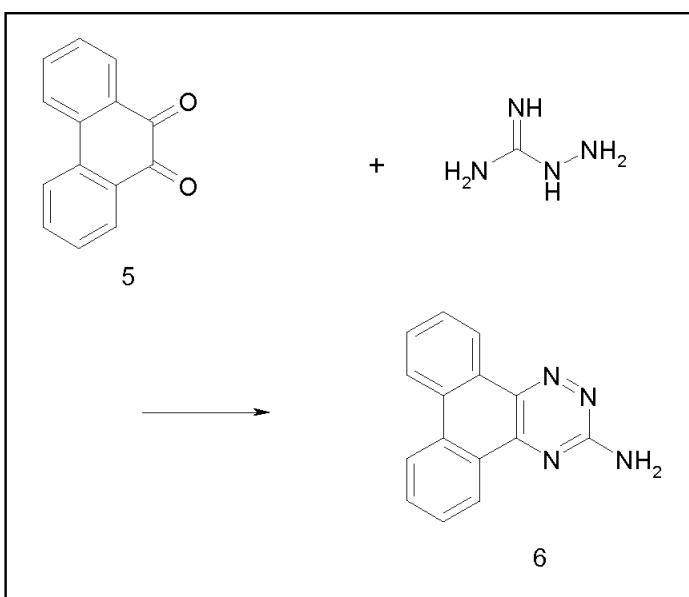
[0681] 3-아미노-1,2,4-트리아진 메실레이트 (4) [CEN-155]



[0682]

[0683] 상기 과정을 이용하여, 아센나프텐퀴논(3)에 아미노구아닌 비스메실레이트를 24시간 반응시켜 수득하는데, 단, 암모니아를 이용한 염기화 단계는 생략되었다. 표제 화합물은 밝은 황색의 세모기동모양으로 수득되었다, 83.2%, mpt = 264 - 266°C (froth)

[0684] 3-아미노-1,2,4-트리아진 (6) [CEN-128]

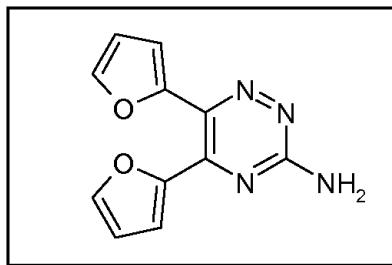


[0685]

[0686] 상기 과정을 이용하여, 9,10-페난트렌퀴논(5)에 아미노구아닌 비스메실레이트를 반응시켜 준비하였다. 표제 화합물은 밝은 황색의 세모기동모양으로 수득되었다, 99.2%, mpt= 272-274°C

[0687]

3-아미노-5,6-비스(2-퓨릴)-1,2,4-트리아진 [CEN-196]



[0688]

[0689]

1,2-디(2-퓨릴)-1,2-디온[Acros Organics] (2.85g; 0.015mol), 아미노구아니딘 비스메실레이트 (6.0g; 0.0225mol) 및 에탄올 (20cm³)의 교반된 혼합물은 출발 물질이 남아있지 않을 때까지(2시간) 재환류하에 가열하였다. 혼합물은 활성 탄소를 통하여 여과시키고, 기화시켜 절반 용적으로 만들고, 880 암모니아 + 물 (1:1 ; 4 cm³)로 염기화시킨다. 세워두면, 갈색 침상형태가 침전되었다. 산물은 여과시키고, 에탄올 + 물 (1:1)로 세척하고, 45°C, 진공에서 건조시켰다.

[0690]

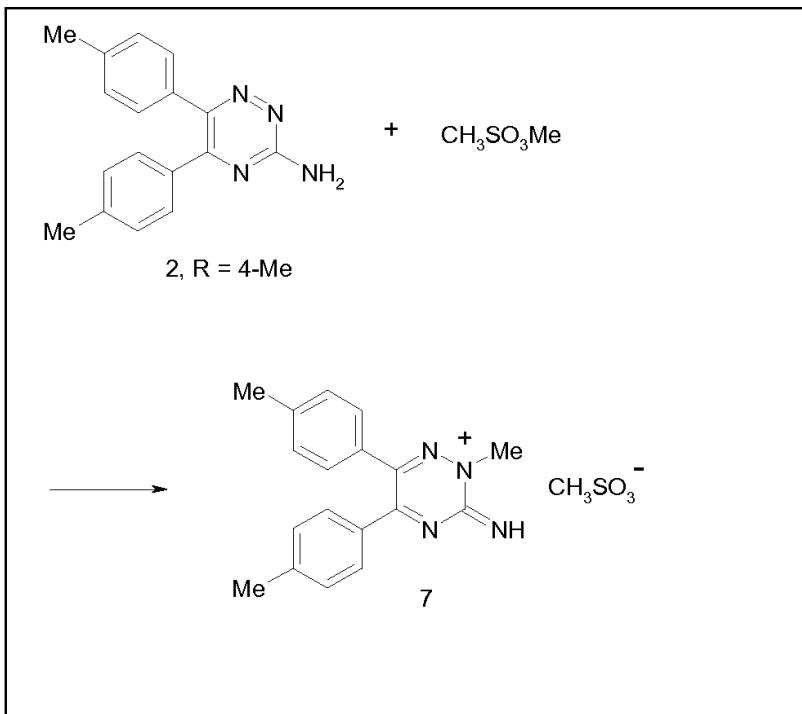
산출량 = 2.50g (73.1 %)

[0691]

Mpt = 211-212°C (effervesce.)

[0692]

3-아미노-2-메틸-5,6-비스(4-메틸페닐)-1,2,4-트리아진 메실레이트 (7) [CEN -134]



[0693]

[0694]

3-아미노-5,6-비스(4-메틸페닐)-1,2,4-트리아진 (500mg), 메틸 메탄술포네이트 (0.5cm³) 및 메탄올 (10cm³)의 혼합물을 40°C에서 24시간 동안 교반시키고, 기화시켜 건조시켰다. 생성된 황색 고체는 아세톤으로부터 재결정화시키면 옅은 황색 침상형태의 표제 화합물을 얻었다.

[0695]

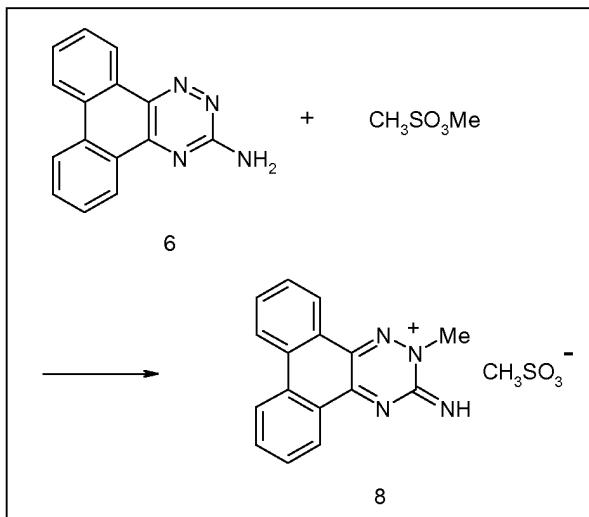
산출량 = 620mg (89.2%)

[0696]

Mpt = 205-207°C

[0697]

3-아미노-2-메틸-1,2,4-트리아진 메실레이트 (8) [CEN-136]



[0698]

[0699]

3-아미노-1,2,4-트리아진 [6] (500mg), 메틸 메탄슬포네이트 (0.5cm³), 디메틸포름아미드 (0.5cm³) 및 메탄올 (10 cm³)의 혼합물을 60°C에서 30분간 교반시키고, 생성된 짙은 황색 용액은 실온에서 24시간 동안 세워두었다. 침전된 짙은 황색 플레이트를 여과시키고, 아세톤-에테르(1:1)로 세척시키고, 건조시켰다. 산출량 = 530mg (73.3%) Mpt = 277-279°C

[0700]

파리미딘

[0701]

2,4-디아미노-5-(2,3-디클로로페닐)파리미딘, [CEN-41]

[0702]

mp 289-291°C, EP-A-0 372 934에서 설명된 과정에 의해 준비하였다.

[0703]

4(2)-아미노-5-(2,3-디클로로페닐)-2,4(2,5)-디하이드로-2(4)-아미노-1-메틸 파리미딘 [CEN-42] 및 4(2)-아미노-5-(2,3-디클로로페닐)-2,4(2,5)-디하이드로-2(4)-아미노-1-메틸파리미딘 [CEN-43]

[0704]

로도메탄 (8 ml)은 2,4-디아미노-5-(2,3-디클로로페닐)파리미딘 (0.75 g) 메탄올 (12 ml)의 교반된 혼탁액에 첨가하였다. 혼합물은 45°C에서 6시간 동안 교반되었고, 실온으로 냉각되며, 에테르(70 ml)로 희석되었다. 황색 고체가 침전되었고, 여과를 통하여 제거하였다. 이 물질(0.9 g)은 0.88 수성 암모니아 (6 ml) 및 (10 ml)로 2시간동안 교반되었다. 백색 고체는 여과를 통하여 제거되고, 진공에서 건조되어, 메탄올로부터 재결정화되어, 0.25 g의 4(2)-아미노-5-(2,3-디클로로페닐)-2,4(2,5)-디하이드로-2(4)-아미노-1-메틸-파리미딘을 얻었다, mp 226-228°C (decomp.).

[0705]

세워둘 때, 황색 결정으로 4(2)-아미노-5-(2,3-디클로로페닐)-2,4(2,5)-디하이드로-2(4)-아미노-1-메틸파리미딘으로 침전되며, 메탄올로부터 재결정화시켰다. mp 289-291°C. 산출량 0.24 g.

[0706]

¹H (500 MHz, dmso-d₆) 3.52 (3H, s, NCH₃), 7.37 (1 H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz, aromatic H), NH, 7.4-7.5 (1 H, brpeak, NH, exchang.), 7.48 (1 H, t, J = 7.7 Hz, aromatic H), 7.76 (1 H, dd, J = 7.7, 1.5 Hz, aromatic H), 7.95 (1 H, s, 파리미딘 H), 7.8-8.2 (1 H, vbr peak, NH, exchang.), 8.25 (1 H, brpeak, NH, exchang.).

[0707] 2,4-디아미노- 5-(2,3,5-트리클로로페닐)파리미딘 [CEN-047]

[0708] 공지의 파리미딘 -화합물 BW 1003C87.

[0709] 2,4-디아미노-5-(4-클로로페닐)-6-에틸-파리미딘 [CEN-048]

[0710] 공지의 파리미딘, PYRIMETHAMINE으로 시판되는 것을 이용가능.

파라진

[0712] 2,6-디아미노-3-(2,3,5-트리클로로페닐)파라진 [CEN-86]

[0713] mp 168–70°C, US 특허 6,255,307에서 설명된 방법에 의해 준비되었다.

[0714] 2,6-디아미노-3-(2,3-디클로로페닐)파라진[CEN-87]

[0715] mp 150–153°C (decomp.), US 특허 6,255,307에서 설명된 방법에 의해 준비되었다.

[0716] 2,6-디아미노-3-(2-나프틸)파라진 [CEN-88]

[0717] mp 163–165°C (decomp.), US 특허 6,255,307에서 설명된 방법에 의해 준비되었다.

[0718] 2,6-디아미노-3-(2,2-디플루오로벤조디옥솔-4-일)파라진 [CEN-89]

단계 1

[0720] 2-{[시아노-(2,2-디플루오로벤조디옥솔-4-일)메틸]아세타아미딘 하이드로브로마이드

[0721] 아미노아세타아미딘 디하이드로브로마이드 (1.14 g, 4.9 mmol)는 4-포르밀-2,2-디플루오로벤조디옥솔 (1.0 g, 5.4 mmol)의 메탄올 (25 mL) 용액에 일부 첨가되었다. 시아나이드칼륨 (0.32 g, 4.9 mmol)이 단일 부분으로 첨가되고, 혼합물은 실온에서 4시간 동안 교반되고, 50°C에서 24시간 동안 교반되었다. 혼합물은 냉각되고, 진공에서 용매는 제거되었다. 잔류물은 에틸 아세테이트 (25 mL) 및 물 (14 mL)에서 슬러리화되고, 황갈색 고체는 여과에 의해 제거되고, 건조되었다. 산출량 0.40 g

단계 2

[0723] 2,6-디아미노-3-(2,2-디플루오로벤조디옥솔-4-일)파라진

[0724] 리튬 수산화 수화물(0.20 g, 4.8 mmol)은 용해가 완료될 때까지, 5분, 메탄올(20mL)에서 교반되었다. 2-{[시아노-(2,2-디플루오로벤조디옥솔-4-일)메틸]아세타아미딘 하이드로브로마이드 (0.40 g, 1.1 mmol)는 5분간에 걸쳐 일부분씩 첨가되고, 용액은 실온에서 3.5시간 동안 교반되었다.

[0725] 이 용액은 진공에서 2mL로 농축되었다. 물(40mL)이 첨가되고, 침전물은 여과를 통하여 빼내고, 건조되었다. 톨루엔-헥산으로부터 재결정화시키면, 밝은 황갈색 고체로 된 표제 화합물을 얻는다(0.14 g), mp 135–136°C

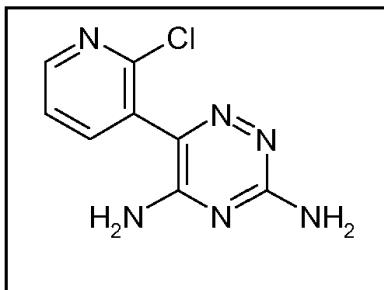
[0726] [CEN-90]

[0727] 2,6-디아미노-3-(2,3,5-트리클로로페닐)파라진(180mg), 메틸 메탄술포네이트 (360mg) 및 디메틸포름아미드 (2.3 mL)의 혼합물은 100°C에서 15분간 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 에테르(10mL)를 첨가하면, 짙은 적색 오일성 침전물이 생성되었다. 가벼운 충은 가만히 따라서 버리고, 잔류물은 아세톤으로부터 결정화되면, 황갈색의 습기가 있는 고체 (180mg)가 생성되는데, 용접은 정의내리기 힘들다.

A. 피리딜-, 퀴놀리닐-, 이소퀴놀리닐-트리아진 화합물

[0729] 상기에서 준비된 다른 헤테로아릴 화합물에 유사하게 준비될 수 있다.

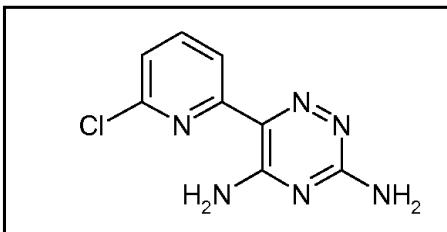
[0730] 3,5-디아미노-6-[3-(2-클로로피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-164]



[0731]

[0732] 상기에서 설명된 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법을 이용하여, 2-클로로니코틴산 [Sigma Aldrich]으로부터 수득되었다. 산물은 하이드라존으로부터 엷은 크림색 미세결정형 고체로 수득되었다, 93.3%, 용점 265~266°C(effervesce.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.35$

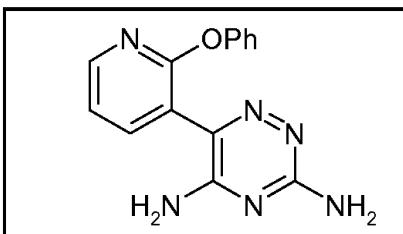
[0733] 3,5-디아미노-6-[2-(6-클로로피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-166]



[0734]

[0735] 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-클로로페콜리닌산[Fluorochem]으로부터 수득되었다. 산물은 하이드라존으로부터 엷은 황갈색의 세모기둥모양으로 수득되었다, 93.7%, 용점 300~302°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.67$

[0736] 3,5-디아미노-6-[3-(2-페녹시피리딜)]-1,2,4-트리아진 [CEN-167]

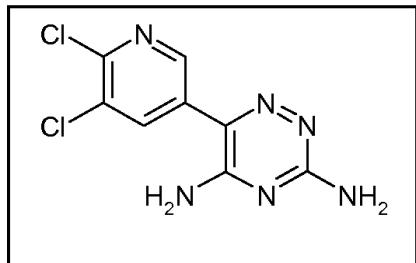


[0737]

[0738] 상기에서 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-페녹시니코틴산 [Acros Organics]으로부터 수득되었다. 산물은 하이드라존으로부터 무색 결정형 고체로 수득되었다, 81.7%, 용점 223~225°C(effervesce.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.28$

[0739]

3,5-디아미노-6-[3-(5,6-디클로로페리딜)-1,2,4-트리아진 [CEN-168]



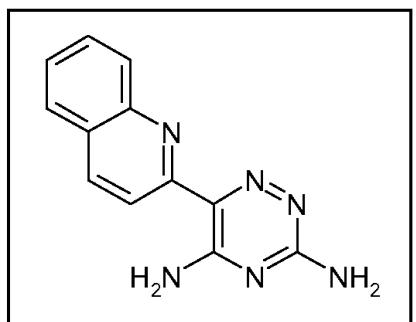
[0740]

[0741]

상기에서 설명된 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 5,6-디클로로니코틴산 [Sigma Aldrich]으로부터 수득되었다. 산물은 하이드라존으로부터 열은 겨자색의 세모기둥모양으로 수득되었다, 73.8%, 하이드라존, 용점 258-260°C(effervesce.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.28$

[0742]

3,5-디아미노-6-(2-퀴놀일)-1,2,4-트리아진 [CEN-173]



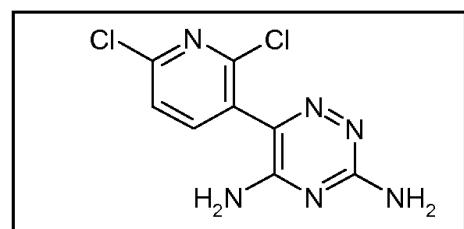
[0743]

[0744]

상기에서 설명된 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 퀴날딘산 [AcrosOrganics]으로부터 수득되었다. 산물은 열은 겨자색의 미세결정형 고체로 수득되었다, 39.0%, 용점 197-198°C(effervesce.), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.42$

[0745]

3,5-디아미노-6-[3-(2,6-디클로로페리딜)-1,2,4-트리아진 [CEN-174]



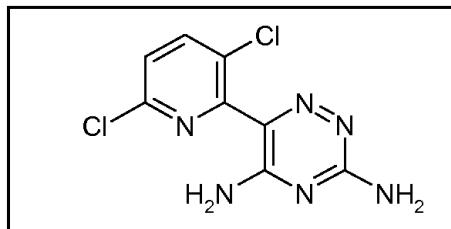
[0746]

[0747]

상기 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,6-디클로로니코틴산 [Fluorochem]으로부터 수득되었다. 산물은 하이드라존으로부터 열은 겨자색의 세모기둥모양으로 수득되었다, 83.4%, 용점 255-257°C(decomposes), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.38$

[0748]

3,5-디아미노-6-[2-(3,6-디클로로페리딜)-1,2,4-트리아진 [CEN-188]



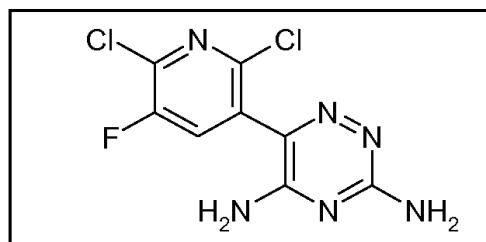
[0749]

[0750]

상기에서 설명된 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 3,6-디클로로페리딘 카르복실산 [Apollo]으로부터 수득되었다. 산물은 하이드라존으로부터 옅은 격자색의 세모기동모양으로 수득되었다, 86.5%, 용점 264-266°C(decomposes), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.65$

[0751]

3,5-디아미노-6-[3-(2,6-디클로로-5-플루오로페리딜)-1,2,4-트리아진 [CEN-190]



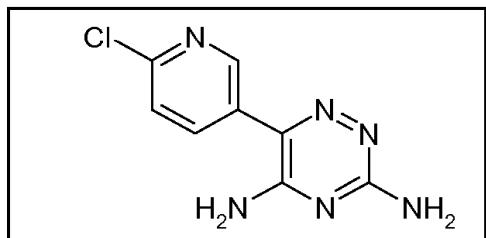
[0752]

[0753]

상기에서 설명된 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2,6-디클로로-5-플루오로페리딘 카르복실산 [AcrosOrganics]으로부터 수득되었다. 산물은 하이드라존으로부터 옅은 격자색의 세모기동모양으로 수득되었다, 45.6%, 용점 255-257°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.65$

[0754]

3,5-디아미노-6-[3-(6-클로로-페리딜)-1,2,4-트리아진 [CEN-191]



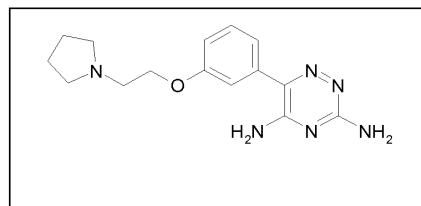
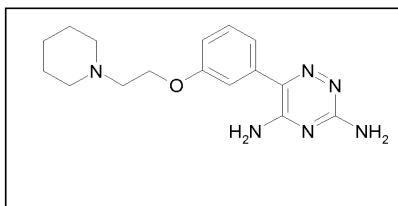
[0755]

[0756]

상기에서 설명된 3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 6-클로로-니코틴산 [Fluorochem]으로부터 수득되었다. 산물은 하이드라존으로부터 옅은 격자색의 세모기동모양으로 수득되었다, 80.2%, 용점 246-248°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.23$

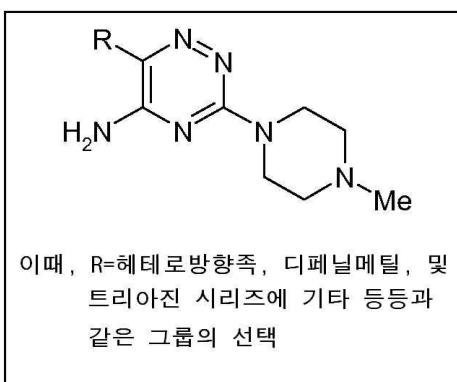
[0757]

B. 염기성 측쇄



[0758]

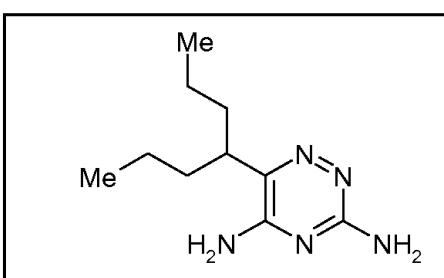
[0759] 6-페닐 위치에 유사한 표적(2-알콕시-) 및 (4-알콕시-) 치환체



[0760]

[0761] C. 지방족 측쇄

[0762] 3,5-디아미노-6-(1-프로필부틸)-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CEN-170]



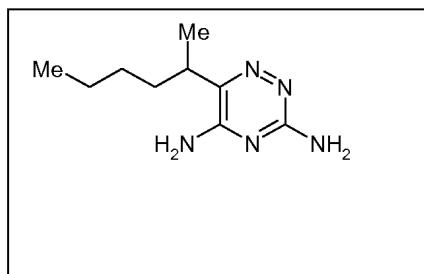
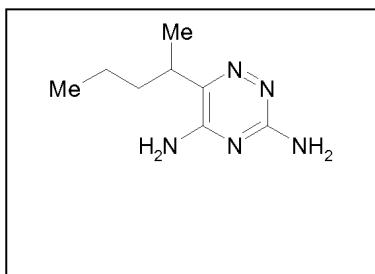
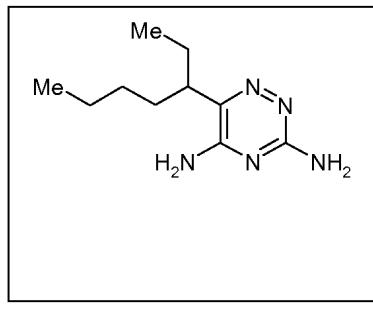
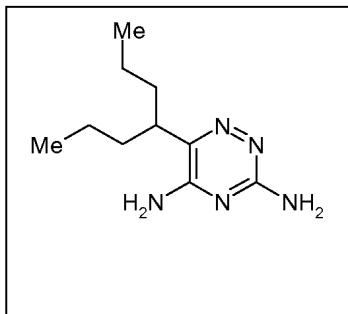
[0763]

[0764]

3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-프로필펜타논산[Acros Organics]으로부터 수득되었다. 산물은 옅은 크림색 미세결정형 고체로 수득되었다, 용점 228-230°C, tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.45$

[0765]

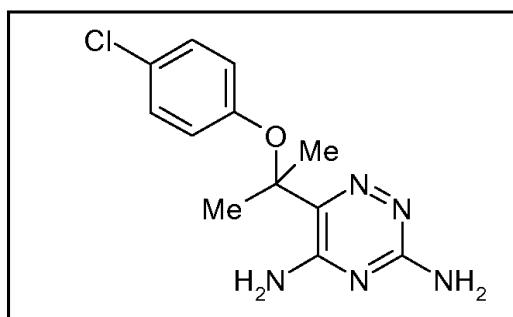
다음의 화합물들은 상기 과정(4)를 참고로 하여 유사하게 준비된다.



[0766]

D. 폐녹시알킬 측쇄

3,5-디아미노-6-{1-(4-클로로폐녹시)-1-메틸}에틸-1,2,4-트리아진 토실레이트 [CEN 215]

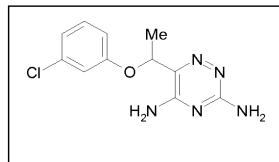
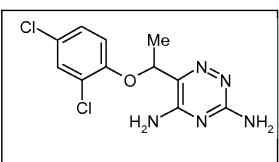
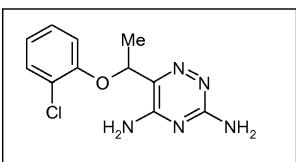


[0769]

3,5-디아미노-6-아릴-1,2,4-트리아진에서 이용된 것과 유사한 방법으로, 2-(4-클로로폐녹시)-2-메틸프로피온산 [Acros Organics]으로부터 수득되었다. 이 산물은 옅은 베이지색 미세결정형 고체로 수득되었다. 용점 266–268°C (decomposes), tlc (10%메탄올 + 클로로포름), $R_f = 0.45$

[0771]

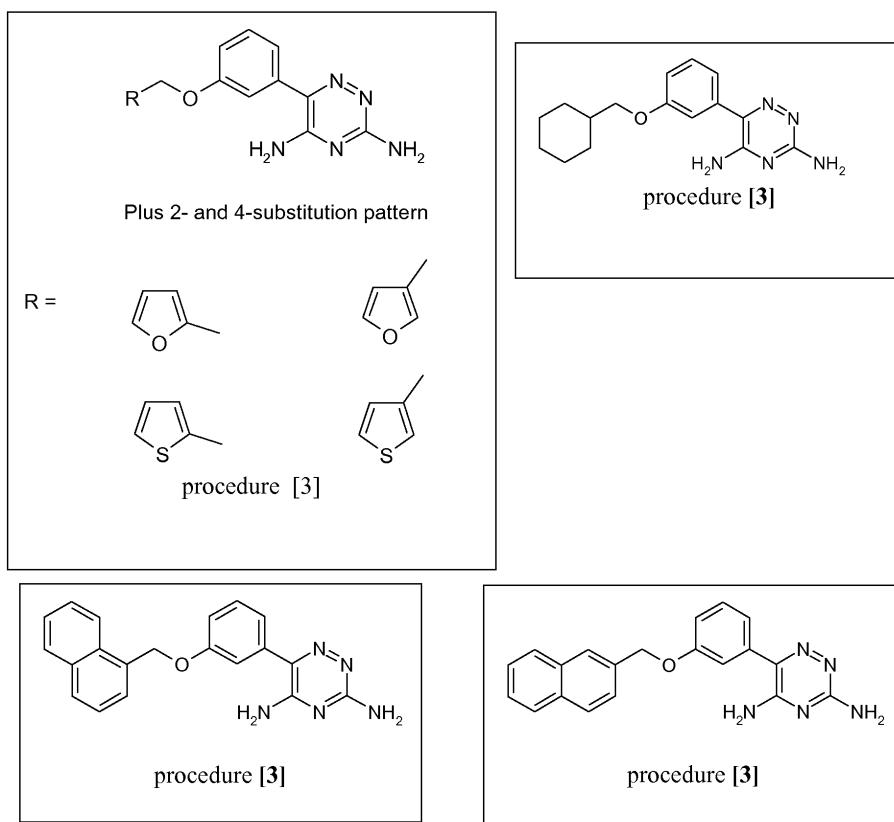
다음의 화합물들은 상기 과정(4)를 참고로 하여 유사하게 준비된다.



[0772]

[0773]

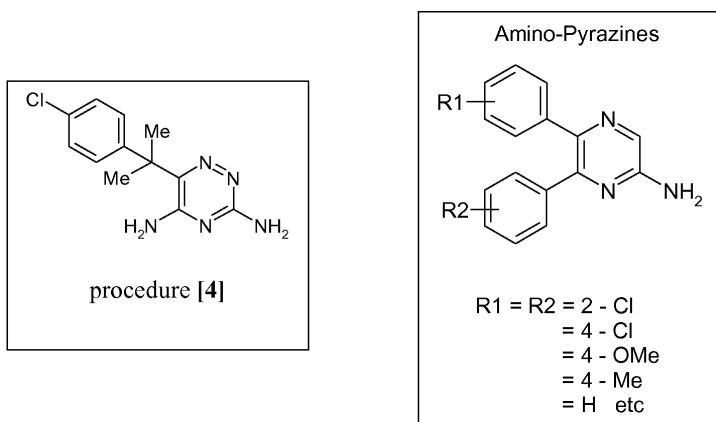
E. 변형된 6-벤질옥시페닐



[0774]

[0775]

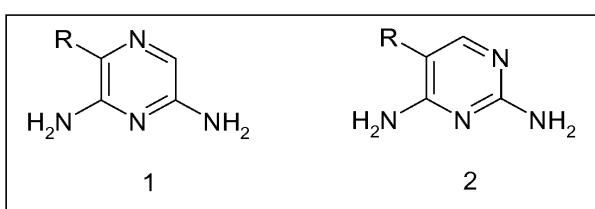
F. 기타



[0776]

[0777]

G. 디아미노- 파라진 및 파리미딘 화합물



[0778]

상응하는 치환된 트리아진에 대해 상기 나타낸 과정과 유사하게 R기를 도입시킬 수 있다.

[0780] 생물학적 테스트

[0781] 화학식 I의 화합물들은 다음과 같이 다양한 활성에 대해 테스트되었다:

[0782] 스크리닝 전략

[0783] 스크리닝 전략은 적절한 나트륨 채널 차단 활성과 낮은 부작용을 가진 화합물을 선별하기 위해 고안된다. 이를 위하여, 모든 화합물은 나트륨 채널 분석(즉 전외 시냅토솜으로 $[^{14}\text{C}]$ 구아니딘의 베라트린-유도된 취입)을 거치며, 그리고 IC_{50} 값은 생성된 농도-효과 곡선으로부터 계산된다. 이 데이터를 보완하기 위하여, $[^3\text{H}]$ BTX-B의 결합을 저해시키는 선택된 화합물에 대한 IC_{50} 값도 측정된다.

[0784] 기존 연구에서, 치환된 트리아진은 디하이드로폴레이트 환원효소(DHFR) 활성의 강력한 저해물질이라는 것이다 (McCullough and Bertino 1971, Cashmore et al, 1975, Booth et al, 1987) and Sapse et al, 1994). 다양한 암 치료에 DHFR의 저해물질(메토트렉세이트와 같은)이 이용되었는데(Suster et al, 1978 and Niculescu-Duvaz et al, 1982) 이들 효소의 저해는 세포 생장을 간섭하나, 이와 같은 효과(세포 생장에서)로 인하여, DHFR 저해 물질은 기형발생물질이 될 수도 있다. (Skalko and Gold, 1974, Feldcamp and Carey, 1993 and Buckley et al, 1997). 화합물이 DHFR의 강력한 저해물질이라고 밝혀지면, 이와 같은 화합물들은 자체가 항암제로서의 능력을 가질 것이다. DHFR 활성 저해를 측정하는데 몇 가지 방법들이 이용되며, 본 연구를 위하여, 우리는 $[^3\text{H}]$ 메토트렉세이트 결합을 저해하는 화합물의 효과를 검사하였다(Myers et al, 1975 and Rothenberg et al, 1977).

[0785] 또 다른 통상의 부작용 표지는 긴 QT 신드롬의 발생에 의해 야기되는 심부전으로 치명적이 될 수 있는 사람의 Ether-a-go-go 관련 유전자 칼륨(hERG) 칼륨 채널(Inward rectifying, I_{Kr}) 활성의 저해다. 이 채널에 영향을 주는 가능성을 평가하기 위한 유용한 예비 스크린은 hERG를 발현시키는 세포 막에 $[^3\text{H}]$ 아스테미졸의 결합 저해를 측정하여 평가된다. 이 활성에 대해 선택된 화합물은 @ $10 \mu\text{M}$ 저해를 측정하여 테스트된다. 저해를 추정하는 값은 10% 내지 90%에 있고, 각 화합물에 대한 추정된 IC_{50} 을 계산하는 것이 가능하다.

[0786] 상기 스크리닝 단계는 언급된 부작용 책임에 대해 더 낮은 성향을 가지는, 적절한 나트륨 채널 차단 활성을 가지는 화합물을 확인한다. 이를 화합물을 더 개발하기 위하여, 이들의 약리역학적 성질에 대해 어느 정도 알 필요가 있다.

[0787] 쥐에서 중앙 대뇌 동맥 폐색 및 경색 용적을 모두 감소시키는(Smith et al, 1997) 시파트리긴(Sipatrigine) 및 폐니토인과 같은 나트륨 채널 차단제(녹내장 실험 모델에서 망막 신경절 세포 사멸을 보호하는)(Hains and Waxman, 2005)는 신경 퇴행 모델에서 신경보호 효과를 보인다. 산소 공급 실패는 당분해 및 산화성 포스포릴화를 모두 손상시키기 때문에, 허혈 손상을 결국 전기적 정지(신경 시그널링) 및 펌프 정지(세포 막 전위 복위)로 이어진다. 이와 같은 (전기적 그리고 이온 펌프 활성)의 정지는 ATP의 국소 농도 감소와 연관된다(Astrup et al 1981). 따라서, 심각한 대사 손상을 겪은 후 쥐 해마의 0.4mm 절편내 ATP 농도를 유지시키는 화합물의 효과가 이용되었다.

[0788] 실험 과정

[0789] 쥐 전뇌 시냅토솜 및 균질물의 준비

[0790] Wistar 수컷 쥐(175-250g)의 전뇌(소뇌/수질이 적은 전체 뇌)를 이용하여 실험을 실행하였다. 이용되는 동물의 수를 줄이는데 모든 노력을 하였으며, 모든 실험은 UK 동물(Scientific Procedures) 법령, 1986 및 1986년 11 월 24일자 유럽연합 지령(86/609/EEC)에 준하여 실시되었다. 기절 및 절두에 의해 동물을 죽인 후, 전뇌(소뇌/수질이 적은 전체 뇌)를 신속하게 절개하고, 얼음 냉각된 0.25M 슈크로스가 포함된 무게가 측정된 튜브로 옮겼다.

[0791] 시냅토솜(시냅토솜을 포함하는 혼비 및 라이트 미토콘드리아 편)은 9배 용적의 얼음 냉각된 0.25M 슈크로스가 첨가된 유리 Potter 용기로 전뇌(확인된 중량)를 옮기고, 900rpm으로 설정된 Braun Potter S모터 구동된 균질화기의 8회 업다운 스트록에 의해 테플론 막대를 이용하여 균질화시킨다. 생성된 균질화물은 10분간, 4°C, 1036 x g에서 원심분리되고, 상청액을 수거하였다. 남아있는 펠렛은 상기에서와 같이 새로 준비된 얼음 냉각된 0.25M 슈크로스에서 재현탁되고, 원심분리 단계를 반복하였다. 상청액 분취물을 모으고, 15분간 4°C, 40,000 x g (평

균)에서 원심분리되며, 생성된 펠렛은 적절한 분석 완충액 ml당 20-25mg의 농도로 적절한 분석 완충액에서 재현탁되었다.

[0792] 9배 용적의 얼음 냉각된 50mM pH 7.4 HEPES 완충액을 포함하는 냉각된 튜브로 중량이 확인된 전뇌를 이동시켜 균질화물이 준비되었다. 혼합물은 최대 속도에서 Ultra-Turrax™ 균질화기의 3 X 5 sec burst에 의해 균질화되었다. 생성된 균질화물은 15분간 4°C, 40,000 x g (평균)에서 원심분리되고, 그리고 상청액은 버렸다. 생성된 펠렛은 새로 준비된 얼음 냉각된 pH 7.4 완충액(상기에서와 같이) 9배 용적에 재현탁시키고, 원심분리 단계를 반복하였고, 생성된 펠렛은 분석 완충액 ml당 20-25mg 농도에서 [³H]BTX-B 완충액내에 재현탁되었다.

[0793] [¹⁴C] 구아니딘 유동 및 [³H]BTX-B의 결합

[0794] 두 가지 분석은 테스트되는 화합물의 농도 범위가 첨가된 14ml 폴리프로필렌 테스트 튜브를 이용하여 실시되었다. 테스트 화합물은 DMSO에 용해되었고, DMSO의 최대 농도가 2% v/v을 초과하지 않도록 분석에 첨가되었다.

[0795] [¹⁴C]구아니딘 유동:

[0796] [¹⁴C] 구아니딘 유동 분석은 Pauwels PJ et al (1986)의 방법을 이용하여 2분30초간, 30°C에서 실시하여 측정되었다.

[0797] 참고문헌: Pauwels PJ, Leysen JE, Laduron PM. [³H]Batrachotoxinin A 20-alpha-benzoate binding to sodium channels in rat brain: characterization and pharmacological significance. Eur J Pharmacol. 1986 May 27;124(3):291-8.

[0798] [³H]BTX-B의 결합

[0799] [³H]BTX-B 결합은 Catterall et al (1981)에서 설명된 방법을 이용하여 실시하나, 단 배양 배지에서 소 혈청 일부민과 TTX는 생략되었다.

[0800] 참고문헌: Catterall WA, Morrow CS, Daly JW, Brown GB. Binding of batrachotoxinin A 20-alpha-benzoate to a receptor site associated with sodium channels in synaptlc nerve ending partlcles. J Bio. Chem. 1981 Sep. 10; 256(17): 8922-7.

[0801] [³H] 메토트렉세이트 결합

[0802] 모든 단계는 4°C(또는 얼음)에서 실시되었다. 새로 절단된 쥐의 간은 0.25M 얼음 냉각된 슈크로스내에서 절단되고, 연속하여 15mM 디티오토레톨을 포함하는 50mM pH 6.0 인산완충염(10ml/조직 g)에서 균질화되었다(U-tuttax). 생성된 균질화물은 20분간 47,500 x g에서 원심분리되고, 상청액은 (지방 덩어리를 제거하기 위하여 코튼 울을 통하여 여과시킴) 사용전까지 -80°C에 보관되었다(Rothenberg et al).

[0803] 쥐 간 균질화물 상청액 분취물에 [³H] 메토트렉세이트의 결합 저해는 Arons et al, 1975에서 설명하는 것과 같이 기본적으로 실시되었다. 결과는 농도-효과 곡선에서 유도된 IC₅₀ 값 또는 대조군과 차가운 메토트렉세이트 결합 치(10 μM 최종 농도) 비교하여 결정된 저해비율로 계산된다.

[0804] 참고문헌: Elliot Arons, Sheldon P. Rothenberg, Maria da Costa, Craig Fischer and M. Perwaiz Iqbal; Cancer Research 35, August 1 , 1975, 2033-2038,

[0805] IC_{50} 값의 계산

[0806] 데이터는 []에 나타낸 것과 같이, 평균± 실험 횟수의 sem으로 나타낸다. IC_{50} 값은 다음의 식에 따라, 방사능리간드 대체 또는 \log_{10} 농도 vs. 결합된 리간드/구아닌 수취를 플롯하여 얻은 구아닌 유동 저해 곡선에서 구하였다:

$$y = R_{min} + R_{sp} / \{1 + \exp [-n(x - C)]\}$$

[0808] 이 때, $y = \text{bound}$ (dpm)

$$x = \log_{10} \text{화합물 농도}$$

$$R_{min} = 낮은 접근선(가령, 100% 저해)$$

$$R_{sp} = 상위 접근선-R_{min} (\text{가령, 특이적 결합})$$

$$n = \text{slope} (\text{loge})$$

$$C = IC_{50} (\text{가령, 특이적 결합의 } 50\% \text{ 를 저해하는데 요구되는 농도})$$

[0814] 해마 슬라이스 분석(Hippocampal slice assay)

[0815] 신경보호 효과는 Fowler and Li (1998)¹의 방법을 이용하여 0.4mm 쥐 해마 슬라이스에서 측정되었고, 단, 로도 아세테이트 ($400 \mu M$)²는 대사 손상을 위해 이용되었다. 화합물 (통상 $30 \mu M$)은 당분해 저해후 슬라이스 ATP 농도를 유지시키는 능력에 대해 테트로도톡신 ($1 \mu M$)³과 직접 비교하였다.

[0816] 참고문헌:

1. Fowler JC, Li Y. Contributions of Na^+ flux and the anoxic depolarization to adenosine 5'-triphosphate levels in hypoxic/hypoglycemic rat hippocampal slices. Neuroscience 1998; 83, 717-722.
2. Reiner PB, Laycock AG, Doll CJ. A pharmacological model of ischemia in the hippocampal slice. Neurosci Lett 1990; 119:175-8
3. Boening JA, Kass IS, Cottrell JE, Chambers G. The effect of blocking sodium influx on anoxic damage in the rat hippocampal slice. Neuroscience. 1989. vol 33 (2), 263-268.

[0820] ATP 및 단백질 측정

[0821] 개별 슬라이스는 초음파로 파쇄시키고, 생성된 균질화물은 $4^\circ C$, $10000 \times g$, 5분간 원심분리되었다. 상청액을 새로운 튜브에 따라내고, 임의 남아있는 상청액은 진공 흡입에 의해 제거되었다. 펠렛은 $0.5 ml$ $0.1 M KOH$ 에서 초음파에 의해 재현탁되고, 생성된 혼탁액은 30분간 $37^\circ C$ 에서 부드럽게 교반시키면서 데운다.

[0822] ATP의 농도는 Luciferase 시약(ATPLite from Perkin Elmer)과 혼합하여 $6 \mu l$ 상청액에서 측정되고, 96웰 플레이트 카운터에서 연속하여 발광을 측정하였다.

[0823] 단백질 농도는 BCA™ 단백질 분석(Pierce)으로, 표준 기준으로 소 혈청 알부민을 이용하여 측정되었다.

[0824] ATP 농도는 nmoles/mg 단백질로 나타내고, 신경보호지수(보호%)는 $1 \mu M$ TTX의 효과와 직접 비교에 의해 계산되었다.

[0825] hERG:

[0826] 화합물은 인간 재조합 hERG를 발현시키는 HEK-293 세포에 [3H]아스테미졸의 $10 \mu M$ 결합 농도에서 이를 저해를

측정하기 위하여 MDS Pharma로 보내졌다. 결합 슬로프가 1.0이라고 가정하면, 결합의 5% 내지 95% 저해를 나타내는 화합물의 IC_{50} 값을 계산할 수 있을 것이다(상기 참고).

[0827] **L-타입 칼슘 채널**

화합물은 인간 재조합 hERG를 발현시키는 쥐 전뇌 피질막에 [3 H]니트렌디핀의 10 μ M 결합 농도에서 이들 저해를 측정하기 위하여 MDS Pharma로 보내졌다. 결합 슬로프가 1.0이라고 가정하면, 결합의 5% 내지 95% 저해를 나타내는 화합물의 IC_{50} 값을 계산할 수 있을 것이다(상기 참고).

[0829] **쥐 마이크로좀 안정성**

40분간 37°C에서 쥐 간 마이크로좀과 항온처리후 1 μ M 농도에서 화합물의 안정성을 측정하기 위하여 화합물들은 BioFocus로 보내졌다.

[0831]

다양한 테스트 과정에서 얻은 결과는 하기 표에 제시한다:

CEN nr	[¹⁴ C]guanidine flux IC ₅₀ (μM)	[³ H]mtx binding IC ₅₀ (μM) (% inhibition @ 125 μM)	hERG % inhibition @ 10 μM	hERG IC ₅₀ (μM) (extrapolated from 10 μM in/n)	L-type Ca ²⁺ % inhibition @ 10 μM	L-type Ca ²⁺ IC ₅₀ (μM) (extrapolated from 10 μM in/n)	% metabolised (40 min incubation 37°)	Microsome stability
1 (Ltg)	219.2	63(17±2(4)) 11 ¹ :68 ²	1	989	17	48.8	0.5	-
41	60.3	76	-3	>200	-	-	-	-
42	616.6	32	-	-	-	-	-	-
43	631.0	20	-	-	-	-	-	-
47	13.2	-	22	35	-	-	-	-
48	5.8	-	18	46	-1	>190	-	-
57	>2000	44	-	-	-	-	-	-
61	676.1	87	-	-	-	-	-	-
62	141.3	46	-13	>200	-	-	-	-
64	>2000	52	-	-	-	-	-	-
67	4.3	11	15	57	-16	>190	0.5	-
68	794.3	101	-	-	-	-	-	-
69	776.2	66	-	-	-	-	-	-
70	1513.6	66	-	-	-	-	-	-
71	512.9	54	-	-	-	-	-	-
72	131.8	101	-	-	-	-	-	-
73	81.2	5	3	>200	8	114.9	62.5	-
74	295.1	99	-	-	-	-	-	-
75	49.0	5	78	3	-	-	-	-

[0832]

[0833]

103	>>1000	47	-	-	-
104	>>1000	23	-	-	-
105	100.0	86	-	-	-
106	26.9	43	-	-	-
107	11174.9	48	-	-	-
108	812.8	81	-	-	-
109	>>1000	80	-	-	-
110	134.9	-23	-	-	-
111	912.0	97	-	-	-
112	1000.0	84	-	-	-
113	1995.3	65	-	-	-
114	173.8	46	-	-	-
115	>>1000	61	-	-	-
116	955.0	70	-	-	-
117	>>1000	79	-	-	-
118	1148.2	7	-	-	-
119	1949.8	52	-	-	-
120	195.0	18	6	-	-
121	>>1000	92	-	-	-
122	>>1000	86	-	-	-
123	41.7	86	-	-	-
124	8710	90	-	-	-
125	7585.8	6	-	-	-
126	58.9	-12	79	3	-
127	85.1	-24	2	>200	-
128	251.2	0	16	53	-
129	190.5	-3	7	133	-

[0834]

[0835]

157	204	-1	6	157
158	>1000	-1	-	-
159	44	97	-	-
160	295	-11	0	>200
161	16	-7	88	1
162	12	57	-	-
163	8	13	11	81
164	692	0	-	-
165	372	-4	23	34
166	1175	88	-	-
167	>>2000	-2	-	-
168	1000	95	-	-
169	347	95	-	-
170	263	29	-	-
171	2	91	-	-
172	234	100	-	-
173	159	34	-	-
174	589	4	9	101
175	>>2000	-4	-	-
176	309	55	-	-
177	14	16	22	35
178	28	27	-	-
179	>>2000	-1	-	-
180	>>2000	-2	-	-
181	74	101	-	-
182	214	6	10	90

183	39	106
184	34	104
185	3	90
186	>> 2000	83
187	447	99
188	2570	76
189	468	2
190	813	6
191	1950	31
192	>> 2000	91 ^(**)
193	135	99 ^(**)
194	9	-6 ^(**)
195	4	-2 ^(**)
196	912	41 ^(**)
197	91	95 ^(**)

* 99μM

** 198μM

*** uses fresh batch of supernatant

작(wistar) 뇌에 [³H]바트라코톡시닌의 결합 저해데이터는 10 μM 저해%로 나타내고 IC₅₀값으로 외상물(슬로프=1)<5% 저해를 보이는 화합물은 IC₅₀>200 μM로 설명됨<95% 저해를 보이는 화합물은 IC₅₀<0.5 μM으로 설명됨

[³H]BTX-B의 결합 저해

화합물	저해% (@ 10 μM)	외삽된 IC ₅₀ (μM)
CEN-1	-28	> 200
CEN-198	23	34
CEN-199	29	25
CEN-200	14	61
CEN-201	3	> 200
CEN-202	90	1
CEN-203	102	< 0.5
CEN-204	52	9
CEN-205	79	3
CEN-206	24	32
CEN-207	30	23
CEN-208	31	22
CEN-209	36	18
CEN-210	43	13
CEN-211	106	< 0.5
CEN-212	0	> 200
CEN-213	-2	> 200
CEN-214	10	90
CEN-215	22	35

[0838]

[0839] [³H]바트라코톡신 결합 방법의 요약 - 279510 나트륨 채널, Site 2

[0840] 재료 : Wistar 쥐 뇌

[0841] 리간드: 5 nM [³H] 바트라코톡신

[0842] 비이클: 1 % DMSO

[0843] 항온처리 시간/온도: 60분, 37°C

[0844] 항온처리 완충액: 50 mM HEPES, 50 mM Tris-HCl, pH7.4, 130 mM 콜린 클로라이드, 5.4mM KCl, 0.8 mM MgCl₂, 5.5 mM 포도당, 40 μg/ml LqTx[0845] K_D: 0.052 μM *

[0846] 비-특이적 리간드: 100 μM 베라트리딘

[0847] Bmax: 0.7 pmole/mg 단백질 *

[0848] 특이적 결합: 77%

[0849] 정량 법: 방사능리간드 결합

[0850]

유의성 기준: 최대 자극 또는 저해 50% >/=

해마 슬라이스 데이터

표준 화합물	농도 (μM)	보호% ($\nu 1 \mu\text{M}$ TTX) (mean \pm sem)	농도 (μM)	보호% ($\nu 1 \mu\text{M}$ TTX) (mean \pm sem)
TTX	1	100	CEN-47	30
라모트리긴 [CEN-001]	30	41 \pm 5 (3)	CEN-67	30
시파트리긴	30	58 \pm 6 (7)	CEN-86	30
DPH	30	48	CEN-92	30
(no. of expt's)			CEN-98	30
			CEN-130	30
			CEN-140	30
			CEN-152	30
			CEN-160	30
			CEN-163	30

[0851]

[0852]

본 발명의 대표적 화합물에 대해 수득된 스크리닝 데이터는 화학식(I)의 화합물이 나트륨 채널 차단제 및 항염 산제에 약한 포유류의 장애 치료, 특히 간질, 다발성 경색, 녹내장 및 포도막염, 대뇌 외상 그리고 대뇌 허혈, 발작, 머리 손상, 척수 손상, 외과적 손상, 신경퇴행성 장애, 운동신경 질환, 알츠하이머 질환, 파킨슨질환, 만성 염증성 통증, 신경병 통증, 편두통, 양극성 장애, 감정, 걱정 그리고 인지 장애, 정신분열증 및 삼차신경 자율신경성 두통과 같은 장애 치료용 그리고, 포유류 암 치료용 그리고 말라리아 치료에 적합하다는 것을 나타낸다.