



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0087031
(43) 공개일자 2009년08월14일

(51) Int. Cl.

C07D 249/06 (2006.01) A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7011466

(22) 출원일자 2007년11월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년06월03일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2007/062006

(87) 국제공개번호 WO 2008/055932

국제공개일자 2008년05월15일

(30) 우선권주장

06380291.2 2006년11월10일

유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

라보라토리오스 델 드라. 에스테브.에스.에이.

스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마
레 드 뉴 데 몬테세라트

(72) 발명자

하계로빅, 네이딘

스페인, 이-28006 마드리드, 3, 후안 데 라 시에
르바, 콘세호 수페리오르 데 인베스티가시오네스
시엔티피카스, 인스티투토 키미카 메디카

쿠메야-몬탄체즈, 호세 마리아

스페인, 이-28006 마드리드, 3, 후안 데 라 시에
르바, 콘세호 수페리오르 데 인베스티가시오네스
시엔티피카스, 인스티투토 키미카 메디카

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

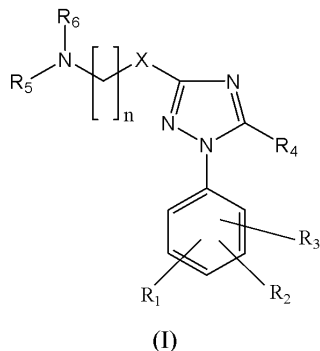
특허법인비엔아이피

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 시그마 리셉터 저해제들로서의 1,2,4-트리아졸 유도체들

(57) 요약

본 발명은 시그마 리셉터에 대하여 약리적 활성을 가지는 화합물들의 용도, 더욱 특별하게는 화학식 I 의 1,2,4-트리아졸 유도체들, 그러한 화합물들의 제조공정 및 그들을 포함하는 약학적 조성물들에 관한 것이다.



(72) 발명자

고야-라자, 마리아 필라르

스페인, 이-28006 마드리드, 3, 후안 데 라 시에르
바, 콘세호 수페리오르 데 인베스티가시오네스 시
엔티피카스, 인스티투토 키미카 메디카

도르달 주에라스, 알베르토

스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아브다. 마레
데 듀 데 몬트세라트

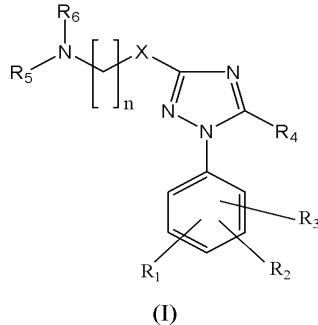
쿠베레스-알티센트, 마리아 로사

스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아브다. 마레
데 듀 데 몬트세라트

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I 의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 전구약물 또는 용매의 시그마-1 리셉터 매개된 질병 또는 몸의 이상의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 용도:



식중:

R_1 , R_2 및 R_3 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 알콕실, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 시아노, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$ 로부터 독립적으로 선택되며, R^a 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며 R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

R_4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이거나 또는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴 기를 형성하며;

X 는 $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ 및 O 로부터 선택되며; 그리고

n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되는 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 질병은 설사, 리포단백질 장애, 고지혈증, 고중성지방혈증, 과다콜레스테롤혈증, 비만, 편두통, 관절염, 고혈압, 부정맥, 궤양, 녹내장, 학습, 기억 및 주의력 결핍, 인지장애, 신경퇴행성 질병, 탈수초성 질병, 코카인, 암페타민, 에탄올 및 니코틴을 포함하는 약물 및 화학적 물질들의 중독, 지발성 디스키네시아, 허혈성 뇌졸중, 간질, 뇌졸중, 스트레스, 암, 정신질환, 특히 우울증, 불안 또는 정신분열증; 감염 또는 자가면역 질병들인 용도.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 질병은 통증, 특히 신경병증 통증, 염증성 통증 또는 이질통(allodynia) 및/또는 감각과민(hyperalgesia)을 포함하는 다른 통증 이상들인 용도.

청구항 4

제1항에서 정의된 화학식 (I) 의 화합물의 약리적 수단 또는 불안완화제 또는 면역억제약으로서의 용도.

청구항 5

제1항에서 정의된 화학식 (I) 의 화합물의 시그마-1 리셉터 매개된 질병 또는 이상의 치료에 있어서의 용도.

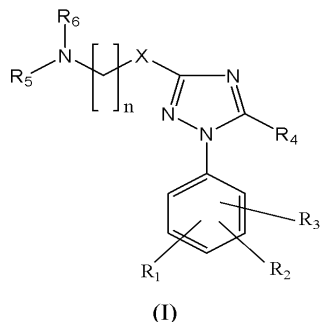
청구항 6

설사, 리포단백질 장애, 고지혈증, 고중성지방혈증, 과다콜레스테롤혈증, 비만, 편두통, 관절염, 고혈압, 부정맥, 궤양, 녹내장, 학습, 기억 및 주의력 결핍, 인지장애, 신경퇴행성 질병, 탈수초성 질병, 코카인, 암페타민,

에탄올 및 니코틴을 포함하는 약물 및 화학적 물질들의 중독, 지발성 디스키네시아, 허혈성 뇌졸중, 간질, 뇌졸중, 스트레스, 암, 정신질환, 특히 우울증, 불안 또는 정신분열증; 감염 또는 자가면역 질병들, 신경병증 통증, 염증성 통증 또는 이질통(allodynia) 및/또는 감각과민(hyperalgesia)을 포함하는 다른 통증으로부터 선택되는 질병을 치료 또는 예방하는 방법으로, 상기 방법은 그러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 제1항에서 정의된 화합물 I 또는 그들의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함함.

청구항 7

화학식 (I) 의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 입체이성질체, 전구약물 또는 용매:



식중:

R_1 , R_2 및 R_3 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 낮은 알콕실, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 시아노, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$ 로부터 독립적으로 선택되며, R^a 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며 R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이고;

R_4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

R_5 및 R_6 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이거나, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기를 형성하며;

X 는 $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ 및 O 로부터 선택되며; 그리고

n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로부터 선택되는 정수이며,

단, 다음을 조건으로 한다.

R_4 는 시클로프로필이 아니고; 그리고

R_4 가 수소인때 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

청구항 8

제7항에 있어서, 적어도 R_1 내지 R_3 의 하나는 수소인 화합물.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, R_1 내지 R_3 의 둘은 수소 또는 할로젠, 바람직하게는 할로젠은 클로라이드인 화합물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_4 는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 메틸인 화합물.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 및 R_6 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, 바람직하게는 에틸 또는 이소프

로필인 화합물.

청구항 12

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 및 R_6 는 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기를 형성하며, 바람직하게는 피롤리딘, 피페리딘, 아제판 및 모르폴린으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, n 은 1, 2, 3, 4 또는 5 인 화합물.

청구항 14

제7항에 있어서, 다음에 의해 형성된 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매:

- 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 모르폴린;
- 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 피페리딘;
- 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 피롤리딘;
- 2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디이소프로필 에탄아민;
- 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디에틸 에탄아민;
- 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)에틸] 아제판;
- 4-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오) 프로필] 모르폴린;
- 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)프로필]-4-피롤리딘;
- 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)프로필]-4-페닐피페리딘;
- 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸]-4-페닐피페리딘;
- 4-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸] 모르폴린;
- 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)펜틸] 피페리딘;
- 4-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)펜틸]모르폴린;
- 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)펜틸]피롤리딘;
- 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐) 에틸] 피롤리딘;
- 4-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)-에틸]-모르폴린;
- 2-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)-N,N-디이소프로필에탄아민;
- 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)부틸]-4-페닐피페리딘;
- 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설폰닐] 에틸 피롤리딘;
- 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설폰닐]-N,N-디에틸에탄아민;
- 4-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설폰닐)-부틸] 모르폴린;
- 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-옥시) 에틸] 피페리딘;
- 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-옥시]-N,N-디에틸에탄아민;
- 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-옥시)에틸] 피롤리딘;
- 4-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-옥시)에틸] 모르폴린;
- 2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-옥시)-N,N-디에틸 에탄아민;

- 1-[2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피롤리딘;
- 4-[2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 모르폴린;
- 1-[2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피페리딘;
- 4-[4-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)부틸] 모르폴린;
- 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-4-메틸피페리딘;
- 4-[2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴린;
- 4-[2-(1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴린;
- N-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-N,N-디이소프로필프로판-2-아민;
- 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 피페리딘;
- 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴린;
- 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 피롤리딘;
- 2-[1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오]-N,N-디에틸에탄아민;
- 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오]-N,N-디에틸부탄-1-아민;
- 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)부틸] 피페리딘;
- 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)부틸] 피롤리딘;
- 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일설피닐]-N,N-디에틸에탄아민;
- 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)에틸] 피롤리딘
- 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)에틸] 모르폴린
- 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)에틸]-N,N-디에틸아민;
- 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설포닐)에틸] 피롤리딘
- 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설포닐)에틸]-N,N-디이소프로필아민;
- 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설포닐)에틸]-N,N-디에틸아민.

청구항 15

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서 그들의 옥살 염인 화합물.

청구항 16

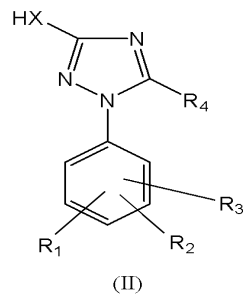
제7항에 있어서, 다음으로부터 선택되는 화합물:

- 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오 에틸] 모르폴린 옥살레이트;
- 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)에틸] 피페리딘 옥살레이트;
- 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 피롤리딘 옥살레이트;
- 2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디이소프로필 에탄아민 옥살레이트;
- 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디에틸 에탄아민 옥살레이트;
- 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)에틸] 아제판 옥살레이트;
- 4-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오) 프로필] 모르폴린 옥살레이트;
- 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)프로필] 피롤리딘 옥살레이트;
- 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)프로필]-4-페닐피페리딘 옥살레이트;

- 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸]-4-페닐피페리딘 옥살레이트;
- 4-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸] 모르폴린 옥살레이트;
- 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸] 피페리딘 옥살레이트;
- 4-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸] 모르폴린 옥살레이트;
- 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸] 피롤리딘 옥살레이트;
- 4-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 모르폴린 옥살레이트;
- 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴린 하이드로클로라이드;
- 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)디클로로페닐1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-4-메틸 피페리디늄 옥살레이트;
- 4-[2-(5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]모르폴리늄 옥살레이트;
- 4-[2-(1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴리늄 옥살레이트;
- *N*-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-*N,N*-디이소프로필프로판-2-아미늄 옥살레이트;
- 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]피페리디늄 옥살레이트;
- 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴리늄 옥살레이트;
- 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]피롤리디늄 옥살레이트;
- 2-[1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오]-*N,N*-디에틸에탄 아미늄 옥살레이트.

청구항 17

알킬화제와 함께 상응하는 화학식 (II) 의 5-알킬-1-아릴-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-티올/올의 알킬화를 포함하는 제7항 내지 제16항에 정의된 화학식 I 의 화합물 또는 그들의 염, 입체이성질체, 전구약물 또는 용매의 제조공정:



식중:

R_1 , R_2 및 R_3 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 알콕실, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 시아노, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, 로부터 독립적으로 선택되며 R^a 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이며 R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이고;

R_4 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며; 그리고

X 는 O 또는 S 이며,

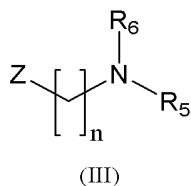
다음을 조건으로 한다:

R_4 는 시클로프로필이 아니며; 그리고

R_4 가 수소인때 적어도 R_1 , R_2 및 R_3 의 하나는 수소가 아니다.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 알킬화제는 화학식 (III)의 화합물인 공정:



식중

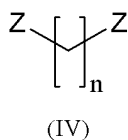
Z는 할로젠이고,

R₅ 및 R₆는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴 그룹을 형성하며, 그리고

n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로부터 선택된다.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 알킬화제는 화학식 (IV)의 화합물인 공정:



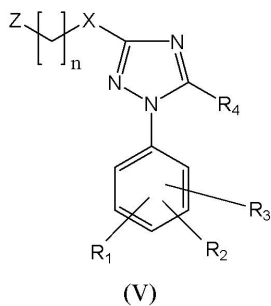
식중 Z는 할로젠이고, n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로부터 선택된다.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 알킬화 반응 후에 수득된 화합물의 아민 NHR₅R₆과의 반응을 추가로 포함하며, R₅ 및 R₆는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이거나, 그들이 부착된 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기를 형성하는 공정.

청구항 21

화학식 (V)의 화합물의 아민 NHR₅R₆과의 반응을 포함하며, R₅ 및 R₆는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 그들이 부착되는 질소와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기를 형성하는, 제7항 내지 제16항에 정의된 화학식 (I)의 화합물 또는 그들의 염, 입체이성질체, 전구약물 또는 용매의 제조공정:



식중:

R₁, R₂ 및 R₃는 수소, 할로젠, 하이드록실, 알콕실, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 시아노, NR^aR^b, NHCONR^c, NHSO₂R^d, COOH, COOR^e,로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^a는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며 R^b, R^c, R^d 및 R^e는

독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

R_4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

X 는 O 또는 S이며,

Z 는 할로젠이며;

n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되며,

다음을 조건으로 한다:

R_4 는 시클로프로필이 아니며; 그리고

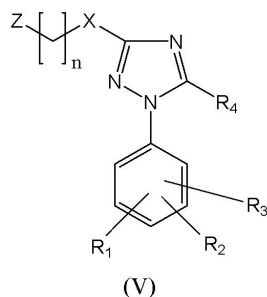
R_4 가 수소인때 적어도 R_1 , R_2 및 R_3 의 하나는 수소가 아니다.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 제17항 또는 제21항에서 정의된 어느 공정들 이후 수득된 상응하는 3-(알킬티오)-1H-1,2,4-트리아졸의 산화를 추가로 포함하는 공정.

청구항 23

화학식 (V) 의 화합물:



식중:

R_1 , R_2 및 R_3 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 알콕실, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 시아노, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, 로부터 독립적으로 선택되며, R^a 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며 R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

R_4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

X 는 O 또는 S이며,

Z 는 할로젠이며;

n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되며,

다음을 조건으로 한다:

R_4 는 시클로프로필이 아니며; 그리고

R_4 가 수소인때 적어도 R_1 , R_2 및 R_3 의 하나는 수소가 아니다.

청구항 24

제7항 내지 제16항 중 어느 한 항에 정의된 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 입체이성질체 또는 용매, 및 약학적으로 허용가능한 캐리어, 보조제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 시그마 리셉터에 대하여 약리적 활성을 갖는 화합물들의 용도, 그리고 더욱 특별하게는 일부 1,2,4-트리아졸 유도체들, 그러한 화합물들의 제조공정들 및 그들을 포함하는 약학적 조성물들에 관한 것이다.

배경기술

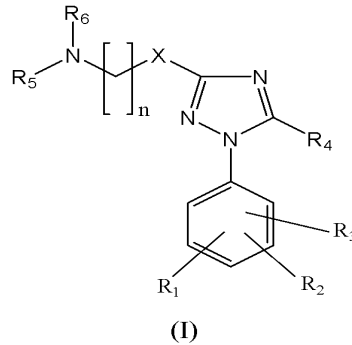
- <2> 새로운 치료제에 대한 연구가 최근 몇년 동안 단백질의 구조 및 목표 질병들과 연관된 다른 생체분자들의 보다 나은 이해에 의하여 매우 촉진되어 왔다. 이러한 단백질들의 한가지 중요한 클래스는 오피오이드의 정신불안, 환각유발성 및 심흥분성의 효과들과 관계될 수 있는 시그마(σ) 리셉터, 중추신경계(CNS)의 세포표면 리셉터이다. 생물학 및 시그마 리셉터들의 기능의 연구로부터, 증거는 시그마 리셉터 리간드들이 급성 근장력부전(dystonia) 및 만발성 운동장애(tardive dyskinesia), 그리고 헌팅턴 무도병 또는 투렛 증후군과 관련된 운동장애(motor disturbances) 및 파킨슨병에서와 같은 정신이상 및 이상운동 질환의 치료에 있어서 유용할 수 있다는 점을 나타내었다.(Walker, J.M. et al, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). 상기 알려진 시그마 리셉터 리간드 림카졸은 임상적으로 정신병의 치료에 있어서 효과를 나타내는 것이 보고되었다. (Snyder, S.H., Largent, B.L. J. Neuropsychiatry 1989, 1, 7). 상기 시그마 결합 부위들은 (+)SKF 10047, (+)시클라조신, 및 (+)펜타조신과 같은 확립된 진정성 벤조모르판의 우선성 이성질체들에 대하여 및 할로페리돌과 같은 다소의 나콜렙틱스에 대하여도 우선적인 친화력을 가진다.
- <3> 시그마 리셉터는 적어도 2가지 서브타입을 가지며, 이는 이러한 약물활성인 약들의 입체선택적 이성질체들에 의해 구별될 수 있다. SKF 10047 는 시그마 1 (σ -1) 부위에 대하여 나노분자의 친화력을 가지며, 시그마 2 (σ -2) 부위에 대하여 마이크로분자의 친화력을 가진다. 할로페리돌은 양 서브타입들에 대하여 유사한 친화력을 가진다. 내생적인 시그마 리간드들은 알려지지 않았으나, 프로게스테론이 그들중 하나일 것으로 제안되어 왔다. 가능한 시그마-부위-매개된 약 효과들은 글루타메이트 리셉터 기능의 조절, 신경전달물질 반응, 신경방어, 행동, 및 인식을 포함한다.(Quirion, R. et al. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). 대부분의 연구들은 시그마 결합부위들(리셉터들)이 신호전달 캐스캐이드의 세포막성 요소들이라는 것을 암시하였다. 선택적인 시그마 리간드들로서 보고된 약들은 항정신병약들로서 평가되었다(Hanner, M. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077). CNS 에서 시그마 리셉터들의 존재는, 면역 및 내분비샘의 시스템들이 상기 3가지 시스템들 간의 연결 역할을 할 가능성을 제안하였다.
- <4> 상기 시그마 리셉터의 작용약(agonists) 또는 길항제(antagonists)의 잠재적 치료상의 응용을 고려하여, 대단한 노력이 선택적인 리간드들을 찾는데 향하여졌다. 따라서, 종래기술은 다른 시그마 리셉터 리간드들을 제시한다.
- <5> 국제 특허 출원 번호 WO 91/09594 는 일반적으로 넓은 클래스의 시그마 리셉터 리간드들을 기술하고 그들 다소는 고리 N-원자 상에 임의적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 알콕시알킬 치환기를 가지는 4-페닐피페리딘, -테트라하이드로-피리딘 또는 -피페라진 화합물들이다.
- <6> 본 특허출원에서 기술된 화합물들의 화학적 구조에 관하여는, 1,2,4-트리아졸 고리 시스템은 주로 그 유도체들의 일부에 의해 나타난 약리적 특성들에 기인하는 것과 또한 합성 유기 화학에서의 그 유용성 때문에 중요한 연구의 과제가 되어왔다는 점이 강조되어진다. 최근 보고서들은 옥시토신 길항제로서(WO2006/092731)와 또한 MPO 효소의 저해제로서(WO2004/096781) 1,2,4-트리아졸 유도체들을 다루고있다. 1,2,4-트리아졸은 또한 그들의 CB1-리셉터 활성화에 기인한 정신장애의 치료에 있어서(WO2005/039550), 경화증 또는 관절염 류마토이드와 같은 자가면역 질환들의 치료를 위하여(WO03/092681), 그리고 또한 그들이 GABA_B 작용약으로 작용하기 때문에 비뇨기 장애의 예방을 위한(WO2005/039569) 유용한 약제로서 기술되어 있다. 또한, 몇몇 3-하이드록시알킬-1,5-디아릴-[1,2,4-트리아졸들]은 중요한 항-염증 활성을 보였다. (Archiv. Der Pharmazie, 1990, 323(4), 221-223).
- <7> 그러나, 이러한 문서들의 어느것도 시그마 리셉터 상의 이들 화합물들의 효과를 제안하지는 않는다.
- <8> 효과적이고 선택적이며, 훌륭한 '약물가능성' 특징들, 즉 투여, 분배, 물질대사, 배출과 관련된 훌륭한 약학적 특성들을 가지는 시그마 리셉터에 대한 약리적 활성을 가지는 화합물들을 찾을 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 상세한 설명

- <9> 발명의 개요

<10> 현재 특히 시그마-1 리셉터의 선택적 저해제인, 구조적으로 다른 트리아졸 유도체들의 패밀리를 확인하였다. 본 발명의 화합물들은 아민 타입 치환기로 끝나는 알킬 체인의 3 위치에서의 치환에 의해 특징되는 1,2,4-트리아졸기를 나타낸다.

<11> 하나의 측면에서 본 발명은 화학식 (I) 의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매의 시그마-1 리셉터 매개된 질병 또는 몸의 이상의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 용도를 가리킨다:



<12>

<13> 식중:

<14> R_1 , R_2 및 R_3 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 알콕실, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 시아노, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$ 로부터 독립적으로 선택되며, 식중 R^a 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며 R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

<15> R_4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

<16> R_5 및 R_6 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이거나 또는 그들이 부착된 질소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴기를 형성하며;

<17> X 는 $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ 및 O 로부터 선택되며; 그리고

<18> n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8로부터 선택되는 정수이다.

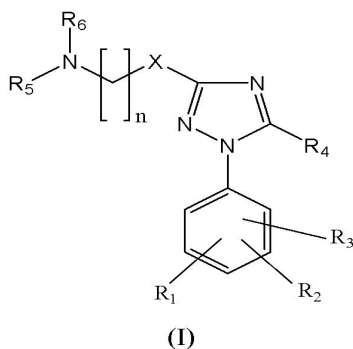
<19> 특정 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 설사, 리포단백질 장애, 고지혈증, 고중성지방혈증, 과다콜레스테롤혈증, 비만, 편두통, 관절염, 고혈압, 부정맥, 궤양, 녹내장, 학습, 기억 및 주의력 결핍, 인지장애, 신경퇴행성 질병, 탈수초성 질병, 코카인, 암페타민, 에탄올 및 니코틴을 포함하는 약물 및 화학적 물질들의 중독; 지발성 디스키네시아, 허혈성 뇌졸중, 간질, 뇌졸중, 스트레스, 암, 정신질환, 특히 우울증, 불안 또는 정신분열증; 감염 또는 자가면역 질병들의 치료를 위한 약제의 제조에 사용된다.

<20> 더욱 바람직한 실시예에서 상기 약제는 통증의 치료, 특히 신경병증 통증, 염증성 통증 또는 이질통(allodynia) 및/또는 감각과민(hyperalgesia)을 포함하는 다른 통증 이상들의 치료를 위한 것이다.

<21> 또하나의 특별한 실시예에서 상기 화학식 (I)의 화합물은 불안완화제 또는 면역억제약으로서 약리적 수단으로 용도이다.

<22> 본 발명의 다른 측면은 시그마-1 리셉터 매개된 질병 또는 장애의 치료에서의 그 용도에 대하여 상기 정의된 화학식 (I) 의 화합물에 관한 것이다.

<23> 본 발명의 2번째 측면은 화학식 (I) 의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매를 가리킨다:



<24>

<25> 식중:

<26> R_1 , R_2 및 R_3 는 수소, 할로젠, 하이드록실, C_1 - C_6 알콕실, 치환 또는 비치환된 C_1 - C_6 알킬, 시아노, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$ 로부터 독립적으로 선택되며, R^a 는 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이며 R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이고;

<27> R_4 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로시클릴로부터 선택되며;

<28> R_5 및 R_6 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이거나, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기를 형성하며;

<29> X 는 $-S-$, $-SO-$, $-SO_2-$ 및 O 로부터 선택되며; 그리고

<30> n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되는 정수이며,

<31> 단, 다음을 조건으로 한다.

<32> R_4 는 시클로프로필이 아니고; 그리고

<33> R_4 가 수소인때 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

<34> 바람직한 실시예에서, R_1 내지 R_3 중 적어도 하나는 수소이다. 또 다른 바람직한 실시예에서, R_1 내지 R_3 중 둘은 수소 또는 할로젠이며, 마지막은 바람직하게 염화물이다.

<35> 또다른 실시예에서, R_4 는 바람직하게는 C_1 - C_6 알킬, 더욱 바람직하게는 메틸이다.

<36> 하나의 실시예에서 R_5 및 R_6 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬, 더욱 바람직하게는 에틸 또는 이소프로필이다.

<37> 또 하나의 실시예에서 R_5 및 R_6 는 그들이 부착한 질소와 함께, 바람직하게는 피롤리딘, 피페리딘, 아제판 및 모폴린으로부터 선택되는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기를 형성한다.

<38> 또한, 바람직한 실시예에서 n 은 1, 2, 3, 4 또는 5 이다.

<39> 세번째 측면에서, 본 발명은 화학식 (I) 의 화합물 또는 그들의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매의 제조를 위한 공정을 가리키며, 이는 알킬화제의 상응하는 화학식 (II)의 5-알킬-1-아릴-1H-1,2,4-트리아졸-3-티올/올 과의 알킬화를 포함한다.

<40> 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (I) 의 화합물 또는 그들의 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매의 제조를 위한 공정에 관한 것으로, 이는 화학식 (V) 의 화합물과 아민 NHR_5R_6 과의 반응을 포함하며 식중 R_5 및 R_6 는 독립적으로 C_1 - C_6 알킬이거나, 그들이 부착된 질소 원자와 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기를 형성한다.

<41> 또다른 측면에서, 본 발명은 화학식 (V) 의 중간체 화합물을 가리킨다.

<42> 마지막으로, 본 발명의 또하나의 측면은 상기에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매 및 약학적으로 허용가능한 캐리어, 보조제 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 가리킨다.

- <43> 상기 언급된 참조들 및 실시예들은 결합되어 더욱 바람직한 화합물들 또는 용도들을 생성할 수 있다.
- <44> 발명의 상세한 설명
- <45> 본 발명의 대표적인 화합물들은 효과적이며 선택적으로 시그마-1 리셉터를 저해한다.
- <46> 본 발명의 설명에서 다음의 용어들은 지시된 의미를 갖는다:
- <47> "C₁-C₆ 알킬" 은 탄소 및 수소 원자들로 이루어지며, 불포화를 포함하지 않고, 1 내지 6개의 탄소 원자들을 가지며, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 예를들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 터트-부틸, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실, 등의 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 의미한다.
- <48> "C₁-C₆ 알콕실"은 화학식 OR의 라디칼을 의미하며 여기서 R은 상기 정의된 바와 같이 C₁-C₆ 알킬 라디칼이며, 예를들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 등이다.
- <49> "시클로알킬"은 안정한 3- 내지 10- 구성요소의 모노시클릭 또는 바이시클릭 라디칼을 의미하며 이는 완전히 포화되고, 시클로헥실, 시클로헥실, 등과 같이 단독으로 탄소 및 수소 원자들로 구성된다. 명세서에서 특별히 다른 말이 없는 한, "시클로알킬" 용어는 알킬, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 니트로, 알콕실, 바르복실(carboxyl), 알콕시카보닐, 등과 같은 하나 이상의 치환기들에 의해 임의적으로 치환된 시클로알킬 라디칼들을 포함하는 것을 의미한다.
- <50> "헤테로아릴"은 치환 또는 비치환된 안정한 3-내지 8-구성요소의 고리 라디칼을 의미하며 이는 부분적으로 불포화되거나 방향족이며, 탄소 원자들 및 적어도 하나의 헤테로원자는 질소인 것을 조건으로 질소, 산소 및 황, 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자들을 가지는 4- 내지 7-구성요소의 고리, 더욱 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자들을 가지는 5, 6 또는 7-구성요소의 고리로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자들로 구성된다. 추가적으로, 상기 헤테로아릴은 또한 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭 고리 시스템일 수 있고, 융합된 고리 시스템들을 포함할 수 있다. 그러한 헤테로아릴들의 예는 벤지미다졸, 벤조티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 인돌, 퓨린, 퀴놀린, 티아지아졸, 피롤, 피라졸, 옥사졸, 이소자졸(isoxazole), 트리아졸, 이미다졸 등을 포함하나 이에 한정된 것은 아니다.
- <51> "헤테로시클릴"은 치환 또는 비치환된 안정한 3-내지 8-구성요소의 고리 라디칼을 의미하며, 이는 완전히 포화되며 탄소 원자들 및 적어도 하나의 헤테로원자는 질소인 것을 조건으로 질소, 산소 및 황, 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자들을 가지는 4-내지 7-구성요소의 고리, 더욱 바람직하게는 하나 이상의 헤테로원자들을 가지는 5, 6 또는 7-구성요소의 고리로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자들로 구성된다. 추가적으로, 상기 헤테로시클릴은 또한 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭 고리 시스템일 수 있고, 융합된 고리 시스템들을 포함할 수 있고, 융합된 고리 시스템들을 포함할 수 있으며; 헤테로시클릴 라디칼 내의 질소, 탄소 또는 황 원자들은 임의적으로 옥시다이즈드되며(oxidised); 질소 원자는 임의적으로 쿼터나이즈드될(quaternized; 4개의 치환기를 가짐) 수 있다. 그러한 헤테로사이클들의 예는 아제핀, 피페리딘, 피페라진, 모르폴린, 등을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.
- <52> 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기들은 하나 이상의 적합한 그룹들에 의해하나 이상의 이용가능한 위치들에서 치환될 수 있고, 예를들면, 플루오로, 크로모, 브로모 및 아이오도와 같은 할로젠; 시아노; 하이드록실; 니트로; 1 내지 약 12개의 탄소 원자들 또는 1 내지 약 6개의 탄소 원자들 및 더욱 바람직하게는 1-3 탄소 원자들을 가지는 그룹들을 포함하는 알킬 그룹들; 6 또는 그 이상의 탄소들을 가지는 카복실릭 아릴, 특히 페닐 또는 나프틸 및 벤질과 같은 아르알킬이다. 달리 지시된 것이 없다면, 임의적으로 치환된 그룹은 상기 그룹의 각 치환가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있고, 각 치환은 다른 하나에 독립적이다.
- <53> "할로젠"은 브로모, 클로로, 아이오도 또는 플루오로를 가리킨다.
- <54> 본 발명에서 이용된 1,2,4-트리아졸 유도체들은 유익한 효과들의 광범위한 스펙트럼에 의해 구별되는 반면, 동시에 상대적으로 적은 원치않는 효과들 즉, 환자들의 안녕에 긍정적으로 기여할 수 없거나 이를 방해하는 효과들을 나타낸다.
- <55> 따라서, 본 발명의 한가지 측면은 시그마-1 리셉터 매개된 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로 이는 그러한 치료를 필요로 하는 환자에게 치료적으로 효과적인 양의 화학식 I의 화합물 또는 그들의 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 치료 또는 예방가능한 시그마-1 매개된 질병 중에는 설사, 리포단백질 장애, 고지혈증, 고중성지방혈증, 과다콜레스테롤혈증, 비만, 편두통, 관절염, 고혈압, 부정맥, 궤양, 녹내장, 학습, 기억

및 주의력 결핍, 인지장애, 신경퇴행성 질병, 탈수초성 질병, 코카인, 암페타민, 에탄올 및 니코틴을 포함하는 약물 및 화학적 물질들의 중독; 지발성 디스키네시아, 허혈성 뇌졸중, 간질, 뇌졸중, 스트레스, 암, 정신질환, 특히 우울증, 불안 또는 정신분열증; 감염 또는 자가면역 질병들 특히 신경병증성 통증, 감염성 통증 또는 이질 통 및/또는 감각과민을 포함하는 다른 통증 이상들이 있다. 상기 발명의 화합물들은 또한 약리적 수단 또는 불안완화제 또는 면역억제약으로서 사용될 수 있다.

- <56> 본 발명의 한 실시예에서, 본 발명에서 이용된 화학식 (I) 의 화합물에서, 적어도 R_1 내지 R_3 의 하나는 수소가 바람직하다. 또다른 실시예에서, R_1 내지 R_3 의 둘은 수소 또는 할로젠이며, 마지막은 바람직하게는 클로라이드 인 것이 바람직하다.
- <57> 또다른 실시예에서, R_4 는 바람직하게는 낮은 알킬이며, 더욱 바람직하게는 메틸이다.
- <58> 하나의 실시예에서 R_5 및 R_6 는 독립적으로 낮은 알킬이며, 더욱 바람직하게는 에틸 또는 이소프로필이다.
- <59> 또다른 실시예에서 R_5 및 R_6 는 그들이 부착된 질소와 함께, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴기를 형성하고, 바람직하게는 피롤리딘, 피레리딘, 아제판 및 모르폴린으로부터 선택된다.
- <60> 나아가, 바람직한 실시예에서 n 은 1, 2, 3, 4 또는 5 이다.
- <61> 바람직한 화학식 I 의 화합물 또는 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매는 다음과 같다:
- <62> - 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 모르폴린;
- <63> - 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오에틸] 피페리딘;
- <64> - 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 피롤리딘;
- <65> - 2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디이소프로필 에탄아민;
- <66> - 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디에틸 에탄아민;
- <67> - 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)에틸] 아제판;
- <68> - 4-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오) 프로필] 모르폴린;
- <69> - 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)프로필]-4-피롤리딘;
- <70> - 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)프로필]-4-페닐피페리딘;
- <71> - 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸]-4-페닐피페리딘;
- <72> - 4-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸] 모르폴린;
- <73> - 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸] 피페리딘;
- <74> - 4-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸]모르폴린;
- <75> - 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸]피롤리딘;
- <76> - 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐) 에틸] 피롤리딘;
- <77> - 4-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)-에틸]-모르폴린;
- <78> - 2-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일설퍼닐)-N,N-디이소프로필에탄아민];
- <79> - 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일설퍼닐)부틸]-4-페닐피페리딘;
- <80> - 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐] 에틸 피롤리딘;
- <81> - 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐]-N,N-di에틸에탄아민;
- <82> - 4-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)-부틸] 모르폴린;
- <83> - 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시) 에틸] 피페리딘;

- <84> - 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시]-N,N-디에틸에탄아민;
- <85> - 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피롤리딘;
- <86> - 4-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 모르폴린;
- <87> - 2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)-N,N-디에틸 에탄아민;
- <88> - 1-[2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피롤리딘;
- <89> - 4-[2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 모르폴린;
- <90> - 1-[2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피페리딘;
- <91> - 4-[4-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)부틸] 모르폴린;
- <92> - 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-4-메틸피페리딘;
- <93> - 4-[2-(5-메틸-1-페닐-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴린;
- <94> - 4-[2-(1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴린;
- <95> - N-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-N,N-디이소프로필프로판-2-아민;
- <96> - 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 피페리딘;
- <97> - 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 모르폴린;
- <98> - 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 피롤리딘;
- <99> - 2-[1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오]-N,N-디에틸에탄아민;
- <100> - 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오]-N,N-디에틸부탄-1-아민;
- <101> - 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)부틸] 피페리딘;
- <102> - 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)부틸] 피롤리딘;
- <103> - 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일설퍼닐]-N,N-디에틸에탄아민;
- <104> - 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)에틸] 피롤리딘
- <105> - 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)에틸] 모르폴린
- <106> - 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)에틸]-N,N-디에틸아민;
- <107> - 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)에틸] 피롤리딘
- <108> - 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)에틸]-N,N-디이소프로필아민;
- <109> - 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)에틸]-N,N-디에틸아민;
- <110> 추가적으로, 발명의 바람직한 실시예에서 화학식 I 의 화합물은 그들의 옥살 염이다.
- <111> 화학식 I 의 화합물들의 바람직한 염들은 다음과 같다:
- <112> - 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오 에틸] 모르폴린 옥살레이트;
- <113> - 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)에틸] 피페리딘 옥살레이트;
- <114> - 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 피롤리딘 옥살레이트;
- <115> - 2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디이소프로필 에탄아민 옥살레이트;
- <116> - 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디에틸 에탄아민 옥살레이트;
- <117> - 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)에틸] 아제판 옥살레이트;
- <118> - 4-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오) 프로필] 모르폴린 옥살레이트;
- <119> - 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)프로필] 피롤리딘 옥살레이트;

- <120> - 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)프로필]-4-페닐피페리딘 옥살레이트;
- <121> - 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸]-4-페닐피페리딘 옥살레이트;
- <122> - 4-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸] 모르폴린 옥살레이트;
- <123> - 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸] 피페리딘 옥살레이트;
- <124> - 4-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸] 모르폴린 옥살레이트;
- <125> - 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸] 피롤리딘 옥살레이트;
- <126> - 4-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 모르폴린 옥살레이트;
- <127> - 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]모르폴린 하이드로클로라이드;
- <128> - 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)디클로로페닐1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-4-메틸 피페리디늄 옥살레이트;
- <129> - 4-[2-(5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]모르폴리늄 옥살레이트;
- <130> - 4-[2-(1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]모르폴리늄 옥살레이트;
- <131> - *N*-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-*N,N*-디이소프로필프로판-2-아미늄 옥살레이트;
- <132> - 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]피페리디늄 옥살레이트;
- <133> - 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]모르폴리늄 옥살레이트;
- <134> - 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]피롤리디늄 옥살레이트;
- <135> - 2-[1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오]-*N,N*-디에틸에탄 아미늄 옥살레이트.
- <136> 다른 언급이 없는 한, 본 발명의 화합물들은 또한 오직 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자들의 존재하에서만 다른 화합물들을 포함하는 것을 의미한다. 예를들면, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 교체, 또는 ^{13}C 또는 ^{14}C -농축된 탄소 또는 ^{15}N -농축된 질소에 의한 탄소의 교체를 제외하고는 본 구조들을 가지는 화합물들은 본 발명의 범위내이다.
- <137> 약학적으로 허용가능한 염들, 이성질체들, 용매들, 전구약물들은 어떠한 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 용매, 전구약물 또는 수령자에게 투여시 여기서 설명된 바와 같이 화합물을 제공(직접적 또는 간접적으로)할 수 있는 어떠한 다른 화합물을 의미한다. 그러나, 비-약학적으로 허용가능한 염들 또한 그들이 약학적으로 허용가능한 염들의 제조에 유용하기 때문에 본 발명의 범위내에 속하는 것으로 평가된다. 염들, 이성질체들, 용매들, 전구약물들 및 유도체들의 제조는 기술분야에서 알려진 방법에 의해 실행될 수 있다.
- <138> 실례로, 여기서 제공된 화합물들의 약학적으로 허용가능한 염들은 전통적인 화학적 방법들에 의해 염기성 잔기(basic moiety)를 포함하는 모화합물로부터 합성된다. 일반적으로, 그러한 염들은, 예를들면, 이러한 화합물들의 자유 염기 형태들을 물 속 또는 유기용매 내의 또는 두 혼합물 내에서 화학량론적 양의 적합한 산과 반응시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 산 부가 염들의 예는 예를들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트와 같은 미네랄 산 부가 염들, 및 예를들면, 아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄술포네이트 및 *p*-톨루엔술포네이트와 같은 유기산 부가 염들을 포함한다.
- <139> 특히 선호되는 유도체들 또는 전구약물들은 그러한 화합물들이 환자에게 투여되었을때 본 발명의 화합물들의 생물학적 이용가능성을 증가시키거나(예, 경구적으로 투여된 화합물을 혈액내로 더욱 쉽게 흡수되도록 함으로써) 또는 부모의 종들에 비례하여 모 화합물의 생물학적 구획(예, 뇌 또는 임파성 시스템)으로의 운반을 촉진시키는 것들이다.
- <140> 화학식 I 의 화합물의 전구약물인 어떠한 화합물은 본 발명의 범위내이다. "전구약물" 은 가장 넓은 의미로 사용되며 생체 내에서 본 발명의 화합물로 변환되는 유도체들을 포함한다. 그러한 유도체들은 당업자들에게 용이하게 떠오를 수 있으며, 분자 내에 존재하는 기능적인 그룹들에 의존하며 제한 없이, 다음의 본 화합물들의 유도체들을 포함한다: 에스테르들, 아미노산 에스테르들, 포스페이트 에스테르들, 금속 염들 설포네이트 에스테르

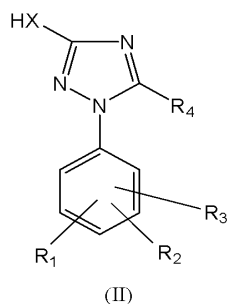
들, 카바메이트들, 및 아마이드들.

<141> 상기 발명의 화합물들은 자유 화합물들 또는 용매들 중 하나로서 결정화된 형태로 존재할 수 있고 양 형태 모두 본 발명의 범위 내일 것이다. 용매화 방법들은 일반적으로 당해 기술분야에서 알려져 있다. 적합한 용매들은 약학적으로 허용가능한 용매들이다. 특별한 실시예에서 상기 용매는 수화물이다.

<142> 화학식 I 의 화합물, 그들의 염들, 이성질체들, 전구약물들 또는 용매들 은 바람직하게는 약학적으로 허용가능하거나 실질적으로 순수한 형태로 존재한다. 약학적으로 허용가능한 형태에 의함은, 특히, 약학적으로 허용가능한 순도를 가지며, 희석제 및 캐리어들과 같은 보통의 약학적 첨가제들을 제외하며, 보통의 투약 수준들에서 독성으로 고려되는 물질을 포함하지 않는 것을 의미한다. 상기 약물 재료의 순도는 바람직하게는 50% 이상, 더욱 바람직하게는 70% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상이다. 바람직한 실시예에서 화학식 I 의 화합물, 또는 그들의 염들, 이성질체들, 용매들 또는 전구약물들의 95% 이상이다.

<143> 상기 설명된 화학식 I 에 의해 대표되는 본 발명의 화합물들은 키랄 중심들의 존재에 의존하는 거울상 이성질체들을 포함할 수 있다. 단일 이성질체, 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체들 및 그들의 혼합물들은 본 발명의 범위에 속한다.

<144> 상기 정의된 화학식 (I) 의 화합물은 이용가능한 합성 공정들에 의해 수득될 수 있다. 예를들어, 화학식 (I) 의 화합물들은 알킬화제와 함께 상응하는 화학식 (II) 의 5-알킬-1-아릴-1H-1,2,4-트리아졸-3-티올/올의 알킬화에 의해 제조될 수 있다:



<145>

<146> 식중:

<147> R_1 , R_2 및 R_3 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 알콕실, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 시아노, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^a 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며 R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

<148> R_4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며; 그리고

<149> X 는 O 또는 S 이며,

<150> 다음을 조건으로 한다:

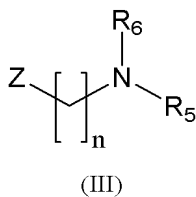
<151> R_4 는 시클로프로필이 아니고;

<152> R_4 가 수소인 때 R_1 , R_2 및 R_3 의 적어도 하나는 수소가 아니다.

<153> 이러한 알킬화 반응은 바람직하게는 예를들면 탄산염과 같은 염기의 존재하에서 예를들면 메탄올과 같은 낮은 알콜과 같은 프로톤성 용매를 이용하여 일어난다.

<154> 화학식(II)의 5-알킬-1-아릴-1H-1,2,4-트리아졸-3-티올/올 화합물은 *Arch. Pharm.* (1990), 323, 221-223 에서 공개된 공정에 따라 세미카르바자이드(semicarbazides)의 시클로부가(cycloaddition)에 의해 수득될 수 있다.

<155> 상기 발명의 특정 실시예에서, 알킬화제는 화학식 (III) 의 화합물이다:



<156>

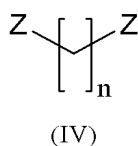
<157> 식중

<158> Z 는 할로젠이며,

<159> R₅ 및 R₆ 는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이거나 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴 그룹을 형성하며, 그리고

<160> n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택된다.

<161> 상기 발명의 또다른 실시예에서, 알킬화제는 화학식 (IV) 의 화합물이며:

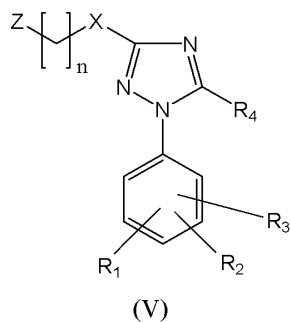


<162>

<163> 식중 Z 및 n 은 상기 정의된 바와 같다.

<164> 이러한 마지막 케이스에서는, 화학식 (I) 의 화합물을 수득하기 위해 추가적인 단계가 요구되며, 여기서 상기 알킬화 반응 이후에 수득된 화합물은 아민 NHR₅R₆ 과 반응되어지며, R₅ 및 R₆ 는 상기 정의된 바와 같다.

<165> 따라서, 화학식 (I) 의 화합물들은 또한, 아민 NHR₅R₆ 과 함께(여기서 R₅ 및 R₆ 는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이거나 또는 그들이 부착되는 질소와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로사이클릴 그룹을 형성함), 화학식 (V) 의 화합물의 반응을 포함하는 공정에 의해 제조될 수 있다:



<166>

<167> 식중:

<168> R₁, R₂ 및 R₃ 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 알콕실, 치환 또는 비치환된 C₁-C₆ 알킬, 시아노, NR^aR^b, NHCONR^c, NHSO₂R^d, COOH, COOR^e, 로부터 독립적으로 선택되며 여기서 R^a 는 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이며 R^b, R^c, R^d 및 R^e 는 독립적으로 C₁-C₆ 알킬이며;

<169> R₄ 는 수소, C₁-C₆ 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

<170> X 는 O 또는 S이며,

<171> Z 는 할로젠이며;

<172> n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되며;

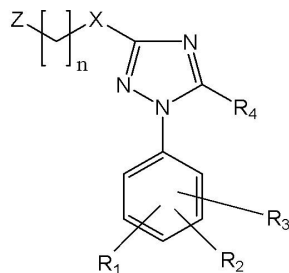
<173> 다음을 조건으로 한다;

<174> R_4 는 시클로프로필이 아니며; 그리고

<175> R_4 가 수소인 때 R_1 , R_2 및 R_3 의 적어도 하나는 수소가 아니다.

<176> X 가 SO^- 또는 SO_2^- 인 화학식 (I) 의 화합물들은 당업자들에게 알려진 방법들에 의해, 상기 설명된 어떠한 반응들에 따라서 준비된 상응하는 3-(알킬티오)-1*H*-1,2,4-트리아졸의 산화에 의해 수득될 수 있다. 예를들면, 상기 산화 반응은 산화제로서 옥손[Ⓢ]을 이용하여 수행될 수 있다.

<177> 또다른 실시예에서, 상기 발명은 화학식 (V) 의 중간체 화합물에 관한 것이다:



(V)

<178>

<179> 식중:

<180> R_1 , R_2 및 R_3 는 수소, 할로젠, 하이드록실, 알콕실, 치환 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬, 시아노, NR^aR^b , $NHCONR^c$, $NHSO_2R^d$, $COOH$, $COOR^e$, 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 R^a 는 수소 또는 C_1-C_6 알킬이며 R^b , R^c , R^d 및 R^e 는 독립적으로 C_1-C_6 알킬이며;

<181> R_4 는 수소, C_1-C_6 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴로부터 선택되며;

<182> X 는 O 또는 S이며,

<183> Z 는 할로젠이며;

<184> n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 및 8 로부터 선택되며,

<185> 다음을 조건으로 한다:

<186> R_4 는 시클로프로필이 아니며; 그리고

<187> R_4 가 수소인때 적어도 R_1 , R_2 및 R_3 의 하나는 수소가 아니다.

<188> 상기 수득된 반응 생산물들은, 원한다면, 결정화, 크로마토그래피 및 분쇄와 같은 전통적인 방법들에 의해 정제될 수 있다. 상기 발명의 화합물들의 제조를 위한 상기 설명된 공정들은 입체이성질체들의 혼합물을 발생시키며, 이러한 이성질체들은 예비적 크로마토그래피와 같은 전통적인 기술들에 의해 분리될 수 있다. 만약 키랄 중심들이 있다면 상기 화합물들은 라세믹 형태로 제조될 수 있고, 또는 개개의 거울상이성질체들은 에난티오특이적(enantiospecific) 합성 또는 분해 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다.

<189> 하나의 바람직한 약학적으로 허용가능한 형태는 약학적 조성물에 그러한 형태를 포함하는 결정체 형태이다. 염들 및 용매들의 경우에 상기 부가적인 이온성 및 용매 일부분들은 또한 비-독성이어야만 한다. 상기 발명의 화합물들은 다른 다양한 형태들로 존재할 수 있으며, 상기 발명은 모든 그러한 형태들을 포함하는 것으로 생각된다.

<190> 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 환자에게 투여하기 위한 약학적으로 허용가능한 캐리어, 보조제, 또는 부형제와 함께 그들의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물 또는 용매를 포함하는 약학적 조성물들을 추가로 제공한다.

<191> 약학적 조성물들의 예는 경구의, 국소의 또는 비경구의 투여를 위한 어떠한 고체 (태블렛, 알약, 캡슐, 그레놀

등.) 또는 액체 (용액, 서스펜션 또는 에멀전) 조성물을 포함한다.

- <192> 바람직한 실시예에서 상기 약학적 조성물들은 고체 또는 액체 중 하나의 경구의 형태로 존재한다. 경구적 투여를 위한 적합한 복용 형태는 태블렛, 캡슐, 시럽 또는 용액일 수 있으며 당해 기술 분야에서 알려진 결합제, 예를들면 시럽, 아카시아, 젤라틴, 소르비톨, 트래거캔스 고무, 또는 폴리비닐피롤리돈; 필러, 예를들면 락토스, 슈가, 옥수수 전분, 인산칼슘, 솔비톨 또는 글리신; 태블렛팅 윤활제, 예를들면 스테아린산 마그네슘; 붕해제, 예를들면 전분, 폴리비닐피롤리돈, 소디움 스타치 글리콜레이트 또는 미세결정성 셀룰로오스; 또는 라우릴 황산 나트륨과 같은 약학적으로 허용가능한 습윤제와 같은 전통적인 첨가제들을 포함할 수 있다.
- <193> 고체 경구의 조성물들은 혼합, 충전 또는 태블렛화의 전통적인 방법들에 의해 준비될 수 있다. 반복된 혼합 작업들은 다량의 필러들을 사용하는 조성물들 전부에 상기 활성인 약제를 분배하는 데 사용될 수 있다. 그러한 작업들은 당해 기술분야에서 전통적이다. 상기 태블렛들은 예를들면 젖은 또는 건조 그레놀화에 의해 준비될 수 있고 일반적인 약학적 관행에 있어서 잘 알려진 방법들에 따라서 임의적으로 코팅, 특히 엔테릭 코팅(enteric coating)될 수 있다.
- <194> 상기 약학적 조성물들은 또한 적절한 단위 투여 형태로 멸균용액, 서스펜션 또는 동결건조된 생성물들과 같은 비경구의 투여에 적합화될 수 있다. 팽창제, 완충제 또는 유화제와 같은 알맞은 첨가제가 사용될 수 있다.
- <195> 상기 언급된 제형들은 스페인 및 US 약전 및 유사한 참조 원문들에서 설명되거나 언급된 바와 같은 표준의 방법들을 이용함으로써 준비될 수 있다.
- <196> 본 발명의 화합물들 또는 조성물들의 투여는, 정맥내 주입, 경구 제제, 및 복강내 및 정맥내 투여와 같은 어느 적합한 방법에 의할 수 있다. 환자에게 편리성과 치료될 질병들의 만성적인 특징 때문에 경구 투여가 선호된다.
- <197> 일반적으로 상기 발명의 화합물의 효과적인 투여량은 선택된 화합물의 상대적인 효능, 치료되어질 장애의 격렬함 및 환자의 체중에 의존할 것이다. 그러나, 활성인 화합물들은 일반적으로 하루에 한번 또는 여러번, 예를들면 매일 1, 2, 3 또는 4 회, 0.1 내지 1000 mg/kg/일 범위의 총 일일 복용량으로 투여될 것이다.
- <198> 본 발명의 화합물들 및 조성물들은 다른 약물들과 함께 병용 요법을 제공하는데 이용될 수 있다. 다른 약물들은 동시에 또는 이시에 투여를 위하여 동일한 조성물의 일부를 형성하거나, 또는 개별적인 조성물로서 제공될 수 있다.
- <199> 하기의 실시예들은 상기 발명의 추가적인 예시로서 주어질 뿐이며, 그들이 상기 발명의 한계의 규정으로서 받아들여져서는 안된다.

실시예

- <200> **실시예 1. 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오 에틸] 모르폴린 옥살레이트 (화합물 1)의 합성**
- <201> A. 3,4-디클로로페닐티오세미카바자이드의 합성
- <202> 3,4-디클로로하이드라진 (18.8 mmol) 및 칼륨의 티오시아네이트 (55.7 mmol)의 혼합물이 물(1L)에 용해되고 17 시간동안 가열되었다. 상기 생성물을 냉각한 후 고체는 여과되고 진공에서 건조되어 3,4-디클로로페닐티오세미카바자이드를 생성하였다.
- <203> (4.20 g, 수득율 = 95%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ 9.37 (s, 1H); 8.30 (s, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.60 (s, 1H); 7.40 (d, J= 8.7 Hz, 1H); 6.37 (d, J= 2.52 Hz, 1H); 6.60 (dd, J= 8.67 Hz, J= 2.5 Hz, 1H) ppm. EM (ES^+) m/z = 236 (100%) [$\text{M}+\text{H}^+$].
- <204> B. 1-아세틸-3,4-(디클로로페닐)티오세미카바자이드의 합성
- <205> 3,4-디클로로페닐티오세미카바자이드 (2.1 mmol)가 질소 하에 EtOAc (200 mL)에 용해되었고 환류를 위해 가열되었다. 실온에서 냉각 후 아세틸 클로라이드 (0.23 mL, 3.2 mmol)가 한방울씩 첨가되었다. 상기 반응은 16 시간 동안 교반되면서 남겨졌다. 그 후 용매는 진공에서 증발되고 형성된 연한 펄크 고체는 진공에서 건조되어 1-아세틸-3,4-(디클로로페닐)티오세미카바자이드(0.369 g, 수득율 = 63%)를 생성하였다.
- <206> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 10.42 (s, 1H); 8.39 (s, 1H); 8.02 (s, 1H); 7.81 (d, J= 2.1 Hz, 1H);

7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.42 (d, J = 8.4 Hz); 2.48 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 279 (100%) [$M+H$] $^+$.

<207> C. 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-티올의 합성

<208> 1-아세틸-3,4-(디클로로페닐)티오세미카바자이드(36 mmol) 이 메탄올 (2L)에 용해되었다. 수산화나트륨 용액 0.5 M 이 25% 메탄올과 함께 pH 9 까지 한방울씩 첨가되었다. 실온에서 45분간 교반된 후 하이드로클로라이드 에시드 1M 용액이 pH 2 까지 한방울씩 첨가되었다. 혼합물 내에 형성된 얼은 오렌지 고체는 여과되고 진공에서 건조되어 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-티올을 생성하였다 (5.99 g, 수득율 = 60 %). 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ 13.99 (s, 1H); 7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.63 (dd, J = 8.7 Hz, J = 2.4 Hz, 1H); 2.49 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 260 (100%) [$M+H$] $^+$.

<209> D. 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 모르폴린 옥살레이트의 합성

<210> 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-티올 (0.4 mmol)이 실온에서 메탄올 (100 mL)에 용해되었다. 물 속의 탄산칼륨 용액이 pH 9 까지 한방울씩 첨가되었다. 15 분 후, 교반 하에서 물 (20 mL) 속의 4-(2-클로로에틸) 모르폴린 하이드로클로라이드 (0.4 mmol) 용액이 첨가되었다. 반응은 실온에서 하룻밤동안 교반 하에 남겨졌다. 메탄올은 증발되고 CH_2Cl_2 로 추출 후 유기층은 황산 마그네슘 상에 건조되고 나서 증발되었으며 최종적으로 크로마토그래픽 칼럼에 의해 정제되어 진한 오렌지 오일을 생성하였다. 정제된 생성물은 에테르 (20 mL) 에 용해되었고 EtOAc (5 mL) 내의 옥살산(0.31 mmol) 용액과 혼합되어 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 모르폴린 옥살레이트(0.147 g, 수득율 = 84%)가 흰색 침전물로서 생성되었고 이는 여과되고 진공에서 건조되었다. 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.61 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.66 (t, J = 4.6 Hz, 4H); 3.32 (t, J = 6.8 Hz, 2H); 2.983 (t, J = 7.0 Hz, 2H); 2.78 (brs, 4H); 2.47 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 373 (100%) [$M+H$] $^+$. $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_5S$ (463.0) calc. C 44.07%; H 4.35%; N 12.09%; S = 6.92%; found C 43.79%; H 4.60%; N 11.87%; S = 6.75%.

<211> 실시예 2-6 은 D 부분에서 상응하는 2-클로로에틸 아민들을 이용하여 실시예 1에 대해 설명된 대로 준비되었다.

<212> 실시예 2

<213> 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 피페리딘 옥살레이트 (화합물 2)

<214> 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.48 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.25 (m, 2H); 3.14 (m, 2H); 2.95 (m, 4H); 2.31 (s, 3H); 1.54 (m, 4H); 1.33 (m, 2H). EM (ES^+) m/z = 371 (100%) [$M+H$] $^+$. $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_4S$ (461) calc. C 46.86%; H 4.81%; N 12.41%; S 6.95%; found C 46.38%; H 4.73%; N 11.78%; S 6.69%.

<215> 실시예 3

<216> 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오 에틸] 피롤리딘 옥살레이트 (화합물 3)

<217> 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.63 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.7 Hz, 1H); 3.44 (brs, 4H); 3.29 (brs, 4H); 2.51 (s, 3H); 1.92 (brs, 4H). EM (ES^+) m/z = 357 (100%) [$M+H$] $^+$. $C_{17}H_{20}Cl_2N_4O_4S$ (447) calc. C 45.64%; H 4.51%; N 12.52%; S 7.17%; found C 45.23%; H 4.48%; N 11.97%; S 6.78%

<218> 실시예 4

<219> 2-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-티오]-N,N-디이소프로필 에탄아민 옥살레이트 (화합물 4)

<220> 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 7.65 (dd, J = 2.4 Hz, 1H); 3.68 (m, 2H); 3.40 (m, 4H); 2.50 (s, 3H); 1.31 (m, 12H); 2.50 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 387

(100%) $[M+H]^+$. $2[C_{19}H_{26}Cl_2N_4O_4S] \cdot 3CO_2H_2$ (1044.85) calc. C 45.98%; H 5.21%; N 10.72%; S 6.14%. found C 45.89%; H 5.05%; N 10.79%; S 6.05%.

<221>

실시예 5

<222>

2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)-*N,N*-디에틸 에탄아민 옥살레이트 (화합물 5)

<223>

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.98 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.66 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.38 (q, J = 6.9 Hz, 4H); 3.13 (q, J = 7.0 Hz, 2H); 2.51 (s, 3H); 1.21 (m, 2H); 1.09 (t, J = 6.9 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 359 (100%) $[M+H]^+$. $C_{17}H_{22}Cl_2N_4O_4S$ (449.35). calc. C 45.44%; H 4.93%; N 12.47%; S 7.14%. found C 45.08%; H 4.85%; N 12.42%; S 7.01%.

<224>

실시예 6

<225>

1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오) 에틸] 아제판 옥살레이트 (화합물 6)

<226>

1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.64 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.38 (m, 4H); 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 4H); 2.49 (s, 3H); 1.76 (brs, 4H); 1.58 (brs, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 385 (100%) $[M+H]^+$. $C_{19}H_{24}Cl_2N_4O_4S$ (475.39) calc. C 48.00%; H 5.09%; N 11.79%; S 6.74%. found C 47.77%; H 5.19%; N 11.61%; S 6.58%.

<227>

실시예 7

<228>

4-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)프로필] 모르폴린 옥살레이트 (화합물 7)

<229>

A. 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-티올의 합성

<230>

본 생성물은 단계 실시예 1 의 A 내지 C 단계에 따라 준비되었다.

<231>

B. 3-(3-브로모프로필티오)-1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸의 합성

<232>

1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-티올 (5.7 mmol)이 교반 하에서 가열되면서 메탄올 (1L)에 용해되었다. 물 (30 mL) 속의 탄산칼륨 용액이 pH 9 까지 한방울씩 첨가되었다. 15 분 후 교반하에서 1,3-디브로모프로판 (2.94 mL, 28 mmol) 이 첨가되었다. 상기 반응은 실온에서 40분 동안 교반되었다. 그후 용매는 증발되고 생성물은 EtOAc 를 이용하여 크로마토그래픽 칼럼에 의해 정제되어 3-(3-브로모프로필티오)-1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸을 생성하였다 (1.58 g, 수득율 = 72%). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 25°C) δ : 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.30 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H); 3.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H); 2.5 (s, 3H); 2.32 (m, 2H) ppm.

<233>

C. 4-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오) 프로필] 모르폴린 옥살레이트의 합성

<234>

모르폴린(1.3 mmol, 0.011 mL) 이 실온에서 메탄올에 (20 mL) 용해되었다. 물 속의 칼륨의 탄산염 용액 (20 mL) 이 pH 9 까지 한방울씩 첨가되었다. 혼합물은 15분 동안 교반되었다. 그후 메탄올 내의 3-(3-브로모프로필티오)-1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸 (1.31 mmol) 용액 (300 mL) 이 첨가되고 혼합물은 가열되어 하룻밤동안 환류되었다. 메탄올은 증발되고 수용 액은 CH_2Cl_2 를 이용하여 추출되었다. 유기층은 $MgSO_4$ 상에서 건조되고 나서 증발되어 최종적으로 MeOH/EtOAc 를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제되며 노란색 오일로서 3-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-yl티오)프로필]모르폴린을 생성하였다. 정제된 생성물은 에테르 (30 mL)에 용해되고 EtOAc (5 mL) 내의 옥살릭 에시딘(0.05 g) 용액과 함께 혼합되었고, 흰색 침전물로서 4-3-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)프로필]모르폴린 옥살레이트 (0.23 g, 수득율 37%)를 생성하였으며 이는 여과되고 진공 시스템에서 건조되었다. 1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H); 7.82 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.613 (dd, J = 2.2 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.71 (brs, 4H); 3.133 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 2.92 (brs, 6H); 2.48 (s, 3H); 2.02 (m, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 387 (100%) $[M+H]^+$. $C_{18}H_{22}Cl_2N_4O_5S$ (477.36) calc. C 45.29%; H 4.65%; N 11.74%; S 6.72%. found C 45.31%; H 4.61%; N 11.93%; S 6.59%.

<235> 실시예 8-14 는 B 부분에서 상응하는 디브로모알칸들 및 C 부분에서 상응하는 아민들을 이용하여 실시예 7에서 설명된 대로 준비되었다.

<236> 실시예 8

<237> 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)프로필]-4-피롤리딘 옥살레이트 (화합물 8)

<238> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.93 (d, J= 2.3 Hz, 1H); 7.82 (d, J= 8.6 Hz, 1H); 7.62 (dd, J= 2.4 Hz, J= 8.6 Hz, 1H); 3.17 (m, 8H); 2.48 (s, 3H); 2.07 (m, 2H); 1.89 (brs, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 372 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (461.36) calc. C 46.86%; H 4.81%; N 12.14%; S 6.95%. found C 46.96%; H 4.70%; N 12.31%; S 6.85%.

<239> 실시예 9

<240> 1-[3-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)프로필]-4-페닐피페리딘 옥살레이트 (화합물 9)

<241> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.94 (d, J= 2.3 Hz, 1H); 7.83 (d, J= 8.6 Hz, 1H); 7.62 (dd, J= 2.3 Hz, J= 8.6 Hz, 1H); 3.19 (m, 4H); 2.19 (m, 2H); 2.72 (m, 1H); 2.11 (m, 2H); 1.83 (m, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 461 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (551.49) calc. C 54.40%; H 5.12%; N 10.16%; S 5.81%. found C 54.31%; H 5.03%; N 10.24%; S 5.72%.

<242> 실시예 10

<243> 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸]-4-페닐피페리딘 옥살레이트 (화합물 10)

<244> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.62 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.57 (d, J= 8.6 Hz, 1H); 7.28 (m, 4H); 3.18 (t, J= 6.9Hz, 2H); 3.07 (brs, 1H); 3.03 (brs, 1H); 2.52 (s, 3H); 2.48 (m, 1H); 2.41 (t, J= 7.3Hz, 2H); 2.03 (brs, 1H); 2.02 (brs, 1H); 1.79 (m, 8H) ppm. EM (ES^+) m/z = 475 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (565.51) calc. C 55.22%; H 5.35%; N 9.91%; S 5.67%. found C 55.03%; H 5.50%; N 9.85%; S 5.63%.

<245> 실시예 11

<246> 4-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)부틸]모르폴린 옥살레이트 (화합물 11)

<247> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.92 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.82 (d, J= 8.6 Hz, 1H); 7.41 (dd, J= 2.4Hz, J= 8.6Hz, 1H); 3.72 (brs, 4H); 3.11 (brs, 2H); 2.95 (brs, 4H); 2.87 (brs, 2H) 2.48 (s, 3H); 1.71 (brs, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 401 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (491.39) calc. C 46.44%; H 4.92%; N 11.40%; S 6.53%. found C 49.25%; H 5.36%; N 10.78%; S 5.45%.

<248> 실시예 12

<249> 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)펜틸]피페리딘 옥살레이트 (화합물 12)

<250> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.95 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.83 (d, J= 8.4 Hz, 1H); 7.60 (dd, J= 2.4 Hz, J= 8.6 Hz, 1H); 3.09 (m, 6H); 2.93 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 1.68 (brs, 8H); 1.43 (brs, 2H); 1.39 (brs, 2H) EM (ES^+) m/z = 413 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ (503.44) calc. C 50.10%; H 5.61%; N 11.13%; S 6.37%. found C 49.89%; H 5.56%; N 10.97%; S 6.09%.

<251> 실시예 13

<252> 4-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-티오)펜틸]모르폴린옥살레이트 (화합물 13)

<253> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.92 (d, J= 2.1 Hz, 1H); 7.84 (d, 8.6 Hz, 1H); 7.60 (dd, J= 2.1 Hz, J=

8.6 Hz, 1H); 3.70 (t, J= 4.6Hz, 4H); 3.13 (t, J= 7.2Hz, 2H); 2.51 (s, 3H); 2.42 (t, J= 4.2 Hz, 4H); 2.33 (t, J= 7.5 Hz, 2H); 1.77 (p, J= 7.5 Hz, 2H); 1.49 (m, 4H). EM (ES⁺) m/z = 416 (100%) [M+H]⁺ C₂₀H₂₆Cl₂N₄O₅S (505.42) calc. C 47.53%; H 5.19%; N 11.09%; S 6.34%. found C 47.27%; H 5.09%; N 10.98%; S 6.07%.

<254> 실시예 14

<255> 1-[5-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)펜틸]피롤리딘 옥살레이트 (화합물 14)

<256> ¹H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ: 7.92 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.83 (d, J=, 8.7 Hz, 1H); 7.60 (dd, J= 2.4 Hz, J= 8.7 Hz, 1H); 3.12 (m, 4H); 1.89 (m, 2H); 1.69 (m, 4H); 1.41 (m, 2H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 399 (100%) [M+H]⁺. C₂₀H₂₆Cl₂N₄O₄S (489.42) calc. C 49.08%; H 5.35%; N 11.45%; S 6.55%. found C 48.97%; H 5.20%; N 11.25%; S 6.80%.

<257> 실시예 15

<258> 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)에틸] 피롤리딘 (화합물 15)

<259> 4-(2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸 피롤리딘 옥살레이트 (0.7 mmol) 및 옥손 (0.67mmol)의 혼합물이 실온에서 3시간 동안 교반 하에 용해되었다. 그리고나서 수산화 칼륨 용액 1M 이 pH 7 까지 한방울씩 첨가되었다. CH₂Cl₂ 로 추출 후 상기 유기층은 MgSO₄ 상에서 건조되고 그 후 증발되었고 최종적으로 0-10% MeOH/EtOAc 와 함께 실리카 겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제되어 무색의 오일로서 4-(2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일설퍼닐)에틸)피롤리딘(0.082 g, 수득율 33%)을 생성하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 7.64 (d, J= 2.5 Hz, 1H); 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 1H); 7.35 (dd, J= 2.4 Hz, J= 8.7 Hz, 1H); 3.46 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.31 (m, 1H); 2.86 (m 1H) 2.60 (brs, 7H) 1.78 (brs, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 373 (100%) [M+H]⁺ C₁₅H₁₈Cl₂N₄OS (372) calc. C 48.26%; H 4.86%; N 15.01%; S 8.59%; found C 48.30%; H 4.70%; N 14.81%; S 8.45%.

<260> 실시예 16-18 은 실시예 15 에 대하여 설명된 공정에 따라서 상응하는 3-티오-1*H*-1,2,4-트리아졸들을 이용하여 준비되었다.

<261> 실시예 16

<262> 4-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-설퍼닐)-에틸]-모르폴린(화합물 16)

<263> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 7.64 (d, 2.2 Hz, 1H); 7.62 (d, J= 8.3 Hz, 1H); 7.35 (dd, J= 2.3 Hz, J= 8.4 Hz, 1H); 3.68 (t, J= 4.5 Hz, 4H); 3.40 (m, 1H); 3.34 (m, 1H); 3.02 (m, 1H); 2.77 (m, 1H); 2.60 (s, 3H); 2.57 (m, 4H) ppm. (ES⁺) m/z = 389 (100%) [M+H]⁺. C₁₅H₁₈Cl₂N₄O₂S (389.30) calc. C 46.28%; H 4.66%; N 14.39%; S 8.24%. found C 46.03%; H 4.77%; N 14.13%; S 7.65%.

<264> 실시예 17

<265> 2-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일설퍼닐)-*N,N*-디이소프로필 에탄아민 (화합물 17)

<266> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 7.64 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.62 (d, J= 8.7 Hz, 1H); 7.34 (dd, J= 2.4 Hz, J= 8.7 Hz, 1H); 3.33 (m, 1H); 3.27 (m, 1H); 3.07 (m, 3H); 2.92 (m, 1H); 2.59 (s, 3H); 1.04 (d, J= 6.6 Hz, 6H); 1.00 (d, J= 6.5 Hz, 6H) ppm. (ES⁺) m/z = 403 (100%) [M+H]⁺. C₁₇H₂₄Cl₂N₄O S (403.37) calc. C 50.62%; H 6.00%; N 13.84%; S 7.95%. found C 50.66%; H 5.77%; N 13.83%; S 7.45%.

<267> 실시예 18

<268> 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일설퍼닐)부틸]-4-페닐피페리딘 (화합물 18)

<269> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.60 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.57 (d, J= 8.7 Hz, 1H); 7.30 (m, 6H); 3.40 (m, 2H); 3.31 (m, 2H); 3.10 (m, 4H) 2.61 (m, 4H); 2.49 (s, 3H); 2.09 (m, 2H); 1.71 (m, 5H) ppm. (ES^+) m/z = 491 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $2[\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O S}]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (1037.00) calc. C 53.93%; H 5.85%; N 10.48%; S 6.00%. found C 53.82%; H 5.96%; N 10.24%; S 5.60%.

<270> 실시예 19

<271> 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일설포닐]에틸]피롤리딘 (화합물 19)

<272> 실시예 19는 4-(2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸] 피롤리딘 옥살레이트 (0.67 mmol) 과 옥손 (1.34 mmol) 을 반응시키는 실시예 15에서 설명된 공정에 따라 제조되었다. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.65 (d, J= 2.3 Hz, 1H); 7.63 (d, J= 8.6 Hz, 1H); 7.35 (dd, J= 2.3Hz, J= 8.7 Hz, 1H); 3.60 (t, J= 7.2 Hz, 2H); 3.03 (t, J= 7.6, 2H) ; 2.61 (s, 3H) ; 2.50 (brs, 4H); 1.70 (brs, 4H) ppm. (ES^+) m/z = 389 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (389.30) calc. C 46.28%; H 4.66%; N 14.34%; S 8.24%. found C 46.40%; H 4.74%; N 14.28%; S 7.41%.

<273> 실시예 20 및 21 은 실시예 19 에서 설명된 공정에 따라 제조되었다.

<274> 실시예 20

<275> 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일설포닐]-N,N-디에틸에탄아민 (화합물 20)

<276> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.63 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.63 (J= 8.5 Hz, 1H); 7.34 (dd, J= 2.4 Hz, J= 8.7 Hz, 1H); 3.51 (m, 2H); 3.07 (m, 2H); 2.61 (s, 3H); 2.49 (q, J7.1 Hz, 4H); 0.97 (t, J= 7.1 Hz, 6H) ppm. (ES^+) m/z = 391 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ (391.32) calc. C 46.04%; H 5.15%; N 14.32%; S 8.19%. found C 46.09%; H 5.25%; N 14.24%; S 8.20%.

<277> 실시예 21

<278> 4-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일-설포닐)-부틸] 모르폴린(화합물 21)

<279> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.65 (d, J= 2.4 Hz, 1H); 7.61 (d, J= 8.6 Hz, 1H); 7.34 (dd, J= 2.4 Hz, J= 8.6 Hz, 1H); 4.40 (m, 2H); 3.72 (m, 2H); 3.32 (m, 6H); 3.09 (m, 2H); 2.8 (m, 4H); 2.58 (s, 3H); 2.16 (m, 2H); 1.92 (m, 2H) ppm. (ES^+) m/z = 433 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (469.38) calc. C 42.68%; H 5.69%; N 11.71%; S 6.70%. found C 42.94%; H 5.44%; N 11.70%; S 6.18%.

<280> 실시예 22

<281> 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피페리딘 (화합물 22)

<282> A. 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-올의 합성

<283> 본 생성물은 단계 A 에서 시안산 칼륨(potassium cyanate)을 이용하고 단계 C 에서 N_2 의 존재하에 60°C 에서 용매로 에칸올을 이용하여 실시예 1의 단계 A 에서 C 까지 따라 준비된다.

<284> B. 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피페리딘

<285> 1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-올(0.41 mmol)이 실온에서 메탄올 (150 mL) 내에 용해되었다. 물(30 mL) 내의 탄산칼륨(potassium carbonate) 용액은 pH 9 까지 한방울씩 첨가되었다. 15분 후 교반 하에서 물 (100 mL) 속의 4-(2-클로로에틸) 피페리딘 하이드로클로라이드 (0.62 mmol) 용액이 첨가되었다. 반응은 실온에서 하룻밤동안 교반되었다. 메탄올은 증발된 후에 CH_2Cl_2 로 추출되고 유기층은 MgSO_4 상에 건조되고 나서 증발되어 최종적으로 실리카 겔 내에서 크로마토그래피에 의해 정제되어 짙은 오렌지색 오일로서 1-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸]피페리딘(0.03 g, 수득율 20%) 이 생성되었다. ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.23 (dd, J = 2.4 Hz, 1H); 4.33 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.71 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.44 (t, J = 4.9 Hz, 4H); 2.40 (s, 3H); 1.51 (q, J = 5.5 Hz, 4H); 1.34 (m, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 355 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (355.26) calc. C 54.09%; H 5.67%; N 15.77%; found C 53.80%; H 5.72%; N 15.48%.

<286> 실시예 23-30 은 실시예 22 에 설명된대로 B 부분에서 상응하는 2-크로로에틸 아민들을 이용하여 준비되었다. 실시예 30 은 5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-올 과 상응하는 디브로모알칸 (B 부분) 및 아민 (C 부분)과의 출발과 함께 실시예 7 의 준비에서 설명된 공정에 따라 준비되었다.

<287> 실시예 23

<288> 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시-*N,N*-디에틸에탄아민 (화합물 23)

<289> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H); 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.23 (dd, J = 2.3 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 4.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H); 2.83 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 2.56 (q, J = 7.1 Hz, 4H); 2.40 (s, 3H); 0.99 (t, 7.1 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 343 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $3[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1065.79) calc. C 50.71%; H 6.05%; N 15.81%; found C 50.70%; H 5.82%; N 16.12%.

<290> 실시예 24

<291> 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피롤리딘 (화합물 24)

<292> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.28 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.7 Hz, 1H); 4.40 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.90 (t, 5.8 Hz, 2H); 2.63 (m, 4H); 2.45 (s, 3H); 1.78 (p, J = 3.2 Hz, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 341 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (341.24) calc. C 52.80%; H 5.32%; N 16.42%; found C 51.86%; H 5.26%; N 16.13%.

<293> 실시예 25

<294> 4-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 모르폴린옥살레이트 (화합물 25)

<295> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.82 (J = 8.7 Hz, 1H); 7.60 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.7 Hz, 1H); 4.45 (t, J = 5.1 Hz, 2H); 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H); 3.13 (t, J = 5.1 Hz, 2H); 2.89 (m, 4H); 2.49 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 357 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6$ (447.27) calc. C 45.65%; H 4.51%; N 12.53%; found C 45.48%; H 4.43%; N 12.27%.

<296> 실시예 26

<297> 2-(5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)-*N,N*-디에틸 에탄아민 (화합물 26)

<298> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.42 (m, 5H); 4.35 (t, J = 6.2 Hz, 2H); 2.90 (t, J = 6.2 Hz, 2H); 2.63 (q, J = 7.1 Hz, 4H); 2.43 (s, 3H); 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 275 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (274.36) calc. C 65.67%; H 8.08%; N 20.42%; found C 65.39%; H 7.92%; N 20.26%.

<299> 실시예 27

<300> 1-[2-(5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피롤리딘 (화합물 27)

<301> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.43 (m, 5H); 4.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.64 (m, 4H); 2.42 (s, 3H); 1.78 (m, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 273 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (272.35) calc. C 66.15%; H 7.40%; N 20.57%; found C 65.87%; H 7.22%; N 20.39%.

<302> 실시예 28

- <303> 4-[2-(5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 모르폴린 (화합물 28)
- <304> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.43 (m, 5H); 4.42 (t, 5.6 Hz, 1H); 3.71 (t, J = 4.6 Hz, 4H); 2.81 (t, J = 5.5 Hz, 2H); 2.58 (m, 4H); 2.44 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 289 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
- <305> 실시예 29
- <306> 1-[2-(5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)에틸] 피페리딘 (화합물 29)
- <307> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.43 (m, 5H); 4.41 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H); 2.51 (m, 4H); 2.43 (s, 3H); 1.57 (m, 4H); 1.42 (m, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 287(100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$ (286.37) calcd. C 67.11 %; H 7.74%; N 19.56%; found C 66.96%; H 7.65%; N 19.37%.
- <308> 실시예 30
- <309> 4-[4-(5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일옥시)부틸] 모르폴린(화합물 30)
- <310> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.43 (m, 5H); 4.28 (t, J = 6.1 Hz, 2H); 3.70 (t, J = 4.6 Hz, 4H); 2.43 (s, 3H); 2.39 (m, 6H); 1.83 (m, 2H); 1.65 (m, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 317 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ (316.40) calcd. C 64.53 %; H 7.65%; N 17.71%; found C 63.56%; H 7.45%; N 17.40%.
- <311> 실시예 31
- <312> 4-[2-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-티오)에틸]모르폴린 하이드로클로라이드 (화합물 31)
- <313> 실시예 31 은 실시예 1 에서 설명된대로 준비되었다. 상기 공정의 D 부분에서, 크로마토그래피된 생성물은 에테르에 용해되고 상기 용액은 클로라이드 에시드 가스로 포화되었다. 결과의 서스펜션은 여과되고 진공에서 건조되었다.
- <314> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 11.98 (brs, 1H); 9.99 (brs, 3H); 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.68 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.89 (m, 4H); 3.49 (m, 6H); 3.12 (m, 2H); 2.50 (s, 3H) ppm. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{Cl}_3\text{OS} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ (473.25) calcd. C 38.07 %; H 4.90 %; N 11.84 %; S 6.78 % Found C 37.93 %; H 4.94 %; N 11.64 %; S 6.00 %.
- <315> 실시예 32-39 는 실시예 1에서 설명된대로 A 부분에서 상응하는 히드라진을 이용하여 준비되었다.
- <316> 실시예 32
- <317> 1-[2-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-4-메틸피페리디늄 옥살레이트 (화합물 32)
- <318> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.97 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.65 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6, 1H); 3.45 (m, 4H); 3.36 (m, 2H); 2.92 (m, 2H); 2.48 (s, 3H); 1.75 (m, 2H); 1.59 (m, 1H); 1.37 (m, 2H); 0.90 (d, J = 3.8 Hz, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 385 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $5[\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}] \cdot 3\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (2647.05). calcd. C, 45.83%; H, 4.80%; N, 10.58%; S, 6.06%. found C, 45.61%; H, 4.74%; N, 10.61%; S, 6.08%.
- <319> 실시예 33
- <320> 4-[2-(5-메틸-1-페닐-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]모르폴리늄 옥살레이트 (화합물 33)
- <321> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.51 (m, 5H); 3.68 (t, J = 4.5 Hz, 4H); 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H); 3.04 (t, J = 6.3 Hz, 2H); 2.84 (brs, 4H); 2.49 (s, 3H) ppm. $2[\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}] \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ (878.93). calcd. C, 49.19%; H, 5.28%; N, 12.75%; S, 7.30%. found C, 48.86%; H, 5.49%; N, 12.47%; S, 7.45%.
- <322> 실시예 34

- <323> 4-[2-(1-(4-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]모르폴리늄 옥살레이트 (화합물 34)
- <324> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.62 (brs, 4H); 3.68 (t, J = 4.4 Hz, 4H); 3.33 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 3.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H); 2.84 (brs, 4H); 2.44 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 339 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ (428.89). calcd. C, 47.61%; H, 4.94%; N, 13.06%; S, 7.48%. found C, 47.50%; H, 4.91%; N, 13.12%; S, 7.26%.
- <325> 실시예 35
- <326> *N*-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]-*N,N*-디이소프로필프로판-2-아미늄 옥살레이트 (화합물 35)
- <327> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.43 (m, 3H); 7.31 (m, 1H); 3.73 (m, 2H); 3.54 (m, 2H); 3.46 (m, 2H); 2.50 (s, 3H); 1.43 (d, J = 6.0 Hz, 12H) ppm. EM (ES^+) m/z = 353 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.
- <328> 실시예 36
- <329> 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]피페리디늄 옥살레이트 (화합물 36)
- <330> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.73 (s, 1H); 7.58 (brs, 3H); 3.44 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.15 (brs, 4H); 2.49 (s, 3H); 1.70 (m, 4H); 1.50 brs, 2H) ppm. EM (ES^+) m/z = 337 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (504.39). calcd. C, 50.64%; H, 5.43%; N, 13.12%; S, 7.51%; Cl, 8.30%. found C, 50.37%; H, 5.42%; N, 12.99%; S, 7.37%; Cl, 8.88%.
- <331> 실시예 37
- <332> 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]모르폴리늄 옥살레이트 (화합물 37)
- <333> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.71 (s, 1H); 7.57 (brs, 3H); 3.66 (m, 4H); 3.34 (m, 2H); 2.96 (m, 2H); 2.77 (brs, 4H); 2.46 (s, 3H) ppm. EM (ES^+) m/z = 339 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$ (428.89). calcd. C, 47.61%; H, 4.94%; N, 13.06%; S, 7.48%; Cl, 8.27%. found C, 47.54%; H, 4.90%; N, 12.87%; S, 7.35%; Cl, 8.52%.
- <334> 실시예 38
- <335> 4-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)에틸]피롤리디늄 옥살레이트 (화합물 38)
- <336> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.74 (s, 1H); 7.60 (brs, 3H); 3.41 (brs, 6H); 3.25 (brs, 2H); 2.49 (s, 3H); 1.84 (brs, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 323 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ (412.89). calcd. C, 49.45%; H, 5.13%; N, 13.57%; S, 7.77%. found C, 49.21%; H, 5.08%; N, 13.28%; S, 7.55%.
- <337> 실시예 39
- <338> 2-[1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오]-*N,N*-디에틸에타나미늄 옥살레이트 (화합물 39)
- <339> ^1H NMR (300 MHz, DMSO, 25°C) δ : 7.74 (s, 1H); 7.59 (s, 3H); 3.37 (m, 4H); 3.11 (m, 4H); 2.49 (brs, 3H); 1.19 (m, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 325 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ (414.91). calcd. C, 49.21%; H, 5.59%; N, 13.50%; S, 7.73%; Cl, 8.54%. found C, 48.97%; H, 5.40%; N, 13.39%; S, 7.65%; Cl, 8.59%.
- <340> 실시예 40-42 는 B부분에서 상응하는 1,4-디브로모알칸을 이용하여 실시예 7 에서 설명된 대로 준비되었다.
- <341> 실시예 40
- <342> 4-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오]-*N,N*-디에틸부탄-1-아민 (화합물 40)
- <343> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.31 (dd, J = 2.4

Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H); 2.59 (q, J = 7.1 Hz, 4H); 2.51 (m, 5H); 1.69 (m, 4H); 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 6H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 386 (100%) [M+H]⁺. C₁₇H₂₄Cl₂N₄S.H₂O (405.39). caldc. C, 50.37%; H, 6.46%; N, 13.82%; S, 7.91%. found C, 49.88%; H, 6.81%; N, 13.55%; S, 8.64%.

<344> 실시예 41

<345> 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)부틸]피페리딘 (화합물 41)

<346> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.31 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.14 (t, J = 6.5 Hz, 2H); 2.62 (brs, 4H); 2.55 (m, 2H); 2.50 (s, 3H); 1.77 (m, 4H); 1.49 (brs, 2H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 399 (100%) [M+H]⁺. C₁₈H₂₄Cl₂N₄S.H₂O (417.40). caldc. C, 49.65%; H, 6.45%; N, 12.87%; S, 7.36%. found C, 49.27%; H, 6.58%; N, 12.70%; S, 7.51%.

<347> 실시예 42

<348> 1-[4-(1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일티오)피롤리딘 (화합물 42)

<349> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 7.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H); 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H); 7.33 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.6 Hz, 1H); 3.13 (t, J = 6.9 Hz, 2H); 2.96 (brs, 4H); 2.83 (m, 2H); 2.50 (s, 3H); 1.98 (m, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 385 (100%) [M+H]⁺. C₁₇H₂₂Cl₂N₄S.3H₂O (439.40). caldc. C, 46.47%; H, 6.42%; N, 12.75%; S, 7.30%. found C, 46.45%; H, 5.99%; N, 12.55%; S, 6.84%.

<350> 실시예 43-46 은 실시예 15에서 설명된대로 준비되었다.

<351> 실시예 43

<352> 2-[1-(3,4-디클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일설피닐]-*N,N*-디에틸에탄아민 (화합물 43)

<353> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H); 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H); 7.35 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.7 Hz, 1H); 3.52 (m, 2H); 3.08 (m, 1H); 2.85 (m, 1H); 2.58 (m, 7H); 1.02 (t, J = 7.1 Hz, 6H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 374 (100%) [M+H]⁺. C₁₅H₂₀Cl₂N₄OS (375.32). caldc. C, 48.00%; H, 5.37%; N, 14.93%; S, 8.54%. found C, 47.71%; H, 5.20%; N, 14.62%; S, 8.34%.

<354> 실시예 44

<355> 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)에틸]피롤리딘 (화합물 44)

<356> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 7.50 (brs, 1H); 7.47 (brs, 1H); 7.46 (brs, 1H); 7.36 (m, 1H); 3.48 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.13 (m, 1H); 2.80 (m, 1H); 2.56 (brs, 7H); 1.76 (brs, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 339 (100%) [M+H]⁺. C₁₅H₁₉ClN₄OS (338.86). caldc. C, 53.17%; H, 5.65%; N, 16.53%; S, 9.46%; Cl, 10.46%. found C, 53.25%; H, 5.80%; N, 16.76%; S, 9.21%; Cl, 10.26%.

<357> 실시예 45

<358> 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)에틸]모르폴린 (화합물 45)

<359> ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 25°C) δ: 7.48 (m, 3H); 7.36 (brs, 1H); 3.66 (m, 4H); 3.42 (m, 1H); 3.32 (m, 1H); 3.01 (m, 1H); 2.77 (m, 1H); 2.58 (s, 3H); 2.50 (m, 4H) ppm. EM (ES⁺) m/z = 355 (100%) [M+H]⁺. C₁₅H₁₉ClN₄O₂S (354.85). caldc. C, 50.77%; H, 5.40%; N, 15.79%; S, 9.04%. found C, 50.58%; H, 5.25%; N, 15.62%; S, 9.31%.

<360> 실시예 46

<361> 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-설피닐)에틸]-*N,N*-디에틸아민 (화합물 46)

<362> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.50 (brs, 1H); 7.47 (m, 2H); 7.36 (m, 1H); 3.40 (m, 2H); 3.06 (m, 1H); 2.87 (m, 1H); 2.58 (m, 7H); 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 341 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{OS}$ (340.87). calcd. C, 52.85%; H, 6.21%; N, 16.44%; S, 9.41%. found C, 52.76%; H, 6.50%; N, 16.22%; S, 9.71%.

<363> 실시예 47-49 는 실시예 19 에서 설명된대로 준비되었다.

<364> 실시예 47

<365> 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-설포닐)에틸]피롤리딘 (화합물 47)

<366> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.58 (m, 3H); 7.47 (m, 1H); 3.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H); 3.03 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 2.61 (s, 3H); 2.50 (brs, 4H); 1.70 (m, 4H) ppm. EM (ES^+) m/z = 355 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (354.85). calcd. C, 50.77%; H, 5.40%; N, 15.79%; S, 9.04%. found C, 50.48%; H, 5.25%; N, 15.62%; S, 9.31%.

<367> 실시예 48

<368> 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-설포닐)에틸]-*N,N*-디이소프로필아민 (화합물 48)

<369> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.51 (m, 3H); 7.38 (m, 1H); 3.47 (m, 2H); 3.01 (m, 4H); 2.61 (brs, 3H); 0.98 (m, 12H) ppm. (ES^+) m/z = 385 (100%) EM $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (384.92). calcd. C, 53.04%; H, 6.55%; N, 14.56%; S, 8.33%. found C, 53.19%; H, 6.26%; N, 14.42%; S, 8.51%.

<370> 실시예 49

<371> 1-[2-(1-(3-클로로페닐)-5-메틸-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일-설포닐)에틸]-*N,N*-디에틸아민 (화합물 49)

<372> ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) δ : 7.49 (m, 3H); 7.37 (m, 1H); 3.63 (t, J = 4.8 Hz, 2H); 3.07 (m, 2H); 2.60 (s, 3H); 2.50 (m, 4H); 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H) ppm. EM (ES^+) m/z = 357 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$ (356.87). calcd. C, 50.48%; H, 5.93%; N, 15.70%; S, 8.99%. found C, 50.25%; H, 5.84%; N, 15.60%; S, 9.20%.

<373> 생물학적 활성 예들

<374> 상기에 설명된 공정들에 따라서 합성된 화합물 1-30 은 시그마-1 저해제들로서의 그들의 활성에 대하여 테스트 되었다. 그에 따른 프로토콜은 다음과 같다:

<375> $\sigma 1$ -리셉터 에 대한 뇌막 준비 및 결합 에세이들이 설명된대로 몇가지 변형과 함께 실행되었다. (DeHaven-Hudkins et al., 1992) 요컨대, 기니피크 뇌들은 10 vols. (w/v) 의 Tris-HCl 50 mM 0.32 M 슈크로스, pH 7.4, 에서, 키네마티카 폴리트론 PT 3000 과 함께 15000 r.p.m.에서 30 s 동안 균질화되었다. 호모제네이트는 1000g 에서 4°C 에서 10분 동안 원심분리되었고 상층액은 수집되어 48000g 에서 4°C에 15분 동안 다시 원심분리 되었다. 펠렛은 10 부피의 Tris-HCl 버퍼 (50 mM, pH 7.4) 내에 재현탁되고, 37°C 에서 30분 동안 배양되고, 48000g 에서 4°C에 20분 동안 원심분리되었다. 그 후, 상기 펠렛은 신선한 Tris-HCl 버퍼 (50 mM, pH 7.4) 에 서 재현탁되고 사용시까지 얼음위에 저장되었다.

<376> 각 에세이 튜브는 10 μL 의 [^3H](+)-펜타조신 (최종농도 0.5 nM), 900 μL 의 조직 서스펜션을 1 mL 의 최종 에세이 부피 및 약 30 mg 조직 네트 weight/mL 의 최종 조직 농도로 포함한다. 비-특이적 결합이 최종농도 1 μM 할로페리돌의 첨가에 의해 정의되었다. 모든 튜브들은 상기 반응의 종료 이전에 Schleicher & Schuell GF 3362 glass fibre filters[0.5% 폴리에틸렌이민의 용액에서 적어도 1 시간 동안 미리 담겨진] 상의 빠른 여과에 의해 37°C 에서 150 분 동안 배양되었다. 필터들은 그리고나서 4 mL 의 차가운 Tris-HCl 버퍼 (50 mM, pH 7.4)로 4회 세척되었다. 섬광 각테일(scintillation cocktail) 의 첨가에 이어, 샘플들은 하룻밤동안 평형을 유지 하도록 되었다. 결합된 방사능의 양은 Wallac Winspectral 1414 액체 섬광 계수기를 이용하여 액체 섬광 스펙트

로메트리(liquid scintillation spectrometry)에 의해 결정되었다. 단백질 농도는 Lowry 외. (1951)의 방법에 의해 결정되었다.

<377>

참조

<378>

DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, and F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of [³H](+)-pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, *Eur. J. Pharmacol.* 227, 371-378.

<379>

Lowry, O.H., N.J. Rosebrough, A.L. Farr, and R.J. Randall, 1951, Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.* 193, 265.

<380>

그 결과들은 다음의 표 I 에 요약된다:

표 1

화합물 no.	시그마-1 저해 퍼센트 (0.1 μ M)	시그마 -1 저해 퍼센트 (0.01 μ M)	시그마 -1 Ki (nm) Displ. 10 ⁻⁷ M (10 ⁻⁸ M)
1	107.4	102.1	1.1
2	109.3	105.2	0.8
3	106.4	102.7	1.4
4	108.8	105.3	1.1
5	109.3	104.4	1.1
6	99.2	90.6	
7	85.5	67.8	8.2
8	82.5	57.4	2.1
9	89	74.2	9
10	88.1	27.3	
11	66.9	14.5	
12	82.8	52.1	
13	58.2	4.3	
14	52.5	6	
15	88.9	47.2	7
16	42	28.6	
17	93.9	62.3	4
18	37.2	-39.5	
19	96.4	71.8	2.2
20	82.1	51.2	16.7
21	20.5	8.3	
22	94.8	54.3	3.1 \pm 1.6
23	85	32.2	
24	91.8	39.5	
25	83.8	33.8	
26	15.2	7.3	
27	30.4	8.1	
28	-3.4	-20.9	
29	46.1	5.8	
30	18.3	-15.1	

<381>

<382>

표 1에 나타난 값들로부터 알 수 있듯이 본 발명의 치환된 1,2,4-트리아졸 유도체들은 특히 시그마-1 리셉터를 저해하는 데 적절하다.