

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.⁷
A61K 31/428

(45) 공고일자 2005년11월08일
(11) 등록번호 10-0526487
(24) 등록일자 2005년10월28일

(21) 출원번호	10-2005-7002723(분할)	(65) 공개번호	10-2005-0043912
(22) 출원일자	2005년02월17일	(43) 공개일자	2005년05월11일
(62) 원출원	특허10-2002-7017432		
	원출원일자 : 2002년12월20일	심사청구일자	2003년01월16일
번역문 제출일자	2005년02월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2001/006506	(87) 국제공개번호	WO 2001/97786
국제출원일자	2001년06월08일	국제공개일자	2001년12월27일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 에쿠아도르, 탄자니아, 콜롬비아, 인도, 인도네시아, 그라나다, 가나, 감비아, 세르비아 앤 몬테네그로, 시에라리온, 크로아티아, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터키,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 00113219.0 2000년06월21일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라세 124

(72) 발명자 알라닌 알렉산더
프랑스 에프-68440 슈리에르바흐 뢰 드 발레 11아

플로어 알렉산더
스위스 체하-4054 바젤 갈레어-링 142 스트라세

밀러 오브리 케른
미국 캘리포니아주 94110 샌프란시스코 알바라도 스트리트 72에이

노르크로스 로저 데이비드
스위스 체하-4310 라인펠덴 알테 잘린 20

리메르 클라우스
독일 79110 프라이부르크 오펜스트라세 5

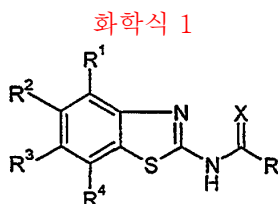
(74) 대리인 김창세

심사관 : 한정희

(54) 벤조티아졸 유도체

요약

본 발명은 아데노신 수용체와 관련된 질병을 치료하기 위한 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



명세서

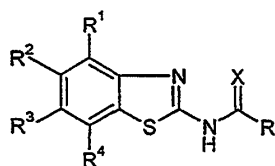
발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 아데노신 수용체에 관련된 질병을 치료하는 약제를 제조하기 위한, 하기 화학식 1의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것이다:

화학식 1



상기 식에서,

R^1 은 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 벤질옥시, 사이클로알킬옥시, 할로젠, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸옥시이고;

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 알킬 또는 저급 알킬옥시이고;

R^4 는 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 할로젠, $-C(O)OH$, $-C(O)-$ 저급 알킬, $-C(O)-$ 할로젠-저급 알킬, $-CH(OH)-$ 할로젠-저급 알킬, $-C(O)O-$ 저급 알킬, $-NHC(O)-$ 저급 알킬, $-(CH_2)_n-OH$ 이거나, 또는 연결기 $-(O)_m-(CH_2)_n-$ 를 통해 벤조기에 임의적으로 부착되고 $N(R^5)(R^6)$, 할로젠, 알콕시 또는 니트로에 의해 임의적으로 치환되는 페닐이거나, 또는 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 아제판-1-일, [1,4]옥사제판-4-일이거나, 또는 연결기 $-(O)_m-(CH_2)_n$ 또는 $-N=C(CH_3)-$ 를 통해 벤조기에 부착될 수 있고 하나 또는 2개의 R^7 기(들)에 의해 임의적으로 치환되는 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이며;

R 은 (a) 저급 알킬, 할로젠-저급 알킬, 저급 알콕시, 시아노, 니트로, $-C(O)H$, $-C(O)OH$ 또는 $-(CH_2)_n-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_o-$ 저급 알콕시, $-(CH_2)_nO-$ 할로젠-저급 알킬, $-(CH_2)_nO-(CH_2)_{n+1}-O-$ 저급 알킬, $-S(O)_2-N(R^5)-(CH_2)_n-O-$ 저급 알킬, $-(CH_2)_n-OR^5$, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-$ 저급 알콕시, $-(CH_2)_nN[(CH_2)_o-$ 저급 알콕시] $_2$, $-(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$, $-(CH_2)_nN[S(O)_2CH_3]_2$, $-(CH_2)_nN[R^5][S(O)_2CH_3]$, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_oNR^5R^6$, $-(CH_2)_nN(R^5)-$ 저급 알케닐, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-$ 사이클로알킬, $-(CH_2)_nN(R^5)-C(O)O-$ 저급 알킬, $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_n-N(R^5)(R^6)$, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-S-$ 저급 알킬, $-S(O)_2-N(R^5)(R^6)$, $-(CH_2)_nN(R^5)-S(O)_2CH_3$, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-$ 페닐, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-OH$, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-CH(OH)-CF_3$, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-CF_3$, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-O-CH(OH)-C_6H_3(OCH_3)_2$, $-(CH_2)_nN(R^5)-(CH_2)_o-O-C(O)-C_6H_3(OCH_3)_2$, $-N(R^5)-C(O)-$ 모폴린, 알콕시에 의해 치환된 $-N(R^5)-C(O)-N(R^5)-$ 페닐, $-S(O)_2-$ 모폴린에 의해 임의적으로 치환되는 페닐이거나, 또는 $-(CR^5R^6)_n-5$ 원 내지 7원 방향족 또는 비방향족 헤테로환(이 헤테로환은 하이드록시, $-N(R^5)(R^6)$, 저급 알콕시 또는 저급 알킬에 의해 추가로 치환될 수 있음)에 의해 또는 $-(CH_2)_nN(R^5)(CH_2)_o-5$ 원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환(이 헤테로환은 하이드록시, $-N(R^5)(R^6)$ 또는 저급 알킬에 의해 추가로 치환될 수 있음)에 의해 임의적으로 치환되는 페닐이거나, 또는

(b) 2-옥소-피롤리딘, 피페리디닐, 페닐, $-(CH_2)_nOH$, 할로젠, CF_3 , $=O$, 저급 알킬, 사이클로알킬, $-(CH_2)_n-O-$ 저급 알킬, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, $-C(O)O-$ 저급 알킬, $-CH_2-O-S(O)_2CH_3$, $-C(O)-$ 저급 알킬, $-C(O)-(CH_2)_n-$ 저급 알콕시, $-CH_2-N(R^6)C_6H_4F$, $-CH_2-N(R^6)C(O)O-$ 저급 알킬, $-N(R^6)-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_n-O-$ 저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 2개의 치환기에 의해, 또는 4-Cl-페닐에 의해 치환된 테트라하이드로푸란, 피페라진-1-일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1-옥소, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일에 의해 임의적으로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_n-5$ 원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환(단, n 이 0인 경우 피페라지닐기는 제외됨)이거나, 또는 벤조피페리딘-1-일 또는 벤조티엔-2-일이거나, 또는

(c) $-(CH_2)_{n+1}-$ 페닐, 저급 알콕시에 의해 임의적으로 치환되는 $-N(R^5)(CH_2)_n-$ 페닐, $-O(CH_2)_n-$ 페닐 또는 $-N(R^5)C(O)-$ 페닐이거나, 또는

(d) 저급 알킬에 의해 임의적으로 치환되는 $-N(R^5)(CH_2)_n-5$ 원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환, $-(CH_2)_n-5$ 원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이거나, 또는

(e) $-(CH_2)_n-N(R^5)(R^6)$, 저급 알킬, $-O-(CH_2)_n$ -저급 알콕시, $-(CH_2)_n$ -저급 알콕시, 저급 알콕시, 사이클로알킬, $-N(R^5)(CH_2)_nO$ -저급 알킬, $-N(R^5)(CH_2)_nOH$, $-N(R^5)(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$, $-C(O)O$ -저급 알킬, $-(CH_2)_nOH$, $-(HC=CH)_nC(O)O$ -저급 알킬, 옥타하이드로-퀴놀린, 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린, 2,3-벤조-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데칸 또는 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데칸이고;

X는 O, S 또는 2개의 수소원자이고;

R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

R^7 은 저급 알킬, 저급 알콕시, $-C(O)$ -저급 알킬, $-C(O)O$ -벤질, $-C(O)O$ -저급 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, 저급 알킬에 의해 임의적으로 치환되는 피리디닐이거나, 또는 $-CH_2N(R^5)-C(O)O$ -저급 알킬, $-NH-C(페닐)_3$, 피롤리디닐, 피페리디닐, 모폴리닐, 저급 알킬에 의해 임의적으로 치환되는 피페라지닐이며;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0 또는 1이고;

o는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

화학식 1의 화합물의 몇몇 소수의 소군(subgroup)은 공지된 화합물이며, 예컨대 EP 427 963 호, US 5,099,021 호, EP 295 656 호 또는 DE 19 531 49 호에 기재되어 있다. 이들 화합물은 살미생물 활성을 갖거나 혈중 글루코즈 수준을 낮추는데 사용될 수 있다. 또한, WO 00/18767 호는 도파민 아유형(subtype) 특이성 리간드에 대해 친화력을 가져서 이 수용체와 관련된 질병을 치료하는데 유용한 2-피페라지노 알킬아미노 벤조아졸을 기재하고 있다. WO 00/18767 호의 화합물은 본 발명의 영역에 포함되지 않는다.

놀랍게도, 화학식 1의 화합물이 아데노신 수용체 리간드인 것으로 밝혀졌다.

아데노신은 특정 세포 표면 수용체와 상호작용함으로써 광범위한 물리적 기능을 조정한다. 약물 표적으로서의 아데노신 수용체의 가능성이 1982년에 최초로 고찰되었다. 아데노신은 생체활성 뉴클레오티드 아데노신 트리포스페이트(ATP), 아데노신 디포스페이트(ADP), 아데노신 모노포스페이트(AMP) 및 환상 아데노신 모노포스페이트(cAMP); 생화학적 메틸화제인 S-아데노실-L-메티온(SAM)에 구조적으로 또한 대사적으로 관련되어 있고; 조효소 NAD, FAD 및 조효소 A, 및 RNA에 구조적으로 연관되어 있다. 아데노신과 이들 관련 화합물은 세포 대사의 많은 상태를 조절하고 상이한 중추신경계 활성을 조정하는데 중요하다.

아데노신의 수용체는 G 단백질-커플링된 수용체 부류에 속하는 A_1 , A_{2A} , A_{2B} 및 A_3 수용체로 분류되어 있다. 아데노신에 의한 아데노신 수용체의 활성화는 신호 변환 메커니즘을 개시시킨다. 이러한 메커니즘은 수용체에 수반되는 G 단백질에 따라 달라진다. 아데노신 수용체 아유형 각각은 전통적으로 아데닐레이트 사이클라제 작동체 시스템을 그 특징으로 하며, 이 작동체 시스템은 제 2 메신저로서 cAMP를 사용한다. G_i 단백질과 커플링된 A_1 및 A_3 수용체는 아데닐레이트 사이클라제를 저해하여 세포의 cAMP 수준을 감소시키는 반면, A_{2A} 및 A_{2B} 수용체는 G_s 단백질에 커플링되고 아데닐레이트 사이클라제를 활성화시켜 세포의 cAMP 수준을 증가시킨다. A_1 수용체 시스템이 포스포리파제 C의 활성화 및 칼슘 및 칼슘 이온 채널의 조절을 포함한다는 것은 공지되어 있다. A_3 아유형은 아데닐레이트 사이클라제와 관련되어 있을 뿐만 아니라 포스포리파제 C를 촉진시켜 칼슘 이온 채널을 활성화시킨다.

A_1 수용체(326 내지 328개 아미노산)를 다양한 종(개, 인간, 래트, 병아리, 소, 기니아 피그)으로부터 클로닝하였으며, 90 내지 95%의 서열을 포유동물 종 중에서 확인하였다. A_{2A} 수용체(409 내지 412개 아미노산)를 개, 래트, 인간, 기니아

피그 및 마우스로부터 클로닝하였다. A_{2B} 수용체(332개 아미노산)를 인간 및 마우스로부터 클로닝하였으며, 인간 A_{2B} 의 45%는 인간 A_1 및 A_{2A} 수용체와 상동이었다. A_3 수용체(317 내지 320개 아미노산)를 인간, 래트, 개, 토끼 및 양으로부터 클로닝하였다.

A_1 및 A_{2A} 수용체 아유형은 에너지 공급에서의 아데노신 조절에서 상보적인 역할을 하는 것으로 제안되어 있다. ATP의 대사산물인 아데노신은 세포로부터 확산되고, 산소 요구량을 감소시키거나(A_1) 산소 공급을 증가시키기(A_{2A}) 위해 아데노신 수용체를 국부적으로 활성화시키는 작용을 함으로써, 조직 내에서의 에너지 공급:수요의 균형을 원상태로 되돌린다. 두 아유형의 작용은 조직에 필요한 산소량을 증가시키고 산소의 단기간 불균형에 의해 야기되는 손상으로부터 세포를 보호하는 것이다. 내생 아데노신의 중요한 기능중 하나는 저산소증, 허혈, 저혈압증 및 발작 같은 쇼크(trauma) 동안의 손상을 방지하는 것이다.

또한, 아데노신 수용체 작용제가 래트의 A_3 수용체를 발현하는 비만세포에 결합하면 이노시톨 트리포스페이트 및 세포 내 칼슘 농도가 증가하여 항원 유도된 염증 매개체의 분비가 강화된다는 것은 공지되어 있다. 따라서, A_3 수용체는 천식 발병 및 다른 알러지 반응을 중재하는 역할을 한다.

아데노신은 또한 중추 저해 효과를 매개함으로써 생리적인 뇌 기능의 많은 상태의 기초를 이루는 분자 메카니즘의 조절에 포괄적인 중요성을 갖는 신경조절자(neuromodulator)이다. 저산소증, 허혈 및 발작 같은 쇼크 후에는 신경전달물질의 방출이 증가된다. 이들 신경전달물질은 궁극적으로 신경이 변성되고 죽는 것을 담당하며, 이렇게 신경이 변성되고 죽으면 개인의 뇌 손상 또는 사망을 야기시키게 된다. 따라서, 아데노신의 중추 저해 효과를 흉내내는 아데노신 A_1 작용제는 신경보호제로서 유용할 수 있다. 아데노신은 흥분성 뉴런으로부터의 글루타메이트 방출을 억제하고 신경 염증을 억제하는 내생 항염증제로서 제안되어 있다. 따라서, 아데노신 작용제는 간질 치료제로서 사용될 수 있다. 아데노신 길항제는 CNS의 작용을 촉진시키고, 인지 향상제로서 효과적인 것으로 입증되었다. 선택적인 A_{2a} -길항제는 다양한 유형의 치매, 예컨대 알츠하이머병을 치료하는데 치료효과를 가지며, 신경보호제로서 유용하다. 아데노신 A_{2a} -수용체 길항제는 중추 시냅스 말단으로부터의 도파민 방출을 억제하고 운동 활성을 촉진시키며 결과적으로 파킨슨병 증상을 개선시킨다. 아데노신의 중추에서의 작용은 또한 진정, 최면, 정신분열증, 불안증, 통증, 호흡, 우울증 및 물질 남용(특히, 알콜 또는 약물 남용)의 기초를 이루는 분자 메카니즘에 관련되어 있다. 따라서, 아데노신 수용체에서 작용하는 약물은 진정제, 근육 이완제, 정신병 치료제, 불안제, 진통제, 호흡 자극제 및 우울증 치료제로서 치료 효과를 가지며, ADHD(주의력 결핍 과다활동 장애)를 치료하는데 사용될 수 있다.

심혈관 시스템에서의 아데노신의 중요한 역할은 심장 보호제로서이다. 허혈 및 저산소증에 대응하여 내생 아데노신의 양이 증가하고 쇼크 동안 또는 쇼크 후 심조직을 보호한다(예비 컨디션). 따라서, 아데노신 작용제는 심장 보호제로서의 가능성을 갖는다.

아데노신은 레닌 방출, 사구체 여과속도 및 신장 혈액 흐름을 비롯한 신장 기능의 다양한 상태를 조절한다. 아데노신의 신장 효과를 길항하는 화합물은 신장 보호제로서의 가능성을 갖는다. 뿐만 아니라, 아데노신 A_3 및/또는 A_{2B} 길항제는 천식 및 다른 알러지 반응의 치료, 및 당뇨병과 비만증의 치료에 유용할 수 있다.

다수의 문서, 예컨대 하기 간행물이 아데노신 수용체에 대한 현재의 지식을 기재하고 있다:

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,

J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,

J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,

J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,

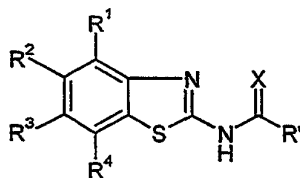
Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999).

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 아데노신 A2 수용체에 관련된 질병을 치료하는 약제를 제조하기 위한 화학식 1의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도, 화학식 1a의 신규 화합물 자체, 이들의 제조방법, 본 발명에 따른 화합물을 기제로 하는 약제, 이들의 제조방법, 및 아데노신 시스템의 조절에 기초한 질병, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 신경 보호, 정신분열증, 불안증, 통증, 호흡 결핍, 우울증, 천식, 알러지 반응, 저산소증, 허혈, 발작 및 물질 남용(특히, 알콜 또는 약물 남용)을 억제 또는 예방하는데 있어서의 화학식 1의 화합물의 용도이다. 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 정신병 치료제, 간질 치료제, 항경련제 및 심장 보호제로서 유용할 수 있다. 본 발명에 따른 가장 바람직한 치료는, A_{2A} 수용체 길항 작용에 기초하고 중추신경계의 질환을 포함하는 것, 예를 들어 특정 우울증, 신경 보호 및 파킨슨병 및 ADHD와 당뇨병의 치료 또는 예방이다.

본 발명은 또한 아데노신 수용체와 관련된 질병을 치료하는 약제를 제조하기 위한 하기 화학식 1a의 신규 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 1a



상기 식에서,

R¹은 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시, 벤질옥시, 사이클로알킬옥시, 할로젠, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸옥시이고;

R², R³는 서로 독립적으로 수소, 할로젠, 저급 알킬 또는 저급 알킬옥시이고;

R⁴는 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐, 할로젠, -C(O)-저급 알킬, -C(O)-할로젠-저급 알킬, -CH(OH)-할로젠-저급 알킬, -C(O)O-저급 알킬, -NHC(O)-저급 알킬, -(CH₂)_n-OH이거나, 또는 연결기 -(O)_m-(CH₂)_n-를 통해 벤조기에 임의적으로 부착되고 N(R⁵)(R⁶), 할로젠 또는 니트로에 의해 임의적으로 치환되는 페닐이거나, 또는 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 아제판-1-일, [1,4]옥사제판-4-일이거나, 또는 연결기 -(O)_m-(CH₂)_n 또는 -N=C(CH₃)-를 통해 벤조기에 부착될 수 있고 하나 또는 2개의 R⁷ 기(들)에 의해 임의적으로 치환되는 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이며;

R'은 (a) 할로젠-저급 알킬, -C(O)H, 또는 -(CH₂)_n-C(O)-N(R⁵)-(CH₂)_n-저급 알콕시, -(CH₂)_nO-할로젠-저급 알킬, -(CH₂)_nO-(CH₂)_{n+1}-O-저급 알킬, -S(O)₂-N(R⁵)-(CH₂)_n-O-저급 알킬, -(CH₂)_n-OR⁵, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-저급 알콕시, -(CH₂)_nN[(CH₂)_o-저급 알콕시]₂, -(CH₂)_nN[S(O)₂CH₃]₂, -(CH₂)_nN[R⁵][S(O)₂CH₃], -(CH₂)_nN(R⁵)-저급 알케닐, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-사이클로알킬, -(CH₂)_nN(R⁵)-C(O)O-저급 알킬, -(CH₂)_n-S-(CH₂)_n-N(R⁵)(R⁶), -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-S-저급 알킬, -(CH₂)_nN(R⁵)-S(O)₂CH₃, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-페닐, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-OH, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CH(OH)-CF₃, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-CF₃, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-CH(OH)-C₆H₃(OCH₃)₂, -(CH₂)_nN(R⁵)-(CH₂)_o-O-C(O)-C₆H₃(OCH₃)₂, -N(R⁵)-C(O)-모폴린, 알콕시에 의해 치환된 -N(R⁵)-

$C(O)-N(R^5)$ -페닐, $-S(O)_2$ -모폴린에 의해 임의적으로 치환되는 페닐이거나, 또는 $-(CR^5R^6)_n$ -5원 내지 7원 방향족 또는 비방향족 헤테로환(이 헤테로환은 하이드록시, $-N(R^5)(R^6)$ 또는 저급 알킬에 의해 추가로 치환될 수 있음)에 의해 또는 $-(CH_2)_nN(R^5)(CH_2)_o$ -5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환(이 헤테로환은 하이드록시, $-N(R^5)(R^6)$ 또는 저급 알킬에 의해 추가로 치환될 수 있음)에 의해 임의적으로 치환되는 페닐이거나, 또는 저급 알콕시에 의해 임의적으로 치환되는 $-N(R^5)$ -페닐이거나, 또는

(b) 2-옥소-피롤리딘, 피페리딘, 페닐, $-(CH_2)_nOH$, 할로젠, CF_3 , $=O$, 저급 알킬, 사이클로알킬, $-(CH_2)_n-O$ -저급 알킬, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, $-C(O)O$ -저급 알킬, $-CH_2-O-S(O)_2CH_3$, $-C(O)$ -저급 알킬, $-C(O)-(CH_2)_n$ -저급 알콕시, $-CH_2-N(R^6)C_6H_4F$, $-CH_2-N(R^6)C(O)O$ -저급 알킬, $-N(R^6)-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_n-O$ -저급 알킬 또는 4-Cl-페닐에 의해 치환된 테트라하이드로푸란, 피페라진-1-일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1-옥소, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일에 의해 임의적으로 치환될 수 있는 $-(CH_2)_n$ -5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환(단, n 이 0인 경우 피페라지닐기는 제외됨)이거나, 또는 벤조피페리딘-1-일 또는 벤조티엔-2-일이거나, 또는

(c) 저급 알콕시에 의해 임의적으로 치환되는 $-N(R^5)(CH_2)_{n+1}$ -페닐, $-O(CH_2)_n$ -페닐 또는 $-N(R^5)C(O)$ -페닐이거나, 또는

(d) 저급 알킬에 의해 임의적으로 치환되는 $-N(R^5)(CH_2)_n$ -5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환, $-(CH_2)_n$ -5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이거나, 또는

(e) $-O-(CH_2)_n$ -저급 알콕시, 저급 알킬-저급 알콕시, $-N(R^5)(CH_2)_nN(R^5)(R^6)$, $-(CH_2)_nOH$, $-(HC=CH)_nC(O)O$ -저급 알킬, 옥타하이드로-퀴놀린, 3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린, 2,3-벤조-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데칸 또는 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데칸이고;

X는 O, S 또는 2개의 수소원자이고;

R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이고;

R^7 은 저급 알킬, 저급 알콕시, $-C(O)$ -저급 알킬, $-C(O)O$ -벤질, $-C(O)O$ -저급 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, 저급 알킬에 의해 임의적으로 치환되는 피리디닐이거나, 또는 $-CH_2N(R^5)-C(O)O$ -저급 알킬, $-NH-C(페닐)_3$, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴리닐, 저급 알킬에 의해 임의적으로 치환되는 피페라지닐이며;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m 은 0 또는 1이고;

o 는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

발명의 구성 및 작용

본원에 사용되는 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n -부틸, i -부틸, 2-부틸, 3급-부틸 등을 나타낸다. 바람직한 저급 알킬기는 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 기이다.

본원에 사용되는 용어 "저급 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 불포화 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예컨대 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필렌, n -부틸렌, i -부틸렌, 2-부틸렌, 3급-부틸렌 등을 나타낸다. 바람직한 저급 알케닐기는 2 내지 4개의 탄소원자를 갖는 기이다.

용어 "사이클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 포화 탄소환상 기를 나타낸다.

"할로젠"이란 용어는 염소, 요오드, 플루오르 및 브롬을 나타낸다.

"저급 알콕시"란 용어는 알킬 잔기가 상기 정의된 바와 같고 산소원자를 통해 부착되는 기이다.

용어 "5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환"이란 하기의 기를 나타낸다: 방향족 헤테로환상 기는 예를 들어 피롤-1-일, 테트라졸릴, 이미다졸-1- 또는 2-일, 피라졸-1-일, 피리딘-1, 2, 3 또는 4-일, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티에닐 또는 푸릴이고; 비방향족 헤테로환상 기는 예를 들어 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1,1-디옥소 또는 티오모폴린-1-옥소이다.

용어 "약학적으로 허용가능한 산 부가 염"은 염산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄-설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 무기 산 및 유기 산과의 염을 포함한다.

화학식 1의 바람직한 화합물은 R^1 이 메톡시이고 X가 산소이고 R^2/R^3 가 수소인 화합물이다.

상기 언급한 용도에 바람직한 예는 R이 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 방향족 헤테로환인 화학식 1의 화합물, 예를 들어 하기 화합물이다:

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-2-메틸-이소니코틴아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

5-메틸-푸란-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-이소니코틴아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-3-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [4-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-아미노-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드,

N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-2-메틸-이소니코틴아미드,

N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드,

N-[4-메톡시-7-(2-피롤리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드,

N-{4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-2-메틸-이소니코틴아미드 및

N-[4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드.

전술한 용도에 더욱 바람직한 화학식 1의 화합물은 R이 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 비방향족 헤테로환인 화합물, 예를 들어 하기 화합물이다:

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,
 모폴린-4-카복실산 {4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드,
 모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,
 모폴린-4-카복실산 {4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드,
 모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,
 모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,
 4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,
 4-옥소-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드, 및
 1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드.

R이 메톡시인 다른 화합물, 예컨대 하기 화합물이 바람직하다:

라세미-[7-(2-브로모-1-하이드록시-에틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카밤산 메틸 에스테르,
 {4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-카밤산 메틸 에스테르,
 [4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카밤산 메틸 에스테르,
 [4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카밤산 메틸 에스테르, 및
 {4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-카밤산 메틸 에스테르.

전술한 용도에 바람직한 화학식 1의 화합물은 R이 할로젠, CF₃, -CH₂OH, -CH₂NHCH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₂CH₂OH, -CH₂NHCH₂-피리디닐, -CH₂NH₂, -CH₂NHCH₂CH₂SCH₃, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂SCH₃, -CH₂N(CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -CH₂N(CH₂CH₃)CH₂CH₂OCH₃, -CH₂NHCH₃, -CH₂SCH₂CH₂N(CH₃)₂, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₂OCH₃ 또는 -CH₂N(CH₃)C(O)OCH₃에 의해 임의적으로 치환되는 페닐인 화합물, 예를 들어 하기 화합물이다:

4-하이드록시메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4-플루오로-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 2-(4-플루오로-벤조일아미노)-4-메톡시-벤조티아졸-7-카복실산 메틸 에스테르,
 4-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4-[(2-하이드록시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-{[(피리딘-4-일-메틸)-아미노]-메틸}-벤즈아미드,
 N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-{[(피리딘-3-일-메틸)-아미노]-메틸}-벤즈아미드,

4-아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[(2-메틸설파닐-에틸아미노)-메틸]-벤즈아미드,
4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
N-[7-(2-아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-플루오로-벤즈아미드,
4-플루오로-N-(4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-플루오로-N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-플루오로-N-(4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드,
4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드,
N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드,
4-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-클로로-3-{[에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-메틸아미노메틸-벤즈아미드,
4-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-메틸아미노메틸-벤즈아미드,
4-클로로-3-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-클로로-3-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
3-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
3-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-메틸아미노메틸-벤즈아미드,
4-(2-디메틸아미노-에틸설파닐메틸)-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-{[(2-메톡시-에틸)-에틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,

4-(2-메톡시-에톡시메틸)-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,

4-메톡시메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,

N-(4-메톡시-7-티오모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 및

[4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-벤질]-메틸-카밤산 메틸 에스테르.

전술한 용도에 더욱 바람직한 화학식 1의 화합물은 R이 임의적으로 치환된 $-(CH_2)_n$ -5원 내지 7원 방향족 또는 비방향족 헤테로환에 의해 치환된 페닐인 화합물, 예컨대 하기 화합물이다:

4-이미다졸-1-일-메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,

4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일-메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,

4-[1,4]디아제판-1-일-메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,

4-(3(S)-디메틸아미노-피롤리딘-1-일-메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,

N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,

N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,

N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,

4-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(2-메틸-이미다졸-1-일-메틸)-벤즈아미드 및

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(4-메틸-피페라진-1-일-메틸)-벤즈아미드.

R⁴가 임의적으로 치환된 5원 내지 7원 방향족 또는 비방향족 헤테로환, 예컨대 모폴린 또는 피페라진인 화합물이 특히 바람직하다.

화학식 1a의 바람직한 화합물은 R¹이 메톡시이고 X가 산소이며 R²/R³가 수소인 화합물이다.

바람직한 예는 R'이 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 방향족 헤테로환인 화학식 1a의 화합물, 예를 들어 하기 화합물이다:

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-2-메틸-이소니코틴아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

5-메틸-푸란-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-이소니코틴아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-3-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [4-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,
 5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-아미노-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드,
 N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-2-메틸-이소니코틴아미드,
 N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드,
 N-[4-메톡시-7-(2-피롤리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드,
 N-{4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-2-메틸-이소니코틴아미드 및
 N-[4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드.

더욱 바람직한 화학식 1a의 화합물은 R이 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 비방향족 헤테로환인 화합물, 예를 들어 하기 화합물이다:

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,
 티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,
 1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,
 모폴린-4-카복실산 {4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드,
 모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,
 모폴린-4-카복실산 {4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드,
 모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,
 모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,
 4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,
 4-옥소-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드, 및
 1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드.

R이 메톡시인 다른 화합물, 예컨대 하기 화합물이 바람직하다:

라세미-[7-(2-브로모-1-하이드록시-에틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르,
 {4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-카바산 메틸 에스테르,
 [4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르,
 [4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르, 및
 {4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-카바산 메틸 에스테르.

바람직한 화학식 1a의 화합물은 R'이 $-CH_2OH$, $-CH_2NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2NHCH_2$ -피리딘, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_2CH_3)CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2SCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 또는 $-CH_2N(CH_3)C(O)OCH_3$ 에 의해 임의적으로 치환되는 페닐인 화합물, 예를 들어 하기 화합물이다:

- 4-하이드록시메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- 4-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- 4-[(2-하이드록시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[[피리딘-4-일-메틸]-아미노]-메틸}-벤즈아미드,
- N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[[피리딘-3-일-메틸]-아미노]-메틸}-벤즈아미드,
- 4-아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[(2-메틸설펜-에틸아미노)-메틸]-벤즈아미드,
- 4-[[2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- N-[7-(2-아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-플루오로-벤즈아미드,
- 4-플루오로-N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드,
- 4-[[2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드,
- 4-[[2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- 4-[[2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드,
- N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드,
- N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- 4-클로로-3-[[에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노]-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-메틸아미노메틸-벤즈아미드,
- 4-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-메틸아미노메틸-벤즈아미드,
- 4-클로로-3-[[2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- 4-클로로-3-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
- 3-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,

3- $\{[(2\text{-메톡시-에틸})\text{-메틸-아미노}]\text{-메틸}\}$ -N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4- $[(2\text{-메톡시-에틸아미노})\text{-메틸}]\text{-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드},$
 N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-메틸아미노메틸-벤즈아미드,
 4-(2-디메틸아미노-에틸설파닐메틸)-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4- $\{[(2\text{-메톡시-에틸})\text{-에틸-아미노}]\text{-메틸}\}$ -N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4- $\{[(2\text{-메톡시-에틸})\text{-메틸-아미노}]\text{-메틸}\}$ -N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4-(2-메톡시-에톡시메틸)-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4-메톡시메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 N-(4-메톡시-7-티오모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 및
 [4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-벤질]-메틸-카밤산 메틸 에스테르.

더욱 바람직한 화학식 1a의 화합물은 R'이 임의적으로 치환된 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)_n$ -5원 내지 7원 방향족 또는 비방향족 헤테로환에 의해 치환된 페닐인 화합물, 예컨대 하기 화합물이다:

4-이미다졸-1-일-메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일-메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4-[1,4]디아제판-1-일-메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 4-(3(S)-디메틸아미노-피롤리딘-1-일-메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드,
 N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,
 N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,
 N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,
 4-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,
 N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드,
 N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(2-메틸-이미다졸-1-일-메틸)-벤즈아미드 및
 N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(4-메틸-피페라진-1-일-메틸)-벤즈아미드.

R⁴가 임의적으로 치환된 5원 내지 7원 방향족 또는 비방향족 헤테로환, 예컨대 모폴린 또는 피페라진인 화학식 1a의 화합물이 특히 바람직하다.

본 발명에 따른 화학식 1 및 1a의 화합물 및 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에 공지되어 있는 방법에 의해, 예컨대

(a) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 화합물 및 화학식 R^5R^6NH (여기에서, R^5 및 R^6 는 하기 정의된 바와 같다) 또는 적절한 환상 아민과 반응시켜, 하기 화학식 11의 화합물 또는 기 $-NR^5R^6$ (여기에서, R^5 및 R^6 는 하기 정의된 바와 같다)가 환상 아민으로 대체된 화학식 11의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

(b) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 반응시켜 화학식 1a의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

(c) 하기 화학식 7의 화합물을 하기 화학식 10의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 13의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

(d) 화학식 13의 화합물을 $H_2/Pd/C$ 로 수소화시켜 하기 화학식 12의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

(e) 화학식 13의 화합물을 N-브로모숙신이미드/ H_2O 와 반응시켜 하기 화학식 14의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

f) 화학식 14의 화합물을 산화시켜 하기 화학식 15의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

g) 화학식 15의 화합물을 하기 화학식 20의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 16의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

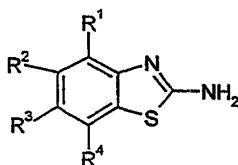
h) 화학식 15의 화합물을 하기 화학식 30의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 17의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

i) 화학식 15의 화합물을 하기 화학식 40의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 24의 화합물을 생성시키고, Boc-기를 절단해내어 하기 화학식 18의 화합물을 생성시키는 단계; 또는

j) R^1 내지 R^7 중 하나 이상의 치환기를 하기 기재된 정의 내에서 변화시키고,

필요한 경우, 수득된 화합물을 그의 약학적으로 허용가능한 산부가염으로 전환시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다:

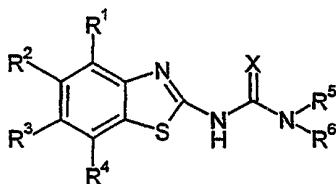
화학식 2



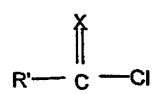
화학식 3



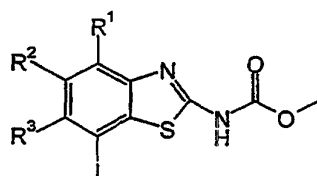
화학식 11



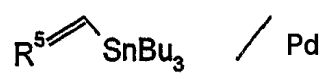
화학식 6



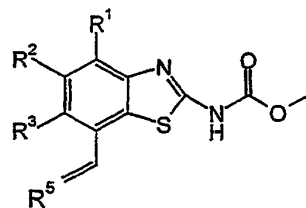
화학식 7



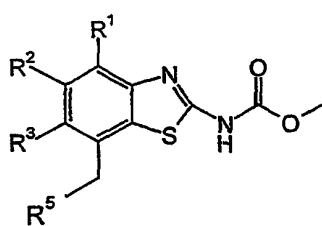
화학식 10



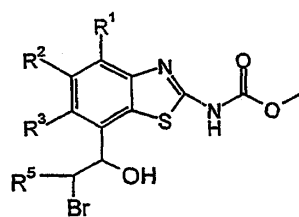
화학식 13



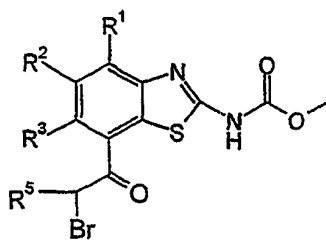
화학식 12



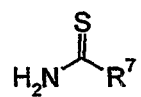
화학식 14



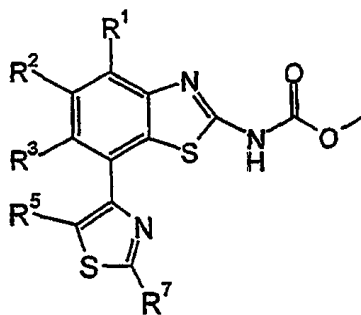
화학식 15



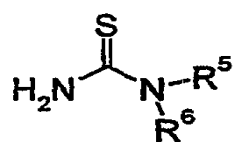
화학식 20



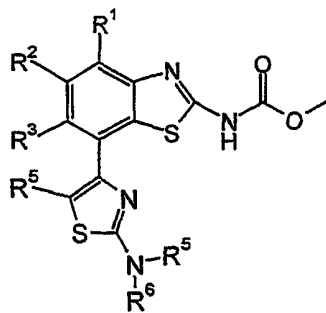
화학식 16



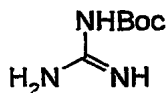
화학식 30



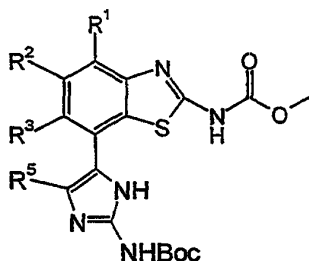
화학식 17



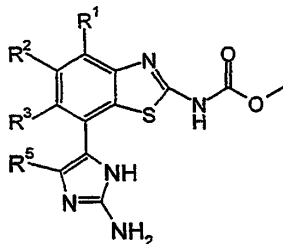
화학식 40



화학식 24



화학식 18



상기 식에서,

R^1 내지 R^7 , R' 및 X는 상기에서 정의한 바와 같다.

상기 기재된 모든 반응 단계는 통상적인 방식으로 수행되며, 실시예에 더욱 상세하게 기재되어 있다.

방법 (a)에 따라, 피리딘중 화학식 2의 화합물, 예컨대 2-아미노-7-페닐-4-메톡시-벤조티아졸을 테트라하이드로푸란에 용해시킨 다음, 톨루엔중 포스겐으로 처리한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 부피를 반으로 만들고, 적절한 아민, 예컨대 화학식 R^5R^6NH 또는 환상 아민(예: 모폴린 또는 티오모폴린)을 첨가한다. 수득된 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 분리한다.

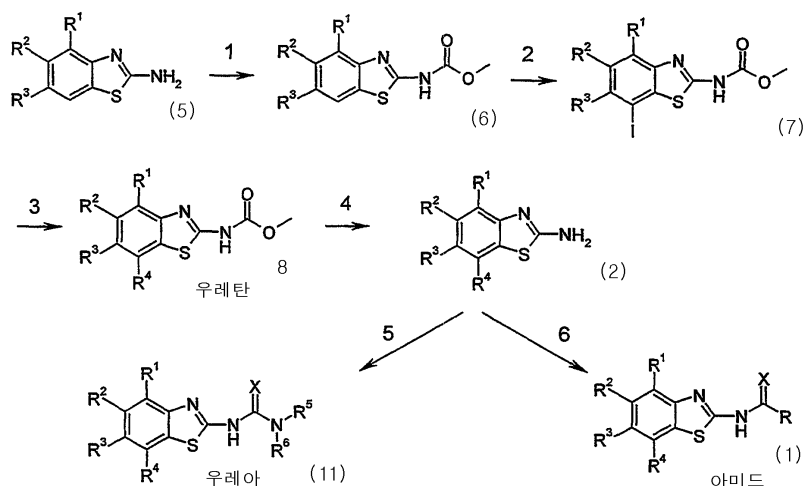
방법 (b)에서는 화학식 2의 화합물을 화학식 4의 화합물과 반응시키는, 화학식 1의 화합물의 제조방법을 기재하고 있다. 통상적인 방식으로 약 10분동안 반응을 수행한다. 수득된 화합물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 분리한다.

그 자체로 공지되어 있고 당해 분야의 숙련자에게 숙지되어 있는 방법에 따라 실온에서 염을 형성시킨다. 무기 산과의 염 뿐만 아니라 유기 산과의 염도 고려되었다. 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 설페이트, 니트레이트, 시트레이트, 아세테이트, 말리에이트, 숙시네이트, 메탄-설포네이트, p-톨루엔설포네이트 등이 이러한 염의 예이다.

실시예 1 내지 187 및 하기 반응식 1과 2에는 화학식 1의 화합물의 제조방법이 더욱 상세하게 기재되어 있다.

출발 물질은 공지된 화합물이거나 또는 당해 분야에 공지되어 있는 방법에 따라 제조될 수 있다.

반응식 1



상기 식에서,

1은 $\text{MeO}(\text{CO})\text{Cl}$, 염기를 나타내고,

2는 ICl 을 나타내고,

3은 $\text{R}^4\text{-B}(\text{OR}^5)_2$ 또는 $\text{R}^4\text{-Sn}(\text{CH}_3)_3$, Pd-촉매를 나타내며,

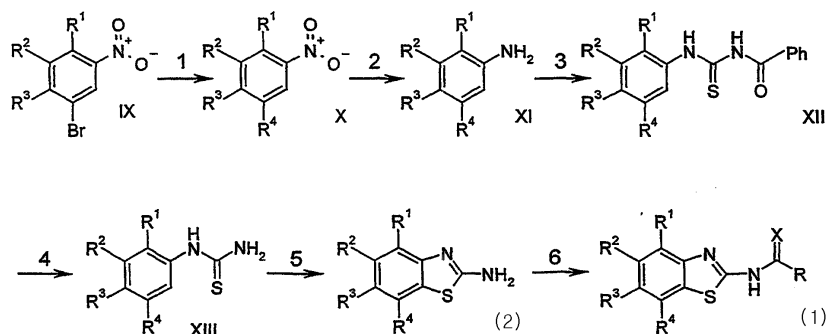
4는 KOH 를 나타내고,

5는 $\text{C}(\text{X})\text{Cl}_2$, $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ 또는 R^5NCX 를 나타내고,

6은 $\text{RC}(\text{X})\text{Cl}$, 염기를 나타내며,

치환기의 정의는 상기 기재된 바와 같다.

반응식 2



상기 식에서,

1은 $\text{R}^4\text{-B}(\text{OR}^5)_2$ 또는 $\text{R}^4\text{-Sn}(\text{CH}_3)_3$, Pd-촉매를 나타내고,

2는 H_2 , Pd-C를 나타내며,

3은 $\text{Ph}(\text{CO})\text{NCS}$ 를 나타내며,

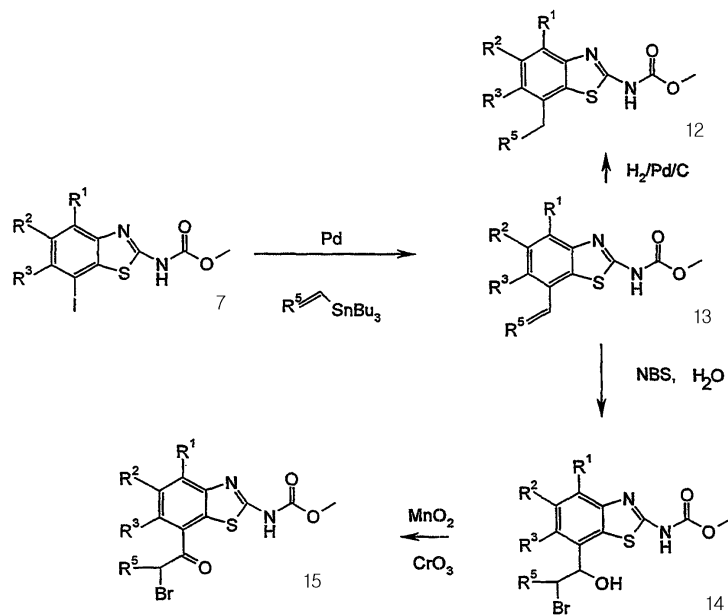
4는 NaOMe 를 나타내고,

5는 Br_2 를 나타내고,

6은 $\text{RC}(\text{X})\text{Cl}$, 염기를 나타내며,

치환기 R^1 내지 R^5 , X 및 R 은 상기 정의된 바와 같다.

반응식 3

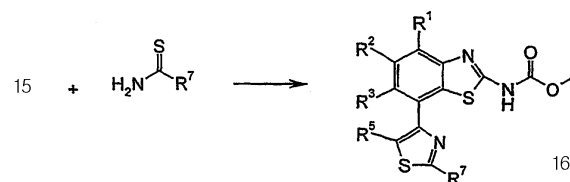


상기 식에서,

R^1 내지 R^5 는 상기 정의된 바와 같고,

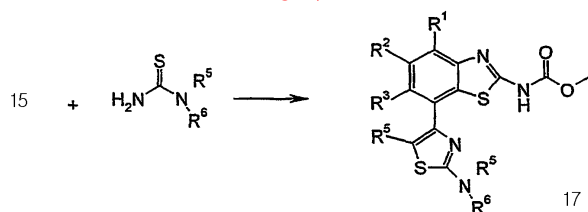
NBS는 N-브로모숙신이미드이다.

반응식 4



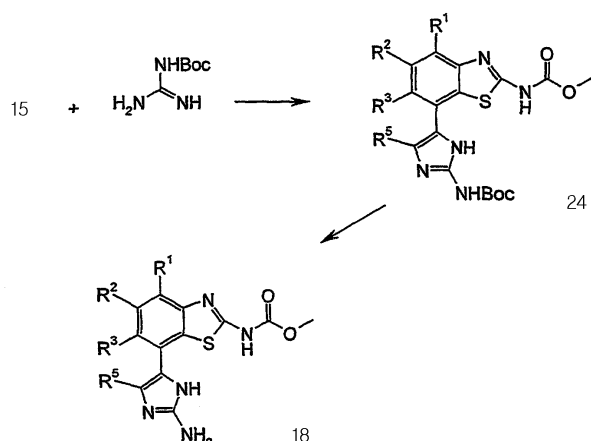
상기 식에서, R^1 내지 R^5 및 R^7 은 상기 정의된 바와 같다.

반응식 5



상기 식에서, R^1 내지 R^6 는 상기 정의된 바와 같다.

반응식 6



상기 식에서, R^1 내지 R^5 의 정의는 상기에 기재되어 있다.

반응식 1 내지 6에 기재된 반응은 통상적인 방식으로 수행된다.

화학식 1 및 1a의 화합물, 및 이들의 약학적으로 사용가능한 부가염은 귀중한 약리학적 특성을 갖는다. 구체적으로, 본 발명의 화합물은 아데노신 수용체 리간드이고 아데노신 $\text{A}_{2\text{A}}$ 수용체에 대해 높은 친화력을 갖는 것으로 밝혀졌다.

화합물은 후술한 시험법에 따라 평가하였다.

인간의 아데노신 $\text{A}_{2\text{A}}$ 수용체

재조합 기법에 의해, 쉼리키 포레스트(semliki forest) 비루스 발현 시스템을 이용하여 차이니즈 햄스터 난소(CHO) 세포에 인간의 아데노신 $\text{A}_{2\text{A}}$ 수용체를 발현시켰다. 세포를 수확하고 원심분리에 의해 2회 세척한 다음 균질화시키고 다시 원심분리에 의해 세척하였다. 최종 세척된 막 펠렛을, 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl_2 및 10mM MgCl_2 를 함유하는 트리스(50mM) 완충액(pH 7.4)(완충액 A)에 현탁시켰다. 완충액 A의 최종 부피 200 μl 중 막 단백질 2.5 μg , Ysi-폴리-1-리신 SPA 비드 0.5mg 및 0.1U 아데노신 데아미나제의 존재하에 96개 웰이 있는 플레이트에서 [^3H]-SCH-58261(디오니소티(Dionisotti) 등, 1997, Br J Pharmacol 121, 353; 1nM) 결합 분석을 수행하였다. 크산틴 아민 동류물(XAC; 2 μM)을 사용하여 비특이적 결합을 한정하였다. 10 μM 에서 0.3nM까지 10개의 농도에서 화합물을 시험하였다. 모든 분석은 쌍을 이루어 수행하였고 2회 이상 반복하였다. 원심분리기 전에 분석 플레이트를 실온에서 1시간동안 배양한 다음, 팩커드 탐카운트(Packard Topcount) 섬광 계수기를 이용하여 결합된 리간드를 결정하였다. 비선형 곡선 피팅(fitting) 프로그램을 이용하여 IC_{50} 값을 계산하고, 쉹-프루소프(Cheng-Prusoff) 방정식을 이용하여 K_i 값을 계산하였다.

본 발명에 따라, 화학식 1의 화합물은 $\text{A}_{2\text{A}}$ 수용체에 대해 높은 친화력을 갖는 것으로 밝혀졌다. 가장 바람직한 화합물은 8.5 내지 9.3의 p K_i 값의 범위에서 hA $_{2\text{A}}$ 결합에 대해 친화력을 나타낸다.

이들 화합물의 예는 다음과 같다:

실시예 번호	pKi 값	실시예 번호	pKi 값	실시예 번호	pKi 값
3	8.8	159	8.9	289	8.9
10	9.0	201	8.6	290	8.6
17	9.3	221	8.7	292	8.8
23	8.9	238	8.7	298	8.7
36	9.1	240	8.5	301	8.5
59	9.0	253	8.6	304	8.5
61	8.9	258	8.9	308	9.1
62	9.1	271	8.6	309	8.5
91	8.8	275	8.7	314	8.5
92	8.9	277	8.7	315	8.6
96	8.8	278	8.5	317	8.6
100	9.3	279	8.8	326	8.5
107	8.8	280	8.7	327	8.5
108	8.9	282	8.6	342	8.5
121	9.0	283	9.0	369	9.2
125	9.0	286	8.8		
157	8.9	287	8.5		

화학식 1의 화합물 및 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 약제로서, 예컨대 약학 제제의 형태로 사용될 수 있다. 약학 제제는 예를 들어 정제, 피복 정제, 당의정, 경질 젤라틴 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나, 예컨대 좌약의 형태로 직장 투여되거나 또는 예컨대 주사 용액의 형태로 비경구 투여될 수도 있다.

약학 제제를 제조하기 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 화학식 1의 화합물을 가공할 수 있다. 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등을 예컨대 정제, 피복 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체로서 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐용으로 적합한 담체는 예를 들어 식물유, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리에틸렌 등이다. 그러나, 활성성분의 특성에 따라, 연질 젤라틴 캡슐의 경우 통상 담체가 필요하지 않다. 용액 및 시럽을 제조하기에 적합한 담체는 예를 들어 물, 폴리올, 글리세롤, 식물유 등이다. 좌약에 적합한 담체는 예컨대 천연 오일 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리에틸렌 등이다.

뿐만 아니라, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충액, 마스킹제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 다른 약학적으로 중요한 성분을 함유할 수 있다.

화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료 면에서 불활성인 담체를 함유하는 약제 또한 본 발명의 목적이며, 이는 화학식 1의 하나 이상의 화합물 및/또는 약학적으로 허용가능한 산 부가염, 및 필요한 경우 하나 이상의 다른 약학적으로 중요한 성분을 치료 면에서 불활성인 하나 이상의 담체와 함께 생약 투여형으로 만드는 것을 포함하는 상기 약제의 제조방법도 마찬가지로 본 발명의 목적이다.

본 발명에 따르면, 화학식 1의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 아데노신 수용체 길항 작용에 근거한 질병(예: 알츠하이머병, 파킨슨병, 신경 보호, 정신분열증, 불안증, 통증, 호흡 결핍, 우울증, 천식, 알러지 반응, 저산소증, 허혈, 발작 및 물질 남용)의 억제 또는 예방에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 정신병 치료제, 간질 치료제, 항경련제 및 심장 보호제로서 유용하고 상응하는 약제를 제조하는 데에 유용할 수 있다.

본 발명에 따른 가장 바람직한 치료는, 중추신경계의 장애를 포함하는 것, 예컨대 특정 우울증, 신경 보호 및 파킨슨병의 치료 또는 예방을 포함하는 것이다.

투여량은 광범위하게 변화될 수 있고, 물론 각각의 특정 경우에서 개인적인 필요에 따라 조정되어야 할 것이다. 경구 투여의 경우, 성인의 투여량은 1일 약 0.01mg 내지 약 1000mg의 화학식 1의 화합물 또는 상응하는 양의 그의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 1일 투여량은 1회 투여로 또는 분할 투여로 투여될 수 있으며, 또한 지시되는 경우 상한을 초과할 수도 있다.

실시예

실시예 1

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

피리딘(2ml)중 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(100mg, 0.4밀리몰)의 용액에 벤조일 클로라이드(55mg, 0.4밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 하룻밤동안 교반하였다. 이 혼합물에 2N HCl을 pH 1까지(20ml) 첨가한 다음, 혼합물을 EtOAc(20ml)로 2회 추출하고, NaHCO₃ 포화 용액으로 세척한 후, Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 이어, CH₂Cl₂/MeOH(98:2)로 용리시키는 SiO₂(메르크(Merck) 230 내지 400메쉬)상에서 조질 생성물을 크로마토그래피시키고, 생성물 분획을 모아 용매를 증발시킴으로써, 표제 화합물을 백색 고체(97mg, 69% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=360 (M⁺).

실시예 1의 일반적인 방법에 따라 실시예 2 내지 49의 화합물을 제조하였다.

실시예 2

푸란-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

푸란-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(41% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=251.3 (M+H⁺).

실시예 3

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

5-메틸-티오펜-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(36% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=381.3 (M+H⁺).

실시예 4

푸란-2-카복실산 (4,6-디플루오로-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4,6-디플루오로-벤조티아졸 및 푸란-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 회색 고체(81% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=280 (M⁺).

실시예 5

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4,6-디플루오로-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4,6-디플루오로-벤조티아졸 및 5-메틸-티오펜-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(74% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=310 (M⁺).

실시예 6

N-(4,6-디플루오로-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

2-아미노-4,6-디플루오로-벤조티아졸 및 벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(82% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=290 (M⁺).

실시예 7

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드

아세트일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(69% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=299.2 (M+H⁺).

실시예 8

4-시아노-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-시아노-벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(84% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=385.1$ (M^+).

실시예 9

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드

피리딘중 2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸 및 5-메틸-티오펜-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(95% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=304.1$ (M^+).

실시예 10

5-메틸-푸란-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸 및 새로 제조한 5-메틸-푸란-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하였고, 이를 n-헥산/EtOAc(4:1)로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 담황색 고체(67% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=364.0$ (M^+).

실시예 11

푸란-2-카복실산 (4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드

피리딘중 2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸 및 푸란-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황갈색 고체(100% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=274.1$ (M^+).

실시예 12

N-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

피리딘중 2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸 및 벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(72% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=284.1$ (M^+).

실시예 13

벤조[b]티오펜-2-카복실산 벤조티아졸-2-일아미드

피리딘중 2-아미노-벤조티아졸 및 벤조[b]티오펜-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(86% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=311.1$ ($M+H^+$).

실시예 14

3-메틸-티오펜-2-카복실산 벤조티아졸-2-일아미드

피리딘중 2-아미노-벤조티아졸 및 3-메틸-티오펜-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(69% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=275.1$ ($M+H^+$).

실시예 15

5-메틸-티오펜-2-카복실산 벤조티아졸-2-일아미드

피리딘중 2-아미노-벤조티아졸 및 5-메틸-티오펜-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(87% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=275.1$ ($M+H^+$).

실시예 16

N-벤조티아졸-2-일-6-클로로-니코틴아미드

피리딘중 2-아미노-벤조티아졸 및 2-클로로피리딘-5-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(97% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=290.1$ ($M+H^+$).

실시예 17

4-하이드록시메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

THF(40ml)중 4-포밀-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(194mg, 0.5밀리몰)의 용액에 수소화붕소 나트륨(19mg, 0.5밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 물(30ml)을 첨가한 다음 1N HCl(4ml)을 첨가하고 혼합물을 진탕시켰다. 수성 상을 EtOAc(30ml)로 2회 추출하고, 모아진 유기 상을 NaCl 포화 용액으로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시키고 여과 및 증발시켰다. 조질의 잔류물을 에테르에 현탁시키고 10분간 초음파 처리한 다음, 고체 침전물을 여과해내고 에테르로 세척한 후, 진공(0.05mmHg, 50℃)하에 건조시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체(150mg, 77% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=390.0$ (M^+).

실시예 18

4-포밀-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-포밀 벤조산을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(73% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=388.1$ ($M+H^+$).

실시예 19

2-메톡시-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

THF(10ml)중 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(200mg, 0.67밀리몰)의 용액에 DMAP(10mg, 0.08밀리몰), 트리에틸아민($163\mu l$, 1.17밀리몰) 및 THF(2ml)중 2-메톡시벤조일 클로라이드($136\mu l$, 1밀리몰)를 첨가하였다. 혼합물을 환류할 때까지 2시간동안 가열하고, 냉각시킨 후 1:1 AcOEt/THF(70ml)와 5% $NaHCO_3$ 용액(40ml) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 NaCl 포화 용액(50ml)으로 세척하고 Na_2SO_4 로 건조시키고 여과시킨 후, 감압하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 에테르(10ml)에 현탁시키고 여과한 후, 에테르로 세척하고 진공(0.05mmHg, 60℃)하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체(260mg, 85% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=390.0$ (M^+).

실시예 20

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-2-메틸-벤즈아미드

2-메틸-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 CH_2Cl_2 /EtOAc(1:1)로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(88% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=374.1$ (M^+).

실시예 21

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-메틸-벤즈아미드

3-메틸-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 밝은 황색 고체(80% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=374.0$ (M^+).

실시예 22

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-메틸-벤즈아미드

4-메틸-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(79% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=374.1$ (M^+).

실시예 23

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(68% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=378.0$ (M^+).

실시예 24

3-메톡시-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

3-메톡시-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 밝은 황색 포움(75% 수율)으로서 제조하였다. MS: $m/e=390.0$ (M^+).

실시예 25

4-메톡시-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-메톡시-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 포움(79% 수율)으로서 제조하였다. MS: $m/e=390.1$ (M^+).

실시예 26

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-2-페닐-아세트아미드

페닐아세틸-클로라이드 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(29% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=374.1$ (M^+).

실시예 27

3-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

3-메틸-티오펜-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(64% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=380.0$ (M^+).

실시예 28

2,5-디메틸-푸란-3-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

2,5-디메틸-푸란-3-카복실산 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(73% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=378.1$ (M^+).

실시예 29

3-시아노-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

3-시아노-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(80% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=385.0$ (M^+).

실시예 30

N-(4-메톡시-7-페녹시-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-메톡시-7-페녹시-벤조티아졸-2-일아민 및 벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(72% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=376.1$ (M^+).

실시예 31

4-디메틸아미노-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

피리딘중 4-디메틸아미노-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{MeOH}$ 중 2N $\text{NH}_3)(19:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 베이지색 고체(70% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=403.0$ (M^+).

실시예 32

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-N-메틸-벤즈아미드

피리딘중 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-메틸-아민 및 4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}(1:1)$ 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 베이지색 고체(88% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=393.2$ ($\text{M} + \text{H}^+$).

실시예 33

2-(4-플루오로-벤조일아미노)-4-메톡시-벤조티아졸-7-카복실산 메틸 에스테르

2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸-7-카복실산 메틸 에스테르 및 4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(91% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=361.1$ ($M+H^+$).

실시예 34

N-(7-t-부틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드

7-3급-부틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일아민 및 4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(75% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=258.1$ ($M+H^+$).

실시예 35

N-(7-아세틸아미노-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드

7-아세틸아미노-4-메톡시-벤조티아졸-2-일아민 및 4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황갈색 고체(25% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=359.1$ ($M+H^+$).

실시예 36

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-이소니코틴아미드

피리딘중 피리딘-4-카복실산 클로라이드 하이드로클로라이드 염을 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물로부터 침전된 고체를 에테르(10ml)로 추가로 분쇄한 다음 유리 신터(sinter)상에 모으고 에테르(10ml)로 추가로 세척하였다. 여과 케이크를 10% Na_2CO_3 (20ml), 물(20ml) 및 에테르(20ml)로 연속하여 세척하고, 생성된 생성물을 진공(0.05mmHg, 60°C)하에 건조시켜, 순수한 표제 화합물을 황색 고체(188mg, 67% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=361.0$ (M^+).

실시예 37

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-페녹시-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-메톡시-7-페녹시-벤조티아졸-2-일아민 및 4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $CH_2Cl_2/EtOAc$ (1:1)로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(75% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=394.1$ (M^+).

실시예 38

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-페녹시-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-페녹시-벤조티아졸-2-일아민 및 5-메틸-티오펜-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하고, 이를 $CH_2Cl_2/EtOAc$ (1:1)로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켜, 순수한 표제 화합물을 담황색 고체(76% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=396.0$ (M^+).

실시예 39

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일메틸-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

피리딘중 4-메톡시-7-모폴린-4-일메틸-벤조티아졸-2-일아민 및 4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(44% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=402.4$ ($M+H^+$).

실시예 40

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일메틸-벤조티아졸-2-일)-아미드

피리딘중 4-메톡시-7-모폴린-4-일메틸-벤조티아졸-2-일아민 및 5-메틸-티오펜-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(53% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=404.4$ ($M+H^+$).

실시예 41

4-플루오로-N-[4-메톡시-7-(1H-테트라졸-5-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

피리딘중 4-메톡시-7-(1H-테트라졸-5-일)-벤조티아졸-2-일아민 및 4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황갈색 고체(70% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=371.2$ ($M+H^+$).

실시예 42

N-벤조티아졸-2-일-벤즈아미드

피리딘중 2-아미노-벤조티아졸 및 벤조일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(87% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=255.1$ ($M+H^+$).

실시예 43

푸란-2-카복실산 벤조티아졸-2-일아미드

피리딘중 2-아미노-벤조티아졸 및 푸란-2-카복실산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(83% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=244$ (M^+).

실시예 44

2-클로로-N-(4-메틸-2-벤조티아졸릴)-니코틴아미드

4-메틸-벤조티아졸-2-일아민 및 2-클로로니코틴산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(50% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=304$ ($M+H^+$).

실시예 45

2-클로로-N-(4-메톡시-2-벤조티아졸릴)-니코틴아미드

4-메톡시-벤조티아졸-2-일아민 및 2-클로로니코틴산 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체(50% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=320$ ($M+H^+$).

실시예 46

3-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일카바모일)-아크릴산 에틸 에스테르

4-메톡시-벤조티아졸-2-일아민 및 3-클로로카보닐-아크릴산 메틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체(50% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=307$ (M^+).

실시예 47

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-옥삼람산 에틸 에스테르

표제 화합물은 특허 문헌[N-(벤조티아졸-2-일)옥삼람산 유도체; 윈터(W. Winter), 티엘(M. Thiel), 로쉬(A. Roesch) 및 빌헬름스(O. H. Wilhelms)의 독일 특허 DE 2656468 호, 1978]에 기재되어 있으며, 이 특허 문헌에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 융점 138-142°C, MS: $m/e=357$ ($M+H^+$).

실시예 48

4-디메틸아미노-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

피리딘중 피리딘-2-카복실산, 클로라이드 하이드로클로라이드 염을 사용하여 조질의 표제 화합물을 수득하였다. 뉴클레오실(Nucleosil) N-보호된 칼럼(20mm×50mm)을 사용하고 MeCN/물(0.1% TFA)의 구배로 용리시키는 예비 역상 HPLC로 이 화합물을 더 정제하였다. 생성물 분획을 모으고 증발시킨 다음, 잔류물을 EtOAc(30ml)와 10% Na_2CO_3 (30ml) 사이에 분배시키고 수성 상을 EtOAc(30ml)로 1회 추출하였다. 모아진 유기 상을 NaCl 포화 용액으로 세척하고 건조, 여과 및 증발시켜, 순수한 표제 화합물을 베이지색 고체(110mg, 39% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=361.1$ (M^+).

실시예 49

4-플루오로-N-(7-하이드록시메틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)벤즈아미드

5°C에서 아르곤 하에 THF(250ml)중 2-(4-플루오로-벤조일아미노)-4-메톡시-벤조티아졸-7-카복실산 메틸 에스테르(1.1g, 3.05밀리몰)의 용액에 THF(2ml, 2밀리몰)중 1N $LiAlH_4$ 의 용액을 5분간에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 5°C에서 1시간동안 교반한 다음, 1시간동안에 걸쳐 20°C로 가온하였다. 1N $LiAlH_4$ /THF 3.5ml를 적가하고 혼합물을 20°C에서 2시간동안 교반하였다. 5ml THF/물(4:1)의 용액을 조심스럽게 첨가한 다음 4N NaOH(2ml) 및 물(2ml)을 첨가하고, 혼합물을 15분간 격렬하게 교반하였다. 과량의 Na_2SO_4 (50g)를 격렬하게 교반하면서 첨가한 다음, 용액을 여과하고 용매를 증발시켜, 표제 화합물을 백색 고체(0.9g, 89% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=333.2$ ($M+H^+$).

실시예 50

4-디프로필설파모일-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

톨루엔(10ml)중 4-디프로필설파모일-벤조산(185mg, 0.65밀리몰)의 현탁액에 티오닐 클로라이드(600mg, 5밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 17시간동안 80°C까지 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고, 잔류물을 THF(20ml)에 넣은 다음, 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(128mg, 0.5밀리몰), 트리에틸아민($105\mu l$, 0.75밀리몰) 및 DMAP(6mg, 0.05밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간동안, 이어 60°C에서 1시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 10% Na_2CO_3 수용액(30ml) 및 EtOAc(30ml)를 첨가하고 격렬하게 교반함으로써 반응 혼합물을 급냉시켰다. 상을 분리시킨 후, 수성 상을 EtOAc(30ml)로 추출하고 모아진 유기 상을 10% Na_2CO_3 수용액으로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. (1:4)로부터 100% EtOAc까지의 사이클로헥산/EtOAc 구배로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 잔류물을 크로마토그래피시켰다. 생성물 분획을 모아 증발시킨 다음, 표제 화합물을 백색 고체(240mg, 92% 수율)를 수득하였다. MS: $m/e=524.2$ ($M+H^+$).

실시예 50의 일반적인 방법에 따라 실시예 51 내지 53의 화합물을 제조하였다.

실시예 51

4-디에틸설파모일-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-디에틸설파모일-벤조산을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(81% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=496.2$ ($M+H^+$).

실시예 52

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-(모폴린-4-설폰닐)-벤즈아미드

4-(모폴린-4-설폰닐)-벤조산을 사용하여 표제 화합물을 백색 비정질 고체(32% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=510.3$ ($M+H^+$).

실시예 53

4-에틸설파모일-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-에틸설파모일-벤조산을 사용하여 표제 화합물을 담황색 비정질 고체(20% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=466.2$ ($M-H$).

실시예 54

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드

(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르의 경우에 기재된 것과 동일한 방식으로, 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드 (5.17g, 17밀리몰)를 일염화요오드(2.26ml, 44밀리몰), 아세트산나트륨 (3.63g, 44밀리몰) 및 아세트산(200ml)으로 요오드화시켜, 생성물을 회백색 고체로서 93%의 수율로 수득한다. MS: $m/e=430$ (M^+).

(7-아릴-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 에스테르, 아릴-카복실산 (7-아릴-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드 및 치환된 (4-메톡시-7-아릴-벤조티아졸-2-일)-우레아:

일반 절차 A: (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 에스테르 또는 개별적인 아릴-카복실산 (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드 또는 개별적인 (4-메톡시-7-아릴-벤조티아졸-2-일)-우레아(1부), 적절한 보론산(또는 그의 에스테르)(1.5당량), 아세트산팔라듐(II)(0.05당량), 인산칼륨(2.5당량) 및 2-비페닐-디사이클로헥실 포스핀(0.1당량)을 톨루엔(20부)에 모아 넣고, 12시간동안 아르곤 대기 중에서 65℃까지 가열한다. 반응 혼합물을 건조할 때까지 증발시키고, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 2:1)에 의해 분리한다.

일반 절차 B: (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 에스테르 또는 개별적인 아릴-카복실산 (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드 또는 개별적인 (4-메톡시-7-아릴-벤조티아졸-2-일)-우레아(1부), 적절한 아릴 트리메틸스타난(1.5당량), 트리페닐아르신(0.5당량), 트리스-(디벤질리텐아세톤)-디팔라듐(0) (0.8당량) 및 요오드화구리(I)(0.8당량)을 디메틸포름아미드(25부)에 모아 넣고, 12시간동안 80℃까지 가열한다. 반응 혼합물을 건조할 때까지 증발시키고, 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트)에 의해 분리시킨다.

일반 방법에 따라 실시예 55 내지 62의 화합물을 제조하였다.

실시예 55

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(2-클로로-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드

일반 절차 A를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드(100mg, 0.23밀리몰) 및 2-클로로페닐보론산(54mg, 0.35밀리몰)으로부터 5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(2-클로로-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드를 밝은 황색 고체로서 80% 수율로 합성한다. MS: $m/e=415$ ($M+H^+$).

실시예 56

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [4-메톡시-7-(3-니트로-페닐)-벤조티아졸-2-일]-아미드

일반 절차 A를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드(155mg, 0.36밀리몰) 및 3-니트로페닐보론산(135mg, 0.81밀리몰)으로부터 5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-니트로-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드를 밝은 황색 결정으로서 42% 수율로 합성한다. MS: $m/e=425$ (M^+).

실시예 57

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-디메틸아미노-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드

일반 절차 A를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드(100mg, 0.23밀리몰) 및 3-디메틸아미노페닐보론산(58mg, 0.35밀리몰)으로부터 5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-디메틸아미노-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드를 밝은 황색 고체로서 71% 수율로 합성한다. MS: $m/e=424$ ($M+H^+$).

실시예 58

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

일반 절차 A를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-브로모-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드(192mg, 0.50밀리몰) 및 4-피리딜보론산(92mg, 0.75밀리몰)으로부터 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드를 백색 고체로서 6% 수율로 합성한다. MS: $m/e=381$ (M^+).

실시예 59

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-3-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

일반 절차 A를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-브로모-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드(192mg, 0.50밀리몰) 및 4-피리딜보론산(123mg, 1.0밀리몰)으로부터 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-3-일-벤조티아졸-2-일)-아미드를 백색 고체로서 8% 수율로 합성한다. MS: $m/e=381$ (M^+).

실시예 60

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-2-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

일반 절차 B를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드(100mg, 0.23밀리몰) 및 2-트리-n-부틸스타난(130mg, 0.35밀리몰)으로부터 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피리딘-2-일-벤조티아졸-2-일)-아미드를 백색 고체로서 23% 수율로 합성한다. MS: $m/e=382$ ($M+H^+$).

실시예 61

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [4-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

일반 절차 B를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-요오도-벤조티아졸-2-일)-아미드(260mg, 0.60밀리몰) 및 2-메틸-4-트리메틸스타나닐-피리딘 (384mg, 0.90밀리몰)으로부터 5-메틸-티오펜-2-카복실산 [4-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드를 밝은 황색 고체로서 50% 수율로 합성한다. MS: $m/e=396$ ($M+H^+$).

실시예 62

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-아미노-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드

일반 절차 B를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-요오도-벤조티아졸-2-일)-아미드(300mg, 0.70밀리몰) 및 3-트리메틸스타나닐-페닐아민(291mg, 1.14밀리몰)으로부터 5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-아미노-페닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드를 밝은 갈색 고체로서 56% 수율로 합성한다. MS: $m/e=396$ ($M+H^+$).

실시예 63

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-하이드록시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드 (630mg, 1.7밀리몰)의 용액을 0℃에서 삼브롬화붕소(16ml, 디클로로메탄중 1.0M)로 서서히 처리한다. 반응물을 서서히 주위온도까지 가온시키고 추가로 72시간 동안 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물로 2회 또한 염수로 1회 추출한다. 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 용매를 진공에서 제거한다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/헥산 1:1) 및 테트라하이드로푸란/헥산으로부터의 최종 재결정화 후, 생성물 118mg(19%)이 백색 고체로서 수득된다. MS: $m/e=367$ ($M+H^+$).

실시예 64

4-{4-메톡시-2-[(5-메틸-티오펜-2-카보닐)-아미노]-벤조티아졸-7-일}-피페라진-1-카복실산 벤질 에스테르

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드에 대해 기재한 바와 같이 N-벤질 옥시카보닐피페라진 및 4-브로모-2-니트로아니솔로부터 출발하여 표제 화합물을 합성하고, 총 수율 12%로 백색 고체로서 수득하였다. MS: $m/e=523$ ($M+H^+$).

실시예 65

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드에 대해 기재한 바와 같이 3-(디메틸아미노)피롤리딘 및 4-브로모-2-니트로아니솔로부터 출발하여 표제 화합물을 합성하고, 총 수율 10%로 황색 고체로서 수득하였다. MS: $m/e=417$ ($M+H^+$).

실시예 66

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (5-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-5-메톡시-7-페닐벤조티아졸(45mg, 0.18밀리몰)을 디클로로메탄 (2ml)에 용해시킨 다음 트리메틸아민 (0.073ml, 0.53밀리몰) 및 5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드(56mg, 0.35밀리몰)로 처리한다. 6시간 후, 추가의 트리메틸아민(0.073ml, 0.53밀리몰) 및 5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드(56mg, 0.35밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 18시간동안 추가로 교반한다. 0.1M 수산화나트륨 수용액을 첨가한 다음, 혼합물을 추가로 16시간동안 교반한다. 유기 층을 분리하고 건조시킨 다음 건조할 때까지 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1, 25% 수성 암모니아 0.5% 함유)에 의해 생성물을 백색 고체(10mg, 5%)로서 수득한다. MS: $m/e=380$ (M^+).

실시예 67

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4,5-디메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4,5-디메톡시벤조티아졸(1.1g, 5.2밀리몰) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(47mg, 0.37밀리몰)을 피리딘(17ml)에 용해시키고 5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드(1.5g, 9.0밀리몰)로 서서히 처리한다. 주위온도에서 48시간 후, 용액을 건조할 때까지 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 디에틸 에테르/사이클로헥산 2:1)에 의해 생성물을 밝은 황색 고체(618mg, 35%)로서 수득한다.

실시예 68

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-클로로-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4-클로로벤조티아졸(92mg, 0.50밀리몰)을 디클로로메탄(10ml)에 용해시키고, 피리딘(0.060ml, 0.75밀리몰) 및 5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드(97mg, 0.60밀리몰)로 처리한다. 반응 혼합물을 주위온도에서 18시간동안 교반한 다음, 건조할 때까지 증발시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물에 재용해시키고, 상을 분리시킨 다음 유기 상을 염수로 추출한다. 황산나트륨으로 건조시킨 후, 용매를 진공에서 제거한다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:4)함으로써 생성물을 백색 고체(88mg, 57%)로서 수득한다. MS: m/e=308 (M^+).

실시예 69

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-브로모-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-7-브로모-4-메톡시벤조티아졸(2.33g, 9밀리몰)을 디클로로메탄(100ml)에 용해시키고, 0℃에서 피리딘(2.2ml, 27밀리몰) 및 5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드(2.2g, 13.5밀리몰)로 처리한다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 추가로 18시간동안 교반한 다음 물(100ml)로 급냉시킨다. 상을 분리한 후, 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 모아진 유기 상을 염수로 세척하고 건조시킨 다음, 건조할 때까지 증발시킨다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1 내지 4:1)시키고 최종적으로 에틸 아세테이트로부터 재결정화시킴으로써 생성물을 회백색 고체(34mg, 69%)로서 수득한다. MS: m/e=384 (M^+).

실시예 70

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-플루오로-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4-플루오로벤조티아졸(84mg, 0.50밀리몰)을 피리딘(3ml)에 용해시키고, 4-디메틸아미노피리딘(1mg) 및 5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드(161mg, 1.0밀리몰)로 처리한다. 주위온도에서 1시간동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 건조할 때까지 증발시켰다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(용리제 디에틸 에테르/사이클로헥산 1:1, 25% 수성 암모니아를 0.5% 함유함)시키고, 에틸 아세테이트로부터 최종적으로 재결정화시킴으로써, 생성물을 회백색 고체(34mg, 69%)로서 수득한다. MS: m/e=292 (M^+).

실시예 71

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4-트리플루오로메톡시벤조티아졸(70mg, 0.30밀리몰)을 피리딘(3ml)에 용해시키고, 4-디메틸아미노피리딘(1mg) 및 5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드(96mg, 0.60밀리몰)로 처리한다. 주위온도에서 4시간동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 건조할 때까지 증발시켰다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:2)시킴으로써 생성물을 백색 고체(42mg, 39% 수율)로서 수득한다. MS: m/e=358 (M^+).

실시예 1의 일반적인 방법에 따라, 실시예 72 내지 75의 화합물을 제조하였다.

실시예 72

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드 및 2-아미노-4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸을 사용하여, 표제 화합물을 황색 고체로서 97% 수율로 수득하였다. MS: $m/e=390$ ($M+H^+$).

실시예 73

6-하이드록시-피리딘-2-카복실산 (4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸(450mg, 2.5밀리몰) 및 6-하이드록시피리딘산 클로라이드(1.5g, 10밀리몰)를 사용하여, 표제 화합물을 베이지색 분말로서 5% 수율로 수득하였다. MS: $m/e=301$ (M^+).

실시예 74

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-벤질옥시-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드

5-메틸-티오펜-2-카복실산 클로라이드를 사용하여, 표제 화합물을 회백색 고체(51% 수율)로서 수득하였다. 융점: 228 내지 230°C.

실시예 1의 일반 방법에 따라 실시예 75의 화합물을 제조하였다.

실시예 75

6-클로로-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-니코틴아미드

6-클로로-니코티닐 클로라이드를 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 비정질 고체(79% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=395.1$ (M^+).

실시예 76

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-6-피롤리딘-1-일-니코틴아미드

디옥산(10ml)중 6-클로로-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-니코틴아미드(297mg, 0.75밀리몰)의 용액에 피롤리딘(266mg, 3.7밀리몰, 5당량)을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 2시간동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 실온에서 메탄올(20ml)에 현탁시킨 다음, 고체를 여과하고 메탄올로 세척한 후, 진공(0.05mmHg, 60°C)하에 최종적으로 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체(230mg, 71% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=431.4$ ($M+H^+$).

실시예 76의 일반적인 방법에 따라, 실시예 77 내지 80의 화합물을 제조하였다.

실시예 77

3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-5'-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

피페리딘을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(59% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=445.3$ ($M+H^+$).

실시예 78

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-6-모폴린-4-일-니코틴아미드

모폴린을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체(82% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=447.2 (M+ H⁺).

실시예 79

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-6-(4-메틸-피페라진-1-일)-니코틴아미드

N-메틸피페라진을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(52% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=460.4 (M+ H⁺).

실시예 80

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-6-티오모폴린-4-일-니코틴아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

티오모폴린을 사용하여 표제 화합물의 유리 염기를 수득하였으며, 5N HCl/EtOH를 첨가함으로써 이를 다시 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜, 표제 화합물을 백색 고체(78% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=463.1 (M+ H⁺).

실시예 81

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-6-(1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-일)-니코틴아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

클로로포름(12ml)중 N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-6-티오모폴린-4-일-니코틴아미드 하이드로클로라이드 염(250mg, 0.54밀리몰)의 용액에 3-페닐-2-(페닐설폰닐)옥사지리딘(211mg, 0.81밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 CH₂Cl₂에 현탁시키고 초음파 처리한 다음, 침전물을 여과해내고 CH₂Cl₂, 이어 에테르로 세척하고, 진공(0.05mmHg, 60℃)하에 최종적으로 건조시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체(240mg, 86% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=479.2 (M+ H⁺).

실시예 82

4-브로모메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

톨루엔(60ml)중 4-브로모메틸-벤조산(5.45g, 25.3밀리몰)의 용액에 티오닐 클로라이드(18.25ml, 25.3밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 16시간동안 교반하였다. 톨루엔 및 과량의 티오닐 클로라이드를 진공에서 증발시키고 THF(100ml)와 교체하였다. 이 용액에 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(5g, 19.5밀리몰), 트리에틸아민(4.1ml, 29.2밀리몰) 및 촉매로서의 DMAP(238mg, 2밀리몰)를 첨가한 다음, 혼합물을 65℃에서 4시간동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 10% Na₂CO₃ 수용액(200ml)과 EtOAc(100ml) 사이에 분배시키고, 수성 상을 EtOAc/THF(1:1)(150ml)로 추가로 추출한 다음, 모아진 유기 상을 NaCl 포화 수용액(100ml)으로 세척하고, 건조(Na₂SO₄)시킨 후, 여과시키고 진공에서 증발시켰다. CH₂Cl₂/EtOAc의 구배(100% CH₂Cl₂로부터 1:1까지)로 용리시키는 SiO₂(메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 잔류물을 크로마토그래피시키고, 생성물 분획을 모아 진공에서 증발시킴으로써 표제 화합물을 담황색 고체(4.9g, 55% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=452.0 (M⁺).

실시예 83

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-피롤리딘-1-일메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

THF(60ml)중 4-포밀-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(300mg, 0.77밀리몰)의 용액에 피롤리딘(82mg, 1.16밀리몰), 아세트산(70mg, 1.16밀리몰) 및 NaBH(OAc)₃(246mg, 1.16밀리몰)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한 다음, 5% NaHCO₃(30ml)를 격렬하게 교반하면서 첨가하고 혼합물을 EtOAc(50ml)로 2회 추출하였다. 유기 상을 NaCl 포화 용액으로 세척한 다음, 건조, 여과 및 증발시켜, 조질 생성물을 수득하고, 이를 그의 하이드

로클로라이드 염으로 전환시킨 다음, 뉴클레오실(Nucleosil)(매처리-나겔(Machery-Nagel)) N-보호된 칼럼(20×50mm) 및 MeCN/물(0.1% TFA) 구배를 이용하여 역상 예비 HPLC에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 모으고 증발시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체(217mg, 59% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=444.4 (M+H⁺).

실시예 83의 일반적인 방법에 따라, 실시예 84 내지 89의 화합물을 제조하였다.

실시예 84

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-피페리딘-1-일메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(78% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=458.4 (M+H⁺).

실시예 85

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-모폴린-4-일메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

모폴린을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(23% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=460.5 (M+H⁺).

실시예 86

4-디에틸아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

디에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(39% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=446.3 (M+H⁺).

실시예 87

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[(메틸-피리딘-3-일메틸-아미노)-메틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

3-(메틸아미노메틸)-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(15% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=495.2 (M+H⁺).

실시예 88

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-(4-메틸-피페라진-1-일메틸)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

N-메틸-피페라진을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(21% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=473.3 (M+H⁺).

실시예 89

4-디메틸아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

디메틸아민 하이드로클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(21% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=418.3 (M+H⁺).

실시예 90

4-에틸아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

THF(2ml)중 4-브로모메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 (300mg, 0.66밀리몰)의 용액에 에틸아민(THF중 2N)(3ml, 6.6밀리몰)을 첨가하고, 이 혼합물을 20℃에서 18시간동안 교반하였다. 이어, 반응 혼합물을 건조할 때까지 증발시키고, 잔류물을 과량의 5N HCl/EtOH(3ml)로 처리한 후, 에탄올을 증발시키고 잔류물을 DMSO에 용

해시킨 다음, MeCN/물(0.1% TFA)의 구배를 이용하여 용리시키는 C18 ODS-AQ 칼럼(20×50mm)을 사용하여 예비 역상 HPLC로 정제시켰다. 생성물 분획을 모으고 증발시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체(238mg, 79% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=418.3$ ($M+H^+$).

실시예 90의 일반적인 방법에 따라, 실시예 91 내지 126의 화합물을 제조하였다.

실시예 91

4-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 2-메톡시에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(66% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=448.3$ ($M+H^+$).

실시예 92

4-[(2-하이드록시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 에탄올아민을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(68% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=434.4$ ($M+H^+$).

실시예 93

4-(벤질아미노메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 벤질아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(50% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=480.3$ ($M+H^+$).

실시예 94

4-[(벤질-메틸-아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 N-메틸-벤질아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(74% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=494.3$ ($M+H^+$).

실시예 95

4-[(3-이미다졸-1-일-프로필아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

90℃에서 디옥산중 1-(3-아미노프로필)-이미다졸을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(58% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=498.2$ ($M+H^+$).

실시예 96

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[[[피리딘-4-일메틸]-아미노]-메틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

90℃에서 디옥산중 4-(아미노메틸)-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(33% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=481.2$ ($M+H^+$).

실시예 97

4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 N-(2-메톡시에틸)-메틸아민을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(73% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=462.3 (M+ H⁺).

실시예 98

4-(1,1-디옥소-4-티오모폴린-4-일메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

CH₂Cl₂(10ml)중 N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-티오모폴린-4-일메틸-벤즈아미드(350mg, 0.73밀리몰)의 용액에 3-페닐-2-(페닐설폰닐) 옥사지리딘(288mg, 1.1밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 이어, 반응 혼합물을 건조할 때까지 증발시키고, 잔류물을 에테르에 현탁시키고 고체를 여과해낸 다음 에테르, 이어 아세톤으로 세척하였다. 이 고체를 메탄올(10ml)에 용해시키고 실온에서 1시간동안 5N HCl/MeOH로 처리한 다음, 생성된 침전물을 여과해내고 메탄올로 세척한 후, 진공(0.05mmHg, 60℃)에서 최종적으로 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체(270mg, 68% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=508.3 (M+ H⁺).

실시예 99

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-티오모폴린-4-일메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 티오모폴린을 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(68% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=476.1 (M+ H⁺).

실시예 100

4-이미다졸-1-일메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 DMF중 이미다졸을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(92% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=441.3 (M+ H⁺).

실시예 101

4-(2-하이드록시메틸-이미다졸-1-일메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

90℃에서 DMF중 2-하이드록시메틸-이미다졸을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(16% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=471.1 (M+ H⁺).

실시예 102

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-(2-메틸이미다졸-1-일메틸)-벤즈아미드

90℃에서 DMF중 2-메틸-이미다졸을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(79% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=455.5 (M+ H⁺).

실시예 103

4-(4,5-디메틸-이미다졸-1-일메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

90℃에서 DMF중 4,5-디메틸-이미다졸을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(67% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=469.2 (M+ H⁺).

실시예 104

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-피페라진-1-일메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

90℃에서 디옥산중 1-3급-부톡시카보닐-피페라진을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(80% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=459.5 (M+ H⁺).

실시예 105

4-알릴아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 알릴아민을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(65% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=430.5 (M+ H⁺).

실시예 106

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-프로필아미노메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 프로필아민을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(63% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=432.4 (M+ H⁺).

실시예 107

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4{[(피리딘-3-일메틸)-아미노]-메틸}-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65℃에서 THF중 3-(아미노메틸)-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(28% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=481.3 (M+ H⁺).

실시예 108

4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

65℃에서 THF중 4-하이드록시-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(61% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=474.3 (M+ H⁺).

실시예 109

4-(3(S)-하이드록시-피롤리딘-1-일메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

65℃에서 THF중 (S)-3-하이드록시-피롤리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(74% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=460.3 (M+ H⁺).

실시예 110

4-[1,4]디아제판-1-일메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65℃에서 THF중 3급-부틸-1-호모피페라진 카복실레이트를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(87% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=473.2$ ($M+H^+$).

실시예 111

4-(3(R)-디메틸아미노-피롤리딘-1-일메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65℃에서 THF중 (3R)-(+)-3-디메틸아미노-피롤리딘을 사용하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(51% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=487.3$ ($M+H^+$).

실시예 112

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[(2-모폴린-4-일)에틸아미노]-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65℃에서 THF중 4-(2-아미노에틸)-모폴린을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(44% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=503.3$ ($M+H^+$).

실시예 113

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[(2-피롤리딘-1-일)에틸아미노]-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65℃에서 THF중 N-(2-아미노에틸)-피롤리딘을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(37% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=487.3$ ($M+H^+$).

실시예 114

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[(2-피페리딘-1-일)에틸아미노]-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65℃에서 THF중 N-(2-아미노에틸)-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(50% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=501.3$ ($M+H^+$).

실시예 115

4-사이클로부틸아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

65℃에서 THF중 사이클로부틸아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(68% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=444.3$ ($M+H^+$).

실시예 116

4-사이클로펜틸아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

65℃에서 THF중 사이클로펜틸아민을 사용하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(46% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=458.4$ ($M+H^+$).

실시예 117

4-[[푸란-2-일메틸]-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

65℃에서 THF중 2-(아미노메틸)-푸란을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(57% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=470.2 (M+ H⁺).

실시예 118

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[[티오펜-2-일메틸]-아미노]-메틸}-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

65℃에서 THF중 2-(아미노메틸)-티오펜을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(60% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=486.3 (M+ H⁺).

실시예 119

4-디프로필아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

65℃에서 THF중 디프로필아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(64% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=474.3 (M+ H⁺).

실시예 120

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[[메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아미노]-메틸}-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65℃에서 THF중 2-[2-(메틸아미노)에틸]-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(46% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=509.3 (M+ H⁺).

실시예 121

4-아미노메틸-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

20℃에서 THF중 암모니아(MeOH중 7N)를 사용하여 (4일 후) 표제 화합물을 백색 고체(34% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=389.1 (M⁺).

실시예 122

4-[(사이클로프로필메틸)-아미노]-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

90℃에서 디옥산중 아미노메틸-사이클로프로판을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(69% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=444.3 (M+ H⁺).

실시예 123

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-[(2-메틸설펜-2-일-에틸아미노)-메틸]-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65℃에서 THF중 2-(메틸티오)-에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(74% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=464.2 (M+ H⁺).

실시예 124

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-4-티아졸리딘-3-일메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:1)

65°C에서 THF중 티아졸리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(48% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=462.2 (M+H⁺).

실시예 125

4-(3(S)-디메틸아미노-피롤리딘-1-일메틸)-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65°C에서 THF중 (3S)-(-)-3-(디메틸아미노)-피롤리딘을 사용하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(56% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=487.3 (M+H⁺).

실시예 126

4-[(2-디메틸아미노-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드 하이드로클로라이드 염(1:2)

65°C에서 THF중 2-(디메틸아미노)-에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(32% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=461.3 (M+H⁺).

4-(R¹R²-아미노)-N-(4-메톡시-7-아릴-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드의 제조:

일반 절차 C: 실시예 1의 일반적인 방법을 이용하여 적절한 2-아미노-7-아릴-4-메톡시-벤조티아졸을 4-(클로로메틸)벤조일 클로라이드로 전환시킨다. 이어, 생성물을 100°C에서 24시간동안 적절한 아민(10당량)으로 순수하게 전환시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 물 및 염수로 추출한 다음, 건조시키고 진공에서 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 1.2 내지 2.4% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄)함으로써 약 50%의 수율로 생성물을 수득한다.

실시예 127

4-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

2-아미노-4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸(1.0g, 3.8밀리몰), 4-(클로로메틸) 벤조일 클로라이드(810mg, 4.2밀리몰) 및 피리딘(0.36ml, 4.5밀리몰)을 디클로로메탄(20ml)중에서 18시간동안 반응시킨다. 반응물을 물(25ml)로 급냉시키고 탄산나트륨으로 pH를 8.0으로 만든다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 모아진 유기 층을 건조시킨 다음, 건조할 때까지 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 2.5% 메탄올을 함유하는 메틸렌 클로라이드)시킴으로써 생성물을 백색 결정으로서 54% 수율로 수득한다. MS: m/e=418 (M+H⁺).

일반적인 방법에 따라, 실시예 128 내지 132의 화합물을 제조하였다.

실시예 128

4-(4-하이드록시-피페리딘-1-일 메틸)-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

일반 절차 C를 이용하여 4-하이드록시피페라진(200mg, 2.0밀리몰)으로 4-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(84mg, 0.20밀리몰)를 전환시킴으로써 생성물을 백색 고체로서 73% 수율로 수득하였다. MS: m/e=483 (M+H⁺).

실시예 129

4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

일반 절차 C를 이용하여 N-(2-메톡시에틸)-메틸아민(178mg, 2.0밀리몰)으로 4-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(84mg, 0.20밀리몰)를 전환시킴으로써 생성물을 백색 고체로서 55% 수율로 수득하였다. MS: m/e=471 (M+ H⁺).

실시예 130

4-[(2-하이드록시-에틸)-메틸-아미노]-메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

3,4-디메톡시-벤조산 2-([4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일 카바모일)-벤질]-메틸-아미노)-에틸 에스테르(63mg, 0.10밀리몰)를 수산화나트륨 수용액(1M, 0.5ml) 및 에탄올(2ml) 중에서 30분동안 100℃로 가열한다. 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 2회 추출한다. 모아진 유기 층을 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 추출하고 건조시킨 다음, 건조할 때까지 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 5% 메탄올을 함유하는 메틸렌 클로라이드)에 의해 생성물을 백색 결정으로서 48% 수율로 수득하였다. MS: m/e=457 (M+ H⁺).

실시예 131

3,4-디메톡시-벤조산 2-([4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일 카바모일)-벤질]-메틸-아미노)-에틸 에스테르

일반 절차 C를 이용하여 3,4-디메톡시벤조산 2-메틸아미노-에틸 에스테르 클로로하이드레이트(96mg, 0.4밀리몰) 및 N-에틸 디이소프로필아민(0.14ml, 0.80밀리몰)으로 4-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(84mg, 0.20밀리몰)를 전환시킴으로써, 생성물을 밝은 황색 고체로서 57% 수율로 수득하였다. MS: m/e=621 (M+ H⁺).

실시예 132

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-피페라진-1-일메틸-벤즈아미드

일반 절차 C를 이용하여 1-BOC-피페라진(372mg, 1.9밀리몰)으로 4-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(84mg, 0.20밀리몰)를 전환시킨 후, 트리플루오로아세트산(1ml)중에서, 이어 탄산나트륨 포화 수용액중에서 순수한 카바메이트를 절단함으로써 생성물을 밝은 무색 결정으로서 72% 수율로 수득하였다. MS: m/e=468 (M+ H⁺).

실시예 133

N-(7-벤질옥시-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-4-클로로메틸-벤즈아미드

실시예 1의 일반 방법에 따라 표제 화합물을 밝은 황색 고체(70% 수율)로서 수득하였다. MS(EI): m/e=438 (M⁺).

실시예 134

N-(7-벤질옥시-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-4-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일메틸)-벤즈아미드 하이드로클로라이드

일반 절차 C에 따라, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(86% 수율)로서 수득하였다. 융점: 195℃ (분해).

3-(7-아릴-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-1-R³-1-R⁴-우레아의 제조:

일반 절차 D: 적절한 2-아미노-7-아릴-4-메톡시-벤조티아졸(1부) 및 피리딘(1.2당량)을 테트라하이드로푸란 40부에 용해시키고, 주위온도에서 포스젠(톨루엔중 20%, 1당량)으로 처리한다. 60분 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 부피를 반으로 줄이고, 적절한 아민(1.25당량) 및 피리딘(1.1당량)을 첨가한다. 주위온도에서 15분 후, 반응혼합물을 건조할 때까지 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 2.5% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄)에 의해 생성물을 분리한다.

일반 방법에 따라, 실시예 135 내지 137의 화합물을 제조하였다.

실시예 135

티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

일반 절차 D를 이용하여 포스젠(톨루엔중 20%, 0.2ml) 및 티오모폴린(0.045ml, 0.47밀리몰)으로 2-아미노-4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸(100mg, 0.377밀리몰)을 전환시킴으로써 생성물을 백색 고체로서 73% 수율로 수득하였다. MS: $m/e=395$ ($M+H^+$).

실시예 136

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

일반 절차 D를 이용하여 포스젠(톨루엔중 20%, 0.2ml) 및 모폴린(0.041ml, 0.47밀리몰)으로 2-아미노-4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸(100mg, 0.377밀리몰)을 전환시킴으로써 생성물을 백색 고체로서 25% 수율로 수득하였다. MS: $m/e=379$ ($M+H^+$).

실시예 137

3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-우레아

일반 절차 D를 이용하여 포스젠(톨루엔중 20%, 0.2ml) 및 메틸-(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-아민(0.064ml, 0.47밀리몰)으로 2-아미노-4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸(100mg, 0.377밀리몰)을 전환시킴으로써 생성물을 백색 고체로서 25% 수율로 수득하였다. MS: $m/e=429$ ($M+H^+$).

실시예 138

1-푸란-2-일-메틸-3-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레아

디옥산(2ml)중 (4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르(80mg, 0.29밀리몰)의 용액에 푸르푸릴아민(55mg, 0.57밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 20시간동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 건조할 때까지 증발시키고, 잔류물을 에테르/n-헥산으로부터 재결정화시켜, 표제 화합물을 베이지색 고체(80mg, 92% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=303$ (M^+).

실시예 138의 일반적인 방법에 따라 실시예 139 내지 163의 화합물을 제조하였다.

실시예 139

1-푸란-2-일-메틸-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아

(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 푸르푸릴아민을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(66% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=380.3$ ($M+H^+$).

실시예 140

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-티오펜-2-일-메틸-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 티오펜-2-메틸아민을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(62% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=396.3$ ($M+H^+$).

실시예 141

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-피리딘-2-일-메틸-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 2-(아미노메틸)-피리딘을 사용하여, MeCN/물 구배를 사용하여 C18 ODS-AQ에서 역상 예비 HPLC함으로써 정제하여, 표제 화합물을 베이지색 고체(18% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=391.2$ ($M+H^+$).

실시예 142

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-피리딘-3-일-메틸-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 3-(아미노메틸)-피리딘을 사용하여, 물/아세트니트릴 구배를 사용하여 C18 ODS-AQ에서 역상 예비 HPLC하여 정제함으로써, 표제 화합물을 베이지색 고체(18% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=391.2$ ($M+H^+$).

실시예 143

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-피리딘-4-일-메틸-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 4-(아미노메틸)-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(52% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=391.2$ ($M+H^+$).

실시예 144

3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-피리딘-3-일-메틸-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 3-(메틸아미노메틸)-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(23% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=405.4$ ($M+H^+$).

실시예 145

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-페네틸-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 페네틸아민을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(77% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=404.5$ ($M+H^+$).

실시예 146

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-(3-페닐-프로필)-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 3-페닐-프로필아민을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(71% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=417.5$ ($M+H^+$).

실시예 147

1-(4-메톡시-벤질)-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 4-메톡시-벤질아민을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(60% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=420.3$ ($M+H^+$).

실시예 148

3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린을 사용하여, 물/아세트니트릴 구배를 사용하여 C18 ODS-AQ에서 역상 예비 HPLC시켜 정제함으로써, 표제 화합물을 베이지색 고체(31% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=416.3$ ($M+H^+$).

실시예 149

1-(2-디메틸아미노-에틸)-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 2-디메틸아미노-에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(67% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=371.3$ ($M+H^+$).

실시예 150

1-(2-하이드록시-에틸)-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 에탄올아민을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(35% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=344.3$ ($M+H^+$).

실시예 151

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-(2-피페리딘-1-일-에틸)-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 1-(2-아미노에틸)-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(67% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=411.4$ ($M+H^+$).

실시예 152

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-(2-모폴린-4-일-에틸)-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 4-(2-아미노에틸)-모폴린을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(29% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=413.4$ ($M+H^+$).

실시예 153

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-(2-피리딘-2-일-에틸)-우레아

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 2-(2-아미노에틸)-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(88% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=405.4$ ($M+H^+$).

실시예 154

1-(3-이미다졸-1-일-프로필)-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아 하이드로클로라이드 염(1:1)

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 N-(3-아미노프로필)-이미다졸을 사용하여 유리 염기를 수득하고, 이를 5N HCl/EtOH로 처리한 다음 메탄올/에테르로부터 결정화시켜, 표제 화합물을 베이지색 고체(72% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=408.3$ ($M+H^+$).

실시예 155

1-에틸-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-1-피리딘-4-일-메틸-우레아 하이드로클로라이드 염(1:1)

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 4-(N-에틸아미노메틸)-피리딘을 사용하여 유리 염기를 수득하고, 이를 5N HCl/EtOH로 처리한 다음 아세트니트릴로부터 결정화시켜, 표제 화합물을 백색 고체(64% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=419.3$ ($M+H^+$).

실시예 156

1-(2-이미다졸-1-일-에틸)-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아 하이드로클로라이드 염(1:1)

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 N-(2-아미노에틸)-이미다졸을 사용하여 유리 염기를 수득하고, 이를 5N HCl/EtOH로 처리한 다음 아세트니트릴로부터 결정화시켜, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(65% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=393.0$ (M^+).

실시예 157

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 모폴린을 사용하여, 에테르/n-헥산으로부터 결정화시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체(67% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=370.3$ ($M+H^+$).

실시예 158

티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 티오모폴린을 사용하여, 에테르/n-헥산으로부터 결정화시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체(88% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=386.2$ ($M+H^+$).

실시예 159

1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드

CH₂Cl₂(10ml)중 티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드(240mg, 0.62밀리몰)의 용액에 3-페닐-2-(페닐설폰)옥사지리딘(244mg, 0.92밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 이어, 용매를 약 2ml까지 감소시키고, 에테르(10ml)를 첨가하면서 혼합물을 15분간 초음파 처리하였다. 침전된 고체를 여과해내고 진공(0.05mmHg, 60°C)하에 건조시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체(90% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=402.9$ ($M+H^+$).

실시예 160

1-[2-(1,1-디옥소-1λ⁶-티오모폴린-4-일)-에틸]-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아 하이드로클로라이드(1:1)

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 2-(1,1-디옥소-티오모폴린-4-일)-에틸아민을 사용하여 유리 염기를 수득하고, 이를 5N HCl/EtOH로 처리함으로써 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후 진공(0.05mmHg, 60℃)하에 건조시켜, 표제 화합물을 베이지색 고체(87% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=461.2$ ($M+H^+$).

실시예 161

3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-(6-메틸-피리딘-3-일-메틸)-우레아 하이드로클로라이드 염 (1:2)

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 메틸-(6-메틸-피리딘-3-일-메틸)-아민을 사용하여 유리 염기를 수득하고, 이를 5N HCl/EtOH로 처리함으로써 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후 아세토니트릴로부터 재결정시키고, 진공(0.05mmHg, 60℃)하에 건조시킴으로써, 표제 화합물을 백색 고체(61% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=448.9$ ($M+H^+$).

실시예 162

3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-피리딘-2-일-메틸-우레아 하이드로클로라이드 염(1:2)

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 메틸-피리딘-2-일-메틸-아민을 사용하여 유리 염기를 수득하고, 이를 5N HCl/EtOH로 처리함으로써 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후 EtOH/에테르로부터 재결정화시키고 진공(0.05mmHg, 60℃)하에 건조시킴으로써, 표제 화합물을 백색 고체(70% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=494.4$ ($M+H^+$).

실시예 163

3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-피리딘-4-일-메틸-우레아 하이드로클로라이드 염(1:2)

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르 및 메틸-피리딘-4-일-메틸-아민을 사용하여 유리 염기를 수득하고, 이를 5N HCl/EtOH로 처리함으로써 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후 EtOH/에테르로부터 재결정화시키고 진공(0.05mmHg, 60℃)하에 건조시킴으로써, 표제 화합물을 백색 고체(65% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=480.3$ ($M+H^+$).

실시예 164

3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-(1-옥소-피리딘-3-일-메틸)-우레아

CH₂Cl₂중 3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-피리딘-3-일-메틸-우레아(405mg, 1밀리몰)의 빙냉 용액에 3-클로로-퍼벤조산(MCPBA)(295mg, 1.2밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간동안, 이어 실온에서 1시간동안 교반하였다. 그 후, 담적색 반응 혼합물을 5% NaHCO₃ 용액(50ml)으로 완전히 세척하고, 수성 상을 CH₂Cl₂(2×30ml)로 추출한 다음, 모아진 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과 및 증발시켜 자색 고체를 제조하였다. CH₂Cl₂/(2N NH₃/MeOH)의 구배(97:3 내지 9:1)로 용리시키는 SiO₂(메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 이 고체를 크로마토그래피시켜, 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(260mg, 62% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=421.3$ ($M+H^+$).

실시예 165

1-벤질-3-(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레아

THF(5ml)중 2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸(180mg, 1몰)의 교반 용액에 벤질이소시아네이트(166mg, 1.25밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3시간동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 에테르(5ml)를 첨가하고, n-헥산(5ml)을 첨가하면서 이 현탁액을 10분간 초음파 처리하였다. 이 현탁액을 여과하고 에테르/n-헥산(1:1)으로 추가로 세척하여, 진공하에 건조시킨 후 표제 화합물을 백색 고체(220mg, 70% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=313 (M^+).

실시에 165의 일반 방법에 따라, 실시에 166의 화합물을 제조하였다.

실시에 166

1-벤질-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아

2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸을 사용하여 표제 화합물을 백색 비정질 고체(92% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=389 (M^+).

실시에 167

1-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-3-피리딘-3-일-티오우레아

디옥산(3ml)중 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(80mg, 0.3밀리몰)의 교반 용액에 피리딘-3-이소티오시아네이트(64mg, 0.47밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 69시간동안 100℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 다음, 생성된 황색 현탁액을 여과하고 에테르(5ml)로 세척한 다음 진공(0.05mmHg, 50℃)하에 건조시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체(98mg, 80% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=393.1 ($M+H^+$).

실시에 168

1-벤조일-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-티오우레아

디옥산(60ml)중 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(1.52g, 6밀리몰)의 현탁액에 벤조일이소티오시아네이트(1.45g, 8.9밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 2시간동안 100℃로 가열하고, 그 동안 현탁액을 용해시켰다. 냉각시킨 후, 용매를 제거하고 고체를 고온 아세토니트릴(100ml)에 현탁시키고 따뜻할 동안(50℃) 여과하였다. 모아진 고체를 아세토니트릴(20ml)로 세척한 다음 60℃에서 진공(0.05mmHg) 하에 건조시켜, 표제 화합물을 담황색 비정질 고체(1.38g, 55% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=419.0 (M^+).

실시에 169

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-티오우레아

메탄올(20ml)/THF(40ml)중 1-벤조일-3-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-티오우레아(1.3g, 3.1밀리몰)의 용액에 NaOMe(250mg, 4.6밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 72시간동안 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 교반하면서 물(100ml)을 첨가하고 이어 아세트산(1ml)을 첨가하였으며, 이로써 고체가 침전되었다. 이 고체를 모으고, 유리 신테 상에서 물(100ml), 이어 EtOAc(30ml), 최종적으로 사이클로헥산(30ml)으로 세척하였다. 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체(850mg, 87% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=316.2 ($M+H^+$).

실시에 170

(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레아

2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸(330mg, 1.83밀리몰)과 우레아(1.1g, 1.83밀리몰)의 혼합물을 함께 170℃에서 1시간 동안 가열하여 암모니아를 방출시켰다. 실온으로 냉각시킨 다음, 물(10ml)을 첨가하고 혼합물을 격렬하게 교반하였다. 이어 고체를 여과하고 물(10ml)로, 이어 에탄올(10ml)로 세척한 다음, 60℃에서 진공(0.05mmHg)하에 건조시켰다. 표제 화합물을 회백색 고체(300mg, 73% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=223 (M^+).

실시에 170의 일반적인 방법에 따라, 실시예 171 내지 173의 화합물을 제조하였다.

실시예 171

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-우레아

2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(58% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=299$ (M^+). 이 화합물의 제조방법은 특허 문헌[N-(벤조티아졸-2-일)옥삼산 유도체; 윈터, 티엘, 로쉬 및 빌헬름즈, 독일 특허 DE 2656468 호, 1978]에 기재되어 있다.

실시예 172

(4,6-디플루오로-벤조티아졸-2-일)-우레아

2-아미노-4,6-디플루오로-벤조티아졸을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(42% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=229$ (M^+).

실시예 173

(7-이소프로필-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-우레아

표제 화합물은 특허 문헌[N-(벤조티아졸-2-일)옥삼산 유도체; 윈터, 티엘, 로쉬 및 빌헬름즈, 독일 특허 DE 2656468 호, 1978]에 기재되어 있고, 이 특허 문헌에 기재된 절차에 따라 제조되었다.

실시예 174

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-피리딘-3-일메틸-아민

디옥산(5ml)중 2-클로로-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(150mg, 0.54밀리몰)의 용액에 3-(아미노메틸)-피리딘(176mg, 1.6밀리몰)을 첨가하고, 이 혼합물을 100℃에서 18시간동안 교반하였다. 이어, 용매를 증발시키고 혼합물을 메탄올(8ml)에 넣은 다음 10분동안 초음파 처리하여 생성물을 침전시키고, 이를 메탄올(5ml)로 세척하고 진공(0.05mmHg, 60℃)하에 건조시켜 표제 화합물을 백색 고체(58mg, 31% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=348.3$ ($M+H^+$).

실시예 174의 일반 방법에 따라, 실시예 175 내지 184의 화합물을 제조하였다.

실시예 175

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-피리딘-4-일메틸-아민

4-(아미노메틸)-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 담황색 고체(17% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=343.3$ ($M+H^+$).

실시예 176

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-피리딘-2-일메틸-아민

2-(아미노메틸)-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(32% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=343.3$ ($M+H^+$).

실시예 177

벤질-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아민

벤질아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(54% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=347.3$ ($M+H^+$).

실시예 178

(2-메톡시에틸)-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아민

2-메톡시-에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(56% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=315.3$ ($M+H^+$).

실시예 179

사이클로프로필메틸-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아민

아미노메틸-사이클로프로판을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(68% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=311.2$ ($M+H^+$).

실시예 180

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민 하이드로클로라이드 염(1:2)

3-(2-아미노에틸)-피리딘을 사용하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 과량의 5N HCl/EtOH(2.5당량)로 처리하여 그의 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후, 물(0.1% TFA)/아세트니트릴 구배를 사용하는 C18 ODS-AQ 칼럼을 사용하여 역상 예비 HPLC함으로써 정제시켰다. 생성물 분획을 모으고 용매를 증발시킨 후, 표제 화합물을 백색 포움(59% 수율)으로서 수득하였다. MS: $m/e=362.2$ ($M+H^+$).

실시예 181

N-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-N',N'-디메틸-에탄-1,2-디아민 하이드로클로라이드 염(1:2)

2-(디메틸아미노)-에틸아민을 사용하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 과량의 5N HCl/EtOH(2.5당량)로 처리하여 그의 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후, 물(0.1% TFA)/아세트니트릴 구배를 사용하는 C18 ODS-AQ 칼럼을 사용하여 역상 예비 HPLC함으로써 정제시켰다. 생성물 분획을 모으고 용매를 증발시킨 후, 표제 화합물을 백색 포움(80% 수율)으로서 수득하였다. MS: $m/e=328.3$ ($M+H^+$).

실시예 182

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-(2-모폴린-4-일-에틸)-아민 하이드로클로라이드 염(1:2)

4-(2-아미노에틸)-모폴린을 사용하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 과량의 5N HCl/EtOH(2.5당량)로 처리하여 그의 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후, 물(0.1% TFA)/아세트니트릴 구배를 사용하는 C18 ODS-AQ 칼럼을 사용하여 역상 예비 HPLC함으로써 정제시켰다. 생성물 분획을 모으고 용매를 증발시킨 후, 표제 화합물을 백색 포움(67% 수율)으로서 수득하였다. MS: $m/e=370.3$ ($M+H^+$).

실시예 183

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-(2-피페리딘-1-일-에틸)-아민 하이드로클로라이드 염(1:2)

1-(2-아미노에틸)-피페리딘을 사용하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 과량의 5N HCl/EtOH(2.5당량)로 처리하여 그의 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후, 물(0.1% TFA)/아세트니트릴 구배를 사용하는 C18 ODS-AQ 칼럼을 사용하여 역상 예비 HPLC함으로써 정제시켰다. 생성물 분획을 모으고 용매를 증발시킨 후, 표제 화합물을 백색 포움(57% 수율)으로서 수득하였다. MS: $m/e=368.2$ ($M+H^+$).

실시예 184

2-(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일아미노)-에탄올 하이드로클로라이드 염(1:1)

에탄올아민을 사용하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 과량의 5N HCl/EtOH(2.5당량)로 처리하여 그의 하이드로클로라이드 염으로 전환시킨 후, 물(0.1% TFA)/아세트니트릴 구배를 사용하는 C18 ODS-AQ 칼럼을 사용하여 역상 예비 HPLC 함으로써 정제시켰다. 생성물 분획을 모으고 용매를 증발시킨 후, 표제 화합물을 백색 포움(60% 수율)으로서 수득하였다. MS: $m/e=300.4$ ($M+H^+$).

실시예 185

[4-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

일반 절차 B를 이용하여, 7-(요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 및 2-메틸-4-트리메틸스타나닐-피리딘으로부터 표제 화합물을 회백색 고체(20% 수율)로서 합성하였다. MS: $m/e=329$ (M^+).

실시예 186

(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르에서와 동일한 절차를 이용하여 카바메이트를 형성시킴으로써, 생성물을 회백색 고체(58% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=324$ ($M+H^+$).

실시예 187

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 벤질 에스테르

90°C에서 피리딘중 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(512mg, 2밀리몰)의 교반 용액에 벤질 클로로포르메이트(3.3ml, 23.4밀리몰)를 6시간에 걸쳐 3회 분량으로 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 건조할 때까지 증발시키고 CH_2Cl_2 (50ml)와 NaCl 포화 수용액(50ml) 사이에서 분배시킨 다음, 수성 상을 분리하고 CH_2Cl_2 (2×50ml)로 추가로 추출한 후, 모아진 유기 상을 건조, 여과 및 증발시켰다. 조질의 잔류물을 CH_2Cl_2 /EtOAc(4:1)로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시킴으로써, 표제 화합물을 백색 포움(620mg, 79% 수율)으로서 제조하였다. MS: $m/e=391.2$ ($M+H^+$).

실시예 188

(4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

a) (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르(31.0g, 130밀리몰) 및 아세트산나트륨(32.3g, 394밀리몰)을 빙초산 400ml에 용해시키고 0°C에서 일염화요오드(13.5ml, 264밀리몰)로 서서히 처리한다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고 15시간동안 교반한다. 물(1.3l)을 첨가한 다음, 형성된 침전물을 여과해내고 물로 세척하였다. 여과 케이크를 최소량의 테트라하이드로푸란(약 150ml)에 용해시키고 1M 티오황산나트륨 수용액으로 탈색시킨다. 물(약 2.0l)을 첨가함으로써 생성물을 침전시키고 여과해낸 다음 60°C에서 12시간동안 건조시킨다. 백색 고체 42.3g(89%). MS: $m/e=364$ (M^+).

b) (4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

(7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 에스테르(1부), 비닐트리부틸스타난(1.0당량) 및 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)(0.1당량)을, 2M Na_2CO_3 (4.0당량)를 함유하는 디옥산(25부) 중에서 혼합시키고, 환류할 때까지 24 시간동안 가열한다. 반응 혼합물을 증발시키고 염수로 세척한 다음 MgSO_4 상에서 건조시킨다. 건조할 때까지 증발시킨 후, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/헥산)에 의해 생성물을 백색 고체(60%)로서 분리하였다. 인화점: 138 내지 139°C.

실시에 189

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

a) 4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일아민

(4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르를 에틸렌 글리콜/2N KOH(2:1)에 용해시키고 100°C에서 3시간동안 교반하였다. 이어, 물을 첨가하고 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 증발시킨 후, 잔류물을 CH_2Cl_2 로부터 결정화시켰다. 백색 결정(64%); 인화점: 155 내지 159°C.

b) 4-플루오로-N-(4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

실시에 1의 일반적인 방법에 따라, 4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일아민 및 4-플루오로-벤조산 클로라이드로부터 표제 화합물을 백색 고체(85%)로서 수득하였다. 인화점: 198 내지 199°C.

실시에 190

(4-메톡시-7-프로페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

일반적인 방법 188b)에 따라, (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 및 트리부틸-프로페닐-스타난으로부터 표제 화합물을 황색 고체(75%)로서 제조하였다. 인화점: 153 내지 156°C.

실시에 191

N-(7-에틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(0.3밀리몰) 100mg을 메탄올(100ml)에 용해시키고 Pd/C(4mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간동안 수소화시켰다. 여과 및 용매 증발 후, 조질 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 용리제 MeOH/ CH_2Cl_2 1:9)시켰다. 표제 화합물을 백색 결정(79%)으로서 수득하였다. 인화점: 165 내지 167°C.

실시에 192

(7-아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

실시에 188b)에 기재된 방법에 따라, (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르(1당량) 및 (1-에톡시-비닐)-트리부틸스타난(1당량)으로부터 표제 화합물을 백색 고체(34%)로서 수득하였다. 인화점: 238 내지 240°C.

실시에 193

라세미-[7-(1-하이드록시-에틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

(7-아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 0.05g(0.00018몰)을 에탄올(30ml)에 용해시키고 NaBH_4 0.028g(0.00072몰)을 첨가하였다. 40℃에서 24시간동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 CH_2Cl_2 로 추출한 다음, 유기 상을 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(97:3)$ 를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한 후, 표제 화합물을 백색 고체(38%)로서 수득하였다. 인화점: 179℃(분해).

실시예 194(중간체)

라세미-[7-(2-브로모-1-하이드록시-에틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

THF(60ml)에 용해된 (4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 1.5g(0.0057몰)을 실온에서 15분 동안 H_2O (6ml) 및 NBS 1.0g(0.006몰)으로 처리하였다. 이어, 용매를 제거하고, 잔류물을 H_2O (30ml)에 넣은 후, 에틸 아세테이트 (50ml)로 4회 추출하였다. 모아진 유기 상을 염수로 세척하고 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 증발시킨 후, 조질 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)시켰다. 표제 화합물을 백색 고체(78%)로서 수득하였다. 인화점: 150 내지 155℃.

실시예 195(중간체)

[7-(2-브로모-1-하이드록시-프로필)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

상기 실시예에 기재되어 있는 방법에 따라, (4-메톡시-7-프로페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 포움으로서 수득하고, 더 이상 정제하거나 특징을 알아보지 않고 다음 단계로 넘겼다.

실시예 196(중간체)

(7-브로모아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

라세미-[7-(2-브로모-1-하이드록시-에틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 1.6g(0.0044몰)을 CHCl_3 (100ml)에 용해시키고 70℃에서 3시간동안 MnO_2 3.8g(0.044몰)으로 처리하였다. 고온의 반응 혼합물을 여과한 다음 농축시켰다. 조질 생성물을 Et_2O 로부터 결정화시켜 표제 화합물을 베이지색 고체(73%)로서 제조하였다. 인화점: 250 내지 260℃(분해).

실시예 197(중간체)

[7-(2-브로모-프로피오닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

[7-(2-브로모-1-하이드록시-프로필)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 5.0g(0.0133몰)을 물 (30ml)에 현탁시키고, 아세트산(30ml)에 용해시킨 CrO_3 2.0g(0.02몰)을 첨가하였다. 반응혼합물을 2시간동안 70℃로 가열한 다음 건조할 때까지 증발시켰다. 잔류물을 포화 NaHCO_3 (200ml)에 넣고 에틸 아세테이트(각각 200ml)로 4회 추출한 후, 모아진 유기 상을 MgSO_4 상에서 건조시켰다. 표제 화합물을 오렌지색 결정(74%)으로서 수득하였다. 인화점: 199 내지 201℃.

실시예 198

(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

(4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르(실시예 188b))에 대해 기재된 방법에 따라, (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 및 2-트리부틸스타닐-티오펜으로부터 표제 화합물을 황색 고체 (41%)로서 수득하였다. 인화점: 160 내지 165℃.

실시예 199

[4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

(4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르(실시예 188b))에 대해 기재된 방법에 따라, (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 및 2-트리부틸스타닐-5-메틸티오펜으로부터 표제 화합물을 황색 고체(40%)로서 수득하였다. 인화점: 267 내지 274℃(분해).

실시예 200

[4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

(7-브로모아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 1.3g(0.0036몰) 및 티오아세트아미드 0.27g(0.0036몰)을 디옥산(30ml)에 용해시키고 70℃에서 4시간동안 교반하였다. 용매의 반을 증발시킨 후, 물(40ml)을 첨가하고 포화 NaHCO_3 로 pH를 7로 조정하였다. 고체가 침전되면, 이를 단리하고 에틸 아세테이트를 용리제로서 사용하여 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그래피시켰다. 표제 생성물을 회백색 고체(27%)로서 단리하였다. 인화점: 186 내지 188℃.

실시예 201

{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-카바산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, (7-브로모아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 및 2-메틸피리딘-5-티오카복스아미드로부터 표제 화합물을 황색 고체(73%)로서 수득하였다. 인화점: 240 내지 242℃.

실시예 202

[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, (7-브로모아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 및 피리딘-2-티오카복스아미드로부터 표제 화합물을 암적색 고체(63%)로서 수득하였다. 인화점: 207℃.

실시예 203

{7-[2-(3급-부톡시카보닐아미노-메틸)-티아졸-4-일]-4-메톡시-벤조티아졸-2-일}-카바산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, (7-브로모아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 및 티오카바모일메틸-카바산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 백색 고체(26%)로서 수득하였다. MS(ISP): $m/e=451$ ($M+H^+$).

실시예 204

[7-(2-아미노메틸-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(1:1)

{7-[2-(3급-부톡시카보닐아미노-메틸)-티아졸-4-일]-4-메톡시-벤조티아졸-2-일}-카바산 메틸 에스테르 0.075g(0.00017몰)을 2.5M HCl/MeOH 2ml중에서 4시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키면 침전물이 형성되고, 이를 여과해내고 헥산으로 세척한 후 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고체(70%)로서 수득하였다. 인화점: 220 내지 230℃.

실시예 205

[7-(2-디메틸아미노메틸-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

[4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르에 대해 기재된 방법에 따라, (7-브로모아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르 및 디메틸아미노-티오아세트아미드로부터 표제 화합물을 회백색 고체(11%)로서 수득하였다. 인화점: 185 내지 189℃(분해).

실시예 206

[7-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, [7-(2-브로모-프로피오닐)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 및 티오아세트아미드로부터 표제 화합물을 회백색 고체(42%)로서 수득하였다. 인화점: 180 내지 181℃(분해).

실시예 207

[4-메톡시-7-[2-(트리틸-아미노)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, [7-(2-브로모-아세틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 및 트리틸티오우레아로부터 표제 화합물을 회백색 고체(53%)로서 수득하였다. 인화점: 135 내지 140℃.

실시예 208

7-[2-(아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

{4-메톡시-7-[2-(트리틸-아미노)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-카바산 메틸 에스테르 0.070g(0.00012몰)을 2.5M HCl/MeOH 2ml중에서 4시간동안 환류할 때까지 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화 NaHCO₃를 적가함으로써 pH를 7로 조정하였다. 침전물이 형성되고, 이를 여과해낸 다음 에틸 아세테이트로 세척하고 건조시켰다. 표제 화합물을 백색 고체(23%)로서 수득하였다. 인화점: 293 내지 296℃(분해).

실시예 209

[7-(2-디메틸아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, [7-(2-브로모-아세틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르, N,N-디메틸티오우레아 및 트리에틸아민으로부터 표제 화합물을 회백색 고체(86%)로서 수득하였다. 인화점: 185 내지 195℃.

실시예 210

[4-메톡시-7-(2-피롤리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

상기 실시예에 기재된 방법에 따라, [7-(2-브로모-아세틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 및 1-피롤리딘-카보티오아미드로부터 표제 화합물을 회백색 고체(16%)로서 수득하였다. 인화점: 199℃.

실시예 211

[4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, [7-(2-브로모-아세틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 및 1-피페리딘-카보티오아미드로부터 표제 화합물을 회백색 고체(71%)로서 수득하였다. 인화점: 209 내지 211℃.

실시예 212

[4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, [7-(2-브로모-아세틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 및 1-모폴린-카보티오아미드로부터 표제 화합물을 황색 고체(41%)로서 수득하였다. MS(ISP): m/e=407 (M+ H⁺).

실시예 213

{4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-카밤산 메틸 에스테르

상기 기재된 방법에 따라, [7-(2-브로모-아세틸)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카밤산 메틸 에스테르 및 4-메틸-1-피페라진티오키아복스아미드로부터 표제 화합물을 갈색 고체(41%)로서 수득하였다. 인화점: 143℃.

실시예 214

[7-(2-3급-부톡시카보닐아미노-1H-이미다졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카밤산 메틸 에스테르

(7-브로모아세틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카밤산 메틸 에스테르 0.25g(0.0007몰) 및 3급-부톡시카보닐구아니딘 0.33g(0.0021몰)을 아세토니트릴 (3ml) 중에서 3시간동안 환류할 때까지 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 물 (10ml)로 분쇄하고 여과하였다. 여액을 증발시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸-아세테이트/헥산 1:1) 시켜, 표제 화합물을 백색 고체(17%)로서 수득하였다. 인화점: 255 내지 265℃.

실시예 215

[7-(2-아미노-1H-이미다졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카밤산 메틸 에스테르

[7-(2-3급-부톡시카보닐아미노-1H-이미다졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-카밤산 메틸 에스테르 0.04g(0.0001몰)을 HCl/MeOH(2.5M, 2ml) 중에서 60℃까지 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 물(5ml)에 용해시키고, 포화 NaHCO₃로 pH를 8로 조정하였다. 물을 증발시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에서 분쇄시키면 침전물이 형성되었다. 이를 단리 및 건조시켜, 표제 화합물을 회색 고체(16%)로서 수득하였다. 인화점: 225 내지 235℃.

4-메톡시-7-비닐-벤조티아졸-2-일-아민(실시예 189a)에 대해 기재된 일반 방법에 따라 상응하는 카밤산 메틸 에스테르로부터 하기 실시예의 화합물을 제조하였다.

4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일-아민

백색 고체(73%)로서 수득함. 인화점: 289 내지 292℃.

4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일-아민

밝은 황색 고체(81%)로서 수득함. 인화점: 176℃(분해).

4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일-아민

회백색 고체(94%)로서 수득함. MS(ISP): m/e=355 (M+ H⁺).

7-(2-아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

백색 고체(56%)로서 수득함. MS(ISP): m/e=279 (M+ H⁺).

7-(2-디메틸아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

베이지색 고체(62%)로서 수득함. 인화점: 225 내지 238℃.

4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일-아민

밝은 갈색 고체(85%)로서 수득함. 인화점: 215 내지 219℃.

4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일-아민

밝은 황색 고체(67%)로서 수득함. 인화점: 302℃(분해).

4-메톡시-7-(2-피롤리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일-아민

밝은 갈색 고체(99%)로서 수득함. 인화점: 270℃(분해).

4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일-아민

밝은 갈색 고체(75%)로서 수득함. MS(ISP): $m/e=347$ ($M+H^+$).

4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일-아민

회백색 고체(81%)로서 수득함. 인화점: 262 내지 265℃.

4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일-아민

회백색 고체(81%)로서 수득함. 인화점: 195 내지 205℃(분해).

7-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

황색 고체(5%)로서 수득함. 인화점: 201 내지 203℃.

실시에 1의 일반적인 방법에 따라, 상응하는 벤조티아졸-2-일-아민 및 4-플루오로-벤조산 클로라이드로부터 하기 실시예의 화합물을 수득하였다.

실시에 216

4-플루오로-N-[4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

회백색 고체(53%)로서 수득함. 인화점: 225 내지 227℃.

실시에 217

N-[7-(2-아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-플루오로-벤즈아미드

백색 고체(85%)로서 수득함. 인화점: 262 내지 264℃.

실시에 218

4-플루오로-N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드

회백색 고체(79%)로서 수득함. MS(ISP): $m/e=477$ ($M+H^+$).

실시에 219

N-[7-(2-디메틸아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-플루오로-벤즈아미드

밝은 황색 고체(29%)로서 수득함. 인화점: 218 내지 220℃.

실시에 220

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

밝은 황색 고체(72%)로서 수득함. 인화점: 242 내지 250℃.

실시예 221

4-플루오로-N-[4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

회백색 고체(66%)로서 수득함. 인화점: 138℃(분해).

실시예 222

4-플루오로-N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

회백색 고체(92%)로서 수득함. 인화점: 150℃(분해).

실시예 223

4-플루오로-N-[4-메톡시-7-(2-피롤리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

회백색 고체(82%)로서 수득함. MS(ISP): m/e=455 (M+ H⁺).

실시예 224

4-플루오로-N-[4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

백색 고체(36%)로서 수득함. 인화점: 217 내지 219℃.

실시예 225

4-플루오로-N-[4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

회백색 고체(70%)로서 수득함. 인화점: 192 내지 196℃(분해).

실시예 226

N-[7-(2,5-디메틸-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-플루오로-벤즈아미드

회백색 고체(42%)로서 수득함. 인화점: 205 내지 206℃(분해).

실시예 227

4-클로로메틸-N-[4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일아민 0.165g(0.00047몰)을 디옥산(5ml)에 용해시키고, 트리에틸아민 0.1ml(0.0007몰), DMAP 0.006g(0.000047몰) 및 디옥산(1ml)중 4-(클로로메틸)벤조일클로라이드 0.116g(0.00062몰)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 6시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(10ml) 및 포화 NaHCO₃(10ml)를 첨가하였다. 침전물이 형성되었다. 이를 여과하고 물로 세척한 후 건조시켰다. 이 조질 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, CH₂Cl₂/MeOH 19:1)시켰다. 표제 화합물을 밝은 황색 고체(65%)로서 수득하였다. 인화점: 166 내지 168℃.

상기 기재된 방법에 따라 상응하는 7-치환된 4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민으로부터 하기 실시예의 화합물을 제조하였다.

실시예 228

4-클로로메틸-N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드

회백색 고체(68%)로서 수득함. 인화점: 230 내지 250℃.

실시예 229

4-클로로메틸-N-{4-메톡시-7-[2-(트리틸-아미노)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드

백색 고체(42%)로서 수득함. 인화점: 163℃(분해).

실시예 230

4-클로로메틸-N-[7-(2-디메틸아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

밝은 황색 고체(36%)로서 수득함. 인화점: 183 내지 186℃.

실시예 231

4-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

밝은 황색 고체(60%)로서 수득함. 인화점: 183 내지 209℃(분해).

실시예 232

4-클로로메틸-N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

밝은 갈색 고체(79%)로서 수득함. 인화점: 195 내지 201℃.

실시예 233

4-클로로메틸-N-[4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

백색 고체(72%)로서 수득함. 인화점: 140 내지 145℃.

실시예 234

4-클로로메틸-N-[4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

황색 고체(93%)로서 수득함. 인화점: 130 내지 146℃.

실시예 235

4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-[4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

THF(2ml)에 용해된 N-(2-메톡시에틸)-메틸아민 0.035g(0.00039몰) 및 4-클로로메틸-N-[4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드 0.064g(0.00013몰)을 4시간동안 환류할 때까지 가열하였다. 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시킨 다음, 잔류물을 물(7ml)로 분쇄시켰다. 침전물이 형성되면, 이를 여과하고 물로 세척한 다음 건조시켜, 표제 생성물을 회백색 고체(79%)로서 수득하였다. 인화점: 100 내지 110℃.

상기 방법에 따라 N-(2-메톡시에틸)메틸아민 및 상응하는 7-치환된 4-클로로메틸-N-[4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드로부터 하기 실시예의 화합물을 제조하였다.

실시예 236

4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-{4-메톡시-7-[2-(트리틸-아미노)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드

백색 고체(79%)로서 수득함. 인화점: 119 내지 128℃.

실시예 237

N-[7-(2-아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-벤즈아미드

4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-{4-메톡시-7-[2-(트리틸-아미노)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드 0.1g(0.00014몰)을 MeOH(1ml)중 진한 HCl(0.03ml)로 환류하에 1시간동안 처리하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 물(10ml)에 넣고 포화 NaHCO₃(10ml)로 처리한 다음 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 모아진 유기 상을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과 및 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트, CH₂Cl₂/MeOH 19:1 및 9:1)시켰다. 표제 화합물을 백색 고체(53%)로서 수득하였다. 인화점: 199 내지 206℃.

실시예 238

4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-벤즈아미드

밝은 황색 포움(69%)으로서 수득함. MS(ISP): m/e=560 (M+ H⁺).

실시예 239

N-[7-(2-디메틸아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-벤즈아미드

밝은 황색 고체(47%)로서 수득함. 인화점: 85 내지 95℃.

실시예 240

4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

밝은 베이지색 고체(44%)로서 수득함. 인화점: 58 내지 78℃.

실시예 241

4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

밝은 황색 고체(54%)로서 수득함. MS(ISP): m/e=546 (M+ H⁺).

실시예 242

4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-[4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

백색 고체(36%)로서 수득함. 인화점: 140 내지 145℃.

실시예 243

4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸-N-[4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

밝은 베이지색 고체(73%)로서 수득함. 인화점: 83 내지 90℃.

실시예 244

N-[4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드

THF(2ml)에 용해된 피롤리딘 0.032g(0.00045몰) 및 4-클로로메틸-N-[4-메톡시-7-(2-모폴린-4-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드 0.075g(0.00015몰)을 환류할 때까지 1시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각시키고 용매를 증발시킨 다음, 잔류물을 물(7ml)로 분쇄시켰다. 침전물이 형성되면, 이를 여과하고 물로 세척한 다음 건조시켜, 표제 생성물을 회백색 고체(87%)로서 수득하였다. 인화점: 120 내지 130℃.

상기 방법에 따라 피롤리딘 및 상응하는 7-치환된 4-클로로메틸-N-[4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드로부터 하기 실시예의 화합물을 제조하였다.

실시예 245

N-{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드

밝은 갈색 고체(58%)로서 수득함. 인화점: 230 내지 231℃.

실시예 246

N-{4-메톡시-7-[2-(트리틸-아미노)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드

밝은 황색 고체(89%)로서 수득함. 인화점: 122 내지 135℃.

실시예 247

N-[7-(2-아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(1:1)

N-{4-메톡시-7-[2-(트리틸-아미노)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-4-피롤리딘-1-일메틸-벤즈아미드 0.055g(0.000078몰)을 MeOH(0.5ml) 및 진한 HCl(0.015ml)에 용해시켰다. 1시간동안 환류시킨 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트로 처리한 다음, 여과 및 단리하였다. 이 물질을 EtOH에서 분쇄함으로써 결정이 형성되고, 이를 Et₂O로 세척하였다. 건조시킨 후, 표제 화합물을 백색 고체(62%)로서 수득하였다. 인화점: 228 내지 240℃.

실시예 248

N-[7-(2-디메틸아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-4-피롤리딘-1-일메틸-벤즈아미드

밝은 황색 고체(75%)로서 수득함. 인화점: 120 내지 136℃.

실시예 249

N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드

밝은 베이지색 고체(47%)로서 수득함. 인화점: 174 내지 190℃(분해).

실시예 250

N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드

밝은 황색 포움(48%)으로서 수득함. MS(ISP): m/e=528 (M+ H⁺).

실시예 251

N-[4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드

밝은 베이지색 고체(67%)로서 수득함. 인화점: 140 내지 149℃(분해).

실시예 252

N-[4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드

밝은 황색 고체(44%)로서 수득함. 인화점: 123 내지 134℃.

실시예 253

N-(4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-2-메틸-이소니코틴아미드

트리에틸아민 0.27ml(0.002몰), DMAP 0.01g 및 이소니코틴산 클로라이드 0.20g(0.001몰)과 함께 4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일-아민 0.21g(0.0008몰)을 디옥산(10ml) 중에서 20시간동안 환류할 때까지 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(20ml) 및 포화 NaHCO₃(15ml)를 첨가하였다. 침전물이 형성되면, 이를 여과하고 물로 세척한 후 건조시켰다. 이 조질 생성물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)시켜, 표제 화합물을 황색 고체(58%)로서 수득하였다. 인화점: 203 내지 211℃(분해).

상기 방법에 따라 이소니코틴산 클로라이드 및 상응하는 7-치환된 4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민으로부터 하기 실시예의 화합물을 제조하였다.

실시예 254

N-[4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드

밝은 황색 고체(38%)로서 수득함. MS(ISP): m/e=460 (M+ H⁺).

실시예 255

N-[4-메톡시-7-(2-피롤리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드

황색 고체(9%)로서 수득함. 인화점: 195 내지 215℃.

실시예 256

N-{4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-2-메틸-이소니코틴아미드

황색 포움(4%)으로서 수득함. MS(ISP): m/e=481 (M+ H⁺).

실시예 257

N-[4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-2-메틸-이소니코틴아미드

밝은 오렌지색 포움(65%)으로서 수득함. MS(ISP): $m/e=396$ ($M+H^+$).

실시예 258

모폴린-4-카복실산 {4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드

4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일아민 0.1g(0.00028몰)을 디옥산(2ml)에 용해시키고 트리에틸아민 0.047ml(0.00034몰) 및 포스젠(톨루엔중 20%) 0.164ml(0.00031몰)로 처리하였다. 실온에서 2시간동안 교반한 다음, 모폴린 0.122ml(0.0014몰)를 첨가하고 전체 혼합물을 주위온도에서 16시간동안 교반하였다. 물(5ml)을 첨가하면 침전물이 형성되고, 이를 여과하고 물로 세척한 후 건조시켰다. 이 조질 물질을 고온의 MeOH로 분쇄하고 실온으로 냉각시킨 다음 여과하였다. 여액을 증발시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, $CH_2Cl_2/MeOH + 1\% NH_4OH$)시켰다. 표제 화합물을 밝은 황색 고체(7%)로서 수득하였다. MS(ISP): $m/e=468$ ($M+H^+$).

실시예 259

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

4-메톡시-7-[2-(피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일-아민 0.1g(0.00029몰)을 THF(5ml)에 용해시키고, 에틸다이소프로필아민 0.063ml(0.00037몰), DMAP(1mg) 및 트리포스젠 0.029mg(0.0001몰)으로 처리하였다. 30분동안 환류할 때까지 가열한 후, 모폴린 0.0322ml(0.00037몰) 및 에틸다이소프로필아민 0.062ml를 첨가하고 전체 혼합물을 환류하에 16시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물(10ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(4×각 15ml)로 추출하였다. 모아진 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)시켰다. 표제 화합물을 밝은 황색 고체(7%)로서 수득하였다. 인화점: 152 내지 178°C(분해).

실시예 260

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

7-(2-아미노-티아졸-4-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민 0.07g(0.00025몰)을 디옥산(4ml)에 현탁시키고, 실온에서 1시간동안 NaH(오일중 60% 분산액) 0.028g(0.0006몰)으로 처리하였다. 이어, 트리에틸아민 0.11ml(0.00076몰) 및 모폴린-4-카보닐 클로라이드 0.07ml(0.0006몰)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하였다. 이어, 물(15ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(4×각 20ml)로 추출하였다. 모아진 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 에틸 아세테이트)시켰다. 표제 화합물을 밝은 황색 고체(61%)로서 수득하였다. 인화점: 223 내지 226°C(분해).

상기 방법에 따라 모폴린-4-카보닐클로라이드 및 상응하는 7-치환된 4-메톡시-벤조티아졸-2-일아민으로부터 하기 실시예를 제조하였다.

실시예 261

모폴린-4-카복실산 {4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드

베이지색 고체(40%)로서 수득함. 인화점: 150 내지 170°C.

실시예 262

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

밝은 황색 고체(25%)로서 수득함. 인화점: 227 내지 234℃.

실시예 263

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-티오펜-2-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

밝은 베이지색 고체(37%)로서 수득함. 인화점: 175 내지 182℃(분해).

실시예 264

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

밝은 베이지색 고체(59%)로서 수득함. 인화점: 173 내지 180℃(분해).

실시예 265

4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 [4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

실온의 THF(4ml)중 4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일아민 0.070g(0.00025몰)의 현탁액에 N-에틸-다이소프로필아민 0.054ml(0.00031몰) 및 DMAP 0.001g을 첨가하였다. 트리포스겐 0.025g(0.000085몰)을 첨가하고 전체 혼합물을 1시간동안 70℃로 가열하였다. 이어, N-에틸-다이소프로필아민 0.054ml(0.00031몰) 및 4-하이드록시-피페리딘 0.031g(0.00031몰)을 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 1.5시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각시키면 침전물이 형성되고, 이를 여과하고 THF로 세척하였다. 여액을 증발시키고 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, CH₂Cl₂/MeOH 9:1)시켰다. 표제 화합물을 백색 고체(11%)로서 수득하였다. 인화점: 145 내지 150℃.

상기 기재된 방법에 따라 4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일-아민으로부터 하기 실시예의 화합물을 제조하였다.

실시예 266

4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 [4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

황색 고체(10%)로서 수득함. 인화점: 197 내지 204℃(분해).

상기 기재된 방법에 따라 N-메틸-피페라진 및 4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일아민으로부터 하기 실시예의 화합물을 제조하였다.

실시예 267

4-메틸-피페라진-1-카복실산 [4-메톡시-7-(2-메틸-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

백색 고체(8%)로서 수득함. 인화점: 179 내지 181℃.

실시예 268

{2-[4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)카바모일]-페닐}-에틸}-메틸-카바산 3급-부틸 에스테르

[2-(4-클로로카보닐-페닐)-에틸]-메틸-카바산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 백색 고체(16%)로서 제조하였다. MS: m/e=527 (M+ H⁺).

실시예 269

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-벤즈아미드

4-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(35%)로서 제조하였다. MS: $m/e=486$ ($M+H^+$).

실시예 270

4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-설파모일]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

(2-메톡시-에틸)-메틸-설파산 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 적색 고체(44%)로서 제조하였다. MS: $m/e=521$ ($M+H^+$).

실시예 271

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-트리플루오로메틸-벤즈아미드

4-(트리플루오로메틸)-벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 백색 고체(58%)로서 제조하였다. MS: $m/e=438$ ($M+H^+$).

실시예 272

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-트리플루오로메톡시-벤즈아미드

3-(트리플루오로-메톡시)-벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(84%)로서 제조하였다. MS: $m/e=454$ ($M+H^+$).

실시예 273

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-트리플루오로메톡시-벤즈아미드

4-(트리플루오로-메톡시)-벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 황색 고체(77%)로서 제조하였다. MS: $m/e=453$ (M^+).

실시예 274

4-에틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)벤즈아미드

4-에틸-벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 백색 고체(21%)로서 제조하였다. MS: $m/e=397$ ($M+H^+$).

실시예 275

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-플루오로-벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 백색 고체(64%)로서 제조하였다. MS: $m/e=388$ ($M+H^+$).

실시예 276

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-2-메틸-이소니코틴아미드

2-메틸-이소니코티닐 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 백색 고체(72%)로서 제조하였다. MS: $m/e=385$ ($M+H^+$).

실시예 277

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

벤조일 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 백색 고체(85%)로서 제조하였다. MS: $m/e=370$ ($M+H^+$).

하기 화합물은 실시예 126의 일반 절차 C에 따라 기재된다.

실시예 278

4-클로로-3-{[에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로-3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 에틸-(2-메톡시-에틸)-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 회백색 고체(69%)로서 제조하였다. MS: $m/e=519$ ($M+H^+$).

실시예 279

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-메틸아미노메틸-벤즈아미드

3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 메틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(44%)로서 제조하였다. MS: $m/e=413$ ($M+H^+$).

실시예 280

4-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-메틸아미노메틸-벤즈아미드

4-클로로-3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 메틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(69%)로서 제조하였다. MS: $m/e=447$ ($M+H^+$).

실시예 281

4-클로로-3-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로-3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 (2-메톡시-에틸)-메틸-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 회백색 고체(54%)로서 제조하였다. MS: $m/e=505$ ($M+H^+$).

실시예 282

4-클로로-3-[(2-메톡시-에틸-아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로-3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 2-메톡시-에틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 회백색 고체(69%)로서 제조하였다. MS: $m/e=491$ ($M+H^+$).

실시예 283

4-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-피롤리딘-1-일메틸-벤즈아미드

4-클로로-3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 피롤리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(72%)로서 제조하였다. MS: $m/e=487$ ($M+H^+$).

실시예 284

1-[4-(4-벤질옥시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-벤질]-피리디늄 클로라이드

4-벤질옥시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일아민, 4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 피리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(80%)로서 제조하였다. MS: $m/e=538$ (M^+).

실시예 285

3-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-피롤리딘-1-일메틸-벤즈아미드

4-클로로메틸-3-플루오로-벤조일 클로라이드 및 피롤리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 황색 고체(25%)로서 제조하였다. MS: $m/e=471$ ($M+H^+$).

실시예 286

3-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 2-메톡시-에틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(68%)로서 제조하였다. MS: $m/e=457$ ($M+H^+$).

실시예 287

3-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 (2-메톡시-에틸)-메틸-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 황색 고체(75%)로서 제조하였다. MS: $m/e=471$ ($M+H^+$).

실시예 288

1-[4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-벤질]-피리디늄 클로라이드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 피리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(33%)로서 제조하였다. MS: $m/e=462$ (M^+).

실시예 289

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-피롤리딘-1-일메틸-벤즈아미드

3-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 피롤리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(65%)로서 제조하였다. MS: $m/e=454$ ($M+H^+$).

실시예 290

4-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 2-에톡시-에틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(18%)로서 제조하였다. MS: $m/e=471$ ($M+H^+$).

실시예 291

[R]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(3-메톡시-피롤리딘-1-일-메틸)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 [R]-3-메톡시-피롤리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(18%)로서 제조하였다. MS: $m/e=483$ ($M+H^+$).

실시예 292

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-메틸아미노메틸-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 메틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(63%)로서 제조하였다. MS: $m/e=413$ ($M+H^+$).

실시예 293

[S]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(3-메톡시-피롤리딘-1-일메틸)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 [S]-3-메톡시-피롤리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(13%)로서 제조하였다. MS: $m/e=483$ ($M+H^+$).

실시예 294

4-아제티딘-1-일메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 아제티딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(33%)로서 제조하였다. MS: $m/e=439$ ($M+H^+$).

실시예 295

4-[1-(2-메톡시-에틸아미노)-에틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-(1-클로로-에틸)-벤조일 클로라이드 및 2-메톡시-에틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 황색 고체(52%)로서 제조하였다. MS: $m/e=471$ ($M+H^+$).

실시예 296

4-{1-[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-에틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-(1-클로로에틸)-벤조일 클로라이드 및 (2-메톡시-에틸)-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 황색 고체(91%)로서 제조하였다. MS: $m/e=485$ ($M+H^+$).

실시예 297

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(1-피롤리딘-1-일-에틸)-벤즈아미드

4-(1-클로로-에틸)-벤조일 클로라이드 및 피롤리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 황색 고체(68%)로서 제조하였다. MS: $m/e=467$ ($M+H^+$).

실시예 298

4-(2-디메틸아미노-에틸설파닐메틸)-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 2-디메틸아미노-에탄티올을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 황색 고체(52%)로서 제조하였다. MS: $m/e=487$ ($M+H^+$).

실시예 299

(라세미) N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-{[메틸-(4,4,4-트리플루오로-3-하이드록시-부틸)-아미노]-메틸}-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 (라세미)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸아미노-부탄-2-올을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(89%)로서 제조하였다. MS: $m/e=539$ ($M+H^+$).

실시예 300

4-{[에틸-(2-메톡시-에틸)-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 (2-메톡시-에틸)-에틸-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(62%)로서 제조하였다. MS: $m/e=485$ ($M+H^+$).

실시예 301

4-{[(2-에톡시-에틸)-에틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 (2-에톡시-에틸)-에틸-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(66%)로서 제조하였다. MS: $m/e=499$ ($M+H^+$).

실시예 302

3-플루오로-4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

3-플루오로-4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 (2-메톡시-에틸)-메틸-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(52%)로서 제조하였다. MS: $m/e=489$ ($M+H^+$).

실시예 303

4-{[비스-(2-에톡시-에틸)-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 비스-(2-에톡시-에틸)-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(49%)로서 제조하였다. MS: $m/e=543$ ($M+H^+$).

실시예 304

4-{[(2-에톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 (2-에톡시-에틸)-메틸-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(78%)로서 제조하였다. MS: $m/e=485$ ($M+H^+$).

실시예 305

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(4-메톡시-피페리딘-1-일-메틸)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 4-메톡시-피페리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(33%)로서 제조하였다. MS: $m/e=497$ ($M+H^+$).

실시예 306

4-디에틸아미노메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 디에틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 고체(64%)로서 제조하였다. MS: $m/e=456$ ($M+H^+$).

실시예 307

4-[(2-메톡시-에틸아미노)-메틸]-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 2-메톡시-에틸아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(64%)로서 제조하였다. MS: $m/e=457$ ($M+H^+$).

실시예 308

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(2-메틸-이미다졸-1-일-메틸)벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 2-메틸-1H-이미다졸을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(87%)로서 제조하였다. MS: $m/e=464$ ($M+H^+$).

실시예 309

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-(4-메틸-피페라진-1-일-메틸)-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 1-메틸-피페라진을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(78%)로서 제조하였다. MS: $m/e=482$ ($M+H^+$).

실시예 310

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-피롤리딘-1-일-메틸-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 피롤리딘을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(81%)로서 제조하였다. MS: $m/e=454$ ($M+H^+$).

실시예 311

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-모폴린-4-일-메틸-벤즈아미드

4-클로로메틸-벤조일 클로라이드 및 모폴린을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(83%)로서 제조하였다. MS: $m/e=469$ ($M+H^+$).

실시예 312

N-(4-벤질옥시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-{[(2-메톡시-에틸)-메틸-아미노]-메틸}-벤즈아미드

N-(4-벤질옥시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-클로로메틸-벤즈아미드 및 (2-메톡시-에틸)-메틸-아민을 사용하여 일반 절차 C에 의해 표제 화합물을 백색 고체(69%)로서 제조하였다. MS: $m/e=547$ ($M+H^+$).

실시예 313

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-{[메틸-(3,3,3-트리플루오로-프로필)-아미노]-메틸}-벤즈아미드 하이드로클로라이드

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-메틸아미노메틸-벤즈아미드(100mg, 0.24밀리몰), 트리에틸아민(35mg, 0.34밀리몰), 요오드화칼륨(0.4mg, 0.02밀리몰) 및 3,3,3-트리플루오로-프로필아민(48mg, 0.27밀리몰)을 에탄올(1ml) 및 디옥산(0.5ml)에 용해시켰다. 반응 용기를 밀봉하고 18시간동안 90℃로 가열하였다. 일반 절차 C에 기재된 바와 같이 후처리 및 정제하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(28%)로서 수득하였다. MS: $m/e=509$ ($M+H^+$).

실시예 314

4-(2-메톡시-에톡시메틸)-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(200mg, 0.48밀리몰) 및 수소화나트륨(42mg, 광유중 55% 분산액, 0.96밀리몰)을 2-메톡시-에탄올(3.8ml, 48밀리몰)에 용해시키고 주위온도에서 18시간동안 교반하였다. 일반 절차 C에 기재되어 있는 후처리 및 정제에 의해 표제 화합물을 백색 고체(70%)로서 수득하였다. MS: $m/e=458$ ($M+H^+$).

실시예 315

4-메톡시메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(200mg, 0.48밀리몰)를 THF(5ml)에 현탁시키고, 0℃에서 메톡시화나트륨(0.27ml, MeOH중 5.4M, 1.4밀리몰)을 첨가하였다. 혼합물을 주위온도에서 18시간동안 교반하였다. 일반 절차 C에 기재된 바와 같이 후처리 및 정제함으로써 표제 화합물을 밝은 황색 고체(41%)로서 수득하였다. MS: $m/e=414$ ($M+H^+$).

실시예 316

N-[4-메톡시-7-(1-옥소-1 Λ^4 -티오모폴린-4-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

[1,4]디옥산(3ml)중 N-(4-메톡시-7-티오모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(80mg, 0.21밀리몰)의 용액에 과요오드산나트륨(89mg, 0.42밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 주위온도에서 20시간동안 교반하였다. 이 혼합물에 물(10ml) 및 디클로로메탄(10ml)을 첨가하고, 상을 분리시켰으며, 수성 상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 모아진 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 고온 THF로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 백색 고체(21%)로서 수득하였다. MS: $m/e=402$ ($M+H^+$).

실시예 317

N-(4-메톡시-7-티오모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

실시에 403의 일반 방법에 따라, 3-(2-메톡시-5-티오모폴린-4-일-페닐)-티오우레아(1-벤조일-3-(2-메톡시-5-모폴린-4-일-페닐)-티오우레아에 대해 기재된 바와 같이, 4-브로모-1-메톡시-2-니트로-벤젠 및 티오모폴린으로부터 합성함)로부터 표제 화합물을 백색 고체(15%)로서 합성하였다. MS: $m/e=386$ ($M+H^+$).

실시에 318

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피페라진-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

디클로로메탄(5ml)중 4-{4-메톡시-2-[(5-메틸-티오펜-2-카보닐)-아미노]-벤조티아졸-7-일}-피페라진-1-카복실산 벤질 에스테르(300mg, 0.57밀리몰)의 용액에 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(0.72ml, 5.7밀리몰) 및 에탄티올(1.2ml, 17밀리몰)을 첨가하고, 이 혼합물을 36시간동안 교반하였다. 휘발성 성분을 증발시키고, 잔류물을 톨루엔과 함께 동시에 2회 증류시켰다. 잔류물을 디클로로메탄(25ml)에 용해시키고, 1N 탄산나트륨 수용액으로 추출시키고 Na_2SO_4 로 유기 상을 건조시켰다. 용매를 제거하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 $CH_2Cl_2/MeOH$ /수성 NH_4OH 100:10:1)시킴으로써 표제 화합물을 밝은 황색 고체(58%)로서 수득하였다. MS: $m/e=389$ ($M+H^+$).

실시에 319

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(4-아세틸-피페라진-1-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드

5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피페라진-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드(100mg, 0.26밀리몰)를 DMF(2ml)에 현탁시키고 아세틸 클로라이드($22\mu l$, 0.30밀리몰) 및 피리딘($27\mu l$, 0.34밀리몰)으로 처리한 다음, 혼합물을 주위온도에서 5시간동안 교반하였다. 일반 절차 C에 기재되어 있는 바와 같이 후처리 및 정제하여 생성물을 백색 고체(55%)로서 제조하였다. MS: $m/e=431$ ($M+H^+$).

실시에 320

4-{4-메톡시-2-[(5-메틸-티오펜-2-카보닐)-아미노]-벤조티아졸-7-일}-피페라진-1-카복실산 메틸 에스테르

메틸 클로로포르메이트를 사용하여 실시에 319에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 합성하고 백색 고체(26%)로서 수득하였다. MS: $m/e=447$ ($M+H^+$).

실시에 321

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [4-메톡시-7-(4-메틸-피페라진-1-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

메탄올(8ml)중 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피페라진-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드(100mg, 0.26밀리몰)의 용액에 포름산($100\mu l$, 2.6밀리몰) 및 포름알데히드($23\mu l$, 0.31밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 18시간동안 환류시켰다. 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (4-메톡시-7-피페라진-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드에 대해 기재된 바와 같이 후처리 및 정제하여 생성물을 밝은 황색 분말(34%)로서 수득하였다. MS: $m/e=403$ ($M+H^+$).

실시에 322

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(2,3-디하이드로-1H-인돌-6-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드

실시에 54에서의 일반 절차 B를 이용하여 5-메틸-티오펜-2-카복실산 (7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-아미드(100mg, 0.23밀리몰) 및 6-요오도-2,3-디하이드로-1H-인돌로부터 표제 화합물을 밝은 갈색 결정(26%)으로서 제조하였다. MS: $m/e=422$ ($M+H^+$).

중간체

4-(4-벤질옥시-3-니트로-페닐)-모폴린

모폴린 및 1-벤질옥시-4-브로모-2-니트로-벤젠(4-브로모-2-니트로-아니솔 및 벤질 브로마이드로부터 제조됨)을 사용하여 실시예 "4-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-모폴린"의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 황색 고체(58%)로서 제조하였다. MS: $m/e=315$ ($M+H^+$).

중간체

2-아미노-4-모폴린-4-일-페놀

탄소상 팔라듐(500mg, 10%)을 사용하여 디클로로메탄(500ml) 및 에탄올(500ml)중에서 4-(4-벤질옥시-3-니트로-페닐)-모폴린(5g, 16밀리몰)을 촉매적으로 수소화시켜, 표제 화합물을 회색 고체(96%)로서 제조하였다. MS: $m/e=194$ (M^+).

실시예 323

N-(4-하이드록시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

2-아미노-4-모폴린-4-일-페놀을 사용하여 N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고 밝은 갈색 고체로서 총 수율 14%로 수득하였다. MS: $m/e=356$ ($M+H^+$).

실시예 324

5-메틸-티오펜-2-카복실산 [7-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일]-아미드

5-메틸-티오펜-2-카보닐 클로라이드 및 7-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민을 사용하여 실시예 1의 일반 방법에 의해 표제 화합물을 황색 고체(90%)로서 제조하였다. MS: $m/e=417$ ($M+H^+$).

중간체

7-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

실시예 403의 일반 방법에 따라, [5-(3-디메틸아미노-피롤리딘-1-일)-2-메톡시-페닐]-티오우레아((2-메톡시-5-모폴린-4-일-페닐)-티오우레아에 대해 기재된 바와 같이 4-브로모-1-메톡시-2-니트로-벤젠 및 디메틸-피롤리딘-3-일-아민으로부터 합성됨)로부터 표제 화합물을 백색 고체(25%)로서 합성하였다. MS: $m/e=293$ ($M+H^+$).

실시예 325

테트라하이드로-피란-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

테트라하이드로피란(2ml)중 2-아미노-4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸 (100mg, 0.4밀리몰)의 용액에 N-에틸-다이소프로필아민(194ml, 1.1밀리몰) 및 테트라하이드로피란-4-카보닐 클로라이드(77mg, 0.52밀리몰, 0.5ml 테트라하이드로피란중에 용해됨)를 첨가하고, 혼합물을 3시간동안 환류시켰다. 이어, 혼합물을 0℃로 냉각시키고 메탄올(0.4ml)을 첨가한 다음, 혼합물을 서서히 20℃로 가온시켰다. 혼합물을 건조할 때까지 증발시키고 디클로로메탄(3ml)을 첨가한 후, 탄산나트륨 포화 수용액으로 추출하였다. 수성 상을 디클로로메탄(3ml) 2회 분량으로 역추출시킨 후, 모아진 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 조질 생성물을 $CH_2Cl_2/MeOH$ 98:2로 용리시키는 SiO_2 상에서 크로마토그래피시키고, 생성물 분획을 모은 다음, 용매를 증발시켜, 표제 화합물을 베이지색 분말(142mg, 76% 수율)로서 제조하였다. MS: $m/e=378$ ($M+H^+$).

실시예 325의 일반 방법에 따라, 하기 실시예의 화합물을 제조하였다.

실시예 326

4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

2-아미노-4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸 및 4-클로로카보닐-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(3%)로서 수득하였다. MS: $m/e=477$ ($M+H^+$).

실시예 327

1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

2-아미노-4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸 및 1-아세틸-피페리딘-4-카보닐 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(22%)로서 수득하였다. MS: $m/e=419$ ($M+H^+$).

실시예 328

피페리딘-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(95mg, 0.2밀리몰)를 트리플루오로아세트산(0.8ml)에 용해시켰다. 실온에서 1시간 후, 혼합물을 건조할 때까지 증발시켰다. 테트라하이드로-피란-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드에 대해 기재된 바와 같이 정제하여, 표제 화합물을 백색 고체(77%)로서 수득하였다. MS: $m/e=377$ ($M+H^+$).

일반 절차 E(우레아): 적절하게 치환된 2-아미노-벤조티아졸(1부, 전형적으로 500mg)을 CH_2Cl_2 (100부)에 용해시키고, 피리딘(3부) 및 페닐 클로로포르메이트(1.25부)로 처리하였다. 실온에서 30분간 교반한 다음, 적절한 아민(5당량)을 첨가할 때 혼합물을 2시간동안 환류시켰다. 18시간동안 환류시킨 다음, 혼합물을 건조할 때까지 증발시키고 CH_2Cl_2 에 용해시킨 다음, 탄산나트륨 수용액으로 추출하였다. 수성 상을 CH_2Cl_2 로 역추출한 다음, 모아진 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고 건조할 때까지 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 2.5% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄)에 의해 생성물을 분리시킨다.

일반 방법 E에 따라, 실시예 329 내지 367 및 실시예 370의 화합물을 제조하였다.

실시예 329

4-[(4-플루오로-페닐아미노)-메틸]-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일아민 및 4-[(4-플루오로-페닐아미노)-메틸]-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체(25%)로서 수득하였다. MS: $m/e=522$ ($M+H^+$).

실시예 330

4-하이드록시메틸-4-페닐-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일아민 및 4-하이드록시메틸-4-페닐-피페리딘을 사용하여, 표제 화합물을 밝은 황색 고체(50%)로서 수득하였다. MS: $m/e=483$ ($M+H^+$).

실시예 331

[1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-피페리딘-4-일메틸]-카바산 메틸 에스테르

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 피페리딘-4-일메틸-카밤산 메틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(81%)로서 수득하였다. MS: $m/e=464$ ($M+H^+$).

실시예 332

4-에틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일아민 및 4-에틸-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(26%)로서 수득하였다. MS: $m/e=406$ ($M+H^+$).

실시예 333

4-(2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-(2-옥소-피롤리딘-1-일메틸)-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(29%)로서 수득하였다. MS: $m/e=474$ ($M+H^+$).

실시예 334

4-(2-메톡시-에틸)-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-(2-메톡시-에틸)-피페라진을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체(79%)로서 수득하였다. MS: $m/e=437$ ($M+H^+$).

실시예 335

4-시아노메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-시아노메틸-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(46%)로서 수득하였다. MS: $m/e=416$ ($M+H^+$).

실시예 336

[1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-피페리딘-4-일메틸]-카밤산 3급-부틸 에스테르

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 피페리딘-4-일메틸-카밤산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(11%)로서 수득하였다. MS: $m/e=506$ ($M+H^+$).

실시예 337

4-[2-(4-클로로-페닐)-테트라하이드로-푸란-2-일]-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-[2-(4-클로로-페닐)-테트라하이드로-푸란-2-일]-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(43%)로서 수득하였다. MS: $m/e=557$ ($M+H^+$).

실시예 338

4-(2-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-(2-하이드록시-에틸)-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(64%)로서 수득하였다. MS: $m/e=421$ ($M+H^+$).

실시예 339

1-(2-메톡시-에틸)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 (2-메톡시-에틸)-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(65%)로서 수득하였다. MS: $m/e=381$ ($M+H^+$).

실시예 340

4-메톡시아세틸-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-메톡시아세틸-피페라진을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(84%)로서 수득하였다. MS: $m/e=450$ ($M+H^+$).

실시예 341

4-메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-메틸-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(47%)로서 수득하였다. MS: $m/e=391$ ($M+H^+$).

실시예 342

4-옥소-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 피페리딘-4-온을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(38%)로서 수득하였다. MS: $m/e=391$ ($M+H^+$).

실시예 343

4-사이클로프로필-4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-사이클로프로필-4-하이드록시-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(27%)로서 수득하였다. MS: $m/e=434$ ($M+H^+$).

실시예 344

1,1-디옥소-1λ⁶-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 티오모폴린 1,1-디옥사이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(50%)로서 수득하였다. MS: $m/e=427$ ($M+H^+$).

실시예 345

4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일아민 및 4-하이드록시메틸-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체 (31%)로서 수득하였다. MS: $m/e=407$ ($M+H^+$).

실시예 346

옥타하이드로-퀴놀린-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 옥타하이드로-퀴놀린을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체 (79%)로서 수득하였다. MS: $m/e=432$ ($M+H^+$).

실시예 347

2,3-벤조-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 2,3-벤조-1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(63%)로서 수득하였다. MS: $m/e=483$ ($M+H^+$).

실시예 348

4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-피페라진-1-카복실산 메틸 에스테르

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 피페라진-1-카복실산 메틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(90%)로서 수득하였다. MS: $m/e=436$ ($M+H^+$).

실시예 349

옥타하이드로-이소퀴놀린-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 옥타하이드로-이소퀴놀린을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체 (53%)로서 수득하였다. MS: $m/e=432$ ($M+H^+$).

실시예 350

3-메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 3-메틸-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(50%)로서 수득하였다. MS: $m/e=391$ ($M+H^+$).

실시예 351

3-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 3-하이드록시메틸-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(69%)로서 수득하였다. MS: $m/e=436$ ($M+H^+$).

실시예 352

3,4-벤조-1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 3,4-벤조-1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(67%)로서 수득하였다. MS: $m/e=481$ ($M+H^+$).

실시예 353

4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(66%)로서 수득하였다. MS: $m/e=478$ ($M+H^+$).

실시예 354

4-하이드록시-4-페닐-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-하이드록시-4-페닐-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(36%)로서 수득하였다. MS: $m/e=469$ ($M+H^+$).

실시예 355

4-메틸-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-메틸-피페라진을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(20%)로서 수득하였다. MS: $m/e=392$ ($M+H^+$).

실시예 356

4-트리플루오로메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-트리플루오로메틸-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(16%)로서 수득하였다. MS: $m/e=445$ ($M+H^+$).

실시예 357

[1,4']비피페리디닐-1'-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 [1,4']비피페리디닐을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(35%)로서 수득하였다. MS: $m/e=461$ ($M+H^+$).

실시예 358

3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-(4-메톡시-페닐)-1-메틸-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-메톡시-페닐-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(40%)로서 수득하였다. MS: $m/e=430$ ($M+H^+$).

실시예 359

1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 1,4-디옥사-8-아자-스피로[4.5]데칸을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체(28%)로서 수득하였다. MS: $m/e=435$ ($M+H^+$).

실시예 360

3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린을 사용하여 표제 화합물을 오렌지색 고체(63%)로서 수득하였다. MS: $m/e=425$ ($M+H^+$).

실시예 361

3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-페닐-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 메틸-페닐-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(19%)로서 수득하였다. MS: $m/e=399$ ($M+H^+$).

실시예 362

4-하이드록시-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 피페리딘-4-올을 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(50%)로서 수득하였다. MS: $m/e=393$ ($M+H^+$).

실시예 363

4-메톡시-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-메톡시-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 황색 고체(33%)로서 수득하였다. MS: $m/e=407$ ($M+H^+$).

실시예 364

1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 티오모폴린 1-옥사이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(87%)로서 수득하였다. MS: $m/e=411$ ($M+H^+$).

실시예 365

메탄설폰산 1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-피페리딘-4-일-메틸 에스테르

4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아 졸-2-일)-아미드(300mg, 0.43밀리몰) 및 N-에틸디이소프로필아민(95μl, 0.56밀리몰)을 CH₂Cl₂(10ml)에 용해시키고, 메탄설폰닐 클로라이드(36μl, 0.47밀리몰)를 첨가한 다음, 혼합물을 주위온도에서 3일간 교반하였다. 일반 절차 E에 기재되어 있는 바와 같이 정제하여, 생성물을 백색 고체(34%)로서 수득하였다. MS: $m/e=466$ ($M+H^+$).

실시예 366

피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

피페리딘-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드에 대한 일반 방법에 따라, 4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 밝은 황색 고체(99%)로서 제조하였다. MS: $m/e=378$ ($M+H^+$).

실시예 367

4-아미노메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

피페리딘-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드에 대한 일반 방법에 따라, [1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-피페리딘-4-일메틸]-카바산 3급-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 백색 고체(50%)로서 제조하였다. MS: $m/e=(M+H^+)$.

실시예 368

(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-카바산 2-메톡시-에틸 에스테르

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민(300mg, 1.1밀리몰) 및 N-에틸디소프로필아민(0.56ml, 3.4밀리몰)을 테트라하이드로푸란(11ml)에 용해시키고, 2-메톡시에틸 클로로포르메이트(0.19ml, 1.4밀리몰)를 5분간에 걸쳐 첨가하였다. 이어, 혼합물을 3시간동안 70°C로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 모아진 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고 건조할 때까지 증발시켰다. 표제 화합물을 회백색 고체(52%)로서 수득하였다. MS: $m/e=368$ ($M+H^+$).

실시예 369

[4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-벤질]-메틸-카바산 메틸 에스테르

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-메틸아미노메틸-벤즈아미드(100mg, 0.24밀리몰), 피리딘(29 μ l, 0.36밀리몰) 및 메틸 클로로포르메이트(24 μ l, 0.32밀리몰)를 디클로로메탄(5ml)에 용해시키고 주위온도에서 18시간동안 교반하였다. 일반 절차 C에 기재되어 있는 바와 같이 후처리 및 정제시켜 표제 화합물을 밝은 황색 고체(66%)로서 수득하였다. MS: $m/e=471$ ($M+H^+$).

실시예 370

1-옥소-1 λ^4 -티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 하이드로클로라이드

일반 절차 E에 따라, 4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일아민 및 티오모폴린 1-옥사이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(80%)로서 수득하였다. MS: $m/e=409$ ($M+H^+$).

실시예 371

N-(4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(실시예 275)에 대해 기재된 바와 같이 4-브로모-1-메톡시-2-니트로-벤젠 및 피페리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고 황색 고체로서 총 수율 10%로 수득하였다. MS: $m/e=400$ ($M+H^+$).

실시예 372

4-플루오로-N-(4-이소프로폭시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(실시예 275)에 대해 기재된 바와 같이 4-브로모-1-이소프로폭시-2-니트로-벤젠 및 피페리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고, 밝은 갈색 고체로서 총 수율 10%로 수득하였다. MS: $m/e=414$ ($M+H^+$).

실시예 373

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-피롤리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(실시예 275)에 대해 기재된 바와 같이 4-브로모-1-메톡시-2-니트로-벤젠 및 피롤리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고, 밝은 갈색 고체로서 총 수율 약 10%로 수득하였다. MS: $m/e=372$ ($M+H^+$).

실시예 374

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-[1,4]옥사제판-1-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

4-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(실시예 275)에 대해 기재된 바와 같이 4-브로모-1-메톡시-2-니트로-벤젠 및 [1,4]옥사제판으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고, 밝은 황색 고체로서 총 수율 약 10%로 수득하였다. MS: $m/e=402$ ($M+H^+$).

실시예 375

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(4-메톡시-피페리딘-1-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드(실시예 136)에 대해 기재된 바와 같이 4-브로모-1-메톡시-2-니트로-벤젠 및 4-메톡시-피페리딘으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고, 밝은 황색 고체로서 총 수율 약 10%로 수득하였다. MS: $m/e=407$ ($M+H^+$).

실시예 376

N-(7-아제판-1-일-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-4-니트로-벤즈아미드

4-브로모-1-메톡시-2-니트로-벤젠, 아제판 및 4-니트로-벤조일 클로라이드를 사용하여 4-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드(실시예 275)에 대해 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하고, 밝은 황색 고체로서 총 수율 약 10%로 수득하였다. MS: $m/e=427$ ($M+H^+$).

실시예 377

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-티오펜-3-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드(실시예 157)에 대해 기재된 바와 같이 4-브로모-1-메톡시-2-니트로-벤젠 및 트리메틸-티오펜-3-일-스타난으로부터 출발하여 표제 화합물을 제조하고, 밝은 황색 고체로서 총 수율 약 10%로 수득하였다. MS: $m/e=376$ ($M+H^+$).

실시예 378

4-플루오로-N-[4-메톡시-7-(2-메틸-이미다졸-1-일)-벤조티아졸-2-일]-벤즈아미드

N-(7-아세틸아미노-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-4-플루오로-벤즈아미드(100mg, 0.28밀리몰) 및 로슨 시약(Lawssons reagent)(135mg, 0.33밀리몰)을 THF(10ml)에 용해시키고, 주위온도에서 18시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 $CH_2Cl_2/MeOH$ 중 2N 수성 NH_3 99:1 내지 19:1)시켜 황색 고체를 수득

하였으며, 이를 아세톤(10ml)에 용해시키고 요오도메탄(19.8mg, 1.4밀리몰)으로 처리하였다. 주위온도에서 3시간 후, 용매를 제거하고, 에탄올(10ml)에 용해시킨 후, 아미노아세트알데히드 디메틸 아세탈(15mg, 1.4밀리몰)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 에탄올(10ml) 및 진한 황산(1ml) 중에서 24시간동안 환류시켰다. 혼합물을 물(50ml)로 희석시키고 탄산나트륨으로 pH를 8로 조정하였다. 이를 디클로로메탄으로 3회 추출시켰다. 모아진 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고 용매를 제거하였다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 중 2N 수성 NH_3 96:4 내지 9:1)에 의해 표제 화합물을 갈색 고체로서 수득하였다. MS: $m/e=383$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 379

2-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-6-메틸-이소니코틴아미드

THF(700ml)중 4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민(13.3g, 50.1밀리몰)의 교반 현탁액에 N-에틸디이소프로필아민(21.3ml, 125밀리몰)을 첨가하였다. 이어, 혼합물을 5℃로 냉각시키고, 디클로로메탄(350ml)중 2-클로로-6-메틸-이소니코티노일 클로라이드(10.5g, 55.1밀리몰)의 용액을 2시간동안에 걸쳐 적가하였다. 반응혼합물을 20℃에서 하룻밤동안 교반하였다. 이 혼합물에 메탄올(40ml)을 첨가하고 10분간 계속 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 포화 용액 사이에 분배시켰다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 조질의 생성물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (98:2)로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시키고, 생성물 분획을 모아서 용매를 증발시킴으로써, 표제 화합물을 갈색 고체(16.0g, 76% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=421$ ($\text{M}\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}^+$), 419 ($\text{M}\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}^+$).

일반 절차 E에 따라, 실시예 380 및 381의 화합물을 제조하였다.

실시예 380

(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 암모니아를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(20%)로서 수득하였다. MS: $m/e=309$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 381

(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-카바산 페닐 에스테르

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민을 사용하여 아민을 첨가하지 않고서 표제 화합물을 백색 포움(75%)으로서 수득하였다. MS: $m/e=386$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

실시예 379의 일반적인 방법에 따라, 아래 화합물을 제조하였다.

실시예 382

2-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-이소니코틴아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 2-클로로-이소니코티노일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 갈색 고체(59%)로서 수득하였다. MS: $m/e=407$ ($\text{M}\{^{37}\text{Cl}\}+\text{H}^+$), 405 ($\text{M}\{^{35}\text{Cl}\}+\text{H}^+$).

실시예 383

2-요오도-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-6-메틸-이소니코틴아미드

에틸 메틸 케톤(10ml) 및 디옥산(20ml)중 2-클로로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-6-메틸-이소니코틴아미드(1.00g, 2.39밀리몰)의 교반 현탁액에 요오드화나트륨(2.0g, 13.3밀리몰) 및 요오드화수소산(0.95ml, 7.2밀리몰, 57% 수성)을 첨가하였다. 이어, 혼합물을 100℃에서 96시간동안 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고 잔류물을 디클로로메탄에 재현탁시킨 다음, 중탄산나트륨 포화 용액, 0.1M 티오황산나트륨 용액 및 포화 염수로 연속해서 세척하였다. 유기 상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 증발시켰다. 조질 생성물을 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (99:1 내지 98:2)로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬)상에서 크로마토그래피시키고, 생성물 분획을 모아 용매를 증발시킴으로써, 표제 화합물을 갈색 고체(80mg, 7% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=511$ ($M+H^+$).

일반 절차 E에 따라, 실시예 384 및 385의 화합물을 제조하였다.

실시예 384

1-벤질-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 N-벤질메틸아민을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체(94%)로서 수득하였다. MS: $m/e=413$ ($M+H^+$).

실시예 385

3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-페네틸-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 N-메틸-2-페네틸에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체(53%)로서 수득하였다. MS: $m/e=427$ ($M+H^+$).

실시예 379의 일반 방법에 따라, 실시예 386 내지 391의 화합물을 제조하였다.

실시예 386

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-2-페닐-아세트아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 페닐아세틸 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(37%)로서 수득하였다. MS: $m/e=384$ ($M+H^+$).

실시예 387

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-프로피온아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 프로피오닐 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(5%)로서 수득하였다. MS: $m/e=322$ ($M+H^+$).

실시예 388

2-메톡시-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아세트아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 메톡시아세틸 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(37%)로서 수득하였다. MS: $m/e=338$ ($M+H^+$).

실시예 389

펜탄산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 발레로일 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (48%)로서 수득하였다. MS: $m/e=350$ ($M+H^+$).

실시예 390

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-이소부티르아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 이소부티릴 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (8%)로서 수득하였다. MS: $m/e=336$ ($M+H^+$).

실시예 391

N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-페닐-프로피온아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 3-페닐프로피오닐 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체 (3%)로서 수득하였다. MS: $m/e=398$ ($M+H^+$).

일반 절차 E에 따라, 실시예 392 내지 396의 화합물을 제조하였다.

실시예 392

1-벤질-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 벤질아민을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체 (99%)로서 수득하였다. MS: $m/e=399$ ($M+H^+$).

실시예 393

1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-페네티-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 2-페네티에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체 (87%)로서 수득하였다. MS: $m/e=413$ ($M+H^+$).

실시예 394

1-(2-메톡시-에틸)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 2-메톡시에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체 (80%)로서 수득하였다. MS: $m/e=367$ ($M+H^+$).

실시예 395

1-(2-디메틸아미노-에틸)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체 (61%)로서 수득하였다. MS: $m/e=394$ ($M+H^+$).

실시예 396

1-(2-디메틸아미노-에틸)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-우레아

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 2-디메틸아미노-에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체(79%)로서 수득하였다. MS: $m/e=380$ ($M+H^+$).

실시예 379의 일반 방법에 따라, 실시예 397의 화합물을 제조하였다.

실시예 397

4-디메틸아미노-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-부티르아미드

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 4-디메틸아미노-부틸 클로라이드를 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체(10%)로서 수득하였다. MS: $m/e=379$ ($M+H^+$).

실시예 1 내지 187의 중간체의 제조

실시예 398

(7-요오도-4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르(31.0g, 130밀리몰) 및 아세트산나트륨(32.3g, 394밀리몰)을 빙초산 400ml에 용해시키고 0℃에서 일염화요오드(13.5ml, 264밀리몰)로 서서히 처리한다. 반응 혼합물을 서서히 실온으로 가온시키고 15시간동안 교반하였다. 물(1.3l)을 첨가한 후, 형성된 침전물을 여과해내고 물로 세척하였다. 여과 케이크를 최소량의 테트라하이드로푸란(약 150ml)에 용해시키고 1M 티오황산나트륨 수용액으로 탈색시킨다. 물(약 2.0l)을 첨가함으로써 생성물을 침전시키고 여과해낸 다음, 60℃에서 12시간동안 건조시킨다. 백색 고체 42.3g(89%). MS: $m/e=364$ (M^+).

실시예 399

(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 메틸 에스테르

디클로로메탄(230ml)중 2-아미노-4-메톡시벤조티아졸(23.6g, 131밀리몰) 및 피리딘(12.6ml, 157밀리몰)을 0℃에서 메틸 클로로포르메이트(10.6ml, 137밀리몰)로 서서히 처리한다. 10분 후, 메틸 클로로포르메이트(1.0ml, 13밀리몰) 및 피리딘(1.0ml, 12밀리몰)을 첨가한다. 10분 후, 혼합물을 1M 염산 수용액 200ml에 부어넣고 유기 층을 분리시킨 다음, 디클로로메탄(250ml)으로 희석시키고 염수(50ml)로 세척한다. 유기 상을 건조시키고 용매를 진공에서 증발시킨다. 백색 고체 31.0g(99.4%). MS: $m/e=238$ ($M+H^+$).

실시예 400

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

THF(50ml)중 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(1.0g, 3.9밀리몰)의 현탁액에 디(3급-부톡시카보닐)-무수물 $(BOC)_2O$ 및 DMAP(47mg, 0.04밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반한 다음, 60℃에서 3시간동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 사이클로헥산/EtOAc의 구배(10% 내지 50% EtOAc)로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시키고 생성물 분획을 모은 후 용매를 증발시킴으로써, 표제 화합물을 백색 포움(1.1g, 79% 수율)으로서 수득하였다. MS: $m/e=356$ (M^+).

실시예 401

(4-메톡시-벤조티아졸-2-일)-카바산 3급-부틸 에스테르

2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸을 사용하여, 표제 화합물을 백색 고체(60% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=281.2$ ($M+H^+$).

실시예 402

2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸

특허 문헌[N-(벤조티아졸-2-일)옥삼산 유도체; 윈터, 티엘, 로쉬 및 빌헬름즈, 독일 특허 DE 2656468 호, 1978]에 따라 3-아미노-4-메톡시-비페닐로부터 표제 화합물을 제조하고 백색 고체로서 수득하였다. MS: $m/e=256$ (M^+). 융점: 207 내지 208°C.

실시예 403

4-메톡시-7-페녹시-벤조티아졸-2-일-아민

$CHCl_3$ (70ml)중 2-메톡시-5-페녹시-페닐-티오우레아(8.25g, 30밀리몰)의 현탁액에 $CHCl_3$ (10ml)중 브롬(4.8g, 30밀리몰)을 10분간 적가하였다. 이어, 혼합물을 3시간동안 환류할 때까지 가열하고 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 MeOH/에테르(1:4)로부터 결정화시켰다. 여과 케이크를 $NaHSO_3$ 포화 수용액/물(1:1)(100ml), 물(200ml), 1N NaOH(60ml), 물(100ml), 마지막으로 에테르(100ml)로 세척하였다. 이렇게 수득된 고체 물질을 진공(0.05mmHg, 60°C)하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체(6.7g, 82% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=272.1$ (M^+).

실시예 403의 일반적인 방법에 따라, 실시예 404 내지 409의 화합물을 제조하였다.

실시예 404

2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸-7-카복실산 메틸 에스테르

4-메톡시-3-티오우레이도-벤조산 메틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(55% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=239.2$ ($M+H^+$).

실시예 405

7-브로모-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

(5-브로모-2-메톡시-페닐)-티오우레아를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(46% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=258$ (M^+).

실시예 406

7-3급-부틸-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

(5-3급-부틸-2-메톡시-페닐)-티오우레아를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(79% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=238.1$ (M^+).

실시예 407

7-아세틸아미노-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

(5-아세틸아미노-2-메톡시-페닐)-티오우레아를 사용하여 표제 화합물을 자색 고체(49% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=238.2$ ($M+H^+$).

실시예 408

4-메톡시-7-(1H-테트라졸-5-일)-벤조티아졸-2-일-아민

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)-페닐-티오우레아를 사용하여 표제 화합물을 황갈색 고체(54% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=248.2$ (M^+).

실시예 409

(4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-메틸-아민

(4-메톡시-비페닐-3-일)-티오우레아를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(71% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=270.1$ (M^+).

실시예 410

5-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일-아민

클로로포름(2ml)중 (5-메톡시-비페닐-3-일)-티오우레아(109mg, 0.42밀리몰)를 브롬($22\mu\text{l}$)으로 처리하고, 혼합물을 5시간동안 61°C 로 가열한다. 휘발성 성분을 진공에서 제거한 후, 생성물(93g, 86%)을 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 2:1 내지 5:1)에 의해 베이지색 고체로서 분리시킨다. 이동-NOE-측정에 의해 환화의 레지오화학(regiochemistry)을 체크하였다. MS: $m/e=256$ (M^+).

실시예 411

2-아미노-4,5-디메톡시벤조티아졸

5-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일-아민에 대해 기재된 것과 동일한 방식으로 2,3-디메톡시아닐린(1.0g, 6.5밀리몰)으로부터 출발하여 2-아미노-4,5-디메톡시벤조티아졸을 3단계에 걸쳐 총 수율 72%로 합성한다. MS: $m/e=210$ (M^+).

실시예 412

6-브로모-4-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

4-브로모-2-트리플루오로메톡시아닐린(768mg, 3밀리몰) 및 티오시안산칼륨 (875mg, 9밀리몰)을 아세트산(5ml)에 용해시키고, 0°C 에서 브롬(0.19ml, 3.6밀리몰)을 서서히 첨가한다. 1시간동안 교반한 다음, 아세트산(2ml)을 첨가하고 혼합물을 3시간동안 100°C 로 가열한다. 실온으로 냉각시킨 후, 수산화나트륨 수용액(10M, 25ml)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출한다. 모아진 유기 층을 염수로 세척하고 건조시킨 다음 진공에서 용매를 제거한다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:4)시키고 에틸 아세테이트/사이클로헥산으로부터 재결정화시켜, 생성물을 백색 고체로서 수득한다. 170mg(18%). MS: $m/e=315$ ($M+H^+$).

실시예 413

4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민

클로로포름(130ml)중 (2-메톡시-5-모폴린-4-일-페닐)-티오우레아(5.0g, 19밀리몰)를 브롬($960\mu\text{l}$)으로 처리하고, 혼합물을 18시간동안 환류시킨다. 휘발성 성분을 진공에서 제거한 후, 생성물을 THF로부터 재결정화시킨다(2.8g, 57%). MS: $m/e=266$ (M^+).

실시예 414

7-벤질옥시-4-메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

5-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일-아민에 대해 기재된 것과 동일한 방식으로 (5-벤질옥시-2-메톡시-페닐)-티오우레아로부터 출발하여 베이지색 고체로서 82% 수율로 합성한다. 융점: 165℃(분해).

실시예 415

4-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일-아민

6-브로모-4-트리플루오로메톡시-벤조티아졸-2-일아민(157mg, 0.50mmol), 트리에틸아민(0.21ml, 1.5mmol) 및 탄소상 팔라듐(10%, 15mg)을 에탄올(12ml)에 현탁시키고, 대기압에서 96시간동안 수소화시킨다. 촉매를 여과해내고 용액을 건조할 때까지 증발시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 물로 3회 세척한 후, 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 생성물을 갈색 고체(85mg, 73%)로서 수득한다. MS: m/e=235 (M+H⁺).

실시예 416

2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸-7-카르보알데히드

(5-포밀-2-메톡시-페닐)-티오우레아를 사용하여, 4-메톡시-7-페녹시-벤조티아졸-2-일-아민에 대해 기재되어 있는 바와 같이 표제 화합물을 합성하고, 베이지색 고체(70% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=208.0 (M⁺).

실시예 417

4-메톡시-7-모폴린-4-일메틸-벤조티아졸-2-일-아민

THF(100ml)중 2-아미노-4-메톡시-벤조티아졸-7-카르보알데히드(440mg, 2.1mmol)의 현탁액에 모폴린(276mg, 3.2mmol), 아세트산(190mg, 3.2mmol) 및 NaBH(OAc)₃(672mg, 3.2mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 20℃에서 48시간 동안 격렬하게 혼합한 후, 물(50ml) 및 5% NaHCO₃ 용액(50ml)을 첨가하고 혼합물을 격렬하게 진탕시켰다. 유기 층과 수성 층을 분리한 다음, 수성 상을 EtOAc(50ml)로 추출하고 모아진 유기 상을 NaCl 포화 용액(100ml)으로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조시키고 여과 및 증발시켰다. 고체 잔류물을 에테르(20ml)에 현탁시키고 여과한 다음, 여과 케이크를 에테르(10ml)로 세척하고 진공(0.05mmHg, 50℃)하에 건조시켜, 표제 화합물을 황색 고체(430mg, 73% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=280.2 (M⁺).

실시예 418

2-클로로-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸

에틸렌 글리콜(75ml)중 2-아미노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(5.1g, 20mmol)의 현탁액에 하이드라진 일수화물(4g, 80mmol) 및 하이드라진 디하이드로클로라이드(4.2g, 40mmol)를 첨가하고, 현탁액을 140℃에서 18시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 현탁액을 여과한 다음 여과 케이크를 물(200ml), 이어 에테르(100ml)로 세척하고 진공(0.05mmHg, 70℃)하에 건조시켜 2-하이드라지노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸을 백색 고체(5.2g, 96% 수율)로서 수득하였다. 2-하이드라지노-4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸(4.5g, 16.6mmol)을 교반되는 순수한 티오닐 클로라이드(12ml, 165mmol)에 20분간에 걸쳐 소량씩 첨가하고, 혼합물을 2시간동안 50℃로 가열하여 반응을 종결시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고 빙수(300ml)에 부어넣은 다음, 0 내지 10℃에서 20분간 교반하였다. 전체 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 물(100ml)로 세척하였다. 여과 케이크를 CH₂Cl₂(250ml)에 용해시키고 NaCl 포화 용액으로 세척하였다. 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고 여과한 다음 증발시켜, 적색 오일을 수득하고, 이를 CH₂Cl₂로 용리시키는 SiO₂(메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시켰다. 생성물 분획을 모으고 증발시켜, 표제 화합물을 갈색 고체(4.24g, 93% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=275.0 (M⁺).

참조문헌: Synth. Commun., 1992, 2769-80.

실시예 419

4-(모폴린-4-설폰닐)-벤조산

THF(20ml)중 4-(클로로설폰닐)-벤조산(0.5g, 2.2밀리몰)의 용액에 모폴린(0.434ml, 5밀리몰)을 5분간에 걸쳐 적가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하고 혼합물을 진탕시킨 후, 상을 분리시키고 수성 상을 EtOAc(2×50ml)로 추출하였다. 모아진 유기 상을 NaCl 포화 수용액으로 세척하고 건조, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 CHCl₃/(아세톤+ 10% HCO₂H)(9:1)로 용리시키는 SiO₂(메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 크로마토그래피시키고, 생성물 분획을 모아 증발시키고 진공(0.05mmHg, 50℃)에서 건조시켜, 표제 화합물을 베이지색 고체(270mg, 20% 수율)로서 제조하였다. MS: m/e=271 (M⁺).

실시예 419의 일반적인 방법에 따라, 실시예 420 내지 422의 화합물을 제조하였다.

실시예 420

4-디프로필설파모일-벤조산

디프로필아민을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 수득하였다. MS: m/e=285 (M⁺).

실시예 421

4-에틸설파모일-벤조산

에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(85% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=228.1 (M-H)⁻.

실시예 422

4-디에틸설파모일-벤조산

디에틸아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(44% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=257 (M⁺).

실시예 423

2-(1,1-디옥소-티오모폴린-4-일)-에틸아민

특허 문헌[베이커(W. R. Baker), 보이드(S. A. Boyd), 펑(A. K. Fung), 스타인(H. H. Stein), 데니슨(J. F. Denissen), 허킨스(C. W. Hutchins) 및 로젠버그(S. H. Rosenberg), WO 92003429 호 (1992)]에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

실시예 424

메틸-(6-메틸-피리딘-3-일메틸)-아민

10℃의 THF(120ml)중 LiAlH₄의 현탁액에 THF(80ml)중 메틸-6-메틸 니코티네이트(12g, 79밀리몰)의 용액을 냉각시키면서 45분간에 걸쳐 적가하였다. 20℃에서 1.5시간동안 교반한 다음, 0℃에서 30분간에 걸쳐 반응 혼합물에 THF/물(4:1)의 혼합물 60ml를 첨가한 다음 Na₂SO₄(50g)를 반응 혼합물에 직접 첨가하고 이를 격렬하게 교반한 후, 여과하고 진공에서 THF를 증발시켰다. CH₂Cl₂/MeOH(97:3 내지 9:1)의 구배로 용리시키는 SiO₂(메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 잔류물을 크로마토그래피시켜 무색 오일(7.5g, 77% 수율)을 제조하였다. 이 물질을 CHCl₃(100ml)에 용해시키고 5℃ 내지 20℃에서 16시간에 걸쳐 티오닐 클로라이드(17.2ml, 237밀리몰)로 적가 처리하였다. 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 CH₂Cl₂(100ml)와 5% NaHCO₃ 수용액(100ml) 사이에 분배시키고, 수성 상을 CH₂Cl₂(2×50ml)로 추가로 추출한 다음, 모아진 추출물을 NaCl 포화 수용액(1×50ml)으로 세척하고 건조시킨 후, 용매를 진공에서 증발시켰다. 생성된 적색

오일을 EtOH(80ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시킨 다음 33% 메틸아민/EtOH(50ml)로 1시간동안에 걸쳐 적가 처리한 다음, 혼합물을 3시간동안에 걸쳐 20℃에서 교반하였다. 용매를 모두 증발시킨 후, 잔류물을 CH₂Cl₂와 물(각각 100ml) 사이에 분배시키고 수성 상을 CH₂Cl₂(2×100ml)로 추가로 추출한 다음, 건조시키고(Na₂SO₄) 여과시킨 후 용매를 진공에서 증발시켰다. 비그루스(Vigreux) 칼럼 상에서 갈색 오일성 잔류물을 고진공(0.1mmHg, 68 내지 70℃)하에 증류시켜, 표제 화합물을 담황색 액체(6.03g, 75% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=136.1 (M⁺).

참조문헌: J. Med. Chem., 1996, 5053-63.

실시에 424의 일반적인 방법에 따라, 실시에 425 및 426의 화합물을 제조하였다.

실시에 425

메틸-피리딘-2-일-메틸-아민

2-클로로메틸-피리딘 하이드로클로라이드 염 및 33% 메틸아민/EtOH를 사용하여 표제 화합물을 무색 액체(0.1mmHg, 47 내지 48℃)(20% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=93.1 (M-NHCH₃).

실시에 426

메틸-피리딘-4-일-메틸-아민

4-클로로메틸-피리딘 하이드로클로라이드 염 및 33% 메틸아민/EtOH를 사용하여 표제 화합물을 무색 액체(0.1mmHg, 60 내지 62℃)(79% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=122.1 (M⁺).

실시에 188 내지 208의 중간체의 제조

실시에 427

2-메톡시-5-페녹시-페닐-티오우레아

아세톤(60ml)중 2-메톡시-5-페녹시-아닐린(9.9g, 46밀리몰)의 용액에 벤조일이소티오시아네이트(9g, 55밀리몰)를 첨가하고, 혼합물을 환류할 때까지(56℃) 4시간동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 오일성 오렌지색 잔류물을 초음파 처리하에 에테르(20ml)로부터 침전시킨 다음, 고체를 필터상에서 에테르/n-헥산(1:3)(50ml)으로 세척하였다. 이렇게 수득된 고체를 진공(0.05mmHg, 50℃)하에서 추가로 건조시켜 벤조일화된 티오우레아를 베이지색 고체(17.2g, 99% 수율)로서 수득하였다. 새로운 메톡시화나트륨(14.5g, 38밀리몰)을 메탄올(70ml)중 벤조일화된 티오우레아(14.5g, 38밀리몰)의 현탁액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하였다. 이어, 물(210ml)을 첨가하고 침전된 고체를 모은 후, 필터 상에서 물(100ml)로, 이어 에테르(100ml)로 세척하고 진공(0.05mmHg, 50℃)하에 건조시켜, 표제 화합물을 백색 고체(8.5g, 81% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=274.1 (M⁺).

실시에 427의 일반적인 방법에 따라, 실시에 428 내지 433의 화합물을 제조하였다.

실시에 428

(5-3급-부틸-2-메톡시-페닐)-티오우레아

4-3급-부틸-2-메톡시-아닐린을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(79% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=238.1 (M⁺).

실시에 429

(5-아세틸아미노-2-메톡시-페닐)-티오우레아

3-아미노-4-메톡시아세트아닐리드를 사용하여 표제 화합물을 회색 고체(69% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=240.3$ ($M+H^+$).

실시예 430

4-메톡시-3-티오우레이도-벤조산 메틸 에스테르

3-아미노-4-메톡시-벤조산 메틸 에스테르를 사용하여 표제 화합물을 황갈색 고체(78% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=240.0$ (M^+).

실시예 431

(5-브로모-2-메톡시-페닐)-티오우레아

5-브로모-2-메톡시-아닐린을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(88% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=260$ (M^+).

실시예 432

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)-페닐-티오우레아

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)-아닐린을 사용하여 표제 화합물을 황갈색 고체(92% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=250.1$ (M^+).

실시예 433

1-(4-메톡시-비페닐-3-일)-3-메틸-티오우레아

4-메톡시-비페닐-3-일아민 및 N-메틸-이소티오시아네이트를 사용하여 표제 화합물을 백색 고체(96% 수율)로서 바로 수득하였다. MS: $m/e=273.2$ ($M+H^+$).

실시예 434

(5-메톡시-비페닐-3-일)-티오우레아

메탄올(5ml)중 1-벤조일-3-(5-메톡시-비페닐-3-일)-티오우레아(183mg, 0.51밀리몰)를 메톡시화나트륨(메탄올중 5.4M, 0.14ml)으로 처리하고, 형성된 침전물을 여과해낸다. 메탄올로 세척하여, 생성물(115mg, 88%)을 회백색 분말로서 제조한다. MS: $m/e=258$ (M^+).

실시예 435

1-벤조일-3-(5-메톡시-비페닐-3-일)-티오우레아

5-메톡시-비페닐-3-일아민(129mg, 0.65밀리몰)을 아세톤(5ml)에 용해시키고 아세톤(2ml)중 벤조일 이소티오시아네이트(0.096ml, 0.71밀리몰)의 용액으로 서서히 처리한다. 주위온도에서 18시간동안 교반한 다음, 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 헥산으로부터 결정화시킨다. 생성물(203mg, 86%)을 무색 결정으로서 수득한다. 융점 149℃.

실시예 436

(2-메톡시-5-모폴린-4-일-페닐)-티오우레아

메탄올(260ml)에 현탁된 1-벤조일-3-(2-메톡시-5-모폴린-4-일-페닐)-티오우레아(8.0g, 21밀리몰)를 소듐 메탄올레이트(메탄올중 5.4M) 6ml로 처리하고, 백색 침전물이 형성될 때까지 이 혼합물을 교반한다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 여과에 의해 결정을 단리한 다음 메탄올 및 헥산(5.0g, 86%)으로 세척한다. MS: $m/e=268$ (M^+).

실시예 437

1-벤조일-3-(2-메톡시-5-모폴린-4-일-페닐)-티오우레아

아세톤(140ml)중 2-메톡시-5-모폴린-4-일-페닐아민(4.6g, 22밀리몰)의 용액에 아세톤(80ml)중 벤조일 이소티오시아네이트(3.4ml, 25밀리몰)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위온도에서 30분간 교반한다. 휘발성 성분을 진공에서 제거한 후, 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/n-헥산 1:4 내지 1:2)에 의해 생성물을 황색 고체(8.0g, 97%)로서 단리하였다. MS: $m/e=272$ (M^+).

실시예 438

(5-벤질옥시-2-메톡시-페닐)-티오우레아

5-벤질옥시-2-메톡시-아닐린으로부터 출발하여 실시예 427에 대해 기재된 바와 같이 총 수율 80%로 합성하였다. 융점 130°C(분해).

실시예 439

(5-포밀-2-메톡시-페닐)-티오우레아

MeOH(400ml)중 2-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-[1,3]디옥솔란(13g, 57.7밀리몰)의 용액에 아담스(Adams) 촉매-Pt(O_2)(700mg)를 첨가하고, 수소 41가 소비될 때까지 혼합물을 수소 대기하에 20°C에서 격렬하게 교반하였다. 이어, 촉매를 여과해내고 메탄올을 증발시킨 후, 아세톤(150ml)으로 대체하였다. 실온에서 15분간에 걸쳐 벤조일 이소티오시아네이트를 적가하고(8.5ml, 63.5밀리몰) 혼합물을 1.5시간동안 환류할 때까지 가열하였다. 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 CH_2Cl_2 로 용리시키는 SiO_2 (메르크 230 내지 400메쉬) 상에서 잔류물을 크로마토그래피시켜 황색 오일(10g)을 제조하였다. 이 오일을 MeOH(150ml)에 넣고 메톡시화나트륨(3.7g, 69밀리몰)을 첨가한 후, 혼합물을 20°C에서 1시간동안 교반하였다. 그 후, 용매를 증발시키고 잔류물을 THF(200ml)에 용해시키고 2N HCl(100ml)을 첨가한 다음 혼합물을 30분간 교반하였다. EtOAc(200ml)를 첨가하고, 수성 상을 분리한 다음 EtOAc/THF(1:1)(200ml)로 추출하였다. 모아진 유기 상을 NaCl 포화 수용액(2×200 ml)으로 세척하고, 건조 및 여과시키고, 용매를 증발시켰다. 고체 잔류물을 에테르(100ml)에 현탁시키고 여과해낸 다음 에테르(50ml)로 세척하고 진공(0.05mmHg, 50°C)하에 건조시켜, 표제 화합물을 황색 고체(4.7g, 39% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=210.1$ (M^+).

실시예 440

2-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-[1,3]디옥솔란

톨루엔(300ml)중 4-메톡시-3-니트로-벤즈알데히드(11.2g, 61.8밀리몰)의 용액에 에틸렌 글리콜(5.2ml, 92.7밀리몰) 및 암벌리스트(Amberlyst) A15 수지 산 촉매(0.6g)를 첨가하였다. 이 혼합물을 딘-스타크(Dean-Stark) 장치에서 환류하에 16시간동안 격렬하게 교반하였다. 냉각시킨 다음, 암벌리스트 수지를 여과해내고 여액을 NaCl 포화 수용액(3×150 ml)으로 세척한 다음, Na_2SO_4 로 건조시키고 여과 및 증발시켜, 표제 화합물을 오렌지색 오일(14g, 100% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=224.1$ ($(M-H)^-$).

실시예 441

2-메톡시-5-(1H-테트라졸-5-일)-아닐린

톨루엔(20ml)중 4-메톡시-3-니트로-벤조니트릴(2.5g, 1.4밀리몰)의 용액에 아지드화나트륨(1.3g, 1.8밀리몰) 및 트리 에틸아민 하이드로클로라이드(1.5g, 1.8밀리몰)를 첨가하고, 이 혼합물을 100℃에서 48시간동안 교반하였다. 물(200ml)을 첨가하고 혼합물을 진탕시킨 다음, 수성 상을 물(2×30ml)로 더 세척하였다. 유기 상을 pH 2로 조정하고 침전된 고체를 여과해내어 물(100ml)로 세척한 후 진공(0.05mmHg, 60℃)에서 건조시켜, 조질 테트라졸을 제조하였다. 이 물질을 바로 MeOH(80ml)에 용해시키고, Pd/C(10%)(250mg)를 첨가하고, 이론적인 양의 수소(약 880ml)가 소비될 때까지 수소 1기압하에 20℃에서 약 1시간동안 이 혼합물을 교반하였다. 촉매를 여과해내고 용매를 증발시켜, 표제 화합물을 백색 고체(2.2g, 82% 수율)로서 수득하였다. MS: m/e=191.1 (M^+).

참조문헌: Synthesis 1998, p 910.

실시예 442

1-요오도-3-메톡시-5-니트로-벤젠

1-요오도-3,5-디니트로벤젠(1.8g, 6.1밀리몰)을 메탄올(12ml)에 용해시키고 메탄올(5.4M, 1.2ml)중 메톡시화나트륨의 용액으로 처리한다. 이어, 혼합물을 65℃에서 52시간동안 교반한다. 주위온도로 냉각시킨 후, 물(50ml)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml)로 3회 추출한다. 모아진 유기 층을 염수(100ml)로 추출하고 건조시킨 다음, 건조할 때까지 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1)에 의해 생성물을 밝은 황색 고체(1.7g, 99%)로서 수득한다. MS: m/e=279 (M^+).

실시예 443

5-메톡시-비페닐-3-일-아민

대기압에서 탄소상 팔라듐(10%, 17mg)을 사용하여 에탄올(5ml)중에서 3-메톡시-5-니트로-비페닐(176mg, 0.77밀리몰)을 2시간동안 수소화시킨다. 촉매를 여과해내고 용매를 진공에서 제거한다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/사이클로헥산 1:1)에 의해 생성물(139mg, 91%)을 갈색 오일로서 수득하였다. MS: m/e=199 (M^+).

실시예 444

2-메톡시-4-모폴린-4-일-페닐아민

탄소상 팔라듐(10%, 600mg)을 사용하여 디클로로메탄(100ml) 및 메탄올(600ml)중에서 4-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-모폴린(6g)을 12시간동안 수소화시킨다. 여과에 의해 촉매를 제거하고 용액을 진공에서 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 에틸 아세테이트/n-헥산 1:1)에 의해 정제시켜, 생성물을 회백색 고체(4.6g, 88%)로서 수득한다. MS: m/e=209 ($M+H^+$).

실시예 445

4-(4-메톡시-3-니트로-페닐)-모폴린

4-브로모-2-니트로아니솔(8.5g, 36밀리몰), 모폴린(3.8ml, 44밀리몰), 인산칼륨(11g, 51밀리몰), 2-비페닐-디사이클로헥실 포스핀(960mg, 2.7밀리몰) 및 팔라듐(II)아세테이트(411mg, 1.8밀리몰)를 디메톡시에탄(80ml)에 용해시키고 80℃에서 96시간동안 교반한다. 이어, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(50ml)로 희석시킨 후, 디칼라이트를 통해 여과시킨다. 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피(용리제 디클로로메탄/메탄올 99:1)시킴으로써 생성물을 적색 고체(6.0g, 69%)로서 수득한다. MS: m/e=238 (M^+).

실시예 446

3-메톡시-5-니트로-비페닐

1-요오도-3-메톡시-5-니트로-벤젠(279mg, 1밀리몰), 페닐보론산(146mg, 1.2밀리몰), 탄산칼륨(2M, 1.0ml) 및 테트라키스(트리페닐포스피노)팔라듐(0)을 에탄올(0.5ml) 및 톨루엔(10ml)에 용해시키고, 혼합물을 24시간동안 90℃로 가열한다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고 잔류물을 톨루엔으로 2회 동시증류시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 디클로로메탄/사이클로헥산 1:2)에 의해 생성물(185mg, 81%)을 밝은 갈색 고체로서 수득한다. MS: $m/e=229$ (M^+).

실시에 447

5-브로모-2-메톡시-아닐린

4-브로모-2-니트로-아니솔(7.7g, 33.1밀리몰), 트리에틸아민(4.6ml, 33.1밀리몰) 및 라니 니켈(Raney Nickel) 촉매(4g)의 용액을 에탄올(300ml)중에서 수소 대기하에 20℃에서 1시간동안 격렬하게 교반하였다. 그 후, 이론적인 양의 수소가 흡수되면(2.5l) 촉매를 제거해내고 용매를 증발시켜, 표제 화합물을 밝은 황색 고체(7g, 104% 수율)로서 수득하였다. MS: $m/e=201$ (M^+).

벤질 아민의 제조를 위한 중간체

실시에 448

4-클로로메틸-N-(4-하이드록시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

N-(4-벤질옥시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-클로로메틸-벤즈아미드(1.0g, 2.0밀리몰)를 CH_2Cl_2 (10ml)에 용해시키고 -78℃에서 테트라부틸 암모늄 요오다이드(0.95g, 2.6밀리몰) 및 CH_2Cl_2 (1M, 7.4ml)중 삼염화붕소의 용액으로 처리하였다. 0℃로 가온시키고 2시간동안 추가로 교반한 다음, 얼음(2g), 이어 물(10ml) 및 메탄올(2ml)을 첨가하고 상을 분리시켰다. 수성 상을 CH_2Cl_2 /MeOH로 2회 추출하고 모아진 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시킨 후, 건조할 때까지 증발시켰다. CH_2Cl_2 /MeOH로부터 재결정화시킴으로써 표제 화합물을 회백색 고체(18%)로서 수득하였다. MS: $m/e=403$ ($[M-H^+]$).

실시에 449

4-(1-브로모-에틸)-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

실시에 1의 일반적인 방법에 따라, 표제 화합물을 황색 고체(63%)로서 수득하였다. MS: $m/e=478$ ($M+H^+$).

실시에 450

3-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

실시에 1의 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 밝은 황색 고체(59%)로서 수득하였다. MS: $m/e=418$ ($M+H^+$).

실시에 451

4-클로로메틸-3-플루오로-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

실시에 1의 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(99%)로서 수득하였다. MS: $m/e=436$ ($M+H^+$).

실시에 452

4-클로로-3-클로로메틸-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-벤즈아미드

실시에 1의 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 75%의 순도로 수득하였으며(68%), 이를 추가로 정제하지 않고서 후속 단계에 사용하였다. MS: m/e=452 (M+ H⁺).

실시에 453

4-[(2-메톡시-에틸)-메틸-설폰모일]-벤조산

4-클로로-설폰닐-벤조산(100mg, 0.45밀리몰)을 (2-메톡시-에틸)-메틸-아민 (1.0g, 11.2밀리몰)에 용해시키고 18시간동안 50℃로 가열하였다. 휘발성 성분을 진공에서 제거하고 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용리제 CH₂Cl₂/MeOH/H₂O/AcOH 90:10:1:1)시킴으로써, 생성물을 백색 고체(65%)로서 수득하였다. MS: m/e=272 ([M-H]⁻).

2-OBn의 벤질 아민을 제조하기 위한 중간체

실시에 454

4-벤질옥시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민

2-벤질옥시-5-모폴린-4-일-페닐-티오우레아를 사용하여 실시예 403의 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 회백색 고체(69%)로서 수득하였다. MS: m/e=342 (M+ H⁺).

실시에 455

N-(4-벤질옥시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-4-클로로메틸-벤즈아미드

실시에 1의 일반적인 방법에 따라 표제 화합물을 담황색 고체(81%)로서 수득하였다. MS: m/e=494 (M+ H⁺).

변화된 7-위치의 벤질 아민을 제조하기 위한 중간체

실시에 456

4-메톡시-7-티오모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민

2-메톡시-5-티오모폴린-4-일-페닐-티오우레아를 사용하여 실시예 403의 일반 방법에 따라 표제 화합물을 밝은 갈색 고체(31%)로서 수득하였다. MS: m/e=282 (M+ H⁺).

실시에 457

[4-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르

일반 절차 B를 사용하여 4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민 및 2-메틸-4-트리메틸스타나닐-피리딘으로부터 표제 화합물을 백색 고체(8%)로서 제조하였다. MS: m/e=329 (M⁺).

실시에 458

4-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-벤조티아졸-2-일-아민

[4-메톡시-7-(2-메틸-피리딘-4-일)-벤조티아졸-2-일]-카바산 메틸 에스테르 (100mg, 0.24밀리몰)를 에틸렌 글리콜(3.0ml)에 용해시키고 수산화칼륨(528mg, 1.1밀리몰)으로 처리한 후 6.5시간동안 100℃로 가열하였다. 반응 혼합물을

실온으로 냉각시키고 물로 희석한 다음, 1N HCl로 중화시키고 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 유기 층을 모으고 물 및 NaCl 포화 수용액으로 세척하였다. 유기 상을 건조시키고 용매를 진공에서 제거하였다. 생성물을 밝은 갈색 고체(83%)로서 수득하였다. MS: m/e=272 (M+ H⁺).

실시예 A

정제 배합물(습윤 과립화)

항목	성분	mg/정제			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2	락토즈 무수 DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4	미세결정질 셀룰로즈	30	30	30	150
5	스테아르산마그네슘	1	1	1	1
	총	167	167	167	831

제조 절차

1. 항목 1, 2, 3 및 4를 혼합하고 정제 수로 과립화시킴.
2. 과립을 50℃에서 건조시킴.
3. 과립을 적합한 분쇄 장치에 통과시킴.
4. 항목 5를 첨가하고 3분간 혼합함; 적합한 프레스에서 압축함.

실시예 B

캡슐 배합물

항목	성분	mg/캡슐			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2	수화 락토즈	159	123	148	---
3	옥수수 전분	25	35	40	70
4	활석	10	15	10	25
5	스테아르산마그네슘	1	2	2	5
	총	200	200	300	600

제조 절차

1. 적합한 혼합기에서 항목 1, 2 및 3을 30분간 혼합함.
2. 항목 4 및 5를 첨가하고 3분간 혼합함.
3. 적합한 캡슐에 충전시킴.

발명의 효과

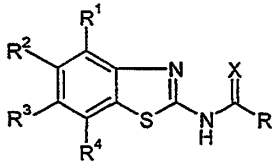
본 발명에 따른 화학식 1 및 1a의 화합물은 아데노신 수용체 관련 질병을 치료하는 약제로서 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하나 이상의 하기 화학식 1의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 알츠하이머병, 파킨슨병, 신경보호, 정신분열증, 불안증, 통증, 우울증, 천식, 알러지 반응, 저산소증, 허혈, 발작, 알콜 또는 약물 남용 또는 간질의 치료를 위한 약제:

화학식 1



상기 식에서,

R^1 은 수소, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 벤질옥시, 사이클로알킬옥시, 할로젠, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸옥시이고;

R^2 및 R^3 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 알킬옥시이고;

R^4 는 수소, C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, 할로젠, $-C(O)OH$, $-C(O)-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)-\text{할로젠}-C_1-C_6$ 알킬, $-CH(OH)-\text{할로젠}-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-NHC(O)-C_1-C_6$ 알킬, $-(CH_2)_n-OH$ 이거나, 또는 연결기 $-(O)_m-(CH_2)_n$ -를 통해 벤조기에 임의적으로 부착되고 $N(R^5)(R^6)$, 할로젠, 알콕시 또는 니트로에 의해 치환되거나 치환되지 않는 페닐이거나, 또는 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 아제판-1-일, [1,4]옥사제판-4-일이거나, 또는 연결기 $-(O)_m-(CH_2)_n$ 또는 $-N=C(CH_3)-$ 를 통해 벤조기에 부착될 수 있고 하나 또는 2개의 R^7 기(들)에 의해 치환되거나 치환되지 않는 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이며;

R 은 2-옥소-피롤리딘, 피페리딘, 페닐, $-(CH_2)_nOH$, 할로젠, CF_3 , $=O$, C_1-C_6 알킬, 사이클로알킬, $-(CH_2)_n-O-C_1-C_6$ 알킬, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-CH_2-O-S(O)_2CH_3$, $-C(O)-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)-(CH_2)_n-C_1-C_6$ 알콕시, $-CH_2-N(R^6)C_6H_4F$, $-CH_2-N(R^6)C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-N(R^6)-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_n-O-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 2개의 치환기에 의해, 또는 4-Cl-페닐에 의해 치환된 테트라하이드로푸란에 의해, 또는 피페라진-1-일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1-옥소, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일에 의해 치환되거나 치환되지 않는 $-(CH_2)_n$ -5원 또는 6원 비방향족 헤테로환(단, n 이 0인 경우 피페라지닐기는 제외됨)이거나, 또는 벤조피페리딘-1-일 또는 벤조티엔-2-일이고;

X 는 O이고;

R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

R^7 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, $-C(O)-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)O-\text{벤질}$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, C_1-C_6 알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않는 피리디닐이거나, 또는 $-CH_2N(R^5)-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-C(\text{페닐})_3$, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴리닐, C_1-C_6 알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않는 피페라지닐이며;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m 은 0 또는 1이고;

o는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

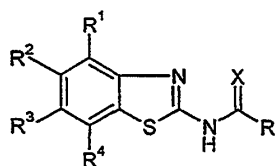
상기 5, 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환상 기는 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 티오펜 티아졸릴, 푸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1,1-디옥소, 및 티오모폴린-1-옥소로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

화합물이 하기 화학식 1의 화합물인 약제:

화학식 1



상기 식에서,

R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 할로젠, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸옥시이고;

R² 및 R³는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알킬옥시이고;

R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, 할로젠, -C(O)OH, -C(O)O-C₁-C₆ 알킬, -NHC(O)-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)_n-OH이거나, 또는 연결기 -(O)_m-(CH₂)_n-을 통해 벤조기에 임의적으로 부착되고 N(R⁵)(R⁶), 할로젠, 알콕시 또는 니트로에 의해 치환되거나 치환되지 않는 페닐이거나, 또는 연결기 -(O)_m-(CH₂)_n-을 통해 벤조기에 부착되고 C₁-C₆ 알킬, -C(O)O-벤질 또는 -NR⁵R⁶에 의해 치환되거나 치환되지 않는 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이며;

R은 할로젠, 하이드록시, C₁-C₆ 알킬, 피페라진-1-일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1-옥소, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일에 의해 치환되거나 치환되지 않는 -(CH₂)_n-5원 또는 6원 비방향족 헤테로환(단, n이 0인 경우 피페라지닐기는 제외됨)이거나, 또는 벤조피페리딘-1-일 또는 벤조티엔-2-일이고;

X는 O이고;

R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0 또는 1이고;

o는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

상기 5, 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환상 기는 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 티오펜 티아졸릴, 푸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1,1-디옥소, 및 티오모폴린-1-옥소로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R^1 이 메톡시이고, X가 산소이고, R^3 가 수소인 약제:

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

R이 2-옥소-피롤리딘, 피페리디닐, 페닐, $-(CH_2)_nOH$, 할로젠, CF_3 , $=O$, C_1-C_6 알킬, 사이클로알킬, $-(CH_2)_n-O-C_1-C_6$ 알킬, $-(CH_2)_nNH_2$, $-(CH_2)_nCN$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-CH_2-O-S(O)_2CH_3$, $-C(O)-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)-(CH_2)_n-C_1-C_6$ 알콕시, $-CH_2-N(R^6)C_6H_4F$, $-CH_2-N(R^6)C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-N(R^6)-C(O)-N(R^5)-(CH_2)_n-O-C_1-C_6$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 또는 2개의 치환기에 의해, 또는 4-Cl-페닐에 의해 치환된 테트라하이드로푸란에 의해, 또는 피페라진-1-일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1-옥소, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일에 의해 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 비방향족 헤테로환인 약제.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

화합물이 모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

1-옥소-1 λ^4 -티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

모폴린-4-카복실산{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드,

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,

모폴린-4-카복실산 {4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드,

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,

4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,

1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,

4-옥소-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드, 및

1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

R⁴가 하나 또는 2개의 R⁷기(들)에 의해 치환되거나 치환되지 않은 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환인 약제.

청구항 7.

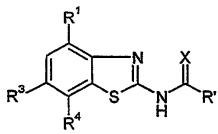
제 6 항에 있어서,

헤테로환이 모폴린 또는 피페라진인 약제.

청구항 8.

하기 화학식 1a의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 1a



상기 식에서,

R¹은 수소, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 벤질옥시, 사이클로알킬옥시, 할로젠, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸옥시이고;

R³는 수소, 할로젠, C₁-C₆ 알킬 또는 C₁-C₆ 알킬옥시이고;

R⁴는 수소, C₁-C₆ 알킬, C₂-C₆ 알케닐, 할로젠, -C(O)-C₁-C₆ 알킬, -C(O)-할로젠-C₁-C₆ 알킬, -CH(OH)-할로젠-C₁-C₆ 알킬, -C(O)O-C₁-C₆ 알킬, -NHC(O)-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)_n-OH이거나, 또는 연결기 -(O)_m-(CH₂)_n-을 통해 벤조기에 임의적으로 부착되고 N(R⁵)(R⁶), 할로젠 또는 니트로에 의해 치환되거나 치환되지 않는 페닐이거나, 또는 2,3-디하이드로-1H-인돌릴, 아제판-1-일, [1,4]옥사제판-4-일이거나, 또는 연결기 -(O)_m-(CH₂)_n 또는 -N=C(CH₃)-를 통해 벤조기에 부착될 수 있고 하나 또는 2개의 R⁷ 기(들)에 의해 치환되거나 치환되지 않는 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이며, 이때 R¹ 또는 R³가 메톡시인 경우, R⁴는 수소가 아니며;

R'은 2-옥소-피롤리딘, 피페리디닐, 페닐, -(CH₂)_nOH, 할로젠, CF₃, =O, C₁-C₆ 알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)_n-O-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, -C(O)O-C₁-C₆ 알킬, -CH₂-O-S(O)₂CH₃, -C(O)-C₁-C₆ 알킬, -C(O)-(CH₂)_n-C₁-C₆ 알콕시, -CH₂-N(R⁶)C₆H₄F, -CH₂-N(R⁶)C(O)O-C₁-C₆ 알킬, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁵)-(CH₂)_n-O-C₁-C₆ 알킬 또

는 4-Cl-페닐에 의해 치환된 테트라하이드로푸란, 피페라진-1-일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1-옥소, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일에 의해 치환되거나 치환되지 않은 $-(CH_2)_n$ -5원 또는 6원 비방향족 헤테로환(단, n이 0인 경우 피페라지닐기는 제외됨)이거나, 또는 벤조피페리딘-1-일 또는 벤조티엔-2-일이고;

X는 O이고;

R^5 및 R^6 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 - C_6 알킬이고;

R^7 은 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, $-C(O)-C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)O$ -벤질, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-(CH_2)_nNR^5R^6$, C_1-C_6 알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않는 피리디닐이거나, 또는 $-CH_2N(R^5)-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-NH-C(페닐)_3$, 피롤리딘, 피페리딘, 모폴리닐, C_1-C_6 알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않는 피페라지닐이며;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0 또는 1이고;

o는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

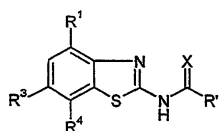
상기 5, 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환상 기는 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 티오펜 티아졸릴, 푸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1,1-디옥소, 및 티오모폴린-1-옥소로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

하기 화학식 1a의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 1a



상기 식에서,

R^1 은 수소, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알콕시, 할로젠, 하이드록시 또는 트리플루오로메틸옥시이고;

R^3 은 수소, 할로젠, C_1 - C_6 알킬 또는 C_1 - C_6 알킬옥시이고;

R^4 는 수소, C_1 - C_6 알킬, 할로젠, $-C(O)OH$, $-C(O)O-C_1-C_6$ 알킬, $-NHC(O)-C_1-C_6$ 알킬, $-(CH_2)_n-OH$ 이거나, 또는 연결기 $-(O)_m-(CH_2)_n$ -을 통해 벤조기에 임의적으로 부착되고 $N(R^5)(R^6)$, 할로젠 또는 니트로에 의해 치환되거나 치환되지 않는 페닐이거나, 또는 연결기 $-(O)_m-(CH_2)_n$ 을 통해 벤조기에 부착되고 C_1-C_6 알킬, $-C(O)O$ -벤질 또는 $-NR^5R^6$ 에 의해 치환되거나 치환되지 않는 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이며, 이때 R^1 또는 R^3 가 메톡시인 경우, R^4 는 수소가 아니며;

R'은 피페라진-1-일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1-옥소, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일에 의해 치환된 5원 또는 6원 비방향족 헤테로환(피페라지닐기는 제외됨)이거나, 또는 벤조피페리딘-1-일 또는 벤조티엔-2-일이고;

X는 O이고;

R⁵ 및 R⁶는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

m은 0 또는 1이고;

o는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

상기 5, 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환상 기는 테트라졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 티오펜 티아졸릴, 푸릴, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1,1-디옥소, 및 티오모폴린-1-옥소로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

청구항 10.

제 8 항에 있어서,

R¹이 메톡시이고, X가 산소이고, R³가 수소인 화학식 1a의 화합물.

청구항 11.

제 8 항에 있어서,

R'이 2-옥소-피롤리딘, 피페리디닐, 페닐, -(CH₂)_nOH, 할로젠, CF₃, =O, C₁-C₆ 알킬, 사이클로알킬, -(CH₂)_n-O-C₁-C₆ 알킬, -(CH₂)_nNH₂, -(CH₂)_nCN, -C(O)O-C₁-C₆ 알킬, -CH₂-O-S(O)₂CH₃, -C(O)-C₁-C₆ 알킬, -C(O)-(CH₂)_n-C₁-C₆ 알콕시, -CH₂-N(R⁶)C₆H₄F, -CH₂-N(R⁶)C(O)O-C₁-C₆ 알킬, -N(R⁶)-C(O)-N(R⁵)-(CH₂)_n-O-C₁-C₆ 알킬 또는 4-Cl-페닐에 의해 치환된 테트라하이드로푸란, 피페라진-1-일, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 티오모폴린-1-옥소, 피롤리딘-1-일 또는 피페리딘-1-일에 의해 치환되거나 치환되지 않는 5원 또는 6원의 비방향족 헤테로환인 화학식 1a의 화합물.

청구항 12.

제 11 항에 있어서,

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-페닐-벤조티아졸-2-일)-아미드,

모폴린-4-카복실산{4-메톡시-7-[2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일}-아미드,

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피리딘-2-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,

모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)-티아졸-4-일]-벤조티아졸-2-일)-아미드,

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,

모폴린-4-카복실산 [4-메톡시-7-(5-메틸-티오펜-2-일)-벤조티아졸-2-일]-아미드,

4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,

1-아세틸-피페리딘-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,

4-옥소-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드, 및

1-옥소-1λ⁴-티오모폴린-4-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 화학식 1a의 화합물.

청구항 13.

제 8 항에 있어서,

R⁴가 하나 또는 2개의 R⁷기(들)에 의해 치환되거나 치환되지 않는 5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환인 화학식 1a의 화합물.

청구항 14.

제 13 항에 있어서,

5원 또는 6원 방향족 또는 비방향족 헤테로환이 모폴린 또는 피페라진인 화학식 1a의 화합물.

청구항 15.

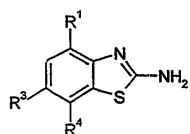
하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 6의 화합물과 반응시켜 제 8 항에 따른 화학식 1a의 화합물을 생성시키거나, 또는

하나이상의 치환체 R¹, R³, R⁴ 또는 R'를 제8항에 따른 정의 내에서 변화시키고,

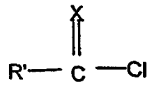
필요한 경우, 수득된 화합물을 그의 약학적으로 허용가능한 산부가염으로 전환시키는 것을 포함하는,

제 8 항에 따른 화학식 1a의 화합물의 제조 방법:

화학식 2



화학식 6



상기 식에서,

R^1 , R^3 , R^4 , R' 및 X 는 제8항에서 정의한 바와 같다.

청구항 16.

제 8 항 내지 제 14 항중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 하나 이상, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는, 알츠하이머병, 파킨슨병, 신경보호, 정신분열증, 불안증, 통증, 우울증, 천식, 알러지 반응, 저산소증, 허혈, 발작, 알콜 또는 약물 남용 또는 간질의 치료를 위한 약제.