(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 495/04
C07D 513/04

(45) 공고일자 2000년10월16일
(11) 등록번호 10-0269756
(24) 등록일자 2000년07월24일

(21) 출원번호	10-1994-0702772	(65) 공개번호	특1995-0700309
(22) 출원일자	1994년08월12일	(43) 공개일자	1995년01월16일
번역문제출일자	1994년08월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 93/00448	(87) 국제공개번호	WO 93/16081
(86) 국제출원일자	1993년01월15일	(87) 국제공개일자	1993년08월19일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 핀랜드		
	국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 헝가리 일본 대한민국 노르웨이 뉴질랜드		
(30) 우선권주장	835658 1992년02월13일 미국(US)		

(73) 특허권자 메렐 다우 파마슈티칼스 인크. 슈테펜엘.네스비트
미국 오하이오주 45215-6300 신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110

(72) 발명자 카,알버트,에이.
미합중국45237오하이오주신시내티이스트팜아크레스드라이브6693
칸,죤,엠.
미합중국45236오하이오주신시내티디어웨스터드라이브6813
메이나드,죠지,디.
미합중국45242오하이오주신시내티헌터스크릭드라이브9214아파트먼트C
쳉,시엔,씨.
미합중국45246오하이오주신시내티칸트렐드라이브12079
두들리,마크,더블유.
미합중국45064오하이오주섬머빌세인트루트744 714

(74) 대리인 주성민, 김성기

심사관 : 허수준

(54) 피페리디닐티아시클릭유도체(Piperidinyl Thiacyclic Derivatives)

요약

본 발명은 알레르기성 질환 및 $5HT_2$ 수용체의 질항제에 반응하는 질환의 치료에 유용한 피페리디닐 티아시클릭 유도체, 및 이를 함유하는 제약 조성물 및 이를 사용하는 치료 방법에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

피페리디닐 티아시클릭 유도체(Piperidinyl Thiacyclic Derivatives)

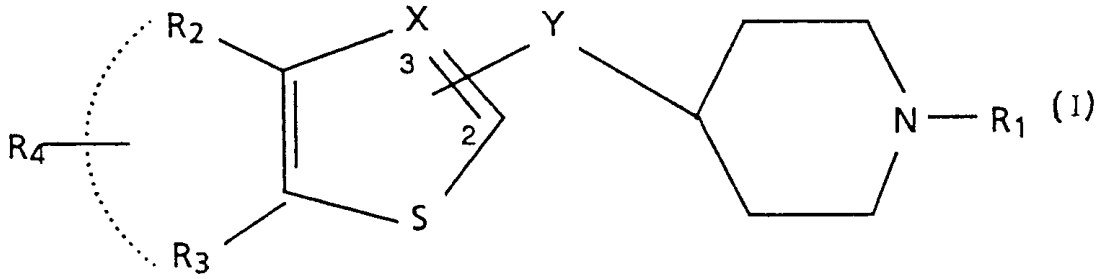
[발명의 분야]

본 발명은 화합물, 그를 사용하는 제약 조성물 및 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 알레르기성 질환의 치료 및 세로토닌 $5HT_2$ 길항제에 반응성인 질환의 치료에 유용한 피페리디닐 티아시클릭 유도체이다.

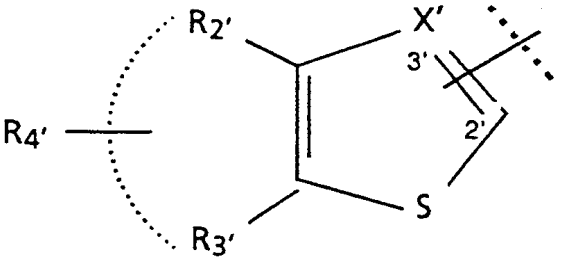
[발명의 요약]

본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.



상기 식에서,

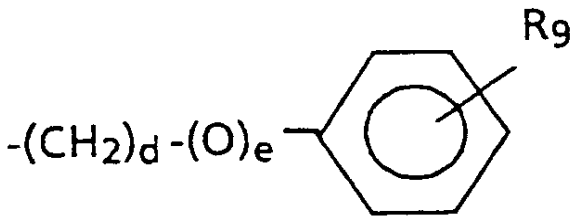
Y는 -C(=O)-, -C(=CH_2)-, -C(H)(OH)-, -C(OH)(페닐)- 또는 -C(B)(OH)(여기서, B는



임)이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되거나 또는 B가 존재하는 경우 2' 또는 3' 위치에 결합되고,

X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서, 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 또는 3' 위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 각각 탄소이고 Y가 2 또는 2'위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서 CH 또는 질소이고,

R_1은 -(CH_2)n-Z-(CH_2)mCOR_5, -C(O)R_8 또는



이고,

R_2, R_3, R_2' 및 R_3'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2 및 R_3, 및 R_2', 및 R_3'은 각각 이들이 각기 결합하고 있는 원자와 함께 R_4 또는 R_4'로 각각 치환된 페닐 잔기를 형성하고,

Z는 단일 결합, O 또는 S이고,

R_4 또는 R_4'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

R_5는 OH, C_{1-4} 알콕시 또는 -NR_6R_7이고,

R_6 및 R_7은 동일 또는 상이한 것으로서 H 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R_8은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

R_9는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 클로로, 브로모, 플루오로, -CF_3, -NHC(O)R_{10} 또는 -CO_2R_{11}이고,

R_{10}은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

R_{11}은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

n은 0 내지 3의 정수이되, 단 Z가 단일 결합이 아닌 경우 n은 2 및 3이고,

m은 1 내지 3의 정수이고,

d는 1 내지 5의 정수이고,

e는 0 또는 1이되, 단, e가 1인 경우, d는 2 내지 5의 정수이고, X는 N이거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐 잔기를 형성하거나, 또는 X

는 N이고, R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐 잔기를 형성한다.

본 발명은 추가로 제약 조성물 제조에 있어서의 일반식(I)의 화합물의 용도를 포함하고 있다. 이 화합물은 알레르기성 질환 또는 $5HT_2$ 길항제에 반응성인 질환을 가진 환자의 치료에 유용하다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명에서 사용된 용어들은 다음 정의들을 갖는다. 즉, "C_{1-4} 알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 등의 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 분지쇄 또는 직쇄 알킬이고, "C_{1-4} 알콕시"는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 등의 탄소수 1, 2, 3 또는 4의 분지쇄 또는 직쇄 알콕시이고, "제약상 허용되는 염"은 산 부가염 또는 염기 부가염이다.

일반식(I)의 화합물은 Y기를 통해 임의로 치환된 피페리디닐에 결합된 임의로 치환된 헤테로사이클을 포함하고 있다. Y기는 카르보닐기(-C(=O)-), 에테닐렌기(-C(=CH_2)-) 히드록시메틸렌기(-C(H)(OH)-), 히드록시 및 페닐로 치환된 메틴기(-C(OH)(페닐)-) 또는 히드록시 및 "B"로 표시되는 임의로 치환된 헤테로사이클로 치환된 메틴기(-C(B)(OH)-)를 나타낸다. Y는 카르보닐기가 바람직하다.

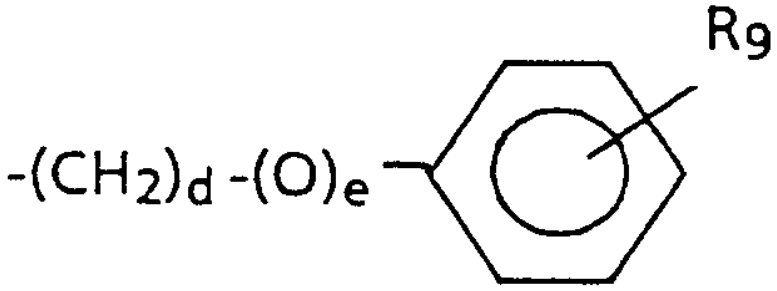
일반식(I)에서 나타나는 바와 같이, Y는 1개의 헤테로사이클, 또는 동일 또는 상이한 유형의 2개의 헤테로사이클(제2 헤테로사이클은 B임)에 결합될 수 있다. 본 발명의 헤테로사이클은 실시예 1에서와 같이 티에닐(티오페닐로서 공지됨), 실시예 3에서와 같이 티아졸릴, 실시예 5에서와 같이 벤조티오페닐 및 실시예 8에서와 같이 벤조티아졸릴 중에서 선택된다. 헤테로사이클 벤조티아졸릴이 바람직하며, 2개의 헤테로사이클이 존재하는 경우 양쪽이 동시에 티오페닐이 아닌것이 바람직하다.

일반식(I)에 나타난 바와 같이, B의 연직 점선은 이 점선과 교차된 선을 통한 일반식(I)의 화합물의 잔기에의 결합을 나타내며, 교차된 선은 헤테로사이클의 2' 및 3'위치 사이에 존재한다. R_2 및 R_3 사이의 곡선형 점선 및 R_2'와 R_3' 사이의 곡선형 점선은 각각 이후 더욱 충분히 설명되는 바와 같이 그 사이에서 고리 형성이 가능함을 나타낸다.

헤테로사이클은 헤테로사이클(일반식(I) 참조)의 2 또는 3 위치, 또는 "B"로 표시된 헤테로사이클의 2' 또는 3'위치의 이용가능한 탄소 원자를 통해 그 사이에 위치된 선으로 나타낸 바와 같이 Y에 결합되며, 단, Y가 3 또는 3'위치에 결합되는 경우, X 및 X'은 각각 탄소 원자이고, Y가 2 또는 2'위치에 결합되는 경우 X 및X'은 각각 독립적으로 CH 또는 질소이다. 즉, 헤테로사이클 또는 헤테로사이클들이 고리 내에 질소를 함유하지 않는 경우 Y는 2 또는 3 위치(B에서는 2' 또는 3'위치)에 결합할 수 있으나, 헤테로사이클의 3 위치에 질소 원자가 존재하는 경우 Y는 2 위치(또는 B의 2'위치)에만 결합한다.

일반식(I)의 Y에 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로사이클들은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로사이클이 1개 고리, 즉, 티오페닐 또는 티아졸릴 고리를 함유하는 경우 치환체들은 R_2 및 R_3이거나, 또는 B로 표시된 제2 헤테로사이클이 존재하는 경우 치환체들은 R_2' 및 R_3'이다. 헤테로사이클이 2개 고리, 즉, 벤조티오페닐 또는 벤조티아졸릴을 함유하는 경우 헤테로사이클들의 치환체는 페닐 잔기에서 5원 고리 잔기와 공유하고 있는 탄소 원자를 제외한 임의의 위치의 R_4 또는 R_4'이다. R_4 및 R_4'은 동일 또는 상이한 잔기일 수 있다. R_2, R_2', R_3 또는 R_3'은 수소 또는 C_{1-4} 알킬일 수 있다. 바람직하기로는, R_2, R_2', R_3, 또는 R_3'은 각각 수소이다. R_4 또는 R_4'은 각각, 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시일 수 있다. 바람직하기로는, R_4 및 R_4'은 수소이다.

R_1은 피페리디닐 잔기의 질소에 결합되며-$(CH)_2$)n-Z-(CH_2)mCOR_5, -C(O)R_8 또는



일 수 있고, Z는 단일 결합, 산소원자(O) 또는 황 원자(S)이다. Z가 단일 결합인 경우 아랫 첨자 n은 0, 1, 2 또는 3이다. Z가 단일 결합 이외의 것인 경우 n은 정수 2 또는 3이다. 아랫첨자 m은 정수 1, 2 또는 3이다. R_5는 OH, C_{1-4} 알콕시 또는 -NR_6R_7이다. R_6 및 R_7은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다.

아랫 첨자 d는 정수 1, 2, 3, 4 또는 5이며, 바람직하기로는 정수 1, 2 또는 3이다. 아랫 첨자 e는 정수 0 또는 1이며, 바람직하기로는 1이되, 단. d와 e는 양자가 동시에 1일 수는 없다. e가 1인 경우 d는 1보다 큰 수, 즉 2, 3, 4 또는 5이다.

또한, e가 1인 경우

(1) d는 2 내지 5의 정수이고,

(2) (a) X는 N이거나 또는 R_2 및 R_3은 이들이 결합하고 있는 원자와 함께 페닐 잔기를 형성하거나, 또는

(b) X는 N이고 R_2 및 R_3은 이들이 결합하고 있는 원자와 함께 페닐 잔기를 형성한다.

다시 말해서, e가 1인 경우 d는 항상 2 내지 5의 정수이다. 또한, e가 1인 경우, 일반식(I)로 나타낸, Y에 결합된 헤테로사이클기(헤테로사이클 "B"는 제외)는 터오펜기가 아닌데, 즉, N이 5원 고리내에 존재하

고(존재하거나) 페닐기가 5원 고리에 융합된다.

R_8은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시를 의미한다. R_9는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 클로로, 브로모, 플루오로, $-CF_3$, $-NHC(O)R_{10}$ 또는 CO_2R_{11}을 의미한다.

R_9는 페닐 잔기의 오르토, 메타 또는 파라 위치에 치환될 수 있으며, 파라 위치가

바람직하다. R_{10}은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고, R_{11}은 C_{1-4} 알킬이다. 바람직하기로는 R_9는 에스테르 또는 산이다.

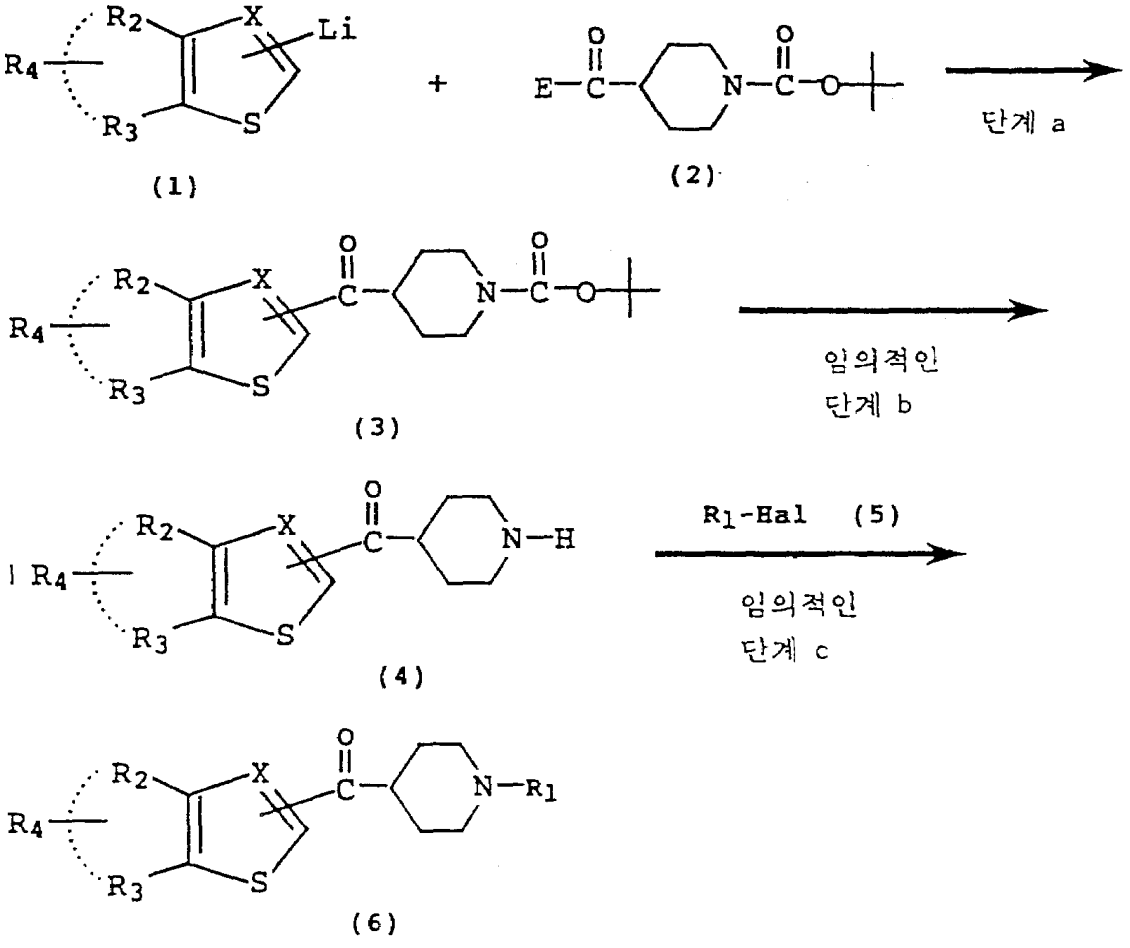
"제약상 허용되는 산 부가염"은 일반식(I)의 염기 화합물 또는 그의 중간체의 임의의 비독성 유기 또는 무기 산 부가염에 적용된다. 적당한 염을 형성하는 무기 산의 예로서는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산, 및 오르토인산 일수소 나트륨 및 황산 수소칼륨 등의 산 금속염이 있다. 적당한 염을 형성하는 유기 산의 예로서는 모노-, 디- 및 트리카르복실산이 있다. 이와 같은 적당한 산의 예로서는 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르빈산, 말레산, 히드록시말레산, 벤조산, 히드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, p-톨루엔술폰산, 및 메탄술폰산 및 2-히드록시에탄술폰산 등의 술폰산이 있다. 일-또는 이산염이 형성될 수 있으며, 이와 같은 염은 수화되거나 또는 실질적으로 무수성인 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 일반식(I)의 화합물의 산부가염은 물 및 다양한 진수성 유기 용매에 증가된 용해도를 나타내며, 그의 유리 염기 형태와 비교하여 일반적으로 보다 높은 융점을 나타낸다.

일반식(I)의 화합물 중 일부는 비대칭 중심을 함유한다. 본 발명의 명세서 및 특허 청구의 범위에서 일반식(I)로 표시된 화합물 중 어느 한 화합물에 대한 임의의 언급은 특정 광학 이성질체 또는 에난티오머 또는 디아스테레오머의 혼합물을 포함함을 의미한다. 특정 광학 이성질체는 키랄 정지상에서의 크로마토그래피 또는 키랄염 형성을 통한 분해 및 선택적 결정화에 의한 후속 분리 등의 당 업계에 공지된 기술에 의해 분리 및 회수될 수 있다.

일반식(I)의 퍼페리디닐 티아시클릭 유도체는 당 업계에 공지되고 인정되는 통상적인 방법 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 구조식은 헤테로사이클의 2 및 3 위치에(일반식(I)에서 도시된 2 및 3 위치)사이에 헤테로사이클을 관통하는 연결선을 갖는 화합물을 나타낸다. 이는 헤테로사이클의 2 또는 3위치에서의 결합을 나타내며 단, X가 질소인 경우 헤테로사이클은 항상 2 위치에 결합된다.

Y가 -C(=O)-인 일반식(I)의 화합물의 일반적인 합성 방법을 하기 반응식 A에 나타낸다. 반응식 A에서, 모든 치환체들은 달리 기재하지 않는 한 앞에서 정의한 바와 동일하다.

[반응식 A]



E = C_1 - C_4 알콕시 또는 $N(OCH_3)CH_3$

Hal = C1, Br, 또는 I

반응식 A는 Y가 -C(=O)-인 일반식(I)의 화합물의 일반적인 합성 방법을 제공 한다.

단계 a에서, 구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체를 구조식(2)의 피페리디닐 유도체로 아실화시킴으로써 구조식(3)의 대응하는 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 얻는다.

예를 들면, 구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체의 용액을 약 -90℃ 내지 약 -50℃, 더욱 바람직하기로는 약 -78℃의 온도 범위에서 구조식(2)의 피페리디닐유도체와 접촉시킨다. 이 반응은 전형적으로 무수상태에서 테트라히드로무란 등의 적당한 비양성자성 유기 용매 중에서 수행한다. 피페리디닐 유도체 및 리티오 티아시클릭 유도체는 반응 대역내에 거의 등몰량으로 존재하는 것이 바람직하다. 다소 과량의 에테르 반응물은 반응에 유해하지 않다. 반응은 약 20분 내지 약 5시간의 범위 더욱 바람직하기로는 약 30분의 기간 동안 진행시킨다. 이어서, 반응물을 포화 수성 염화암모늄 또는 메탄올 등의 양성자 공급원으로 냉각시킨다. 생성된 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 같은 적당한 용매로 추출하고 물로 세척하고, Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공 중에서 건조시킨다.

구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체는 상업적으로 구입할 수 있거나 또는 당 업계에 공지된 기술 및 방법에 의해 제조한다. 예를 들면, 적당한 출발 티아시클릭 유도체의 용액을 약 5분 내지 약 30분의 시간 범위 및 더욱 바람직하기로는 15분의 기간 동안, 약 -90℃ 내지 약 -50℃의 온도 범위 및 보다 바람직하기로는 약 -78℃에서 n-부틸리튬 또는 t-부틸리튬과 같은 유기 리튬 화합물과 접촉시킨다. 유기 리튬 화합물은 사용된 티아시클릭 유도체 1 몰당 약 1.0 내지 약 1.1 당량의 양으로 존재하며, 더욱 바람직하기로는 리티오 티아시클릭 유도체와 거의 등몰량으로 존재한다. 전형적으로, 이 반응은 무수상태에서 테트라히드로푸란과 같은 적당한 비양성자성 유기 용매 중에서 수행한다.

전형적으로, Y가 구조식(1)의 리티오 티아시클릭 유도체의 3 위치에 결합되는 경우, 적당한 출발 티아시클릭 유도체는 3 위치가 브롬 또는 요오드로 치환된 것이다. Y가 구조식(1)의 리티오 티아시클릭 유도체의 2 위치에 결합되는 경우 적당한 출발 헤테로시클릭 유도체는 2 위치가 수소, 브롬 또는 요오드로 치환된 것이다. 적당한 출발 헤테로시클릭 유도체의 예로는 3-브로모벤조[b]티오펜, 벤조[b]티오펜, 벤조티아졸, 2-브로모벤조티아졸, 티아졸 및 3-브로모티오펜이 있다.

구조식(3)의 피페리디닐 헤테로시클릭 유도체는 당 업계에 공지된 기술에 따라 정제될 수 있다. 예를 들면, 한가지 적당한 기술은 위에서 얻은 농축물을 용출제로서 에틸 아세테이트와 같은 적당한 유기 용매를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마트그래피시키는 것이다. 용출제는 증발시킬 수 있으며 생성물은 예를 들면 시클로헥산과 같은 적당한 용매로부터 재결성화시킬 수 있다. 다른 적당한 용매 시스템은 당 업계의 통상의 지식을 가진 자들에게 명백하다.

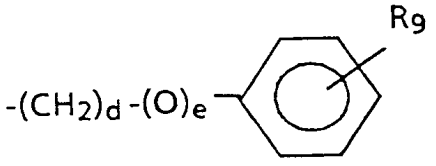
임의적인 단계 b에서, 구조식(3)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체의 피리딘 관능기는 산성 조건하에서 당 업계의 공지된 방법 및 기술을 사용하여 탈보호시킴으로써 구조식(4)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 얻는다. 예를 들면, t-부틸옥시카르보닐기(t-Boc)는 트리플루오로아세트산으로 분절시킬 수 있다.

임의적인 단계 C에서, 구조식(4)의 적당한 피페리디닐티아시클릭 유도체의 피페리딘 관능기는 염기성 조건하에서 구조식(5)의 적당한 알킬 할라이드로 N-알킬화시킴으로써 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 얻는다.

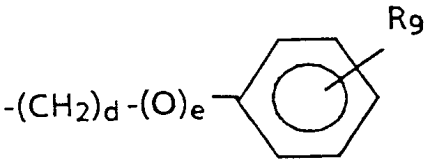
예를 들면, 구조식(4)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 K_2CO_3, $KHCO_3$, Na_2CO_3, 트리에틸아민 또는 피리딘 등의 염기 존재하에, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 수성 테트라히드로푸란 또는 에탄올 등의 용매 중에서 구조식(5)의 적당한 알킬 할라이드와 반응시킨다. 전형적으로, 반응물들은 약 30분 내지 48시간의 시간 범위의 기간 동안, 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도 범위에서 함께 교반시킨다. 알킬 할라이드(R_1)에서 나타나는 비반응 치환체들은 생성물에서 나타나는 것과 일치한다. 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 물로 처리하고 당 업계에 공지된 유기 용매로 추출함으로써 반응 대역으로부터 회수할 수 있다. 이는 전술한 재결정화 또는 크로마토그래퍼와 같은 당 업계에 공지된 기술에 의해 정제될 수 있다. 전형적으로, 구조식(4)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 그의 트리플루오로아세트산염 처럼 동일 반응기에서 알킬화 반응 동안 그의 유리 염기로 전환되며, 임의로, 당 업계에 공지된 바와 같이 다른 산부가염으로 전환될 수 있다.

별법으로, 구조식(4)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체의 피페리딘 관능기는 당 업계에 공지된 상전이 촉매 조건하에서 구조식(5)의 적당한 알킬 할라이드로 N-알킬화시킬 수 있다.

별법으로, R_1이 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)mCOR_5$이고, 여기서, R_5가 OH 또는



(식 중, R_9는 CO_2R_{11}이고, R_{11}은 H임)인 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 R_1이 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)mCOR_5$이고, 여기서, R_5가 C_{1-4} 알콕시 또는



(식 중, R_9은 CO_2R_{11}이고 R_{11}은 C_{1-4} 알킬임)인 구조식(6)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체로부터 당 업계에 공지된 에스테르 가수분해 반응을 통해 제조될 수 있다.

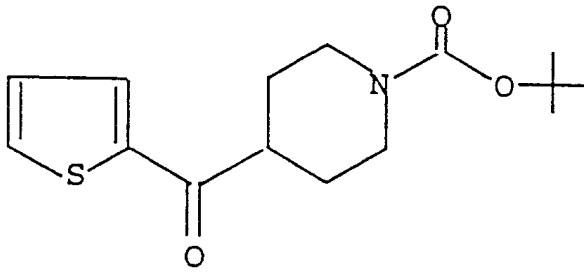
반응식 A에서 사용하는 출발 물질은 당 업계에 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 구입할 수 있다. 예를 들면, 염화 카르보메톡시 메톡시에틸은 문헌(J. Org. Chem. 26, 4325-7, 1961)에 기재되어 있다.

이하 실시예는 반응식 A에 기재된 바와 같은 대표적인 합성을 설명하고 있다. 이들 실시에는 단지 예시적인 것으로 이해해야하며 결코 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다. 실시예에서 사용된 용어들에 대한 정의는 다음과 같다.

즉 "g"는 그람을 나타내며, "mmol"은 밀리몰을 나타내며, "mL"은 밀리리터를 나타내며, "bp"는 비점을 나타내며, "mp"는 융점을 나타내며, "℃"는 섭씨 온도를 나타내며, "mmHg"는 수은 수 밀리리터의 압력을 나타내며, "μL"은 마이크로리터를 나타내며, "㎍"은 마이크로그람을 나타내며, "μM"은 마이크로몰을 나타낸다.

[실시예 1]

[4-[(티오펜-2-일)카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르]



4-피페리딘카르복실산 107.5g(832mmol), 1N 수산화나트륨(물 900mL 중 40g) 및 tert-부탄올 1800mL를 혼합시켰다. 디-tert-부틸디카르보네이트 200g(916mmol)을 분할 첨가로 첨가하였다. 철야 교반시키고, 용매를 진공 중에서 증발시키고 수성 상을 수성 염산으로 산성화시켰다. 산성의 수성 상을 에틸 에테르로 추출(3회)시키고, 유기 상을 물 및 염수로 세척하였다. 건조($MgSO_4$) 시키고, 용매를 진공 중에서 증발시키고 재결정화(에틸 아세테이트/헥산)시켜 백색 침상물로서 1,4-피페리딘디카르복실산, 1-(1,1-디메틸에틸)에스테르를 얻었다.

m.p. : 147-148℃

1,4-피페리딘디카르복실산, 1-(1,1-디메틸에틸)에스테르 50.8g(218mmol)을 무수 염화메틸렌 500mL층에 용해시키고 질소 분위기 하에 방치시켰다. 1,1'-카르보닐디이미다졸 38.9g(240mmol)을 분할 첨가하고 1시간 동안 교반시켰다.

N,O-디메틸히드록실아민 염산염 23.4g(240mmol)을 한꺼번에 첨가하고 철야 교시켰다. 용액을 염산(2회), 포화 탄산 수소 나트륨 및 염수로 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시키고, 증류시켜 정제하여 투명한 오일로서 4-[[(N-메톡시-N-메틸)아미노]카르보닐]-1-파페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸에스테르를 얻었다. b.p. : 120-140℃(0.8mmHg).

4-[[N-메톡시-N-메틸)아미노]카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸 에틸 에스테르 3.0g(11.02mmol) 및 무수 테트라히드로푸란 10mL를 혼합하고, 78℃로 냉각시키고, 아르곤 분위기 하에 방치시켰다. 2-리티오티오펜 12.1mL(테트라히드로푸란 중 1 M 용액, 12.1mmol)를 첨가하였다. 생성된 갈색 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반시키고, 얼음 욕조를 제거하고 15분 동안 가온시켰다.

포화 염화 암모늄 10mL를 첨가하고 30분동안 교반시켰다. 에틸 아세테이트와 물에 분배하고, 유기 상을 분리시키고 수성 상을 추가 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 상을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 건조($MgSO_4$)시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 실리카겔 크로마토그래피(20 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고 재결정화(에틸 아세테이트/헥산)시켜 담황색 결정성 고체로서 표제의

화합물을 얻었다. m.p. : 154-156℃

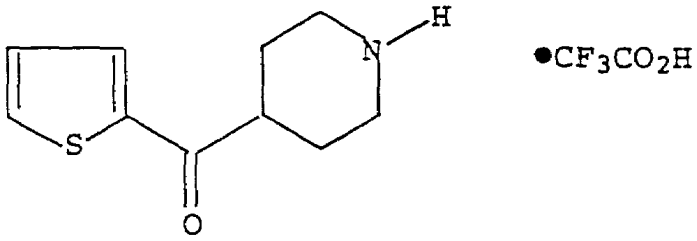
$C_{15}H_{21}NO_3S$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 60.99; H, 7.17; N, 4.74.

실측치 : C, 60.89; H, 7.26; N, 4.74.

[실시예 2]

[(티오펜-2-일)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H]



4-[(티오펜-2-일)카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸에스테르 12.9g(43.67mmol) 및 트리플루오로아세트산 80mL을 혼합시키고 실온에서 2시간동안 교반시켰다. 얼음/물 욕조에서 냉각시키고 에틸 에테르로 희석시켰다. 생성 고체를 여과하여 수집하고 에틸 아세테이트로 세척하고 재결성화(메탄올/에틸 에테르)시켜 회백색 고체로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 186-187℃.

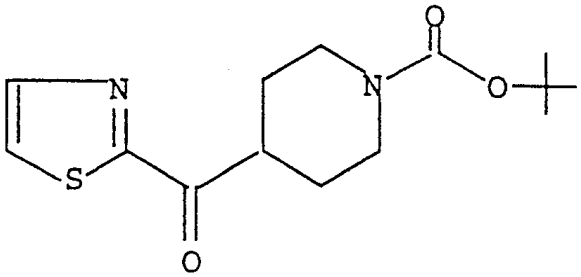
$C_{10}H_{13}NOS \cdot CF_3CO_2$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 46.60; H, 4.56; N, 4.50

실측치 : C, 46.35; H, 4.56; N, 4.49.

[실시예 3]

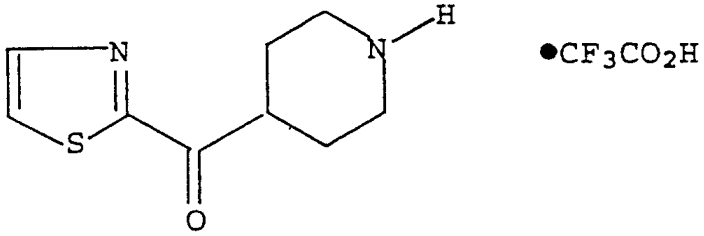
[4-[(2-티아졸릴)카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르]



실시예 1에 기재된 방법에 따라 2-리티오티아졸을 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[실시예 4]

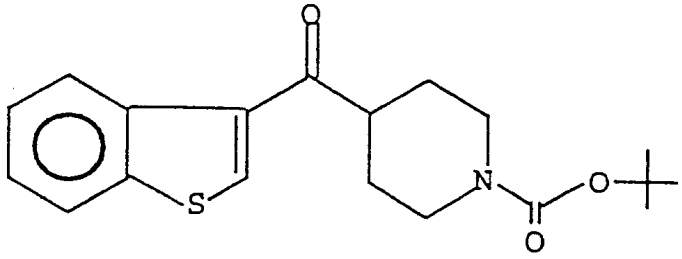
[(2-티아졸릴)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H]



실시예 2에 기재된 방법에 따라 4-[(2-티아졸릴)카르보닐]-1-피페리딘카르복실산 1,1-디메틸에틸 에스테르를 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[실시예 5]

[4-[(벤조[b]티오펜-3-일)카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르]



벤조[b]티오펜 23g(0.170mmol)을 사염화탄소 80mL 중에 용해시켰다. 사염화탄소 30ml중의 브롬 26.85g(0.168mmol)의 용액을 적가하고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 나트륨 티오술페이트 1M 용액으로 켄치(Quench)시키고, 유기 상을분리시켰다. 수성 상을 사염화탄소로 추출하고 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 증류에 의해 정제시켜 담황색 액체로서3-브로모벤조[b]

티오펜 17.33g(48%)을 얻었다. b.p. : 64-72℃(0.02mmHg).

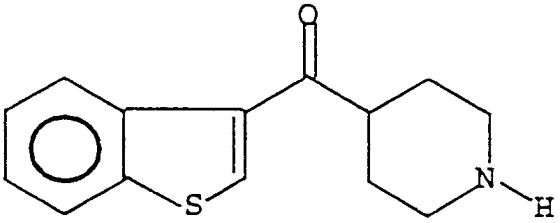
갓 증류된 3-브로모벤조[b]티오펜 2.47g(11.59mmol)을 무수 에틸 에테르 50 mL중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에서 방치시키고, -78℃로 냉각시켰다.

t-부틸리튬 13.6mL(펜탄 중의 1.7M, 23.1mmol)를 적가하고 -78℃에서 20분 동안 교반시켰다. 무수 테트라히드로푸란 15mL중의 4-[[(N-메톡시-N-메틸)아미노]카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 3.16(11.59mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반시키고, 포와 염화 암모늄으로 켄치시켰다. 물과 에틸 아세테이트에 분배시키고 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 합한 유기상을 포화염화나트륨으로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고, 크로마토그래피(20 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 무색 발포체로서 표제의 화합물을 얻었다.

질량스펙트럼 : EI/70EV m/e 345(M^+).

[실시예 6]

[(벤조[b]티오펜-3-일)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H]



4-[(벤조[b]티오펜-3-일)카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 3.75 g(10.8 mmol)을 트리플루오로아세트산 30mL 중에 용해시켰다. 실온에서 30-40분 동안 교반시켰다. 얼음 욕조에서 냉각시키고 에틸 에테르 200mL로 희석하였다. 0℃에서 1-2시간 동안 유지시켰다. 여과하여 고체를 수집하고 재결정화(메탄올/에틸 에테르)시켜 소형 무색 플레이트(plate)로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 195-197℃.

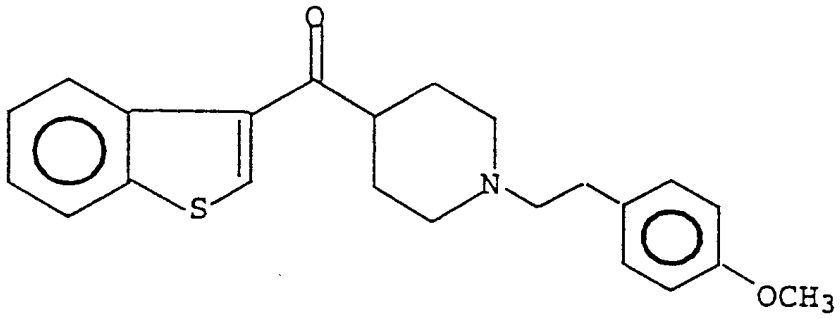
$C_{14}H_{15}NOS \cdot CF_3CO_2H$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 53.48; H, 4.49; N, 3.90

실측치 : C, 53.14; H, 4.50; N, 3.90

[실시예 7]

[벤조[b[티오펜-3-일][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논]



(벤조[b]티오펜-3-일)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2 H 2.0g(5.56mmol), 브롬화 2-(4-메톡시페닐)에틸 1.27g(5.93mmol), 탄산 칼륨 1.95g(1.41 mmol)및 무수 디메틸포름아미드 20mL를 혼합시켰다. 약 90℃로 가온시키고 철야 교반시켰다. 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트와 톨루엔의 2:1 혼합물과 물 사이에 분배시켰다. 수성 상을 분리시키고, 유기 상을 물 및 포화 염화 나트륨으로 세척하였다. 건조(Na_2SO_4)시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(40 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제시키고 재결정화(시클로헥산)시켜 담황색 플레이트로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 114-116℃.

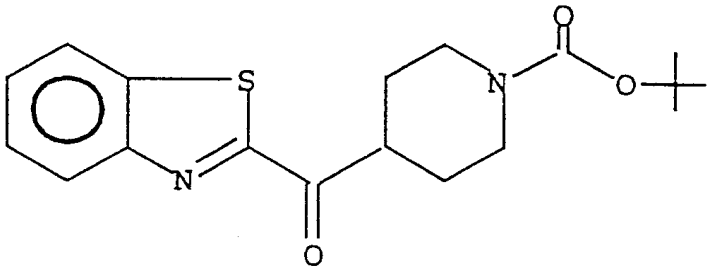
$C_{23}H_{25}NO_2S$에 대한 원소 분석치:

이론치 : C, 72.79; H, 6.64; N, 3.69.

실측치 : C, 72.58; H, 6.63; N, 3.66.

[실시예 8]

[4-[(2-벤조티아졸릴)카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르]



벤조티아졸 2.0g(14.79mmol)을 무수 테트라히드로푸란 50mL 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에서 방치시키고, -78℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬 6.5mL(헥산 중의 2.5M 용액, 16.27mmol)를 적가하고 -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 무수 테트라히드로푸란 50ml중의 4-[[N-메톡시-N-메틸)아미노]카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 4.03g(14.79mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 1.5시간 동안 교반시키고, 얼음 욕조를 제거하고 10분동안 가온시키고, 포화 염화 암모늄 100ml로 켄치시키고 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 유기 상을 분리시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기상들을 합하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(10 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제시켜 담황색 결정으로서 표제의 화합을 얻었다. m.p. : 94-95℃.

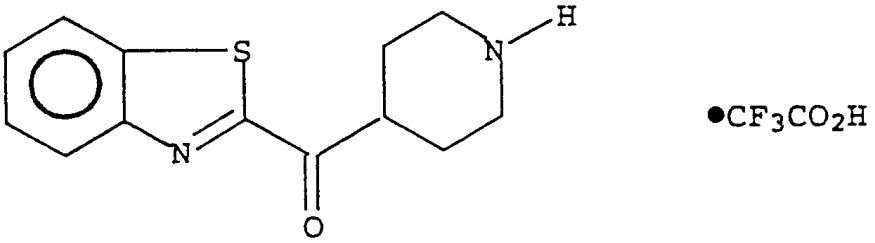
$C_{18}H_{22}N_2O_3S$에 대한 원소 분석치:

이론치 : C, 62.40; H, 6.40; N, 8.09.

실측치 : C, 62.20; H, 6.46; N, 7.94.

[실시예 9]

[(2-벤조티아졸릴)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H]



4-[(2-벤조티아졸릴)카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 10.5g(30.31mmol) 및 트리플루오로아세트산 75mL을 혼합시키고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 얼음/물 욕조에서 냉각시키고 고체가 침전되기 시작할 때까지 에틸 에테르를 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반시키고 여과하여 고체를 수집하고 에틸 에테르로 세척하고 재결정화(메탄올/에틸 에테르)시켜 백색 분말로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 195-197℃.

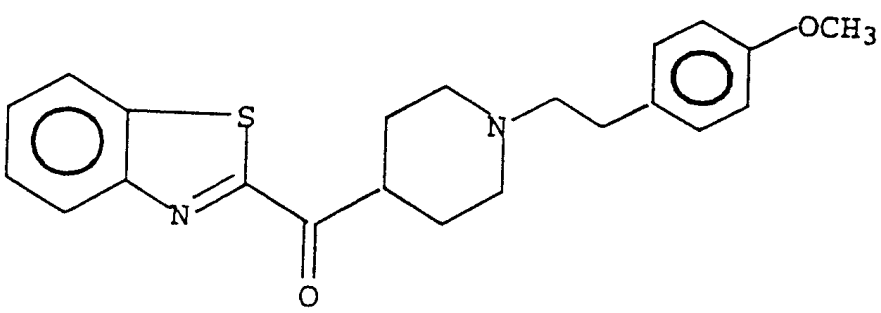
$C_{13}H_{14}N_2OS \cdot CF_3CO_2H$에 대한 원소 분석치:

이론치 : C, 50.00; H,4.20; N, 7.77.

실측치 : C, 50.12; H,4.17; N, 7.79.

[실시예 10]

[[2-벤조티아졸릴][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논]



(2-벤조티아졸릴)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2 H 331g(9.19mmol), 브롬화 2-(4-메톡시페닐)에틸 2.07g(9.64 밀리몰) 탄산 칼륨 3.33g(24.1mmol) 및 디메틸포름아미드 35mL를 혼합시키고 90℃에서 철야 가열하였다. 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트/톨루엔의 2:1 혼합물에 분배시켰다. 수성 상을 분리시키고 유기 상을 물 및 염수로 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고 용매를 진공중에서 증발시켰다. 크로마토그

라피(30% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고 재 결정화(시클로헥산)시켜 황갈색 분말로서 표제 화합물을 얻었다. m.p. : 119-120℃.

$C_{22}H_{24}N_2OS$에 대한 원소 분석치 :

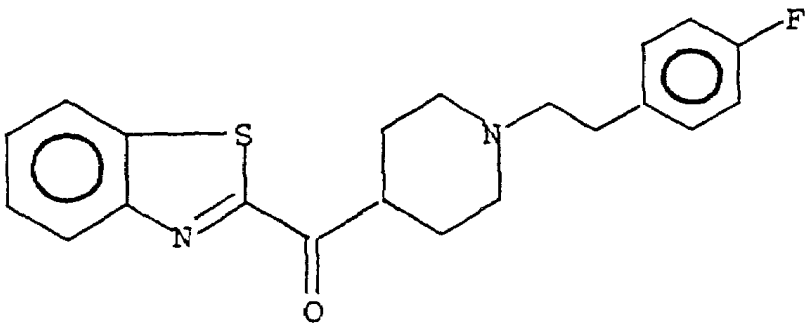
이론치 : C, 69.44; H, 6.36; N, 7.36.

실측치 : C, 69.48; H, 6.52; N, 7.06.

실시예 44는 이 화합물을 제조하는 별도의 방법을 제공하고 있다.

[실시예 11]

[[2-벤조티아졸릴][1-[2-(4-플루오로페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논]



(2-벤조티아졸린)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2 H 1.95g(5.43mmol), 브롬화 2-(4-플루오로페닐)에틸 1.70g(8.35 mmol), 브롬화 벤질트리에틸암모늄 1.49mg(0.54mmol), 수산화나트륨 5g, 물 25mL 및 염화메틸렌 25mL을 혼합시켰다.

아르곤 분위기 하에 실온에서 칠야 교반시킨 후 환류 온도에서 철야 가열시켰다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 유기 상을 분리시키고 수성 상을 염화 메틸렌 50mL로 추출시켰다. 유기상들을 합하고, 건조(Na_2SO_4)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(20% 에틸아세테이트/헥산과 2%트리에탈아민)로 정제시켜 담황색 침상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 97-98℃.

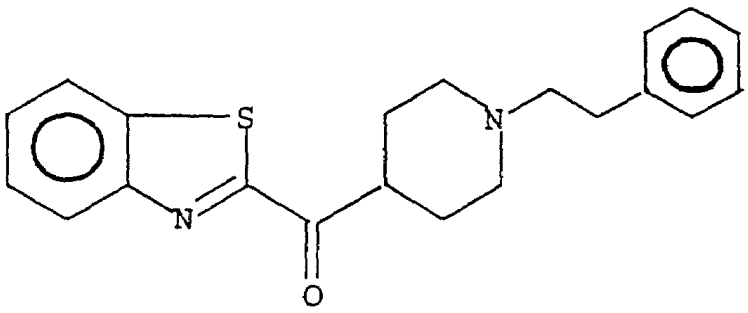
$C_{21}H_{21}FN_2OS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 68.45; H, 5.74; N, 7.60.

실측치 : C, 68.26; H, 5.58; N, 7.29.

[실시예 12]

[[2-벤조티아졸릴][1-(2-페닐에틸)-4-피페리디린]메타논]



(2-벤조티아졸릴)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H 2.56g(7.13 mmol), 브롬화 2-페닐에틸 1.45g(7.84mmol), 18-크라운-6 188mg(0.71 밀리몰), 탄산 칼륨 9.85g(71.3 밀리몰) 및 염화메틸렌 100ml를 혼합시켰다. 아르곤 분위기하에 실온에서 2시간동안 교반시킨 후 요오드화 칼륨 200mg을 첨가하였다. 실온에서 추가로 2시간 동안 교반시키고 환류 온도에서 철야 가열하였다. 추가로 브롬화 2-페닐에틸 1.45g(7.84mmol)을 첨가하고 환류 온도에서 철야 가열하였다. 추가로 브롬화 2-페닐에틸 1.45g(7.84mmol)을 첨가하고 환류 온도에서 철야 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 물 150mL에 부었다. 유기 상을 분리시키고, 물 100mL로 세척하고 건조(Na_2SO_4)시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 크로마토그라피(20 % 에틸 아세테이트/헥산과 2% 트리에틸아민)로 정제하여 황색 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 108.5-109.5℃.

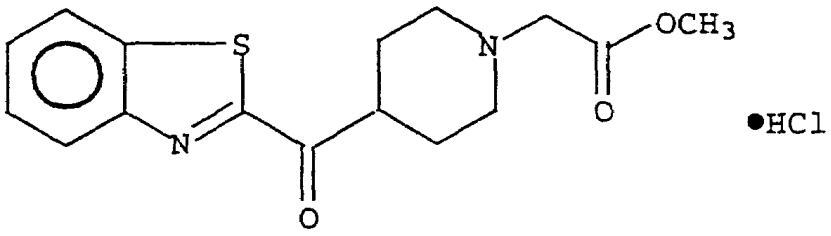
$C_{21}H_{22}N_2OS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 71.97; H, 6.33; N, 8.00.

실측치 : C, 71.94; H, 6.22; N, 7.74.

[실시예 13]

[[4-[(2-벤조티아졸릴)카르보닐]-1-피페리딘아세트산, 메틸 에스테르 · HC]



(2-벤조티아졸릴)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2 H 3.0g(8.33 mmol), 메틸 브로모아세테이트 1.34g(8.74 mmol), 중탄산 나트륨 1.75g(20.83 mmol), 테트라히드로푸란120mL 및 물 30mL를 혼합시켰다. 환류온도에서 4시간 동안 가열시키고, 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트와 물에 분배시켰다. 유기 상을 분리시키고, 수성 상을 에밀 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 물로 세척하고 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시켜 황색 오일을 얻었다. 오일을 에탄올/에틸 에테르 중에 용해시키고 에테르성 연화수소 가스로 처리하였다.

철야 냉각시키고, 생성된 고체를 여과하여 수집하고 에틸 에테르로 세척하고 건조시켜 결정성 고체로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 177-178℃.

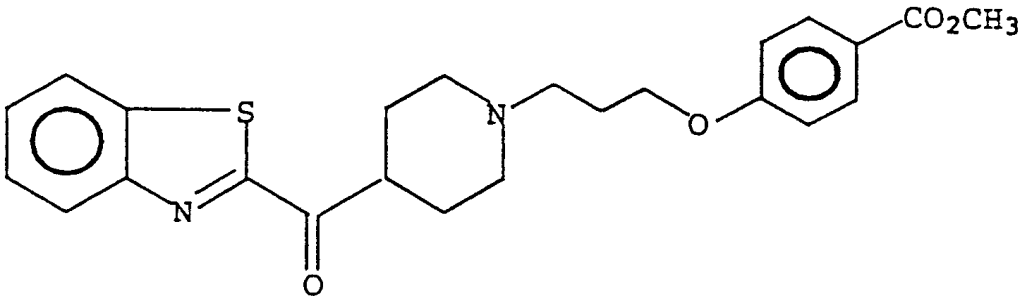
$C_{16}H_{18}N_2O_3S$ · HCl에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 54.16; H, 5.40; N, 7.89.

실측치 : C, 53.87; H, 5.41; N, 8.06.

[실시예 14]

[4-[3-[4-[(2-벤조티아졸릴)카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르]



4-(3-클로로프로폭시)벤조산 메틸 에스테르 6.97g(30.5mmol)을 무수 아세트산 100 mL 중에 용해시키고 분말상 요오드화 나트륨 16.0g(107 mmol)을 첨가하였다. 환류 온도에서 아르곤 분위기하에 38시간 동안 가열하였다. 에틸 에테르 100mL로 희석시키고 Celite® 필터 보조물을 통해 여과시켰다. 여액을 물 및 염수로 세척한 후 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 전공 중에서 증발시켜 황색 오일로서 4-(3-요오도프로폭시)벤조산, 메틸 에스테르를 얻었다.

(2-벤조티아졸릴)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H 7.08g(19.7mmol),4-(3-요오도프로폭시)벤조산, 메틸 에스테르 6.50g(20.3mmol), 탄산 수소 나트륨 3.41g(40.6mmol), 테트라히드로푸란 100mL 및 물 20mL를 혼합시켰다. 질소 분위기 하에 환류 온도에서 철야 가열하였다. 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트 150 mL로 희석시키고, 10 % 탄산 수소 나트륨 50mL, 물(2 × 50mL) 및 포화 염화나트륨 50mL로 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시키고 헥산으로 처리하였다. 고체를 여과하여 수집하고 결정화(메탄올)시켜 담황색 고체로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 108-109.5℃.

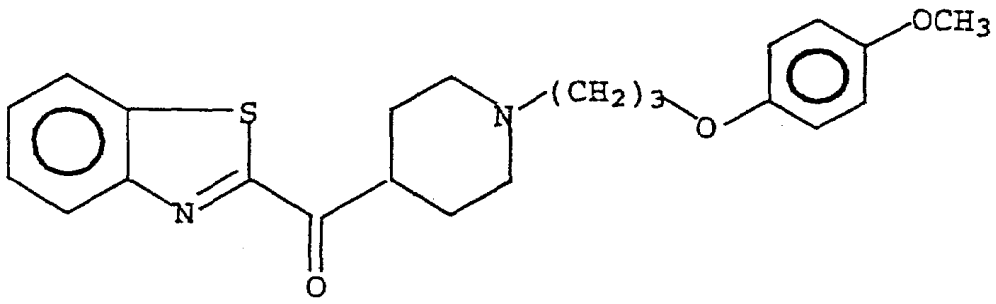
$C_{24}H_{26}N_2O_4S$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 65.73; H, 5.98; N, 6.39.

실측치 : C, 65.44; H, 6.06; N, 6.34.

[실시예 15]

[[2-벤조티아졸릴][1-[3-(4-메톡시페닐)프로폭시]-4-피페리디닐]메타논]



(2-벤조티아졸릴)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2 H 7.0g(19.5mmol), 1-(3-클로로프로폭시)-4-메톡시벤젠 4.01g(200mmol), 중탄산나트륨 3.36g(40.0 mmol), 요오드화 나트륨 3.04g(20.3mmol), 테트라히드로푸란 100 mL 및 물 20 mL를 혼합시켰다. 아르곤 분위기 하에서 방치시키고, 환류온도에서 24시간동안 가열하였다. 에틸아세테이트 100mL로 희석시키고 물 50mL 및 염수50mL로 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고 진공 중에서 용매를 증발시켜 황색 고상물을 얻었다. 크로마토그라피(에틸 아세테이트)로 정제하고 재결정화(에탄올)시켜 담황색 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 114-115℃.

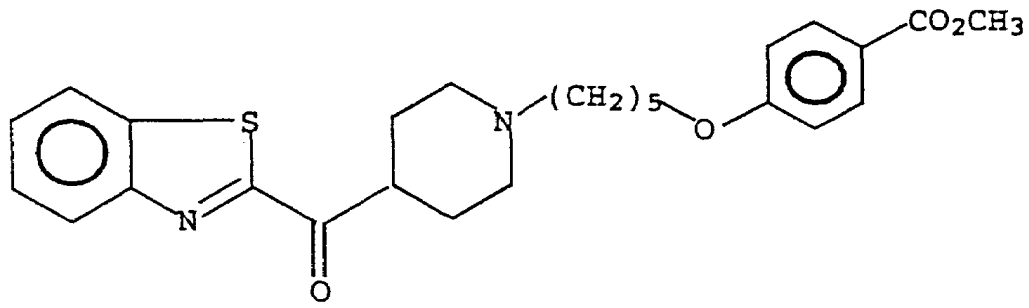
$C_{23}H_{26}N_2O_3S$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 67.29; H, 6.38; N, 6.82.

실즉치 : C, 67.12; H, 6.44; N, 6.67.

[실시예 16]

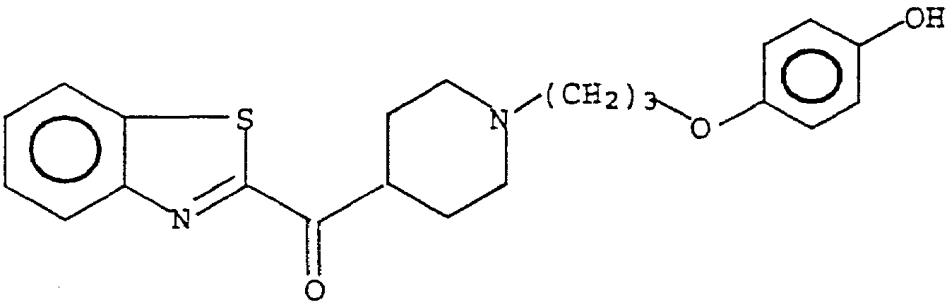
[4-[5-[4-[(2-벤조티아졸릴)카르보닐]-1-피페리디닐]펜톡시]벤조산, 메틸 에스테르]



실시예 15에 기재된 방법에 따라 4-(5-클로로펜톡시)벤조산, 메틸 에스테르를 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다. 4-(5-클로로펜톡시)벤조산, 메틸 에스테르는 문헌(J. Am. Chem. Soc. 44, 2645 1922)에 기재된 방법에 따라 메틸 4-히드록시벤조에이트 및 1,3-디브로모프로판으로부터 제조할 수 있었다.

[실시예 17]

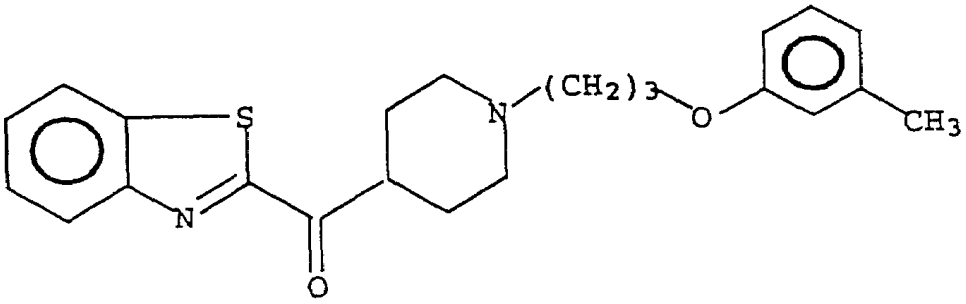
[[2-벤조티아졸릴][1-[3-(4-히드록시페닐)프로폭시]-4-피페리디닐]메타논]



실시예 15에 기재된 방법에 따라 1-[3-클로로프로폭시)-4-히드록시벤젠을 사용하여 표제의 화합물울 제조하였다. 1-[3-클로로프로폭시)-4-히드록시벤젠은 1-(3-클로로프로폭시)-4-메톡시벤젠을 요오드와 트리메딜실릴로 문헌(J. Org. Chem. 42-3761 1977)에 기재된 방법에 따라 처리하여 제조할 수 있었다.

[실시예 18]

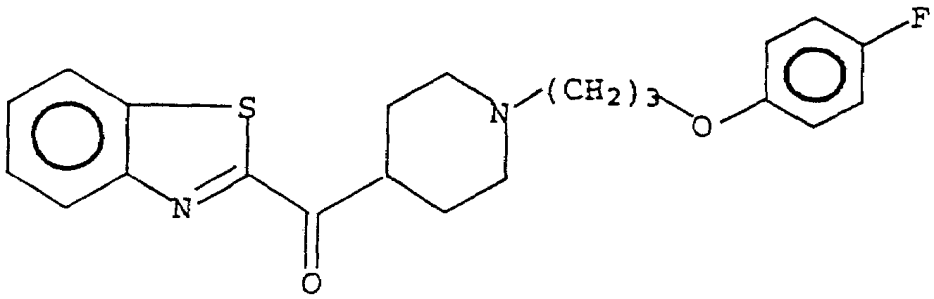
[[2-벤조티아졸릴][1-[3-(3-메틸페닐)프로폭시]4-피페리디닐]메타논]



실시예 15에 기재된 방법에 따라 1-(3-클로로프로폭시)-3-메틸벤젠을 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다. 1-(3-클로로프로폭시)-3-메틸벤젠은 문헌(J. Am Chem. Soc. 44, 2645 1922)에 기재된 방법에 따라 m-크레졸 및 1,3-디브로모프로판으로부터 제조할 수 있었다.

[실시예 19]

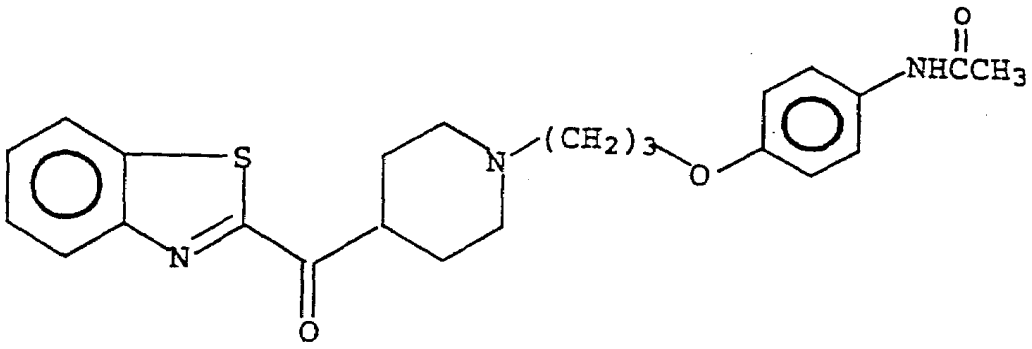
[[2-벤조티아졸릴][1-[3-(4-플루오로페닐)프로폭시]-4-피페리디닐]메타논]



실시예 15에 기재된 방법에 따라 1-(3-클로로프로폭시)-4-플루오로벤젠을 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[실시예 20]

[[2-벤조티아졸릴][1-[3-(4-아세트아미도페닐)프로폭시]-4-피페리디닐]메타논]



(2-벤조티아졸릴)(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H 3.45g(9.6mmol), 1-(3-클로로프로폭시)-4-아세트아미도벤젠 2.20g(9.66mmol), 중탄산나트륨 1.68g(20.0 mmol), 요오드화 나트륨 1.50g(10.0mmol), 테트라히드로푸란 100 mL 및 물 20 mL를 혼합시켰다. 아르곤 분위기 하에서 방치시키고 환류 온도에서 24시간 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 100mL로 희석시키고, 물 50mL 및 염수 50mL 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시켜 담황색 고체를 얻었다. 재결정화(에탄올)에 의해 정제시켜 담황색 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 171-172℃.

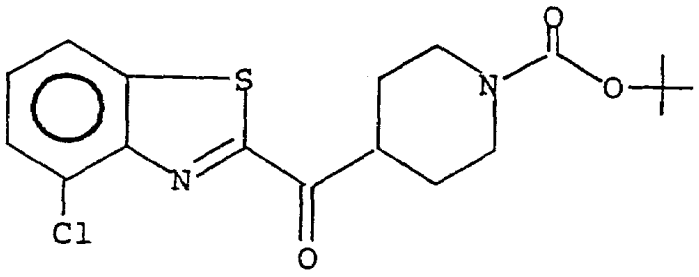
$C_{24}H_{27}N_3O_3S$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 65, 88; H, 6.22; N, 9.60.

실측치 : C, 65, 62; H, 6.22; N, 9.60.

[실시예 21]

[[(2-(4-클로로벤조티아졸릴))카르보닐]-1-피페리디카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르]

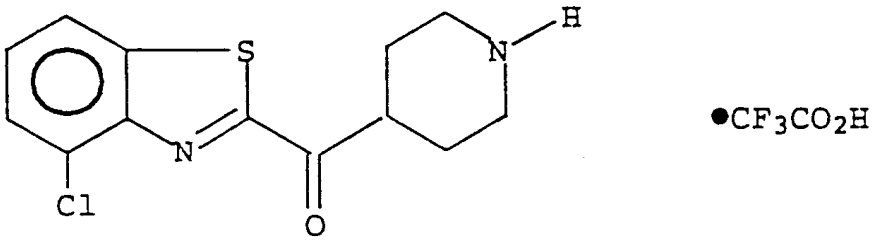


2-아미노-4-클로로벤조티아졸 0.255 mol을 물 325 mL에 섞에 슬러리화시키고 환류온도까지 가열하고 48% 브롬화수수산 130mL를 첨가하였다. 환류온도에서 20분 동안 유지시키고, 0℃로 냉각시키고 0℃로 유지시킨 물 90 mL 중의 아질산나트륨 17.56g(0.255 mol)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반시키고 48 % 브롬화수소산, 86mL 및 물 225 mL 중의 브롬화 구리(I) 42.03g(0.293 mol)의 급속 교반 혼합물에 각각(냉각상태를 유지하면서)하였다. 실온에서 20분 동안 교반시키고, 이어서 증기 욕조에서 추가로 20분 동안 가열하였다. 철야 스탠드시키고 염화메틸으로 추출시키고 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 크로마토그라피로 정제하여 2-브로모-4-클로로벤조티아졸을 얻었다.

2-브로모-4-클로로벤조티아졸 14.79 mmol을 무수 테트라히드로푸란 50 mL 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬 6.5mL(헥산 중의 2.5 M 용액, 16.27 mmol)를 적가하고, -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 무수 테트라히드로푸란 50mL중의 4-[[(N-메톡시-N-메틸)아미노]카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 4.03g(14.79 mmol)의 용액을적가하였다. -78℃에서 15시간 동안 교반시키고, 얼음 욕조를 제거하고 10분 동안 가온시키고, 포화 염화 암모늄 100mL로 켄치시키고 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상을 합하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 크로마토그라피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 22]

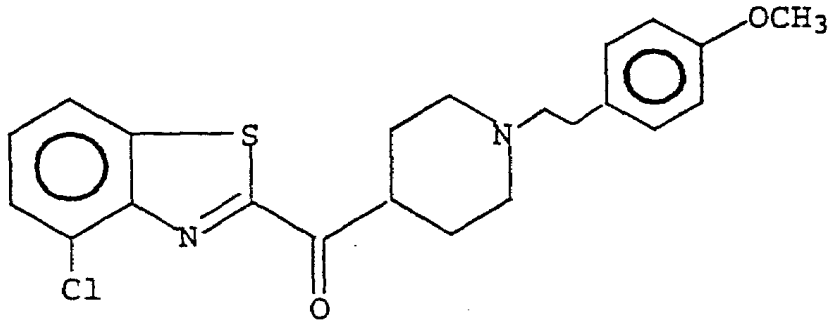
[2-(4-클로로벤조티아졸릴)](4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H]



4-[(2-[4-클로로벤조티아졸릴))카르로닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸 에틸 에스테르 30.31 mmol 및 트리플루오로아세트산 75 mL을 혼합시키고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 얼음/물 욕조에서 냉각시키고, 고체가 침전되기 시작할 때까지 에틸 에테르를 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반시키고 여과하여 고체를 수집하고 에틸 에테르로 세척하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 23]

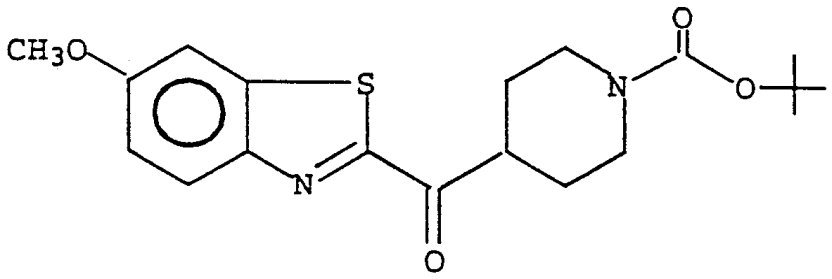
[2-(4-클로로벤조티아졸릴)][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논



[2-(4-클로로벤조티아졸릴)](4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2 H(9.19 mmol), 브롬화 2-(4-메톡시페닐)에틸 2.07g(9.64 mmol), 탄산 칼륨 3.33g(24.1 mmol) 및 디메틸포름아미드 35mL를 혼합시키고 90℃로 철야 가열하였다. 실온으로 냉각시켰고, 에틸 아세테이트/톨루엔의 2:1 혼합물과 물에 분배시켰다. 수성 상을 분리시키고 유리 상을 물 및 염수로 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고 용매를 진공중에서 증발시켰다. 크로마토그라피에 의해 정제시켜 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 24]

[(2-(6-메톡시벤조티아졸릴))카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르]

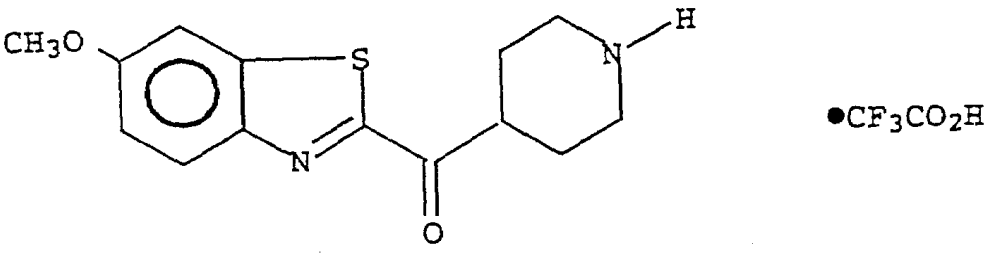


2-아미노-6-메톡시벤조티아졸(0.255 mol)을 물 325mL에 섞에 슬러리화시키고, 환류 온도까지 가열하고 48% 브롬화수소산 130mL를 첨가하였다. 환류 온도에서 20분 동안 유지시키고 0℃로 냉각시키고 0℃로 유지시킨 물 90 mL 층의 아질산나트륨 17.56g(0.255mol)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반시키고, 48 % 브롬화 수소산 86 mL 및 물 225 mL 중의 브롬화 구리(I) 42.03g(0.293mol)의 급속 교반 혼합물에 적가(냉각상태를 유지하면서)하였다. 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 철야 스탠드시키고 염화메틸렌으로 추출시키고 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 크로마토그라피로 정제하여 2-브로모-6-메톡시 벤조티아졸을 얻었다.

2-브로모-6-메톡시벤조티아졸 14.79 mmol를 무수 테트라히드로무란 50 mL 중에 용해시키고 아르곤 분위기하에서 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬 6.5mL(헥산 중의 2.5 M 용액, 16.27 mmol)를 적가하고, -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 무수 테트라히드로푸란 50mL 중의 4-[[(N-메톡시-N-메틸)아미노]카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 4.03g(14.79 mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 1.5시간 동안 교반시키고, 얼음 욕조를 제거하고 10분 동안 가온시키고, 포화 염화 암모늄 100ml로 켄치시키고 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 25]

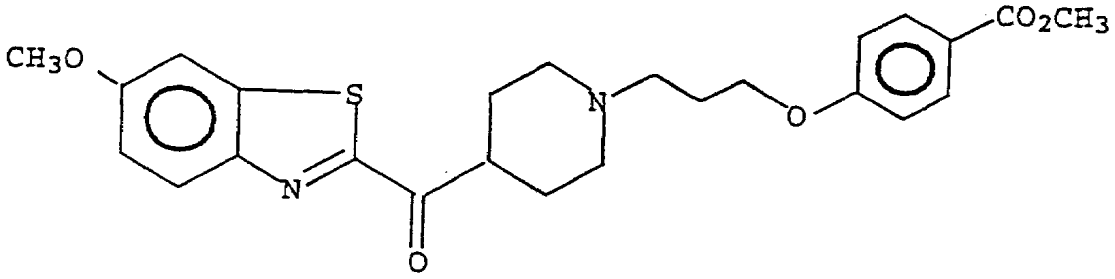
[[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)](4-피페리디닐)-메타논 · CF_3CO_2H]



4-[(2-(6-메톡시벤조티아졸릴))카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸 에스테르 30.31 mmol 및 트리플루로오아세트산 75 mL을 혼합시키고 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 얼음/물 욕조에서 냉각시키고 고체가 침전되기 시작할 때까지 에틸 에테르를 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반시키고, 여과하여 고체를 수집하고 에틸 에테로로 세척하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 26]

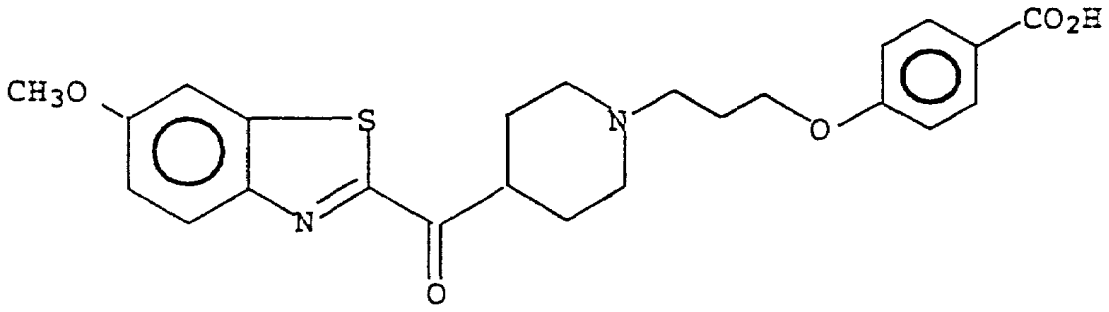
[4-[3-[4[[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르]



[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)]-(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2 H9.19mmol, 브롬화 3-(4-메톡시페닐)프로필 9.64mmol, 탄산 칼륨 3.33g(24.1mmol) 및 디메틸포름아미드 35mL를 혼합시키고 90℃로 철야 가열하였다. 실온까지 냉각시키고 에틸 아세테이트/톨루엔의 2:1 혼합물과 물에 분배시켰다. 수성 상을 분리시키고 유기 상을 물 및 염수로 세척하였다. 건조($MaSO_4$)시키고, 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 크로마토그라피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 27]

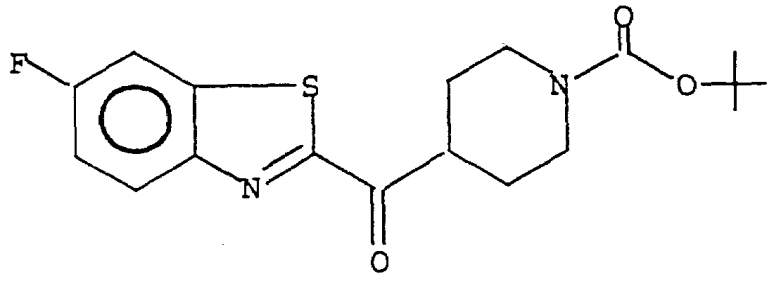
[4-[3-[4-[[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]1-피페리디닐]프로폭시]벤조산]



4-[3-[4-[[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르 0.233 밀리몰을 에탄올 4 mL 중에 용해시키고 수산화리튬 42mg(10mmol) 및 물1mL로 처리하였다. 질소분위기 하에서 가수분해가 완료될 때까지 교반시키고, 용매를 증발시키고 묽은 염산으로 산성화시키고 수성 상을 에틸아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기상을 물,이어서, 포화 염화나트륨으로 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시키고 실리카겔 크로마토그라피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 28]

[(2-(6-플루오로벤조티아졸릴))카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르]



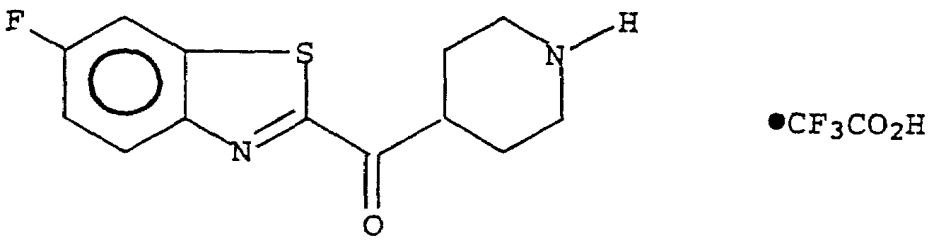
2-아미노-6-플루오로엔조티아졸 0.255mmol을 물 325mL에 섞어 슬러리화시키고 환류온도까지 가열시키고 48% 브롬화수소산 130mL를 첨가하였다. 환류 온도에서 20분 동안 유지시키고 0℃로 냉각시키고 0℃로 유지시킨 물 90 mL 중의 아질산 나트륨17.56g(0.255mol)의 용액을 첨가하였다. 0℃에서 15분 동안 교반시키고 48 % 브롬화수소산 86 mL 및 물 225 mL 중의 브롬화 구리(I) 42.03g(0.293mol)의 급속 교반 혼합물에 적가(냉각 상태를 유지하면서)하였다. 실온에서 20분 동안 교반시켰다. 철야 스탠드 시키고, 염화메틸렌으로 추출하고 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 크로마토그라피로 정제하여 2-브로모-6-플루오로벤조티아졸을 얻었다.

2-브로모-6-플루오로벤조티아졸 14.79mmol을 무수 테트라히드로푸란 50 mL중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다 n-부틸리튬 6.5mL (헥산 중의 2.5M 용액, 16.27mmol)를 적가하고 -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 무수 테트라히드로푸란 50mL 중의 4-[[N-메톡시-N-메틸)아미노]카르보닐]-1-피페리딘카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 4.03g(14.79mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 15시간동안 교반시키고, 얼음욕조를 제거하고 10분 동안 가온시키고, 포화 염화 암모늄 100 mL로 켄치시키고 추가로 1시간동안 교반시켰다.

유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고 전공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 29]

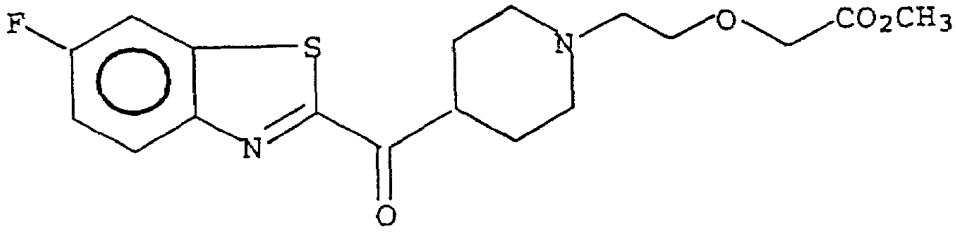
[[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)](4-피페리디닐)-메타논 · CF_3CO_2H]



4-[(2-(6-플루오로벤조티아졸릴)카르보닐]-1-피페리디카르복실산, 1,1-디메틸에틸 에스테르 30.31mmol 및 트리플루오로아세트산 75 mL을 혼합하고 실온에서 2시간동안 교반시켰다. 얼음/물 욕조에서 냉각시키고 고체가 침전되기 시작할 때까지 에틸 에테르를 첨가하였다. 0℃에서 30분 동안 교반시키고, 여과하여 고체를 수집하고 에틸 에테르로 세척하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 30]

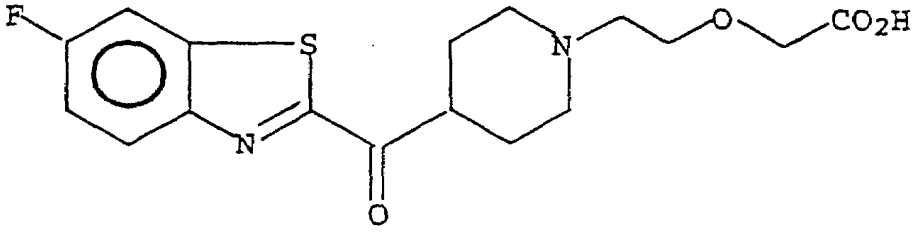
[2-[4-[[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시]아세트산, 메틸 에스테르]



[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)][(4-피페리디닐)메타논 · CF_3CO_2H 9.19mmol, 염화 카르보메톡시 메톡시에틸 9.64 mmol, 탄산 칼륨 3.33g(24.1mmol) 및 디메틸 포름아미드 35mL를 90℃에서 철야 혼합시켰다. 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트/톨루엔의 2:1 혼합물과 물에 분배시켰다. 수성 상을 분리시키고 유기상을 물 및 염수로 세척시켰다. 건조($MgSO_4$)시키고 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 크로마토그라피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

[실시예 31]

[2-[4-[[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)]카르브닐]-1-피페리디닐]에톡시]아세트산]



2-[4-[[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)]카르브닐]-1-피페리디닐]에톡시]아세트산, 메틸 에스테르 0.233 mmol을 에탄올 4mL 중에 용해시키고 수산화리튬 42mg(10 mmol) 및 물 1 mL로 처리하였다. 질소 분위기 하에 가수분해가 완료될 때까지 교반시키고 용매를 증발시키고 묽은 염산으로 산성화시키고 수성 상을 에틸 아세테이트(2회)로 추출하였다. 합한 유기 상들을 물, 이어서, 포화 염화 나트륨으로 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시키고 실리 카겔 크로마로그라피로 정제하여 표제의 화합물을 얻었다.

하기 화합물들은 상기 실시예 1-31에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다.

2-[4—[[2-(4-클로로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐에톡시]아세트산, 메틸 에스테르,

2-[4-[[2-(4-클로로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산,

[2-(4-클로로벤조티아졸릴)][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논,

4—[3-[4-[[2-(4-클로로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산 메틸 에스테르,

4-[3-[4-[[2-(4-클로로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산,

2-[4-[[2-(4-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산, 메틸 에스테르,

2-[4-[[2-(4-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산,

[2-(4-메톡시벤조티아졸릴)][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논,

4-[3-[4-[[2-(4-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르,

4-[3-[4-[[2-(4-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산,

2-[4-[[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)]카로보닐]-1-피페리디닐]에톡시 아세트산, 메틸 에스테르,

2-[4-[[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산,

[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논,

4-[3-[4-[[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르,

4-[3-[4-[[2-(6-메톡시벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산,

2-[4-[[2-(4-메틸벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산, 메틸 에스테르,

2-[4-[[2-(4-메틸벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산,

[2-(4-메틸벤조티아졸릴)][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논,

4-[3-[4-[[2-(4-메틸벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르,

4-[3-[4-[[2-(4-메틸벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산,

2-[4-[[2-(6-메틸벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산, 메틸에스테르,

2-[4-[[2-(6-메틸벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산,

[2-(6-메틸벤조티아졸릴)][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논,

4-[3-[4-[[2-(6-메틸벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르,

4-[3-[4-[[2-(6-메틸벤조티아졸릴)]카르보닐-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산,

2-[4-[[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산, 메틸 에스테르,

2-[4-[[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산,

[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논,

4-[3-[4-[[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르,

4-[3-[4-[[2-(6-플루오로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산,

2-[4-[[2-(6-클로로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산, 메틸 에스테르,

2-[4-[[2-(6-클로로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]에톡시아세트산,

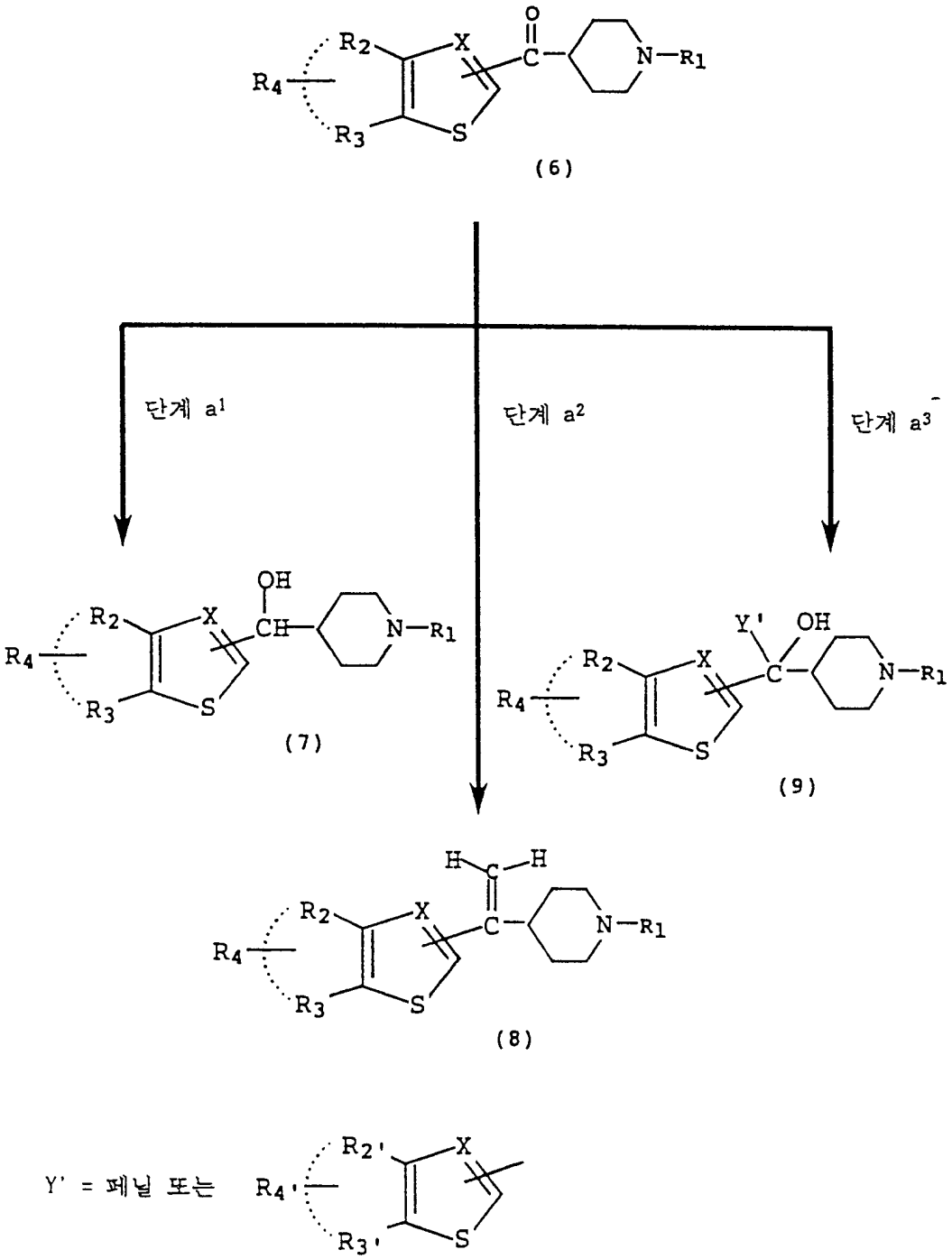
[2-(6-클로로벤조티아졸릴)][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논,

4-[3-[4-[[2-(6-클로로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산, 메틸 에스테르,

4-[3-[4-[[2-(6-클로로벤조티아졸릴)]카르보닐]-1-피페리디닐]프로폭시]벤조산,

Y가 -C(=CH_2)-, -C(H)(OH)-, -C(OH)(페닐)- 또는 -C(B)(OH)-인 일반식(I)의 화합물의 일반적인 합성 방법을 반응식 B에 도시한다. 반응식 B에서 모든 치환체들은 달리 기재하지 않는 한 전술한 바와 동일하다.

[반응식 B]



반응식 B는 Y가 $-C(=CH_2)-$, -C(H)(OH)-, -C(OH)(페닐)- 또는 -C(B)(OH)-인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 일반적인 합성 방법을 제공한다.

단계 a^1에서, 구조식(6)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체의 카르보닐 관능기는 당 업계에 공지된 기술에 의해 대응하는 히드록시메틸렌기로 환원된다.

예를 들면, 한가지 적당한 기술은 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 에탄올과 같은 적당한 용매 중의 수소화붕소 나트륨과 같은 환원제와 반응시키는것이다. 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체 및 환원제는 반응대역에서 거의 등몰량으로 존재하는 것이 비람직하다. 다소 과량의 양반응물은 반응에 해롭지 않다. 반응은 약 20분 내지 약 5시간의 범위, 더욱 바람직하기로는 약 1.5시간의 기간 동안 진행시킨다. 진공하에서 용매를 제거하고, 물로 처리하고 당 업계에 공지된 유기 용매로 추출시켜 반응 대역에서 구조식(7)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 제거시킬 수 있다. 구조식(7)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 전기 반응식 A 단계 a에 대한 설명에서 기재한 바와 같은 재결정화 또는 크로마토그라피 등의 당 업계에 공지된 기술에 의해 강제시킬 수 있다.

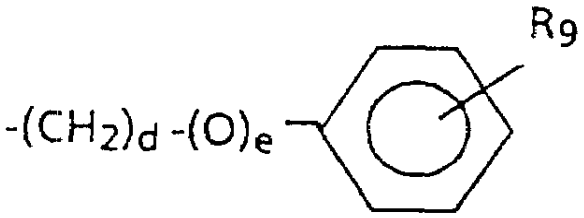
단계 a^2에서, 구조식(6)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체의 카르보닐 관능기는 당 업계에 공지된 기술에 의해 대응하는 에틸렌기로 전환될 수 있다.

예를 들면, 한가지 적당한 기술은 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 테트라히드로푸란과 같은 적당한 용매 중의 트리페닐프스포늄 메틸리드와 같은 적당한 일리드와 반응시키는 것이다. 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체 및 트리페닐포스포늄 메틸리드는 반응 대역내에 거의 등몰량으로 존재하는 것이 바람직하다. 다소 과량의 양 반응물은 반응에 해롭지 않다. 반응은 약 20분 내지 약 5시간의 범위, 바람직하기로는 약 2시간의 기간 동안, 약 -40℃ 내지 실온의 범위, 바람직하기로는 약 -10℃의 온도에서 진행시킨다. 이어서 반응물을 예를 들면 물 또는 포화 수성 염화암모늄과 같은 양성자 제공원으로 켄치시킨다. 생성된 반응 혼합물은 에틸 에테르와 같은 적당한 용매로 추출시키고 Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$상에서 건조시키고 여과시키고 용매를 진공중에서 증발시킨다. 구조식(8)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 반응식 A, 단계 a에 대한 설명에서 기재한 바와 같은 재결정화 또는 크로마토그라피 등의 당 업계에 공지된 기술에 의해 정제시킬 수 있다.

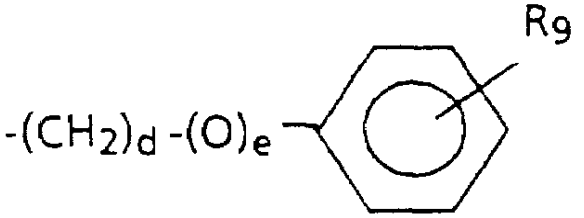
단계 a^3에서, 구조식(6)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체의 카르보닐 관능기는 당 업계에 공지된 기술에 의해 대응하는 페닐 3차 알코올 또는 티아시클릭 3차 알코올기로 전환된다.

예를 들면, 한 가지 적당한 기술은 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 테트라히드로푸란과 같은 적당한 용매 중의 구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체 또는 페닐리튬과 반응시키는 것이다. 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체 및 구조식(1)의 적당한 리디오 티아시클릭 유도체 또는 페닐리튬은 반응대역 내에 거의 등몰량으로 존재하는 것이 바람직하다. 다소과량의 반응물은 반응에 해롭지 않다. 반응은 약 5분 내지 약 5시간의 범위, 바람직하기로는 약 30분의 기간 동안, 약 -90 ℃ 내지 -40 ℃의 범위, 바람직하기로는 약 -78℃의 온도에서 진행시킨다. 이어서, 반응물을 예를 들면 포화수성 염화암모늄 또는 메탄올과 같은 양성자제공원으로 켄치시킨다. 생성된 반응 혼합물을 에틸 에테르와 같은 적당한 용매로 추출시키고, Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 여과시키고 용매를 전공중에서 증발시킨다. 구조식(9)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 반응식 A, 단계 a에 대한 설명에서 기재한 재결정화 또는 크로마토그라피와 같은 당 업계에 공지된 기술에 의해 정제될 수 있다.

별법으로, R_1이 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)m\ COR_5$(여기서, R_5는 OH 또는



(식 중, R_9는 CO_2R_{11}이고 R_{11}은 H임)임)인 구조식(7)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체 구조식(8)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체 및 구조식(9)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 R_1이 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)m\ COR_5$(여기서, R_5는 C_{1-4} 알콕시 또는



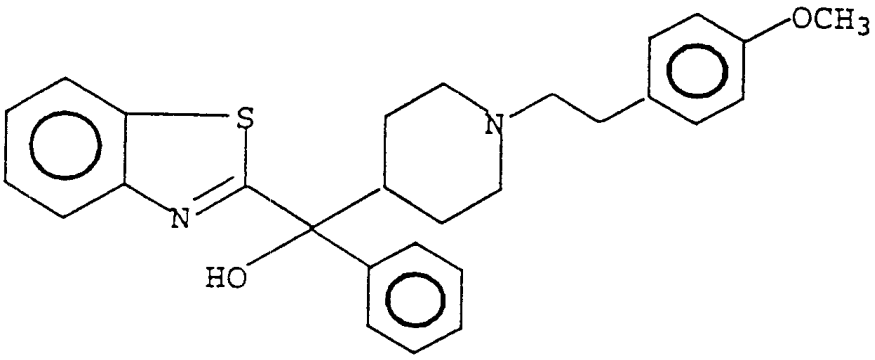
(식 중, R_3는 CO_2R_{11}이고, R_{11}은 C_{1-4} 알킬임)임)인 구조식(7)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체, 구조식(8)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체 및 구조식(9)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체로부터 당 입계에 공지된 에스테르 가수분해 반응을 통해 제조될 수 있다.

반응식 B에 사용되는 출발 물질은 당 업계의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 구입할 수 있다.

이하 실시예는 반응식 B에 기재된 전형적인 합성을 예시하고 있다. 이들 실시예는 단지 예시적인 것으로 이해되어야 하며 결코 본 발명의 범위를 한정하려는 것이 아니다.

[실시예 32]

[α-[1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]-α페닐-2-벤조티아졸메탄올]



[2-벤조티아졸릴][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논 2.0g(5.26 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 50 mL 중에 용해시키고 아르곤 분위기하에 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. 페닐리튬 3.16mL(시클로헥산/에틸 에테르 중의 2.0M 용액, 6.31mmol)를 적가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반시키고, 포화 염화나트륨 100mL로 켄치시키고 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 크로마토그라피(75% 에틸 아세테이트/헥산)로 정정하여 황색 오일을 얻었다. 오일을 염호메틸렌 중에 용해시키고, 활성탄으로 처리하였다. 여과시키고 진공 중에서 용매를 증발시켜 백색 정전기성 분말로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 67-70℃.

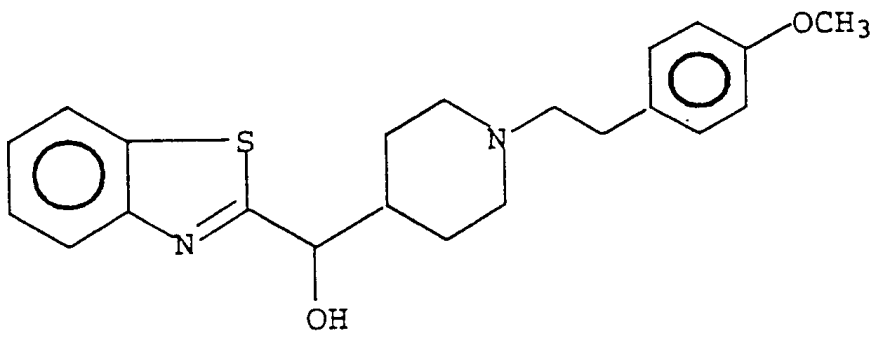
$C_{28}H_{30}N_2O_2S$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 73.33; H, 6.59; N, 6.11.

실측치 : C, 72.73; H, 6.64; N, 5.90.

[실시예 33]

[α-[1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]-2-벤조티아졸메탄올



[2-벤조티아졸릴][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논 3.0g(7.88 밀리몰)을 메탄올 150 mL 중에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. 수소화붕소나트륨 587mg(15.77 mmol)을 첨가하고 1.5시간 동안 교반시키고, 30분후 추가 수소화 붕소 나트륨을 첨가하였다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 잔류물을 물과 염화 메틸렌에 분배시켰다. 유기 상을 분리시키고 포화 염화나트륨으로 세척하고 건조($MgSO_4$)시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 재결정화(에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 백색 비산성 결정으로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 127-129℃.

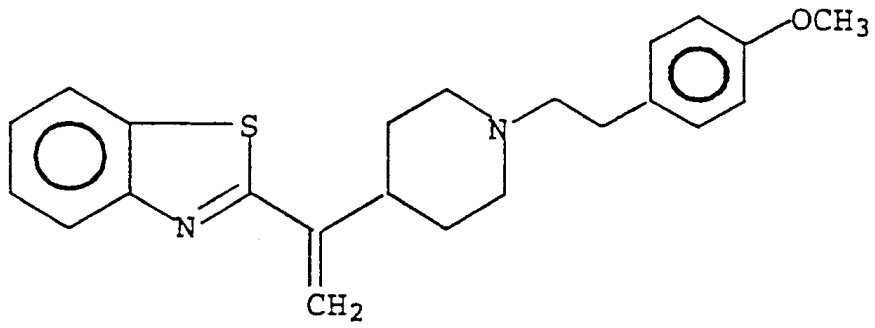
$C_{22}H_{26}N_2O_2S \cdot 0.25H_2O$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 68.27; H, 6.90; N, 7.24.

실측치 : C, 68.30; H, 6.89; N, 7.25.

[실시예 34]

[[2-[1-[1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]-에테닐-]벤조티아졸]



브롬화 메틸트리페닐포스포늄 2.50g(6.99 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 50mL 층에 용해시켰다. n-부틸리튬 28mL(헥산 중의 2.5M 용액, 6.99mmol)를 첨가하고 -10℃로 냉각시켰다. 무수 테트라히드로푸란 50mL 층의 [2-벤조티아졸릴][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논 2.66g(6.99mmol)의 용액을 적가하였다. 이어서, 물로 2시간 동안 켄치시켰다. 유기상을 분리시키고 수성 상을 에틸 에테르로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고 용액을 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(50 % 에틸 에테르/헥산)로 정제하여 백색 분말로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 84-85℃.

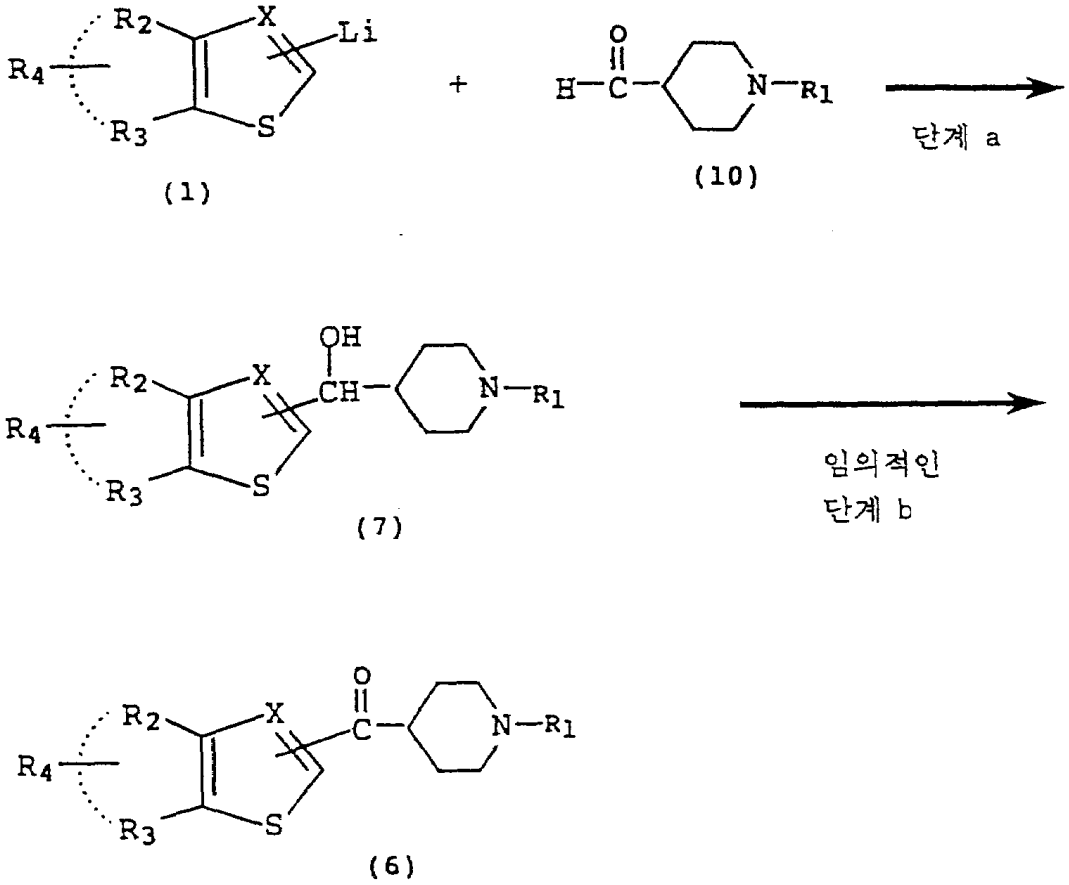
$C_{23}H_{26}N_2OS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 72.98; H, 6.92; N, 7.40.

실측치 : C, 72.92; H, 7.01; N, 7.28.

Y가 -C(=O)- 또는 -C(H)(OH)-인 일반식(I)의 화합물의 제조를 위한 또 다른 일반적인 합성 방법은 반응식 C에 도시한다. 반응식 C에서 모든 치환체들은 달리 기재하지 않는 한 전술한 바와 동일하다.

[반응식 C]



단계 a에서, 구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체를 구조식(10) 피페리디닐 유도체와 반응시켜 구조식(7)의 대응하는 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 얻는다.

예를 들면, 구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체의 용액을 약 -90℃ 내지 약 -50℃ 바람직하기로는 -78℃의 온도 범위에서 구조식(10)의 피페리디닐 유도체와 반응시킨다. 반응은 전형적으로 테트라히드로푸란과 같은 적당한 비양성자성 유기 용매 중에서 무수 상태하에서 수행한다. 다소 과량의 양 반응물은 반응에해롭지 않다. 피페리디닐 유도체와 벤조 이미다졸 유도체는 반응 대역 내에 거의 등몰량으로 존재하는 것이 바람직하다. 반응을 약 20분 내지 약 5시간의 범위, 바람직하기로는 약2시간의 기간동안 진

행시킨다. 반응물을 예를들면 포화 수성 염화암모늄 또는 메탄올과 같은 양성자 공급원으로 켄치시킨다. 생성된 반응 혼합물을 물로 희석시킨 후 에틸 아세테이트와 같은 적당한 용매로 추출시키고, Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공 중에서 증발시킨다. 구조식(7)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 앞에서 반응식 A, 단계 a에 대한 설명에서 기재한 바와 같은 재결정학 또는 크로마토그라피 등의 당 업계에 공지된 기술로 정제할 수 있다.

임의적인 단계 b에서, 구조식(7)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체의 히드록시 메틸레 관능기를 스웨른(Swern) 산화와 같은 당 업계에 공지된 기술에 의해 디메틸술폭시드, 염화옥살릴 및 트리에틸아민을 사용하여 산화시켜 구조식(6)의 대응하는 피페리디닐 티아시클릭 유도체를 얻는다.

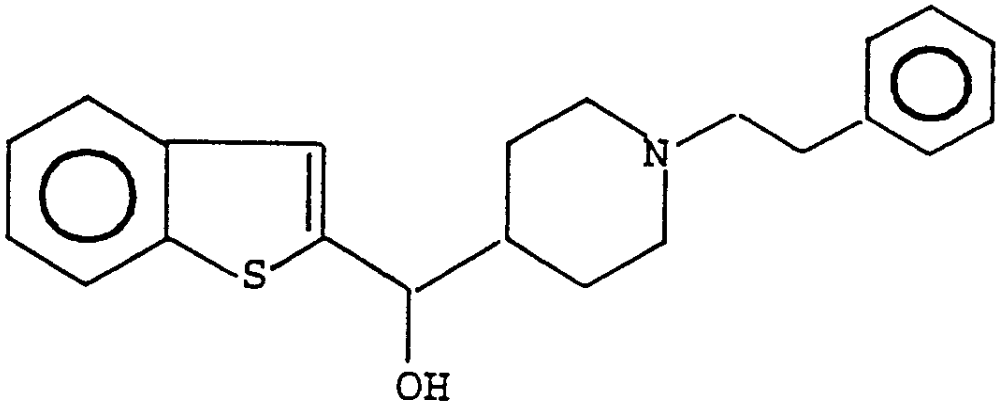
구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 반응식 B에 대한 설명에서 기재한 바와 같이 구조식(7), (8) 및 (9)의 대응하는 피페리디닐 티아시클릭 유도체로 전환시킬 수 있다.

반응식 C에 사용되는 출발 물질은 당 업계의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 구입할 수 있다. 예를들면, 1-(2-페닐에틸)-4-피페리딘카르복시알데히드는 미합중국 특허 제5,021,428호에 기재되어 있으며, 이는 참고로 본 명세서에 인용 되었다.

하기 실시예는 반응식 C에 기재된 전형적인 합성을 예시하고 있다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하는 것이며 결코 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[실시예 35]

[α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-2-벤조[b]티오펜메탄올]



벤조[b]티오펜 2.21g(16.38mmol)을 무수 테트라히드로푸란 70 mL 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에서 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬 7.21mL(헥산 중의 2.5 M 용액, 18.02 mmol)를 적가하고 -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 무수테트라히드로푸란 25mL중의 1-(2-페닐에틸)-4-피페리딘카르복시알데히드3.56g(163mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 2시간동안 교반시키고, 얼음 욕조를 제거하고 1시간에 걸쳐 가온시켰다. 메탄올 10 mL로 켄치 시키고 수성 포화 염화 암모늄 100mL에 부었다. 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 결정화(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제시켜 백색 절정성 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 178℃.

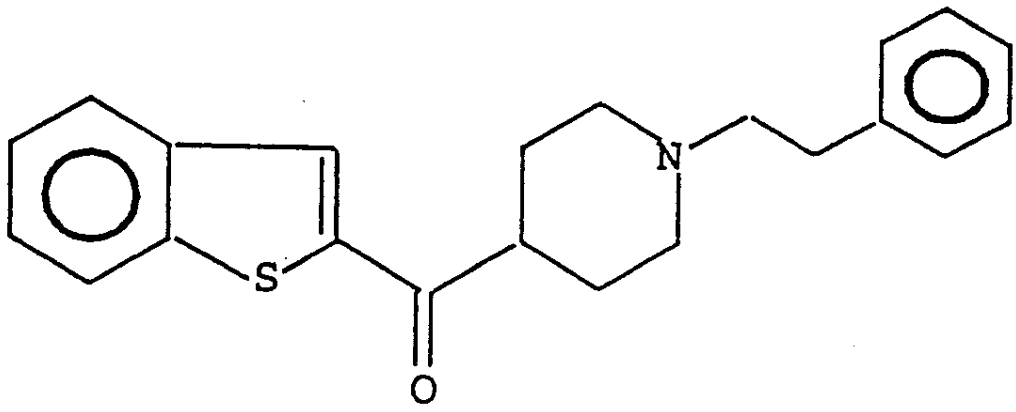
$C_{22}H_{25}NOS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 75.17; H, 7.17; N, 3.98.

실측치 : C, 75.08; H, 7.32; N, 4.23.

[실시예 36]

[벤조[b]티오펜-2-일][1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논]



염화옥살릴 4.22g(33.28 mmol)을 염화메틸렌 200 mL 중에 용해시키고, 아르곤 분위기하에 방치시키고,

-78℃로 냉각시켰다. 디메틸술폭시드 5.42g(69.33mmol)을 적가하고 -78℃에서 15분동안 교반시켰다. 디메틸술폭시드 150mL중의 α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-2-벤조[b]티오펜메탄올 9.75g(27.73mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반시키고 트리에틸아민 15.18g(0.150mmol)을 첨가하고 -78℃에서 1시간 동안 교반시키고 얼음 욕조를 제거하고, 추가로 1.5시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 재결정화(이소프로판올)시켜 비산성 백색 결정 고체로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 129-130℃.

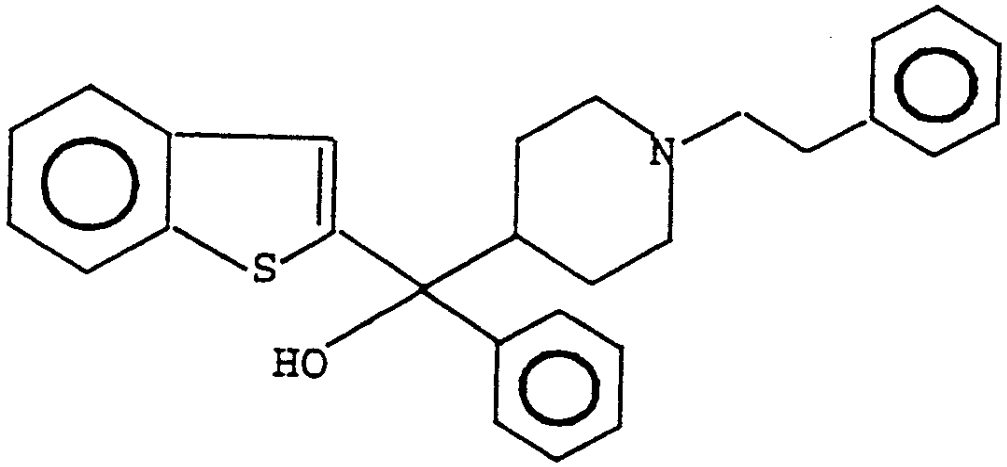
$C_{22}H_{23}NOS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 75.61; H, 6.63; N, 4.01.

실측치 : C, 75.46; H, 6.63; N, 3.87.

[실시예 37]

[α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-α-페닐-2-벤조[b]티오펜메탄올]



[벤조[b]티오펜-2-일][1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논 3.5g(10.01mmol)을 무수 테트라히드로푸란 100 mL 중에 용해시키고 아르곤 분위기 하에서 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. 페닐리튬 6mL(시클로헥산/에틸 에테르 중의 2.0M 용액, 12.0mmol)를 적가하고, -78℃에서 5시간 동안 교반시켰다. 얼음 욕조를 제거하고 실온으로 가온시켰다. 포화 염화 암모늄 100mL에 붓고 20분 동안 교반 시켰다. 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기상들을 합하고 물로 세척하고 건조($MgSO_4$)시키고 진공 중에서 용매를 증발시켰다. 크로마토그라피(50 % 에틸 아세테이트/헥산)로 정제시키고 재결정화(이소프로판올)시켜 백색 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 144-146℃.

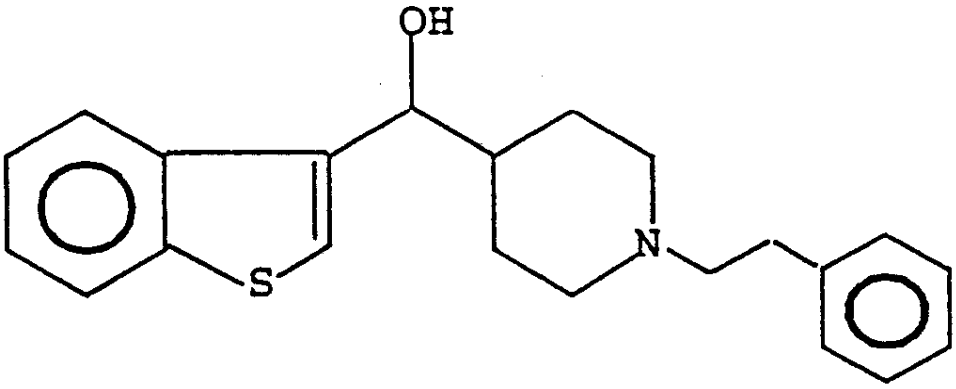
$C_{28}H_{29}NOS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 78.65; H, 6.84; N, 3.28.

실측치 : C, 78.55; H, 6.94; N, 3.20.

[실시예 38]

[α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-3-벤조[b]티오펜메탄올]



n-부틸리튬 9.4mL(헥산 중의 2.5M 용액, 23.46mmol)를 무수 에틸 에테르 100 mL 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. 무수 에틸 에테르 50 mL 중의 3-브로모벤조[b]티오펜 5.0g(23.46mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 10분 동안 교반시킨 후 무수 에틸 에테르 50mL 중의 1-(2-페닐에틸)-4-피페리딘카르복스알데히드 5.10g(23.46mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 5시간 동안 교반시키고, 얼음 욕조를 제거하고 추가로 1시간 동안 교반시켰다. 포화염화암모늄 150mL로 켄치시키고 철야 교반시켰다. 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 에테르 및 염화 메틸렌으로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 재결성화(이소프로판올)에 의해 정제시켜

회백색 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다.

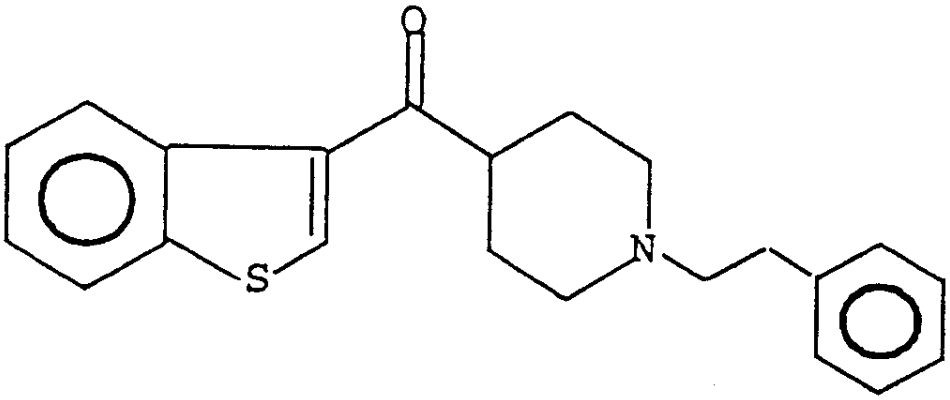
$C_{22}H_{25}NOS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 75.17; H, 7.17; N, 3.98.

실측치 : C, 75.10; H, 7.22; N, 4.16.

[실시예 39]

[벤조[b]티오펜-3-일][1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논]



염화 옥살릴 4.22g(33.28 mmol)을 염화메틸렌 200 mL 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 방치시키고, -78℃로 냉각시켰다. 디메틸술폭시드 5.42g(69.33 mmol)을 적가하고 -78℃C에서 15분 동안 교반시켰다. 디메틸술폭시드 150 mL 중의 α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-3—벤조[b]티오펜메탄올 9.75g(27.73 mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반시키고, 트리에틸아민 15.18g(0.150mmol)을 첨가하고, -78℃에서 1시간 동안 교반시켰다. 얼음 욕조를 제거하고 추가로 15시간 동안 교반시켰다. 용매를 진공중에서 증발시키고 재결경화(이소프로판올)시켜 황갈색 분말로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 110-112℃.

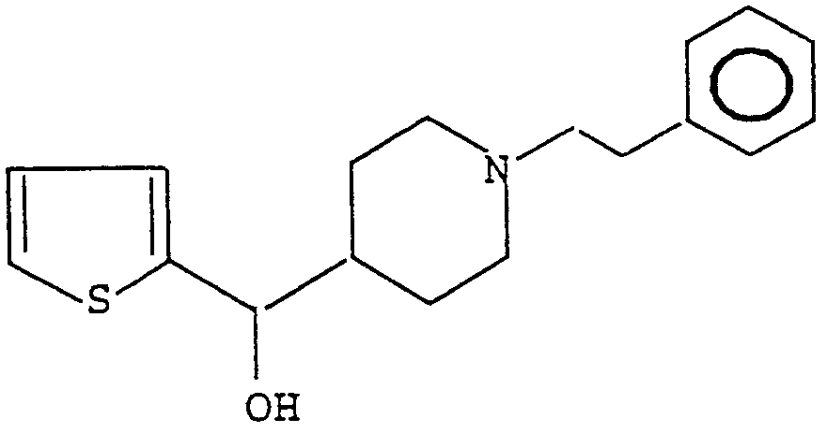
$C_{22}H_{23}NOS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 75.61; H, 6.63; N, 4.01.

실측치 : C, 75.66; H, 6.74; N, 3.98.

[실시예 40]

[α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-2-티오펜메탄올]



1-(2-페닐에틸)-4-피페리딘카르복스알데히드 10.0g(46.02 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 300 mL 중에 용해시키고, 아르곤 분위기 하에 방치시키고, -78℃로 냉각시켰다. 2-리티오티오펜 46.02mL(테트라히드로푸란 중의 1 M 용액, 46.02mmol) 용액을 적가하고 -78℃에서 3시간 동안 교반시켰다. 포화 염화 암모늄으로 켄치시키고 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(에틸 아세테이트)로 정제시키고 재결정화(시클로헥산)시켜 백색 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 123-125℃.

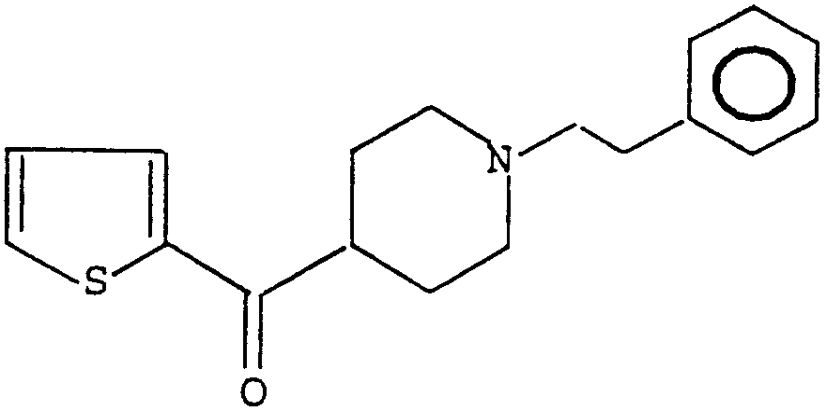
$C_{18}H_{23}NOS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 71.72; H, 7.69; N, 4.65.

실측치 : C, 71.76; H, 7.88; N, 4.57.

[실시예 41]

[티오펜-2-일][1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논]



염화 옥살릴 1.23g(9.67 mmol)을 염화 메틸렌 100 mL 중에 용해시키고 아르곤 분위기 하에 방치시키고 -78 ℃로 냉각시켰다. 디메틸술폭시드 1.43 mL을 첨가하고 15분 동안 교반시켰다. 염화메틸렌 100mL 중의 α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-2-티오펜메탄올 2.43g(8.06mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 30분동안 교반시킨 후 트리에틸아민 6.07mL를 첨가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반시키고, 얼음 욕조를 제거하고 실온으로 가온시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 염화메틸렌과 물에 분배시켰다. 유기 상을 분리시키고 수성 상을 염화 메틸렌으로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 물로 세척하고 건조($MgSO_4$)시켰다. 용매를 진공 중에서 증발시키고 재결정화(이소프로판올)시켜 백색 결정성 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 77-79℃.

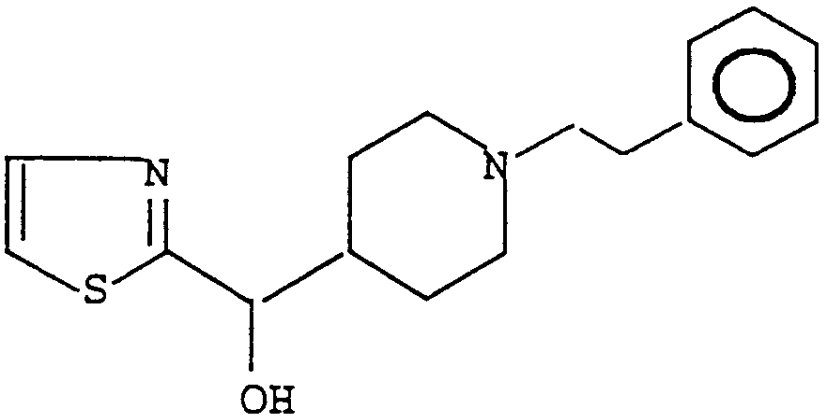
$C_{18}H_{21}NOS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 72.20; H, 7.07; N, 4.68.

실측치 : C, 72.13; H, 7.18; N, 4.61.

[실시예 42]

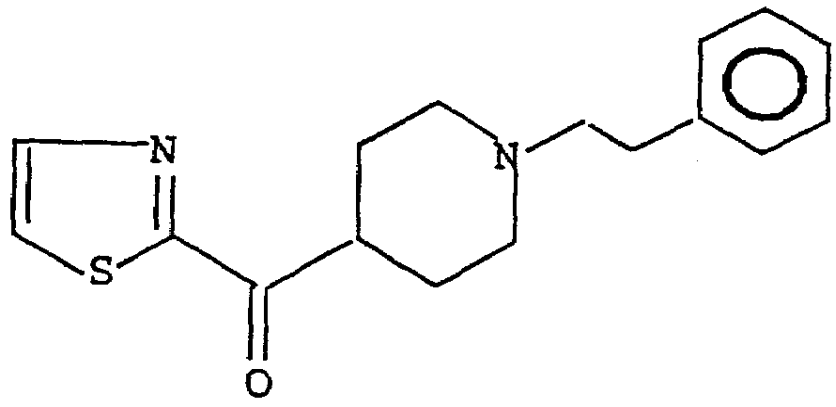
[α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-2-티아졸메탄올]



실시예 29에 기재된 방법에 따라 2-리티오티아졸을 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[실시예 43]

[[2-티아졸릴][1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논]

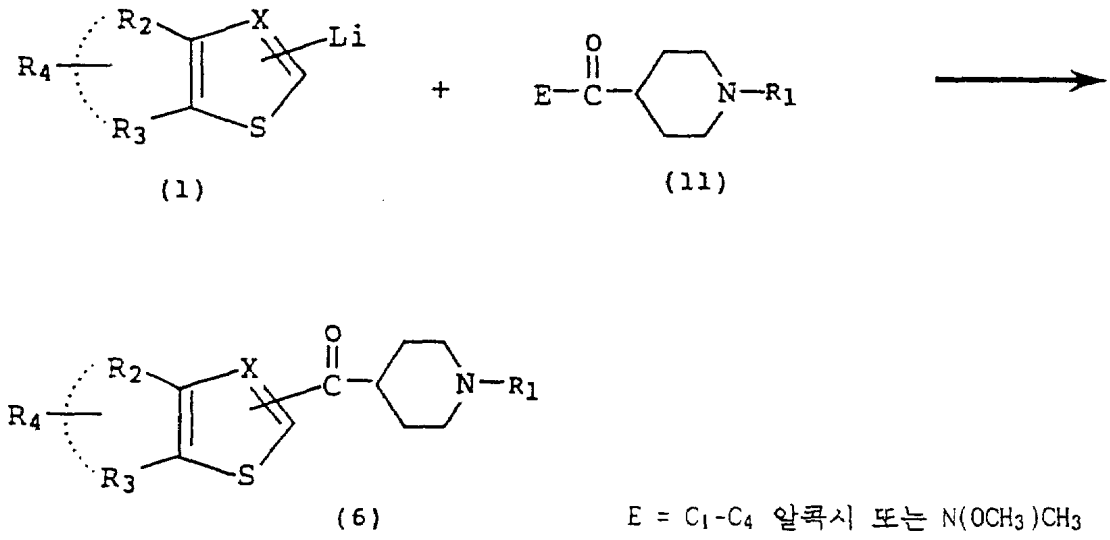


실시예 30에 기재된 방법에 따라 α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-2-티아졸메탄올을 사용하여 표제의

화합물을 제조하였다.

Y가 -C(=O)-인 일반식(I)의 화합물의 제조를 위한 다른 일반적인 합성 방법을 반응식 D에 도시한다. 반응식 D에서, 모든 치환체들은 달리 기재하지 않는 한 전술한 바와 동일하다.

[반응식 D]



반응식 D는 Y가 -C(=O)-인 일반식(I)의 화합물의 제조를 위한 일반적인 합성 방법을 제공하고 있다.

예를 들면, 구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체의 용액을 약 -90℃ 내지 약 -50℃의 온도 범위, 바람직하기로는 약 -78℃에서 구조식(11)의 피페리디닐 유도체와 접촉시킨다. 전형적으로 이 반응은 무수 상태 하에서 테트라히드로푸란과 같은 적당한 비양성자성 유기 용매 중에서 수행한다. 다소 과량의 양 반응물은 반응에 해롭지 않다. 피페리디닐 유도체 및 벤즈이미다졸 유도체는 거의 등몰량으로 반응 대역 내에 존재하는 것이 바람직하다. 반응은 약 20분 내지 약 5시간의 시간범위, 바람직하가로는 약 1시간의 기간동안 진행시킨다. 이어서, 반응물을 예를 들면 포화 수성 염화암모늄 또는 메탄올과 같은 양성자 제공원으로 켄치시킨다. 생성된 반응 혼합물을 에틸아세테이트와 같은 적당한 용매로 추출시키고 물로 세척하고 Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공 중에서 증발시킨다. 구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 전기 반응식 A, 단계 a에 대한 설명에서 기술한 바와 같은 재결정화 또는 크로마토그라피와 같은 당 업계에 공지된 기술로 정제시킬 수 있다.

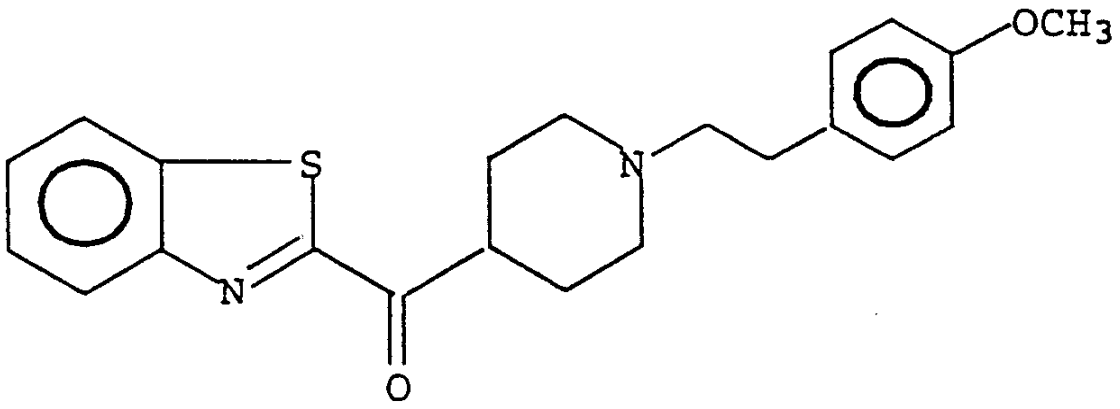
구조식(6)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 전기 반응식 B에 대한 설명에서 기술한 바와 같이 구조식(7), (8) 및 (9)의 대응하는 피페리디닐 티아시클릭 유도체로 전환시킬 수 있다.

반응식 D에 사용되는 출발 물질은 당 업계의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 구입 할 수 있다. 예를 들면, 1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리딘카르복실산 메틸 에스테르는 문헌(J. Org. Chem. 55, 1399 1990)에 기재되어 있다.

이하 실시예는 반응식 D에 도시된 전형적인 합성을 예시한다. 이 실시예는 단지 예시적인 것으로 이해되어야 하며 결코 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[실시예 44]

[2-벤조티아졸릴][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논]



갓 증류한 벤조티아졸 3.41g(25.24mmol)을 무수 테트라히드로푸란 60 mL 중에 용해시키고 아르곤 분위기 하에서 방치하고 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸 리튬 15.14 mL(헥산 중의 2.5 M 용액 37.86mmol)를 적가하고, -78℃에서 잠깐 교반시켰다. 무수 테트라히드로푸란 40 mL 중의 1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리딘카르복실산 메틸 에스테르 70g(25.24mmol)의 용액을 적가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반시키고, 메

탄올 5mL로 켄치시키고, 포화 염화 암모늄 100mL에 부었다. 여과시키고, 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상들을합하고 물 및 염수로 세척하였다. 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(에틸 아세테이트) 및 재결정화(시클로헥산)에 의해 정제시켜 담황색 분말로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 118-120℃.

$C_{22}H_{24}N_2O_2S$에 대한 원소 분석치 :

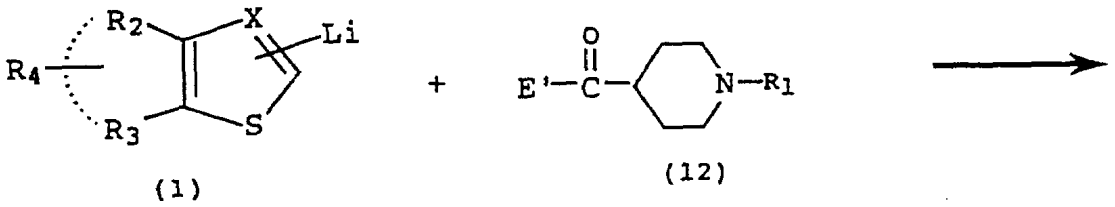
이론치 : C, 69.44; H, 6.36; N, 7.36.

실측치 : C, 69.65; H, 6.51; N, 7.21.

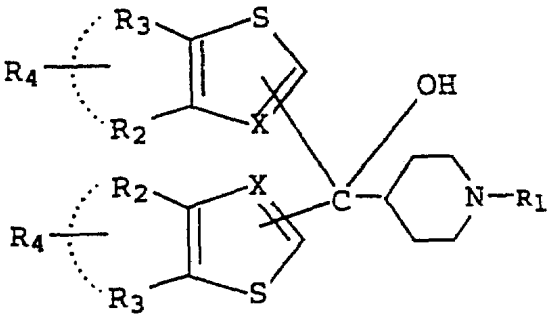
실시예 10은 이 화합물의 별도의 제조 방법을 제공하고 있다.

Y가 -C(B)(OH)-인 일반식(I)의 화합물(여기서, B와 일반식(I)의 화합물의 티아시클릭 부분은 동일함)의 화합물의 일반적인 합성 방법을 반응식 E에 도시한다. 반응식 E에서, 모든 치환체들은 달리 기재하지 않는 한 앞에서 정의한 바와 동일하다.

[반응식 E]



(1) (12)

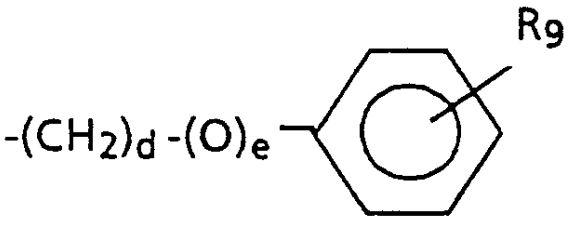


(13) E' = C_1-C_4 알콕시

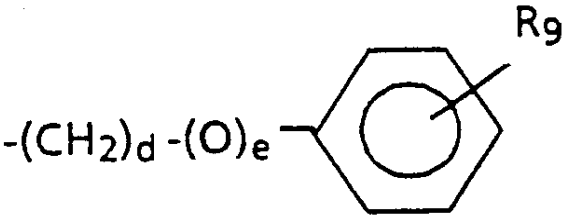
구조식(1)의 적당한 리터오 티아시클릭 유도체를 구조식(12)의 피페리디닐 유도체와 반응시켜 구조식(13)의 대응하는 비스(티아시클릭) 3차 알코올 유도체를 얻는다.

예를 들면, 구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체의 용액을 약 -90℃ 내지 약 - 50℃의 온도 범위, 바람직하기로는 약 -78℃에서 구조식(12)의 피페리디닐 유도체와 접촉시킨다. 반응은 전형적으로 무수 상태하에서 테트라히드로푸란과 같은 적당한 비양성자성 유기 용매 중에서 수행한다. 피페리디닐 유도체 및 리티오 티아시클릭 유도체는 반응 대역 내에 약 1:2의 비율로 존재하는 것이 바람직하다. 반응은 약 20분 내지 약 5시간의 시간 범위 바람직하기로는 약 2시간의 기간 동안 전행시킨다. 이어서 반응물을 예를 들면 포화 수성 염화 암모늄 또는 메탄올과 같은 양성자 제공원으로 켄치시킨다. 생성된 반응 혼합물은 에틸 아세테이트와 같은 적당한 용매로 추출시키고, 물로 세척하고, Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$ 상에서 건조시킨 후, 여과시키고 용매를 진공 중에서 증발시킨다. 구조식(13)의 비스(티아시클릭)3차 알코올 유도체는 전기 반응식 A, 단계 a에 대한 설명에서 기재한 바와 같은 재결정화 또는 크로마토그라피와 같은 당업계에 공지된 기술에 의해 정제할 수 있다.

별법으로, R_1이 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)mCOR_5$이고, 여기서, R $_5$는 OH 또는



(식 중, R_9는 CO_2R_{11}이고 R_{11}은 H임)인 구조식(13)의 비스(티아시클릭) 3차 알코올 유도체는 R_1이 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)mCOR_5$이고, 여기서 R $_5$가 C_{1-4} 알콕시 또는



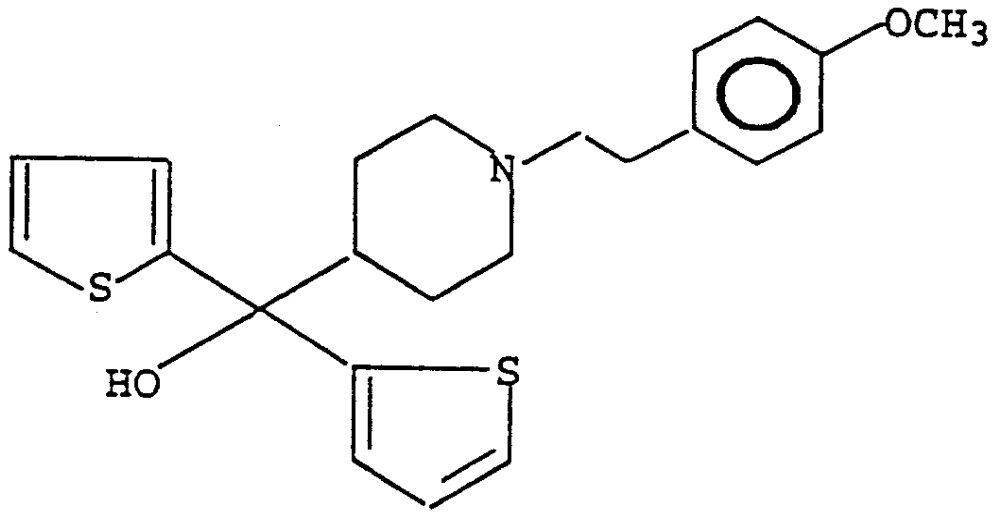
(식 중, R_9는 CO_2R_{11}이고 R_{11}은 C_{1-4} 알킬임)인 구조식(13)의 적당한 비스(티아시클릭) 3차 알코올 유도체로부터 당 업계에 공지된 에스테르 가수분해 반응을 통해 제조할 수 있다.

반응식 E에 사용되는 출발 물질은 당 업계의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 구입할 수 있다.

이하 실시예는 반응식 E에 도시된 전형적인 합성을 예시한다. 이들 실시예는 단지 예시적인 것으로 이해되어야 하며, 결코 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[실시예 45]

[α-[1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]-α-(티오펜-2-일)-2-티오펜메탄올]



1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리딘카르복실산, 메틸 에스테르 4.0g(14.42mmol)을 무수 테트라히드로푸란 100mL 중에 용해시키고 아르곤 분위하에 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. 2-리티오티오펜 14.42 mL(테트라히드로푸란 중의 1M 용액, 14.42mmol)를 적가하고, -78℃에서 3시간 동안 교반시켰다.

추가로 2-리티오티오펜 14.42mL(테트라히드로푸란 중의 1M 용액, 14.42mmol)를 첨가하고 -78℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 얼음 욕조를 제거하고 실온으로 가온시 켰다. 포화 염화 암모늄 100 mL로 켄치시키고, 유기 상을 분리시키고 수성상을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(에틸 아세테이트) 및 재결정화(에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 비산성 백색 결정으로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 153-155℃.

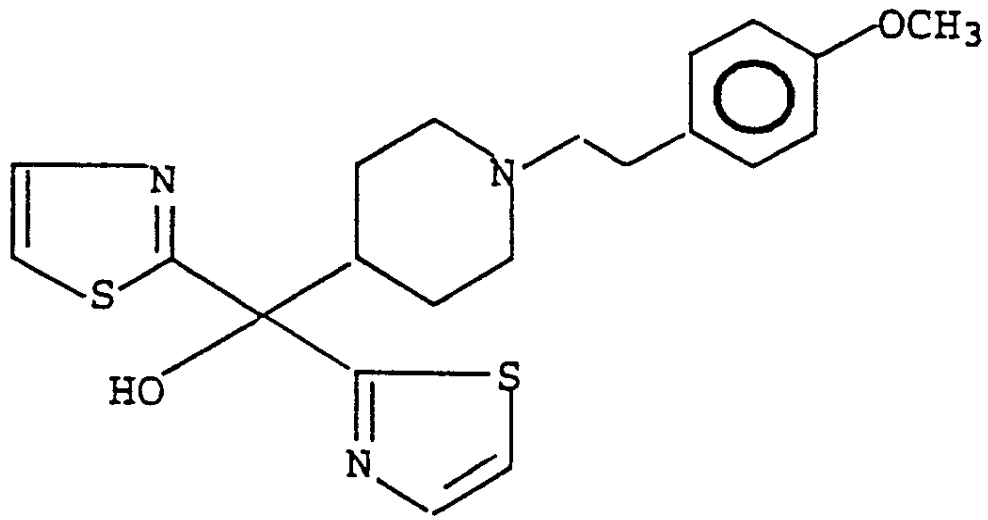
$C_{23}H_{27}NO_2S$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 66.79; H, 6.58; N, 3.39.

실측치 : C, 66.68; H, 6.40; N, 3.49.

[실시예 46]

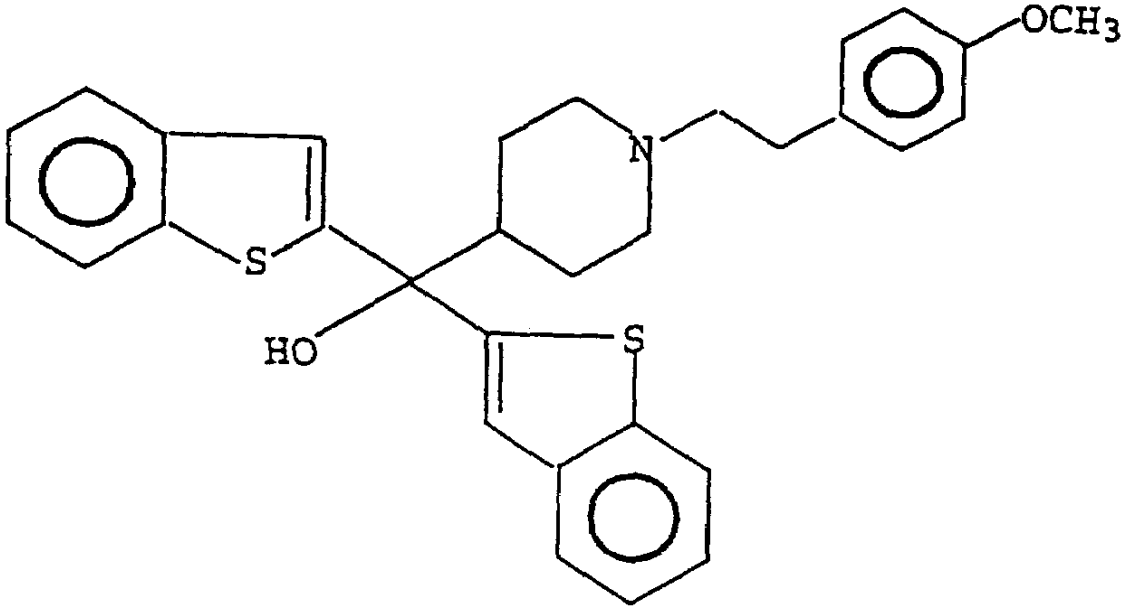
[α-[1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]-α-(2-티아졸릴)-2-티아졸메탄올]



실시예 34에 기재된 방법에 따라 2-리티오티아졸을 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

[실시예 47]

[α-[1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]-α-(벤조[b]티오펜-2-일)-2-벤조[b]티오펜메탄올]



벤조[b]티오펜 10.0g(74.5mmol)을 무수 테트라히므로푸란 100mL 중에 용해시키고 아르곤 분위기 하에서 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬 32.79mL(81.97mmol)을 적가하고 잠깐 교반시켰다. 무수 테트라히드로푸란 200 mL 중의 1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리딘카르복실산, 메틸 에스테르 20.67g(74.52mmol)의 용액을 적가하고 -78℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 포화염화 암모늄으로 켄치시키고, 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 에테르로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고, 건조($MgSO_4$)시키고, 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(50 % 에틸 아세테이트/헥산) 및 재결정화(이소프로판올)에 의해 정제시켜 백색 고상물로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 168-179℃.

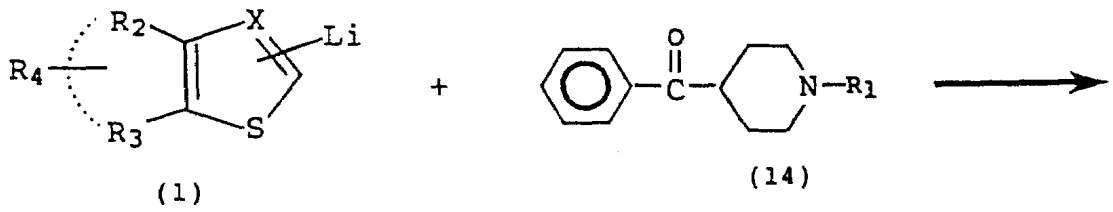
$C_{23}H_{25}NO_2S$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 72.79; H, 6.64; N, 3.69.

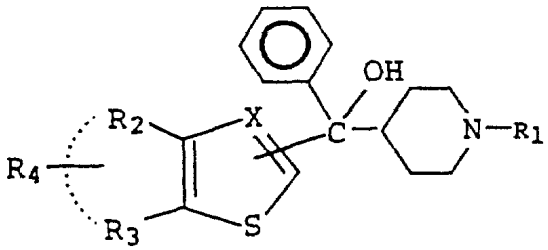
실측치 : C, 72.34; H, 6.15; N, 2.63.

Y가 -C(OH)(페닐)-인 일반식(1)의 화합물의 제조를 위한 다른 일반적인 합성 방법을 반응식 F에 도시한다. 반응식 F에서, 모든 치환체들은 달리 기재하지 않는 한 앞에서 정의한 바와 동일하다.

[반응식 F]



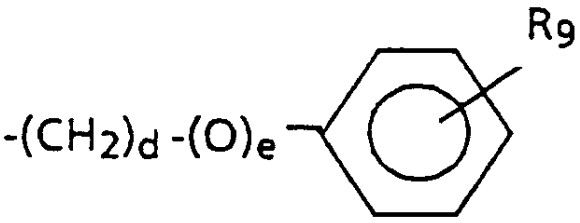
(1) (14)



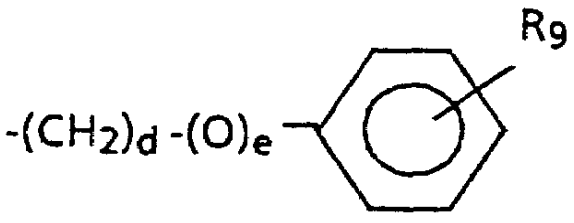
(15)

예를 들면 구조식(1)의 적당한 리티오 티아시클릭 유도체의 용액을 약 -90℃ 내지 약 -50℃의 온도 범위, 바람직하기로는 약 -78℃에서 구조식(14)의 피페리디닐 유도체와 접촉시킨다. 전형적으로 반응은 무수상태 하에서, 적당한 비양성자성 테트라히드로푸란과 같은 유기 용매 중에서 수행한다. 피페리디닐 유도체 및 리티오 티아시클릭 유도체는 거의 등몰량으로 반응 대역 내에 존재하는 것이 바람직하다. 다소 과량의 양 반응물은 반응에 해롭지 않다. 반응은 약 20분 내지 약 5시간, 바람직하기로는 약 2시간의 기간 동안 진행시킨다. 이어서, 반응물을 예를 들면 포화 수성 염화암모늄 또는 메탄올과 같은 양성자 제공원으로 켄치시킨다. 생성된 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 같은 적당한 용매로 추출시키고, 물로 세척하고 Na_2SO_4 또는 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과시키고 용매를 진공 중에서 증발시킨다. 구조식(15)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 반응식 A 단계 a에 대한 설명에서 기재한 바와 같은 재결정화 또는 크로마토그라피와 같은 당 업계에 공지된 기술에 의해 정제할 수 있다.

별법으로, R_1이 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)mCOR_5$이고, 여기서, R_5가 OH 또는



(식 중, R_9가 CO_2R_{11}이고 R_{11}은 H임)인 구조식(15)의 피페리디닐 티아시클릭 유도체는 R_1이 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)mCOR_5$이고, 여기서 R_5가 C_{1-4} 일콕시 또는



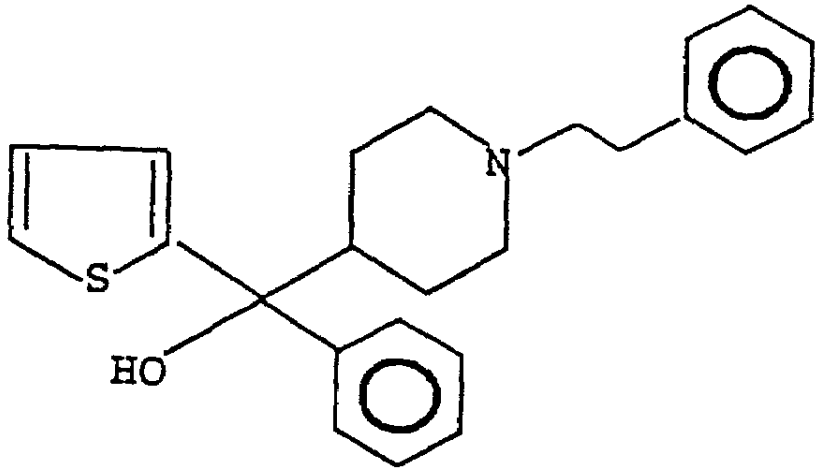
(식 중, R_9는 CO_2R_{11}이고 R_{11}은 C_{1-4} 알킬임)인 구조식(15)의 적당한 피페리디닐 티아시클릭 유도체로부터 당 업계에 공지된 에스테르 가수분해 반응을 통해 제조될 수 있다.

반응식 F에 사용되는 출발 물질은 당 업계의 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 구입할 수 있다. 예를 들면 페닐[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논·HCl 및 α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]페닐메탄올·HCl은 미합중국 특허 제 5,021,428호에 기재되어 있으며 이는 본 명세서에서 참고로 인용되고 있다.

이하 실시예는 반응식 F에 기재된 전형적인 합성을 예시하고 있다. 이 실시예는 단지 예시적인 것으로 이해되어야 하며 결코 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[실시예 48]

[α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-α-페닐-2-티오펜메탄올]



페닐[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논·HCl 5.0g(15.1 mmol), 1N 수산화나트륨 100 mL 및 염화메틸렌 250 mL을 혼합하고 실온에서 철야 교반시켰다. 유기 상을 분리시키고 수성 상을 염화메틸렌으로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고 용매를 진공 중에서 증발시켜 페닐[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논을 얻었다.

페닐[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]메타논 4.45g(15.16 mmol)을 무수 테트라히드로푸란 40 mL 중에 용해시키고 아르곤 분위기 하에 방치시키고 -78℃로 냉각시켰다. 2-리티오티오펜 15.16mL(테트라히드로푸란 중의 1M 용액, 15.16 mmol)를 적가하고 -78℃에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 포화 염화 암모늄으로 켄치시키고, 유기 상들을 분리시키고 수성 상들을 에틸 에테르로 추출시켰다. 유기 상들을 합하고 건조($MgSO_4$)시키고 용매를 진공 중에서 증발시켰다. 크로마토그라피(50 % 에틸 아세테이트/헥산) 및 재결정화(시클로헥산)에 의해 정제하여 백색 결정성 고체로서 표제의 화합물을 얻었다. m.p. : 143-144℃.

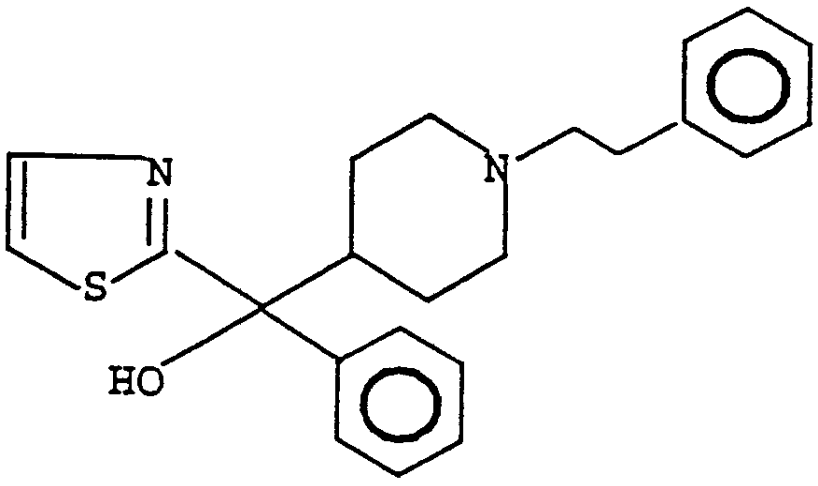
$C_{24}H_{27}NOS$에 대한 원소 분석치 :

이론치 : C, 76.35; H, 7.21; N, 3.71.

실측치 : C, 76.34; H, 7.32; N, 3.59.

[실시예 49]

[α-[1-(2-페닐에틸)-4-피페리디닐]-α-페닐-2-티아졸메탄올]



실시예 37에 기재된 방법에 따라 2-리티오티아졸을 사용하여 표제의 화합물을 제조하였다.

본 발명의 화합물은 비진성 H_1 항히스타민 및 전달 물질 방출 억제제로서 유용하며, 기관지 수족의 억제를 포함한, 알레르기성 비염 계절성 비염, 알레그리성 피부염(예, 급성 담마진, 아토피성 피부염, 접촉 피부염), 음식 또는 약물 섭취에 의해 유발될 수 있는 위장 알레르기 알레르기성 폐동맥 질환, 눈 알레르기, 곤충자상 및 과민증등의 각종 알레르기성 질환의 치료에 유용하다. 이들 증상 및 질환은 치료를 요하는 환자에 알레르기성 질환 치료량과 같은 상기 질환 또는 중상 치료에 충분한 양의 일반식(1)의 화합물을 투여함으로써 경감될 수 있다.

일반식(I)의 화합물은 또한 세라토닌 $5HT_2$ 길항제이기 때문에 여러가지 질병 상태 및 증상의 치료, 예를 들면 불안, 이형 협심증, 식욕 감퇴, 레이노드(Raynaud) 현상, 간헐성 파행(跛行) 및 관상 또는 말초 혈관 경련의 치료에 유용하다. 또한, 이들 화합물은 만발성 재협잡의 치료 및 동맥경화중 발생의 억제에 사용될 수 있다. 이 화합물은 혈관 평활근 세포 과형성의 발생을 억제한다. 이는 상기 증상 발생을 방지하

기 위해 예방적인 차원에서 투여해야 한다. 상기 증상 및 질환들은 항불안량, 항협심량, 항식욕감퇴량과 같은 상기 질환 또는 증상을 치료하기에 충분한 양의 일반식(I)의 화합물을 치료를 요하는 환자에 투여함으로써 경감될 수 있다. 이러한 양은 $5HT_2$ 수용체의 길항제에 반응하는 질환을 갖는 환자 치료에 유용한 양으로서 정의될 수 있다. 이러한 양은 화합물이 세로토닌 $5HT_2$의 길항제 특성을 억제하는 투여량 범위이다.

항알레르기성 질환 치료용 약제로서 일반식(I)의 화합물의 유용성을 입증하는 한가지 방법은 다음 시험 계획안이다. 10마리의 기니아픽으로 된 1개 시험군에 시험하려는 본 발명의 화합물 약 0.1 mg/kg 내지 약 100 mg/kg을 경구로 투여한다. 10마리의 기니아픽으로된 대조군에 유사한 용량의 부형제(0.5% 메틸셀룰로오스 및 1 % 에탄올의 용액)를 경구로 투여한다. 양군의 동물들을 마취시키고 이들의 복부를 면도질한다. 1시간 후, 양군의 동물들에 경정맥을 통해 1% Evans Blue Dye 1ml를 정맥내 주사한다. 염료 주사 직후 양군의 동물들에 복부의 피부에 히스타민 디포스메이트 주사액 1㎍/0.1ml를 주사하여 히스타민 팽진(膨疹)을 얻는다. 히스타민 주사 20분 후 동물들을 희생시키고 노출된 팽진의 직경으로부터 팽진부위의 크기를 측정한다. 약물 처리 군의 팽진부위가 대조군의 그것보다 만족스럽게 작은 경우 항히스타민 작용을 갖는 것으로 인정하다.

다른 시험법을 사용하여 일반식(I)의 화합물의 항알레르기 효능을 시험할 수도 있다. 예를 들면, 반로 섬제.엠(Van Rossum, J.M.)의 Arch, Int. Pharmacodyn. 143 :299(1963); 창, 알.에스.엘.(Chang, R.S.L) 등의 Histamine H_1 Receptors in Brain Labeled with [^{3}H] Mepyramine., Eur. J. Pharmacol. 48 : 463-464(1978) 참조. 전달 물질 방출 억제는 야나기하라, 와이.(Yanagihara, Y.), 아베, 티.(Abe, T.), 구로다, 티.(Kuroda, T.)및 시다, 티.(Shida, T.)의 "Immunopharmacological actions of the mew antiallergic drug butyl 3'-(1H-tetrazol-5-yl)oxamilate." Arzneim.-Forsch. 38:80-83(1988)에 공지된 방법에 따라 시험할 수도 있다.

마찬가지로, 일반식(I)의 화합물은 임의의 적당한 $5HT_2$ 길항제 시험법에 의해 시험할 수도 있다. 이 화합물이 $5HT_2$ 수용체에서 세로토닌의 효과를 길항하는 능력은 퍼로우트카(Peroutka) 등의 Mol. Pharmacol., 제16권, 제687페이지-699페이지(1979)에 기재된 바와 같이 스피로페리돌 결합 시험에 의해 입증될 수 있다. 이 시험에서, $5HT_2$ 수용체들은 양쪽 [^{3}H]스피로페리돌($5HT_2$ 수용체에 특별한 친화성을 갖는 것으로 공지된 물질)에 노출된다. 상기 수용체에 대한 [^{3}H]스피로페리돌의 결합의 감소되는 정도는 $5HT_2$ 수용체에 대한 시험 화합물의 친화성 정도를 나타낸다.

화합물이 생체 내에서 뇌의 $5HT_2$ 수용체를 길항하는 능력은 프리드만(Frideman) 등의 Commun. Psychopharmacol., 제3권, 제89페이지-92페이지(1979)에 기재된 5-DMT 머리 경련 시험을 통해 입증될 수 있다. 5-메톡시-N,N-디메틸트립타민(DMT)의 생쥐에 대한 투여는 전형적으로 생쥐에 특징적인 머리 경련을 생성한다. 이 시험법에서는, 생쥐에 5-DMT 및 시험 화합물을 투여한다. 생쥐에서 머리 경련이 없는 것은 시험 화합물이 생체 내에서 $5HT_2$ 수용체를 길항하는 능력을 나타내는 것으로 인정한다.

일반식(I)의 알레르기성 질병 치료량은 치료하는 질병, 질병의 심도, 환자의 상태, 투여 경로 및 당 업계의 통상의 지식을 가진 자들에게 공지된 다수의 기타 조건들에 따라 변화한다. 전형적으로, 일반식(I)의 화합물의 알레르기성 질병 치료량은 약 0.01mg/kg일 내지 약 120mg/kg/일이다. 이 양은 목적하는 결과에 따라서 1일 수회 투여량으로 분할할 수 있다. 또한, 이 양은 항히스타민제로서 별도의 용도 및 전달물질 방출 억재제로서의 별도의 용도를 위한 투여량이다.

마찬가지로, 일반식(I)의 화합물이 $5HT_2$ 수용체에서 세로토닌의 효과를 차단하는 능력을 나타내는 투여량 범위는 치료하는 특정 투여 화합물, 치료하는 특정 질병 또는 증상 및 그의 심도, 환자, 환자가 고통받고 있는 다른 중요한 질병 증상, 및 환자에게 동시에 투여할 수 있는 다른 약제에 의존하여 변화될 수 있다. 일반적으로, 이들 화합물은 약 0.001 mg/kg(체중)/일 내지 약 4.0 mg/kg(체중)/일의 투여량 범위에서 세로토닌 $5HT_2$ 길항제 특성을 나타낸다. 이러한 효과를 얻기 위해 화합물은 경구 또는 비경구로 투여할 수 있다.

"치료"는 화합물이 질병과 관련된 증상의 심도를 경감 또는 완화시키거나 예방학적으로 사용되는 능력을 의미한다.

본 발명의 화합물은 이와 같은 치료를 필요로 하는 환자에 투여한다. "환자"는 기니아픽 또는 다른 설치류, 개, 고양이 또는 사람 등의 포유동물을 의미한다. 투여 경로는 당 업계의 통상의 지식을 가진 자들에게 공지된 임의의 적당한 방법, 예를 들면, 경구, 구강, 설하, 비경구, 국소, 눈 또는 흡입과 같은 당 업계의 통상의 지식을 가진 자들에게 공지된 임의의 적당한 방법이 좋다.

제약 조성물들은 당 업계에 공지된 기술을 사용하여 제조할 수 있다. 전형적으로, 특징 질병 치료에 유용한 양의 제약상 허용되는 담체와 혼합시킨다.

경구 투여를 위해 화합물은 캡슐제, 정제, 로젠지제, 분제, 현탁액제 또는 에멀젼제 등의 고체 또는 액체 제제로 제제될 수 있다. 고체 단위 투여량 제형은 락토스, 슈크로스 및 옥수수 전분 등의 통상의 정제 주약을 예를 들면 계면활성제, 윤활제 및 불활성 충전제(예, 막토스, 슈크로스 및 옥수수 전분)를 함유하는 통상의 젤라틴류의 캡슐제 일 수 있거나 또는 서방 제제일 수 있다. 다른 실시태양으로, 일반식(I)의 화합물은 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라딘 등의 결합제, 감자 전분 또는 알긴산 등의 붕해제 및 스테아르산 또는 스테아르산 마그네슘 등의 윤활제와 배합하여 정제할 수 있다. 액체 제제는 유효 성분을 당 업계에 공지된 현탁제, 감미제-풍미제 및 방부제를 함유할 수 있는 수성 또는 불수성 제약상 허용되는 용매에 용해시킴으로써 제조할 수 있다.

비경구 투여를 의해 화합물은 생리학적으로 허용되는 담체 중에 용해시키고 액체 또는 현탁액제로서 투여하는 것이 좋다. 적당한 제약학적 담체는 물, 염수, 포도당 용액, 프럭토오스 용액, 에탄올 또는 동물성

지방, 식물성 지방 또는 합성 지방이 있다. 제약학적 담체는 당업계에 공지된 방부제, 완충제등을 함유할 수 있다.

비강 투여를 의해 화합물은 생리학적으로 허용되는 제약학적 담체에 용해시키고 액체로서 투여하는 것이 좋다. 적당한 제약학적 담체의 예로서는 물, 염수 및 수성 알코올 용액이 있다. 제약학적 담체는 당 업계에 공지된 방부제, 완충제 등을 함유할 수 있다.

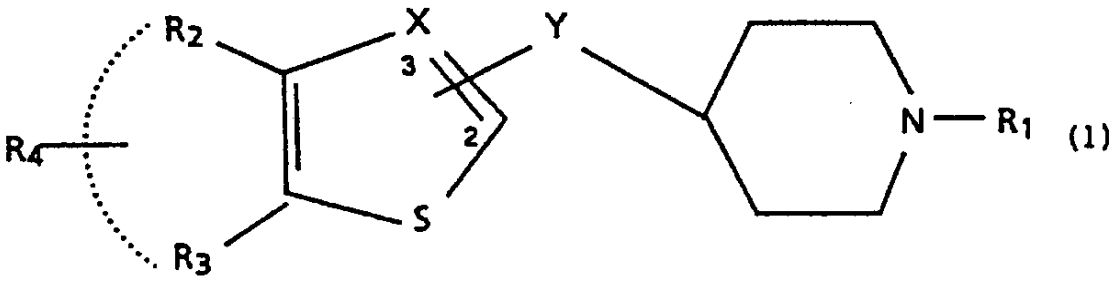
국소 투여를 의해 화합물은 당 업계에 공지된 기술을 사용하여 적당한 국소용 담체에 혼합될 수 있다. 적당한 국소용 담체의 예로서는 백색 와셀린과 같은 유성 기재, 친수성 와셀린과 같은 흡착 기재, 라노린과 같은 에멀젼 기재 및 폴리에틸렌 글리콜 연고와 같은 수용성 기재가 있다. 국소용 담체는 당 업계에 공지된 방부제, 완충제 등을 함유할 수 있다.

흡입 투여를 위해 화합물은 불소화 탄화수소 포사약을 함유하는 알코올 수용액에 혼입될 수 있고, 당 업계에 공지된 적당한 투여 장치내에 포장될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



상기 식에서

Y는 -C(=O)-, -C(CH_2)- 또는 -C(H)(OH)-이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X는 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 위치에 결합되는 경우 X는 탄소이고, Y가 2 위치에 결합되는 경우 X는 CH 또는 질소이고,

R_1은 -$(CH_2)_n$-Z-(CH_2)mCOR_5이고,

R_2 및 R_3은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4로 치환된 페닐기를 형성하고,

Z는 단일 결합, O 또는 S이고,

R_4는 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이고,

R_5는 OH, C_{1-4} 알콕시 또는 -NR_6R_7이고,

R_6 및 R_7은 동일 또는 상이한 것으로서 H 또는 C_{1-4} 알킬이고,

n은 0 내지 3의 정수이되, 단 2가 단일 결합이 아닌 경우 n은 2 또는 3이고,

m은 1 내지 3의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_2 및 R_3이 이들이 결합하고 있는 원자와 함께 페닐기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, X가 질소인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R_2 및 R_3이 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 페닐기를 형성하고, X가 질소인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_2 및 R_3이 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 페닐기를 형성하고, X가 CH 또는 탄소인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, X가 CH 또는 탄소인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, Y가 -C(=O)-인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, Y가 -C(H)(OH)-인 화합물.

청구항 9

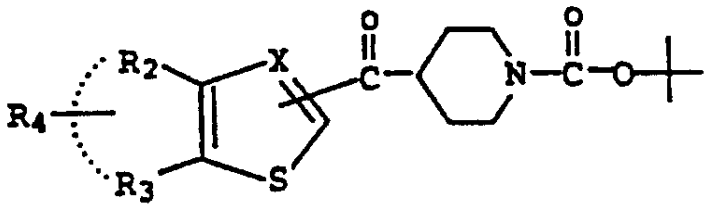
제1항 기재의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 알레르기성 질환 치료용 제약 조성물.

청구항 10

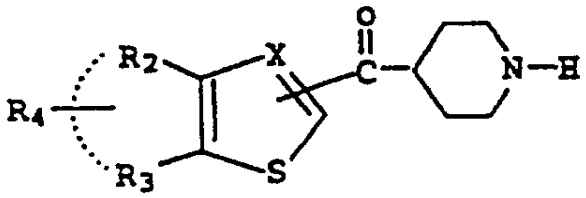
제1항 기재와 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 $5HT_2$ 수용체의 길항제에 반응하는 질환 치료용 제약 조성물.

청구항 11

(a) 하기 일반식(3)의 화합물을 탈보호시켜 일반식(4)의 화합물을 얻고,

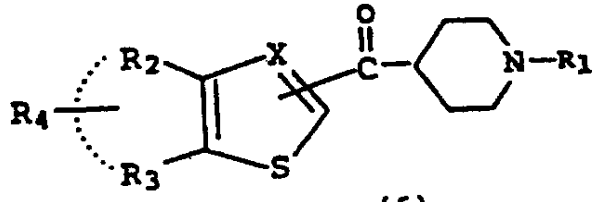


(3)



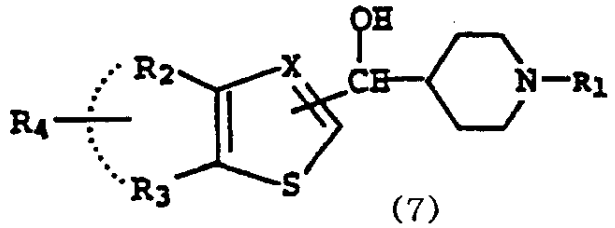
(4)

(b) 일반식(4)의 화합물을 적당한 염기 존재하에 R_1-Hal과 반응시켜 하기 일반식(6)의 화합물을 생성하거나,



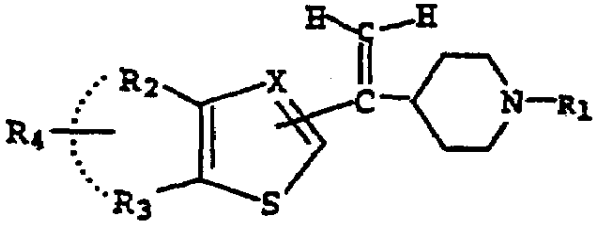
(6)

(c) 일반식(4)의 화합물의 카르보닐 관능기를 환원제로 환원시켜 하기 일반식(7)의 화합물을 얻거나,



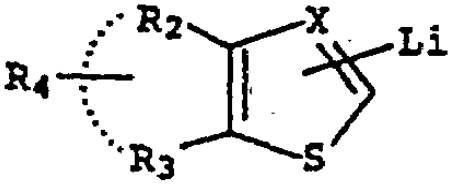
(7)

(d) 일반식(7)의 화합물을 적당한 일리드와 반응시켜 일반식(4)의 화합물의 카르보닐 관능기를 에테닐렌기로 전환시켜 하기 일반식(8)의 화합물을 얻거나,

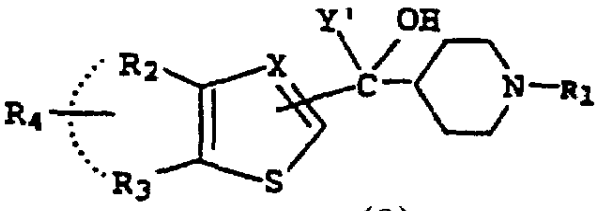


(8)

(e) 일반식(6)의 카르보닐 관능기를 페닐리튬 또는 하기 식의 화합물.

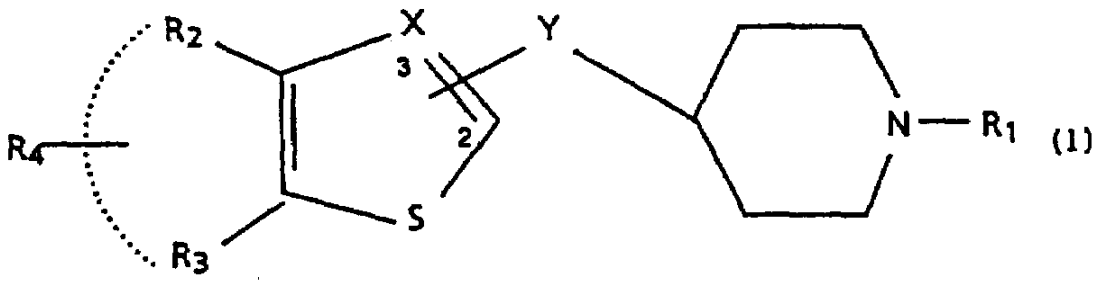


과 반응시켜 페닐 3차 알코올 또는 티아시클릭 3차 알코올로 전환시켜 일반식(9)의 화합물을 얻거나, 또는



(9)

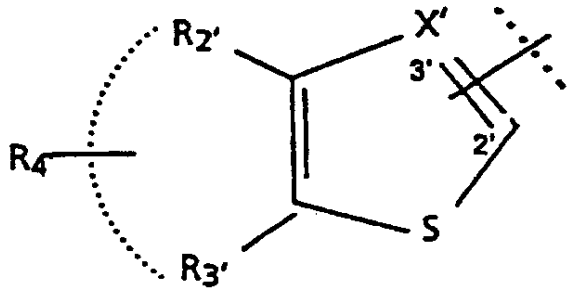
(f) 이들 화합물을 제약상 허용되는 부가염으로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 부가염의 제조 방법.



(I)

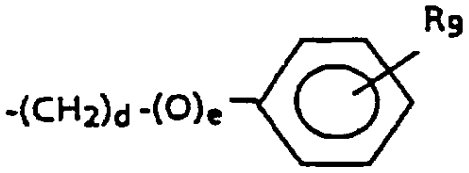
상기 각 식에서,

Y는 -C(=O)-, -C(=CH2)-, -C(H)(OH)-, -C(OH)(페닐)- 또는 -C(B)(OH)(여기서, B는



임)이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고, Y가 -C(B)(OH)인 경우 B는 헤테로사이클의 2' 또는 3'위치에 결합되고, X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서, 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 또는 3' 위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 각각 탄소이고, Y가 2 또는 2'위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서 CH 또는 질소이고,

R_1은-$(CH_2)n$-Z-$(CH_2)m$$COR_5$,-C(O)$R_8$ 또는



이고,

R_2, R_3, R_2' 및 R_3'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3 그리고 R_2'와 R_3'은 각각 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4 또는 R_4'로 치환된 페닐기를 형성하고,

Z는 단일 결합, O 또는 S이고,

R_4 또는 R_4'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

R_5는 OH, C_{1-4} 알콕시 또는 $-NR_6R_7$이고,

R_6 및 R_7은 동일 또는 상이한 것으로서 H 또는 C_{1-4} 알킬이고,

R_8은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

R_9는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 클로로, 브로모, 플루오로,$-CF_3$, $-NHC(O)R_{10}$ 또는 $-CO_2R_{11}$이고,

R_{10}은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

R_{11}은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

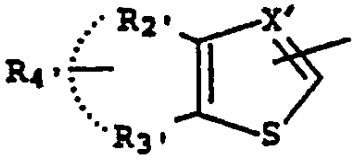
n은 0 내지 3의 정수이되, 단, 2가 단일 결합이 아닌 경우 n은 2 또는 3이고,

m은 1 내지 3의 정수이고,

d는 1 내지 5의 정수이고,

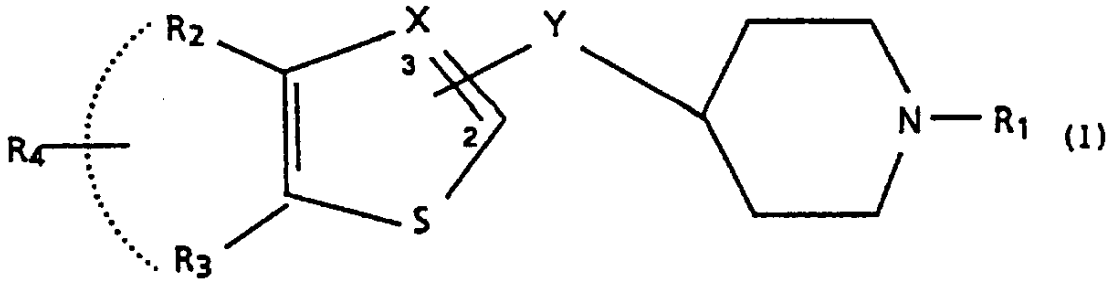
e는 0 또는 1이되, 단, e가 1인 경우, d는 2 내지 5의 정수이고, X는 N이거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐기를 형성하거나, 또는 X는 N이고, R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐기를 형성하며,

Hal은 Cl, Br 또는 I이고,

Y'는 페닐 또는  이다.

청구항 12

하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



상기 식에서,

Y는 -C(=O)-, $-C(=CH_2)$-또는 -C(H)(OH)-이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X는 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 위치에 결합되는 경우 X는 탄소이고, Y가 2 위치에 결합되는 경우 X는 CH 또는 질소이고,

R_1은 $-C(O)R_8$이고,

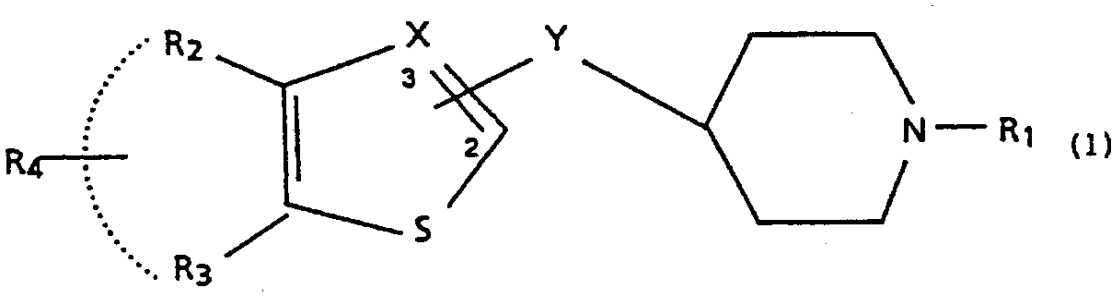
R_2 및 R_3은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4로 치환된 페닐기를 형성하고,

R_4는 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이고,

R_8은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이다.

청구항 13

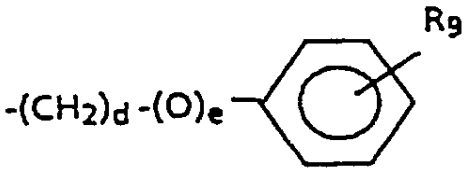
하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



상기 식에서

Y는 -C(=O)-, -C(=CH_2)- 또는 -C(H)(OH)-이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X는 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 위치에 결합되는 경우 X는 탄소이고, Y가 2 위치에 결합되는 경우 X는 CH 또는 질소이고,



R_1은 이고,

R_2 및 R_3은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4로 치환된 페닐기를 형성하고,

R_4는 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-C4} 알콕시이고,

R_9는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 클로로, 브로모, 플루오로, $-CF_3$, $-NHC(O)R_{10}$ 또는 $-CO_2R_{11}$이고,

R_{10}은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

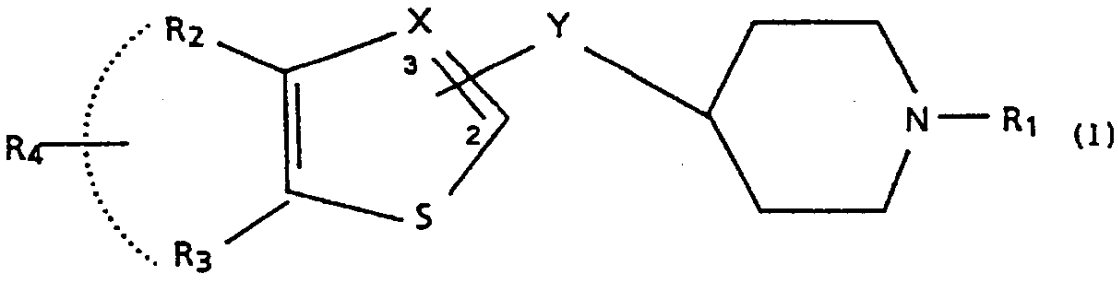
R_{11}은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

d는 1 내지 5의 정수이고,

e는 0 또는 1이되, 단, e가 1인 경우, d는 2 내지 5의 정수이고, X는 N이거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐기를 형성하거나, 또는 X는 N이고, R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐기를 형성한다.

청구항 14

하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



상기 식에서

Y는 -C(OH)(페닐)-이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X는 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 위치에 결합되는 경우 X는 탄소이고, Y가 2 위치에 결합되는 경우 X는 CH 또는 질소이고,

R_1은 $-(CH_2)n-Z-(CH_2)mCOR_5$이고,

R_2 및 R_3은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4로 치환된 페닐기를 형성하고,

Z는 단일 결합, O 또는 S이고,

R_4는 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이고,

R_5는 OH, C_{1-4} 알콕시 또는 $-NR_6R_7$이고,

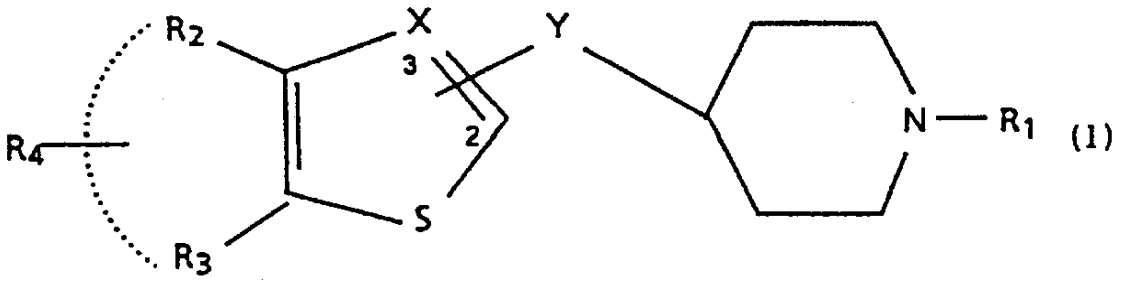
R_6 및 R_7은 동일 또는 상이한 것으로서 H 또는 C_{1-4} 알킬이고,

n은 0 내지 3의 정수이되, 단 2가 단일 결합이 아닌 경우 n은 2 또는 3이고,

m은 1 내지 3의 정수이다.

청구항 15

하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



상기 식에서

Y는 -C(OH)(페닐)-이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X는 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 위치에 결합되는 경우 X는 탄소이고, Y가 2 위치에 결합되는 경우 X는 CH 또는 질소이고,

R_1은 $-C(O)R_8$이고,

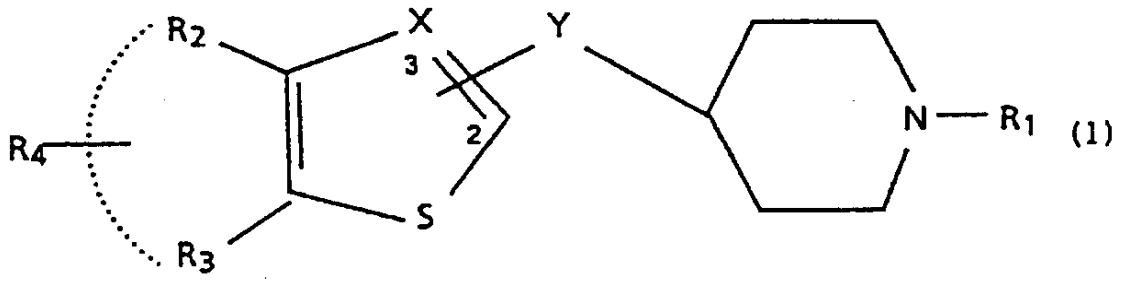
R_2 및 R_3은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4로 치환된 페닐기를 형성하고,

R_4는 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이고,

R_8은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이다.

청구항 16

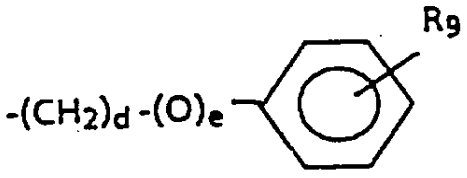
하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 히용되는 염.



상기 식에서

Y는 -C(OH)(페닐)-이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X는 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 위치에 결합되는 경우 X는 탄소이고, Y가 2 위치에 결합되는 경우 X는 CH에 또는 질소이고,

R_1은 

이고,

R_2 및 R_3은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3은 이들이 각각 결합하고

있는 원자와 함께 R_4로 치환된 페닐기를 형성하고,

R_4는 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이고,

R_9는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시,OH, 클로로, 브로모, 플루오로, $-CF_3$, $-NHC(O)R_{10}$ 또는 $-CO_2R_{11}$이고,

R_{10}은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

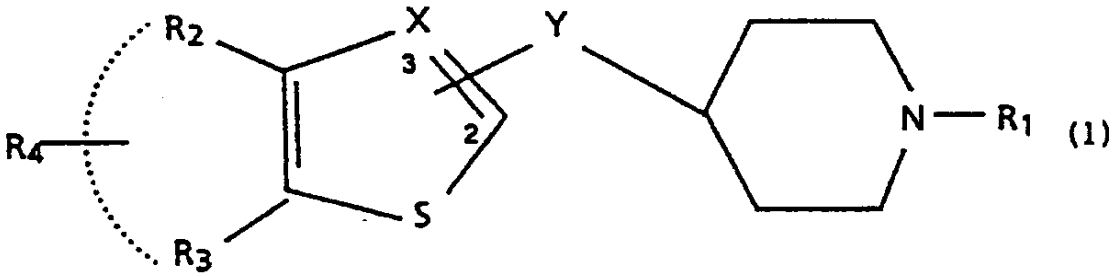
R_{11}은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

d는 1 내지 5의 정수이고,

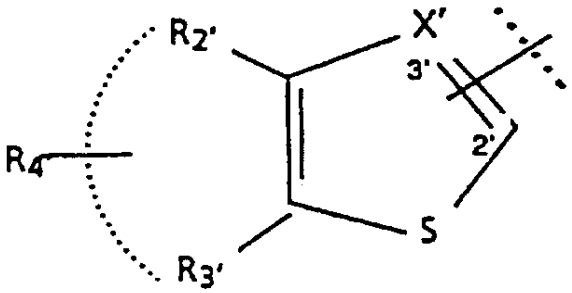
e는 0 또는 1이되, 단, e가 1인 경우, d는 2 내지 5의 정수이고, X는 N이거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐기를 형성하거나, 또는 X는 N이고, R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐기를 형성한다.

청구항 17

하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



상기 식에서



Y는 -C(B)(OH)(여기서, B는 이며, 헤테로사이클의 2' 또는 3' 위치에 결합됨)이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서, 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 또는 3' 위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 각각 탄소이고, Y가 2 또는 2'위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서 CH 또는 질소이고,

R_1은 $-(CH_2)n-Z-(CH)mCOR_5$이고,

R_2, R_3, R_2' 및 R_3'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3 그리고 R_2'와 R_3'은 각각 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4 또는 R_4'로 치환된 페닐기를 형성하고,

2는 단일 결합, O 또는 S이고,

R_4 또는 R_4'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이고,

R_5는 OH, C_{1-4} 알콕시 또는 $-NR_6R_7$이고,

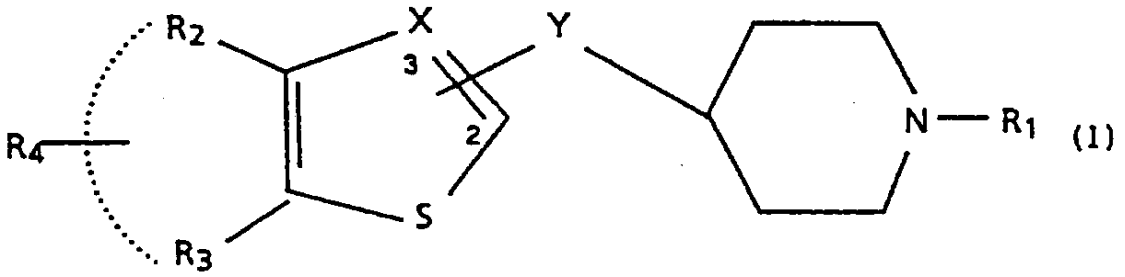
R_6 및 R_7은 동일 또는 상이한 것으로서 H 또는 C_{1-4} 알킬이고,

n은 0 내지 3의 정수이되, 단 2가 단일 결합이 아닌 경우 n은 2 또는 3이고,

m은 1 내지 3의 정수이다.

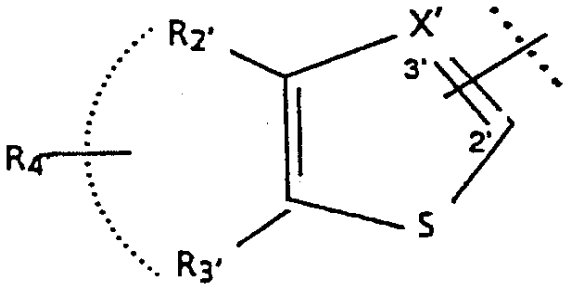
청구항 18

하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



(I)

상기 식에서



Y는 -C(B)(DH)(여기서, B는 이며, 헤테로사이클의 2' 또는 3' 위치에 결합됨)이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서, 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 또는 3'위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 각각 탄소이고, Y가 2 또는 2'위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서 CH 또는 질소이고,

R_1은 $-C(O)R_8$이고,

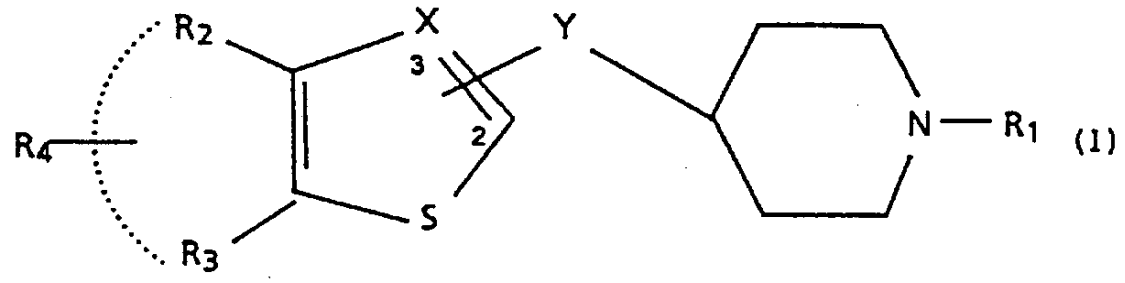
R_2, R_3, R_2' 및 R_3'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3 그리고 R_2'와 R_3'은 각각 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4 또는 R_4'로 치환된 페닐기를 형성하고,

R_4 또는 R_4'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

R_8은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이다.

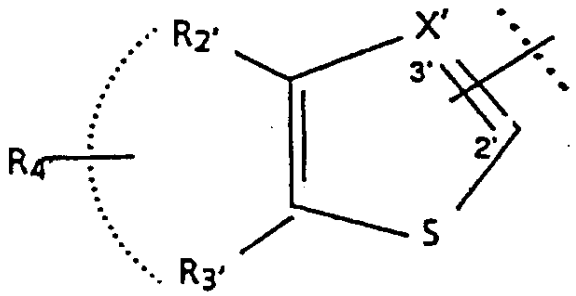
청구항 19

하기 일반식(I)의 화합물, 그의 광학 이성질체 또는 제약상 허용되는 염.



(I)

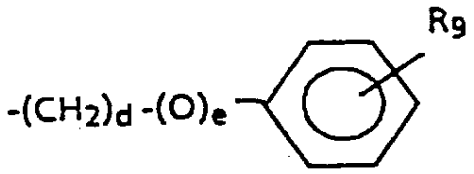
상기 식에서



Y는 -C(B)(OH)(여기서, B는 이며, 헤테로사이클의 2' 또는 3' 위치에 결합됨)이며, 헤테로사이클의 2 또는 3 위치에 결합되고,

X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서, 탄소, CH 또는 질소이되, 단, Y가 3 또는 3'위치에 결합되는 경우

X 및 X'은 각각 탄소이고, Y가 2 또는 2'위치에 결합되는 경우 X 및 X'은 동일 또는 상이한 것으로서 CH 또는 질소이고,

R_1은  이고,

R_2, R_3, R_2' 및 R_3'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소 또는 C_{1-4} 알킬이거나, 또는 R_2와 R_3 그리고 R_2'와 R_3'은 각각 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 R_4 또는 R_4'로 치환된 페닐기를 형성하고,

R_4 또는 R_4'은 동일 또는 상이한 것으로서 수소, 클로로, 플루오로, C_{1-4} 알킬 또는 C_1-C_4 알콕시이고,

R_9는 H, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, OH, 클로로, 브로모, 플루오로 $-CF_3$, $-NHC(O)R_{10}$ 또는 $-CO_2R_{11}$이고,

R_{10}은 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시이고,

R_{11}은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

d는 1 내지 5의 정수이고,

e는 0 또는 1이되, 단, e가 1인 경우, d는 2 내지 5의 정수이고, X는 N이거나, 또는 R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐기를 형성하거나, 또는 X는 N이고, R_2 및 R_3은 이들이 결합된 원자와 함께 페닐기를 형성한다.

청구항 20

제17 내지 24항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3이 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 페닐기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 21

제17 내지 24항 중 어느 한 항에 있어서, X가 질소인 화합물.

청구항 22

제18, 21 또는 24항 중 어느 한 항에 있어서, d가 2이고, e가 0이고, R_9가 CO_2R_{11}인 화합물.

청구항 23

제17 내지 24항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3이 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 페닐기를 형성하고, X가 질소인 화합물.

청구항 24

제17 내지 24항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3이 이들이 각각 결합하고 있는 원자와 함께 페닐기를 형성하고, X가 CH 또는 탄소인 화합물.

청구항 25

제17 내지 24항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CH 또는 탄소인 화합물.

청구항 26

제17 또는 18항에 있어서, Y가 -C(=O)-인 화합물.

청구항 27

제17 또는 18항에 있어서, Y가 -C(H)(OH)-인 화합물.

청구항 28

제18항에 있어서, [2-벤조티아졸릴][1-[2-(4-메톡시페닐)에틸]-4-피페리디닐]메타논 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 부가염인 화합물.

청구항 29

제17 내지 24항 중 어느 한 항 기재의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 알레르기성 질환 치료용 제약 조성물.

청구항 30

제17 내지 24항 중 어느 한 항 기재의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 $5HT_2$ 수용체의 길항제에 반응하는 질환 치료용 제약 조성물.