(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 277/18
C07D 417/12
A61K 31/425

(45) 공고일자 1999년10월01일
(11) 등록번호 10-0222309
(24) 등록일자 1999년07월05일

(21) 출원번호 10-1992-0009859
(22) 출원일자 1992년06월05일
(65) 공개번호 특1993-0000492
(43) 공개일자 1993년01월15일

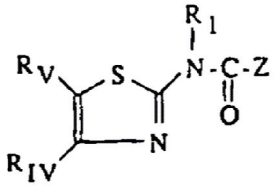
(30) 우선권주장 9106814 1991년06월05일 프랑스(FR)
(73) 특허권자 엘프사노피소시에떼아노님 알렝 씨. 쎄워르드
프랑스공화국 파리 루 마르붸 32-34
(72) 발명자 로베르트 보이지그랭
프랑스공화국 아사스 세밍 드 뻬레
로게 브로딘
프랑스공화국 몽펠리에 아브뉴 드 무슈 테스테 마스 데 브뤼에르 26
다니에르 길리
프랑스공화국 소벤 루뜨 드 로퀘떼 82
장샤를르 몰리마르드
프랑스공화국 샹 겔리 뒤 데크 뤼 데 꼼벨레 782
도미니끄 올리에로
프랑스공화국 몽펠리에 알레 장 부르조와-하뮤 드 라이게롱게 12
(74) 대리인 김명신

심사관 : 이유형

(54) 치환된 2-아실아미노-5-티아졸, 그의 제조방법 및 그것을 포함하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 헤테로사이클로 치환된 2-아실아미노-5-티아졸의 제법 및 그 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 하기식(I)으로 나타내지는 화합물인



(I)

(상기식(I)에서 R_1 은 수소, 알킬 또는 치환된 알킬이고, R_4 는 사이클로알킬이거나 페닐과 같은 방향기이거나 치환되거나 치환되지 않은 헤테로사이클기이고, R_V 는 치환된 알킬 또는 에스테르 또는 아미드와 같은 치환된 카복시이거나, R_{IV} 및 R_V 는 페닐에 치환될 수 있는 펜옥시알킬렌을 나타내고, Z 는 헤테로사이클 즉 인돌을 나타내는) 2-아실아미노티아졸 및 그의 염에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

치환된 2-아실아미노-5-티아졸, 그의 제조방법 및 그것을 포함하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 콜레시스토키닌 및 가스트린 수용체와 상호작용하는 헤테로사이클 유도체, 그 제조방법 및 그것을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

콜레시스토키닌(CCK)은 생체내에서 8~39개의 아미노산을 포함하는 몇개의 형태를 나타내는 폴립펩티드 호르몬이다.

그것은 담즙관, 소화기관, 중추 및 말초신경계에 대한 많은 생리활성을 갖는데, J.E. Morley에 의해 Life Sciences, 1982, 30, p. 479-493에 그것의 특성에 대해 상세히 기재되어있다.

CCK 수용체의 두개의 다른 집단이 특수한 길항체에 의해서 발견되었다 :

A 타입의 집단은 특히 췌장, 담낭, 중추신경계의 일정 영역에서 존재하는 한편, B 타입은 주로 중추 신경계에 존재한다.

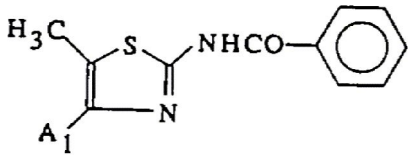
가스트린은 특히 위장의 산성분비에 관여하는 폴리펩티드 호르몬이고 ; 그것의 5 C-말단 아미노산은 CCK의 것과 동일하다.

가스트린 그리고/또는 CCK-길항 화합물은 특히 프로글루마이드(proglumide), p-클로로벤조일-L-트립토판, 또는 보다 최근에는, 3S(-)-N-2-[1-메틸-2-옥소-5-페닐-2, 3-디하이드로-1H-1, 4-벤조다이아제핀-3-일]-2-인돌카복사미드(J. Med. Chem., 1988, 31, 2235-46)과 같은 CCK A 수용체의 특수 길항체이거나, 3R(+)-N-[1-메틸-2-옥소-5-페닐-2, 3-디하이드로-1H-1, 4-벤조다이아제핀-3-일]-N'-[3-메틸페닐]-우레아(Eur. J. Pharmacology, 1989, 162, 273-280)과 같은 CCK B 수용체의 특수길항체인 치환된 벤조다이아제핀으로 설명되었다.

티아졸 CCK-길항물질은 EP-A-0 432 040호에 기재되어 있다.

치환된 티아졸은 하기식(A)을 나타낸다 :

화학식 1



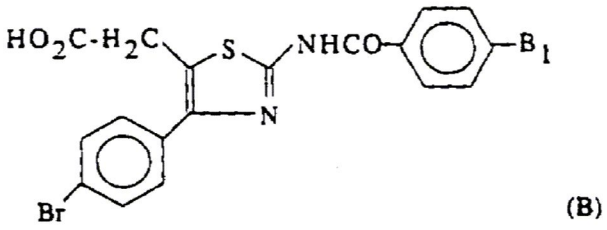
(A)

상기식에서, A_1은 2, 4-디메톡시페닐을 나타낸다.

또는 A_1이 2, 3, 4-트리메톡시페닐 이거나, 3, 4-디하이드로-7-메톡시-2, 2, 8-트리메틸벤조피란-1-2H-6-일 또는 3, 4-디하이드로-7-메톡시-2, 2-디메틸벤조피란-1-일-2H-6-일 등의 헤테로사이클기 인것이 Indian J. Chem., Sec. B, 1988, 27(B)7, 629-32에 살균 또는 살진균 특성을 갖는 것으로 기재되어 있다.

다른 치환된 티아졸은 다음과 같다 :

화학식 2

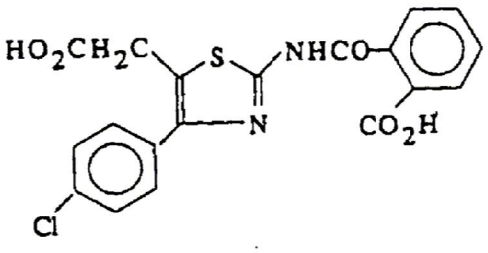


(B)

상기식에서, B_1 이 수소 또는 브롬 원자인 화합물은 항염증 특성을 갖는 것으로 Chem. Pharm. Bull. 1977, 25(9), 2292-9에 기재되어 있다.

하기식(C)의 또다른 치환된 티아졸은

화학식 3

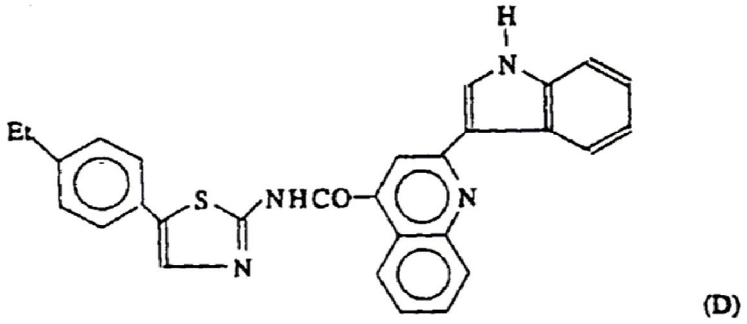


(C)

특이자극성과 항염증성을 갖는 것으로 Arch. Immunol. Ther. Exp,.1978,26(1-6),921-9에 기재되어 있다.

하기식(D)의 치환된 4-퀴놀린카보사미드는

화학식 4

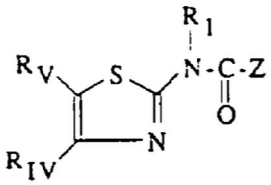


(D)

살균성 및 소독성을 갖는 것으로 Chem. Abst. 112(13), 115 589 x 에 기재되어 있다.

본 발명에 따른 화합물은 하기식(I)으로 나타내지는 치환된 헤테로사이클 2-아미노티아졸 이다 :

화학식 5



(I)

상기식에서 R_1은, 수소원자 ;

C_1-C_4 인 알킬기 또는 C_1-C_3 인 페닐알킬렌기 ;

일반식-Z_1-NR_4R_5 인 아미노알킬렌기(여기서 Z_1 은 C_2-C_4 인 알킬렌이고 R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 수소이거나 C_1-C_4 인 알킬기 이거나 몰포리노, 피롤리디닐, 피페리디노, 피페라지닐 또는 C_1-C_3 인 4-알킬피페라지닐기와 같은 질소에 결합된 포화헤테로 사이클을 나타낸다.) ;

일반식 -Z_2-$COOR_6$ 인 선택적으로 에스테르화된 카복시알킬렌기(여기서 Z_2 는 C_1-C_4 인 알킬렌이고, R_6 는 수소 또는 C_1-C_6 인 알킬을 나타낸다) ;

C_2-C_5 인 시아노알킬렌기 ;

일반식 -Z_3-$CONR_7R_8$ 인 카바모일알킬렌기(여기서 Z_3 은 C_1-C_4 인 알킬렌이고, R_7 및 R_8 은 각각 수소 또는 C_1-C_4 인 알킬 또는 NR_4R_5 와 같은 질소포함 헤테로사이클을 나타낸다) ;

C_2-C_6 인 하이드록시알킬렌기 또는 C_1-C_{10} 인 알콕시알킬렌기를 나타내고 ;

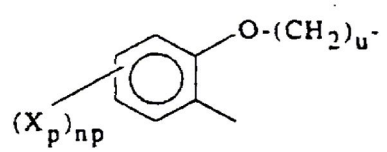
R_{IV} 는 하나 또는 그 이상의 C_1-C_4 인 알킬기로 치환되거나 치환되지않은 C_3-C_7 인 사이클로알킬 ;

치환되지 않거나, 특히 염소 또는 플루오르와 같은 할로겐원자, C_1-C_6 인 알킬, C_1-C_3 인 알콕시 및 티오알콕시, 니트로 및 트리플루오르메틸기에서 선택된 치환체를 갖는 페닐과 같은 방향기 ;

C_1-C_3 인 알킬기, 할로겐원소, C_1-C_3 인 알콕시기로 선택적으로 치환된, 특히 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리딜, 피라지닐, 옥사졸릴, 티아졸릴과 같은 O, S, N 에서 선택된 적어도 하나의 이종원소를 포함하는 헤테로사이클과 같은 방향기를 나타내거나 ;

R_{IV} 와 R_V 는 두기가 결합하여 하기식의 기를 나타낸다 :

화학식 6



상기의 기는 티아졸릴링의 4위치에서 페닐카본과 결합되어 있고, u는 1~3이고, 할로겐원자, C_1-C_3 인 알킬 및 알콕시기, 니트로 및 트리플루오로메틸기에서 선택된 동일하거나 다른 치환체를 선택적으로 하나 또는 2이상 (np) 포함하며, np 는 0~3 을 나타낸다 ;

R_V 는 $-(CH_2)m-X$ 를 나타내는데, m 은 0~5 이고,

X 는 할로겐 원자, C_1-C_3 인 알킬 또는 알콕시, 니트로, 아미노, 하이드록실, 트리플루오로메틸기 중에서 선택된 하나의 기로 치환될 수 있는 할로겐원자(바람직하게는 브롬), 하이드록실, C_3-C_7 인 사이클로알킬, 페닐을 나타내거나,

$-COOH$, $-COOX_1$, $-O-COX_1$, $-SCOX_1$, $(O)_q-S-X_1$ (q=0,1 또는 2), $-O-COOX_1$, $-N(X_3)-CO-X_1$ (X_3=H 또는 C_1-C_3 인 알킬), $-NH-C(=O)-O-X_1$, $-O-C(=O)-NH-X_1$, $-NH-C(=W)-NHX_1$ (W=O 또는 S), $-NH-C(=O)-(CH_2)_s-COOH$ (s=2,3,4) 중에서 선택된 기(X_1 은 C_1-C_5 인 알킬 ; 할로겐원자, C_1-C_3 인 알킬 또는 알콕시, 니트로, 아미노, 하이드록실, 트리플루오로메틸기로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있는 페닐 ; 아다만틸기 이다)를 나타내거나,

$-CONX_1X_2$, $-NX_1X_2$ (X_1 은 수소 ; C_1-C_3 인 알킬 ; 할로겐, C_1-C_3 인 알킬 또는 알콕시, 니트로, 아미노, 하이드록실, 트리플루오로메틸기에서 선택된 하나 또는 그 이상의 기로 치환되거나 치환되지않은 페닐을 나타내고,

X_2 는 수소원자, C_1-C_3 인 알킬을 나타내거나, 또는 X_1 및 X_2 는 옥소 또는 하이드록실기에 의해 치환되거나 치환되지않은 피롤리딘 또는 피페리딘에서 선택된 질소에 결합된 헤테로사이클을 구성하는데, 하이드록실기의 H 는 아실, $-COOX_1$, $-CONX_1X_2$ 로 치환될 수 있다)

또는 R_V 는 C_1-C_5 인 알콕시 ; 하이드록실기 ; 옥소 또는 하이드록실기에 의해 치환되거나 치환되지않은 5환 또는 6환의 사이클릭아민 ; AIK 는 C_1-C_5 인 알킬인 $-COOAIK$ 에 의해 N-치환되거나 치환되지않은 피페라지닐기 ; 카복실산기, $-NX_2X_4$ (X_4=H 또는 $-(CH_2)_tX_5$, t=2,3,4, X_5 는 $-OH$, $-O-CO-R_2$, $-NHCOR_2$, $-NH-C(=O)-NHR_2$ 를 나타내고, R_2 는 C_1-C_6 인 알킬) ; $-NR_2R_3$ 기(R_2 또는 R_3 는 각각 수소 ; C_1-C_6 인 알킬 ; 할로겐, C_1-C_3 인 알킬 및 알콕시 중에서 선택된 하나 또는 그 이상의 치환기로 치환된 페닐 이거나, R_2 및 R_3 가 질소에 결합된 5환 또는 6환의 헤테로사이클인 $-NR_2R_3$ 이다.)

Z 는 O,S,N 에서 선택된 원소를 포함하는 헤테로사이클 방향족핵에 결합된 O,S,N에서 선택된 하나 이상의 원소를 포함하는 헤테로사이클로, 할로겐원자, C_1-C_3 인 알킬 및 알콕시, 벤질옥시, 니트로, 아미노, 트리플루오로메틸기에서 선택된 하나 이상의 기로 치환될수 있으며, 헤테로사이클의 이종원소인 N 은 방향성 N 이거나 C_1-C_4 인 알킬, Z_4 가 C_1-C_4 인 알킬 이며 R_{10}이 수소인 카복시알킬렌 $-R_4-COOR_{10}$, 벤질, C_1-C_6인 알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않은 -NH 의 형태일 수 있고 ;

$-Z_5-CONR_{11}R_{12}$ 인 카바모일알킬렌 (Z_5는 C_1-C_4 인 알킬렌, R_{11} 및 R_{12} 는 각각 수소, C_1-C_6 인 알킬, 몰포리노 또는 피페리디노와 같은 포화된 N 포함 헤테로사이클) ;

아실 COR_{13} (R_{13} 이 C_1-C_4 인 알킬 또는 페닐) ;

알콕시카보닐 $-COOR_{14}$ (R_{14} 는 tert-부틸 또는 벤질)을 나타낸다.

본 발명은 또한 무기, 유기산 및 염기와 상기 화합물의 부가염에 관한 것으로, 약제학적으로 허용가능한 무독성 염도 제조되지만 상기 화합물(I)의 분리, 정제에 사용될 수 있는 다른 염들 또한 본 발명 범주내의 것이다.

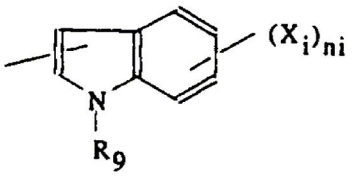
알킬, 알킬렌, 알콕시 및 티오알콕시기는 직쇄상 또는 분쇄상 모두 가능하다.

Z 는 특히 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀸옥살리닐, 퀸아조리닐, 시놀리닐(cinnolinyl) 및 [2,3-

C]-티에노, [3,2-C]-피리딜을 나타낸다.

또는 Z 는 하기식의 인돌릴기를 나타낸다 :

화학식 7



상기식에서 $(Xi)_{ni}$ 는 방향핵의 선택적 치환체를 나타내고,

R_9 는 수소 ; C_1-C_4 인 알킬기 ; 화학식 $-Z_4-COOR_{10}$ 인 선택적으로 에스테르화된 카복시알킬렌기 (Z_4 는 C_1-C_4 인 알킬렌이고 R_{10} 은 수소, 벤질 또는 C_1-C_6 인 알킬 이다) ;

일반식 $-Z_5-CONR_{11}R_{12}$ 인 카바모일알킬렌기 (R_{11} 및 R_{12} 는 각각 수소, C_1-C_6 인 알킬, 몰포리노 또는 피페리디노에서 선택된 질소함유 포화헤테로사이클이고, Z_5 는 C_1-C_4 인 알킬렌 이다.) ;

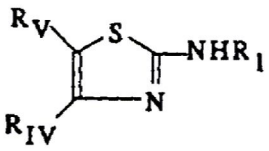
일반식 COR_{13} 인 아실 그룹 (R_{13} 은 C_1-C_4 인 알킬 또는 페닐) ;

일반식 $COOR_{14}$ 인 알콕시카보닐기 (R_{14} 는 tert-부틸 또는 벤질)을 나타낸다.

일반식(I)의 화합물중에서, R_1 이 수소인것이 바람직하고 그중에서는 Z가 질소에서 치환되거나 치환되지 않은 인돌릴기인 것이 특히 바람직하며, R_{IV} 는 페닐이 바람직하다.

본 발명은 또한 하기식(II)의 아미노티아졸의 커플링 반응에 의해 제조되는 화합물(I)의 제법에 관한 것이다 :

화학식 8



(II)

상기식에서 R_1, R_{IV}, R_V 는 일반식(I)에서와 같은 의미이고, 아민기는 일반식 Z'COOH (Z' 는 반응기 Z 가 보호된 Z 또는 치환된 Z 를 나타낸다)의 산 또는 할로겐화산, 산무수물 바람직하게는 펩티드 합성에서 일반적으로 사용되는 시약을 사용하여 얻을 수 있는 카본 무수물, 활성화된 에스테르와 같은 혼합된 무수물등과 같은 산 Z'COOH 의 활성화된 형태를 사용하여 아실화되기 위한 존재하에서 R_1, R_{IV}, R_V, Z 는 일반식(I)에서와 같은 의미이다.

화합물(II)은 보호될 수 있고, 이 경우 R_1° 은 아미노기가 있는 N-보호원 치환체R_1을 나타내고, R_{IVa} 및 R_{Va}는 하이드록실 도는 아미노가 O- 및 N-보호된 R_{IV} 및 R_V 치환체를 나타낸다.

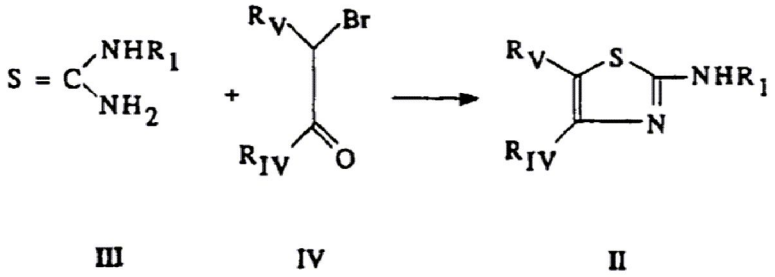
일단 기가 보호되면, 필요한 경우 축합후 보호그룹분리 반응이 수행된다.

일반식(II)의 수많은 아미노티아졸이 알려져 있다.

새로운 아미노티아졸은 특히 Bull. Soc. Chim. (C) 1963, 2498-2503에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

일반적으로 티오우레아는 α-수소화된 케톤, 바람직하게는 다음반응식에 따라 α-브롬화된 케톤과 반응한다.

반응식 1



III IV II

상기 반응식에서 R_1, R_{IV}, R_V 는 일반식(II)에서와 같은 의미이다.

일반식(II)에서 R_1 이 아미노알킬기인 다양한 화합물의 제법이 EP-A-0, 283, 390 호에 기재되어 있다.

α-수소화 케톤과 티오우레아는 문헌에 기술된 원리의 방법에 의해 제조될 수 있다.

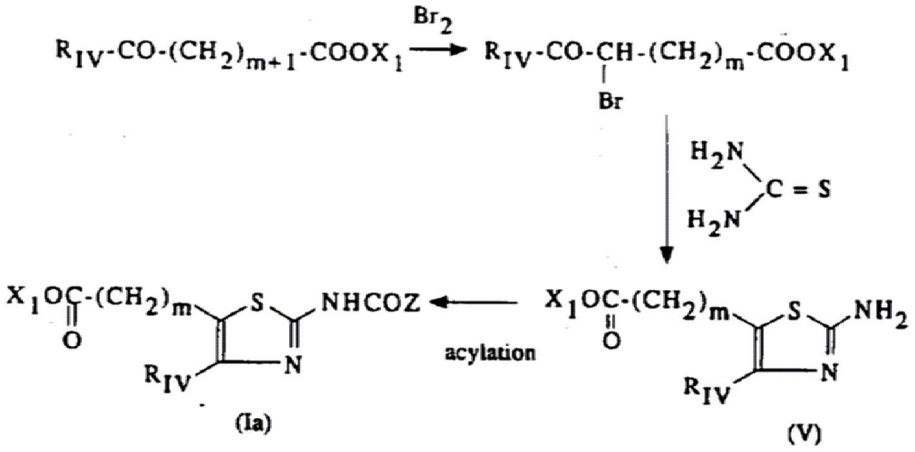
따라서 α-브롬화된 케톤(IV)도 $R_VCH_2COR_{IV}$ 를 아세트산 매질에서 브롬과 반응시키거나, 에틸아세테이트, 염소함유용매, 또는 그 둘의 혼합액과 같은 유기용매하에서 브롬제이구리와 반응시키므로서 제조할 수 있다.

반응물인 방향성 케톤은 일반적으로 플리델-크래프트 반응에 의해 제조하는 한편, 지방족 메틸 케톤은 디아조메탄을 적당한 카복실산클로라이드와 반응시키고 대응하는 디아조케톤의 가수분해에 의해 제조할 수 있다.

α-염소화된 방향족 케톤은 프리델-크래프트 반응에 의해 적당한 α-염소화된 산염화물과 함께 제조될 수 있다.

R_V 가 $(CH_2)m-COOX_1$ 인 에스테르기를 나타낼 때, R_{IV}, X_1, m 은 일반식(I)에 정의한 것과 같은 일반식(V)의 대응하는 치환된 티아졸은 공지되어 있고, 공지된 방법에 의해 α-브로모아세토산을 반응시키는 방법 또는 하기 반응식(2)에 따라 α-브로모케토에스테르와 티오우레아를 반응시켜서 제조할 수 있다.

반응식 2



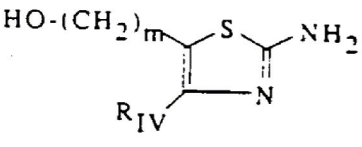
(Ia) (V)

치환체 R_V 에 따라 다음과 같은 제법이 사용된다.

a) R_V 가 $-(CH_2)m-OH$ 일때,

하기 일반식(VI)의 대응하는 치환된 2-아미노티아졸(m 은 일반식(I)에서와 같다)은, 예를들어 테트라하이드로푸란과 같은 중성용매에서 수소화 리튬알루미늄과 같은 수소화 알카리 금속을 사용, 상기 에스테르(V)로 부터 제조하여 하기식의 아미노알콜을 얻을 수 있다.

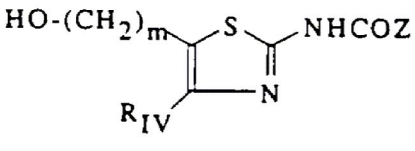
화학식 9



(VI)

일반식(VI)의 화합물을 ZCOOH 로 아실화시키면 하기식(Ib)를 얻을 수 있다.

화학식 10



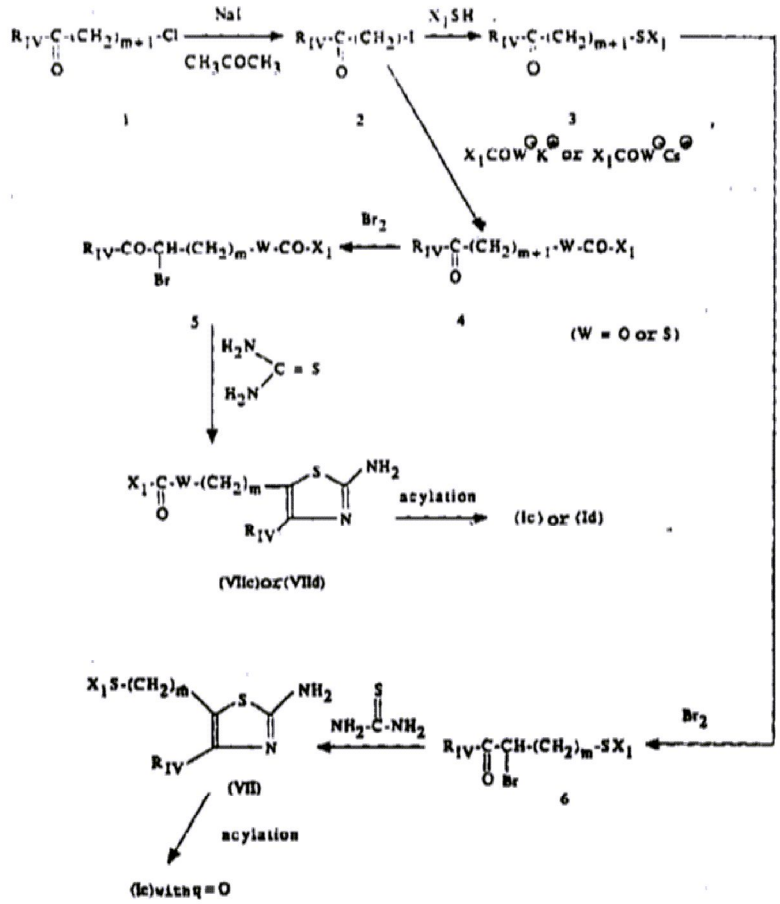
(Ib)

상기식(Ib)에서 m, R_{IV}, Z 는 일반식(I)에서 정의한 것과 같다.

b) R_V 가 $-(CH_2)m-O-CO-X_1$ 인 에스테르기 또는 $-(CH_2)m-S-COX_1$, $(O)q-S-X_1$ 등인 티오에스테르(m, X_1, g 는 일반식(I)에서와 같다)인 경우는, 치환된 2-아미노티아졸(VII), (VIIc), (VIId)는 하기의 두 방법중 하나에 의해 제조할 수 있다 (R_{IV}, q, m, W, X_1 은 일반식(I)에서와 같다).

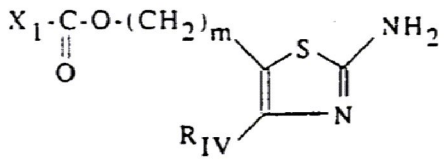
우선 하기 반응식 3에 의해 제조할 수 있다.

반응식 3



또 한가지 방법은 예를들어 피리딘과 같은 용액에서 아세틸 클로라이드와 같은 산염화물과 반응하는 상기에 정의한것과 같은 N-보호된 알콜(VI)로 부터 하기식의 에스테르를 얻을 수 있다 :

화학식 11

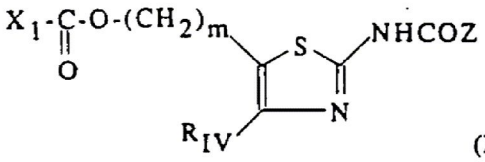


(VIIc)

(상기식 (VIIc)에서 V=O)

또는

화학식 12



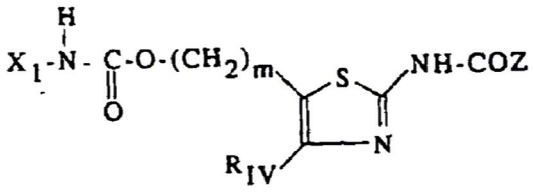
(Ic)

상기식 (VIIc) 및 (Ic)에서 X_1, m, R_{IV}, Z 는 일반식(I)에서와 같다.

C) R_V 가 $-(CH_2)m-O-CO-NHX_1$ 인 카바메이트(m, X_1 은 일반식(I)에서와 같다).

본 발명에 따른 치환된 티아졸은 대응하는 수산화된 화합물(Ib)을 예를들어 테트라하이드로푸란 또는 디클로로메탄과 같은 중성용매에서 20~100℃의 온도에서 일반식 $X_1-N=C=O$ 인 이소시아네이트와 반응시켜서, 일반식(If)의 하기 화합물을 얻는다.

화학식 13



(If)

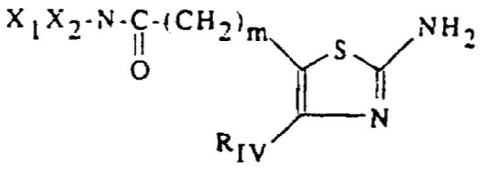
상기식에서 X_1, m, R_{IV}, Z 는 일반식(I)에서와 같다.

d) R_V 가 $-(CH_2)m-CONX_1X_2$ 인 아미드의 경우(m, X_1, X_2 는 일반식(I)에서와 같다).

본 발명에 따른 티아졸은 알칸올과 같은 용매존재하 또는 용매없이, 20~120℃의 온도에서 일반식(V) 또는 (Ia)의 대응하는 에스테르를 NHX_1X_2 인 아민과 반응시키므로서 제조할 수 있다.

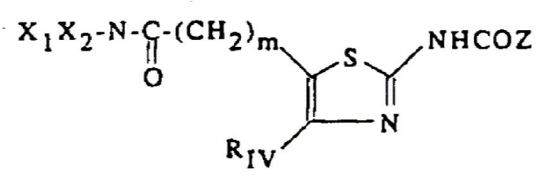
반응은 또한 아민이 휘발성인 경우 봉한 튜브에서 실시하여, 하기식(VIII) 또는 (Ig)의 화합물을 제조할 수 있다.

화학식 14



(VIII)

화학식 15



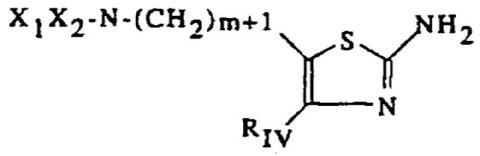
(Ig)

상기식(VIII) 및 (Ig)에서 X_1, X_2, m, R_{IV} 및 선택적으로 Z 는 일반식(I)와 같다.

e) R_V 가 $-(CH_2)m-NX_1X_2$ 인 아민일 경우,

본 발명에 따른 치환된 티아졸은 테트라하이드로푸란과 같은 용매에서, 20℃~용매비등온도의 온도에서 수소화 리튬알루미늄과 같은 수소화 알카리 금속을 이용하여 상기 기술한 일반식(VIII)의 아미드를 환원하여 하기식(IX)의 화합물을 얻는다.

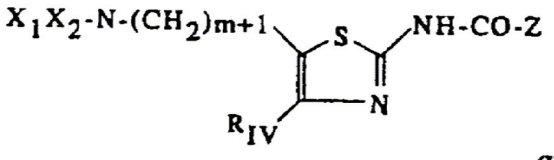
화학식 16



(IX)

또한 일반식(IX)의 화합물을 ZCOOH 로 아실화시키면 하기 일반식(Ih)의 화합물을 얻는다.

화학식 17



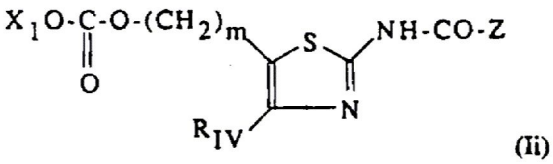
(Ih)

상기식에서 X_1, X_2, m, R_{IV}, Z 는 일반식(I)에서 정의한 것과 같다.

f) R_V 가 $-(CH_2)m-O-COOX_1$ 인 카보네이트인 경우(m, X_1 은 일반식(I)에서와 같다).

본 발명에 따른 티아졸은 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기 존재하에서 일반식(Ib)의 알콜을  인 클로로 포르메이트와 반응시켜서 제조하고, 그 결과 일반식 (Ii)의 화합물을 얻는다.

화학식 18

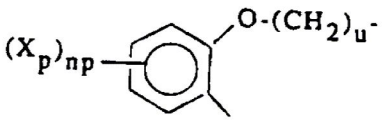


(Ii)

상기식 X_1, m, R_{IV}, Z 는 일반식(I)에서와 같다.

g) R_{IV} 및 R_V 가 함께 하기의 기를 형성할 경우

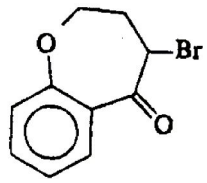
화학식 19



상기 식에서 $(X_p)_{np}$) 및 u 는 일반식(I)에서와 같고 티아졸핵의 4위치에서 페닐 카본을 통해 결합되어 있으며,

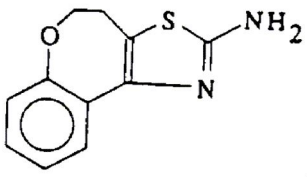
예를들어 중간체인 하기식의 4-브로모-2H-디하이드로-3, 4-[1]-벤조세핀-5-온은

화학식 20



G. Fontaine et al., C.R. Acad. Sci., 1965, 258, 4583 에 따라 제조되고 ; 이 화합물을 통상의 방법에 따라 티오우레아와 환 형성반응을 하면, 하기식(X)의 2-아미노-4, 5-디하이드로-[5,4-d]-티아졸[1]-벤조세핀은 제조된다.

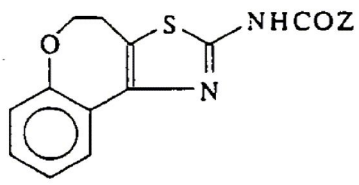
화학식 21



(X)

그리고 나서 아실화 반응을 하면 하기식의 화합물(Ij)을 얻는다.

화학식 22



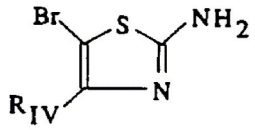
(Ij)

상기식에서 Z 는 일반식(I)에서와 같다.

h) R_V 가 $-NX_2X_4$ 인 아미노기일 경우(X_2, X_4 는 일반식(I)에서와 같다)

본 발명에 따른 치환된 티아졸은 J. Chem. Soc., 1947, 114 에 따라 제조되는 하기식(XI)의 화합물 2-아미노-5-브로모티아졸로 부터 제조할 수 있다.

화학식 23

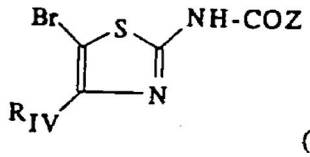


(XI)

상기식에서 R_{IV} 는 일반식(I)에서와 같다.

상기 일반식(XI)의 화합물을 트리메틸아민과 같은 염기 및 BOP 존재하에서, 치환된 ZCOOH 와 함께 아실화하여, 하기식(Ik)의 브롬화 유도체를 얻는다.

화학식 24

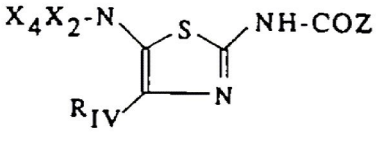


(Ik)

상기식에서 R_{IV} 및 Z 는 일반식(I)에서와 같다.

일반식(Ik)의 화합물은 20℃~ 용매의 비등온도의 온도에서 알칸올용매하에서 HNX_2X_4 인 아민에 의해 치환되어, 하기 일반식(Il)의 화합물을 얻는다.

화학식 25



(Il)

상기식에서 X_2, X_4, R_{IV}, Z 는 일반식(I)에서와 같다.

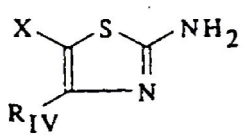
또는 상기식(XI)의 화합물을 HNX_2X_4 인 아민으로 치환한 후 티아졸의 2 위치에서 아실화할 수도 있다.

이 경우도 상기에서 아실화한 후 아민으로 치환하는 경우와 동일한 조건하에서 진행된다.

i) R_{IV} 가 $-(CH_2)m-X$ 인 경우(m=0, X 는 C_1-C_5 인 알콕시기이다.)

대응하는 2-아미노티아졸은 선택적으로 페닐기가 치환되어 있는 2-브로모-2-알콕시-1-페닐에탄온으로 부터 제조되고, 생성물은 하기 일반식(XI')으로 나타낸다.

화학식 26

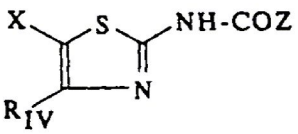


(XI')

R_{IV} 는 상기에서 정의한 것과 같고, X 는 C_1-C_5 인 알콕시기 이다.

상기 화합물(XI')을 상기에 서술한 것처럼 아실화하면 하기 일반식(Im)의 화합물 또는 그것의 염을 얻는다 :

화학식 27



(Im)

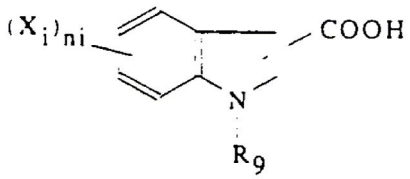
상기식에서 R_{IV} 및 Z 는 일반식(I)에서와 같고, X 는 일반식(XI')에서와 같다.

상기 일반식(XI')의 화합물은 본 발명의 새로운 중간체이다.

몇가지의 산 ZCOOH 또는 Z'COOH 는 공지되어 있으며 상업적으로 입수가능하고, 다른 것들은 유사한 분자에 대해 알려진 방법을 사용하여 얻을 수 있다.

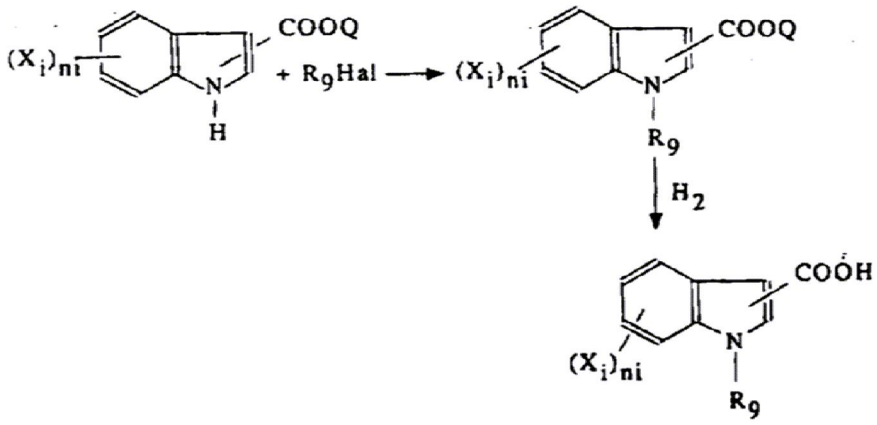
따라서 하기 일반식의 Z'COOH 인 인돌카복실산은(R_9는 알콕시카보닐알킬렌기이다.)

화학식 28



상업적으로 입수가능하고 하기의 반응식 4를 사용하여 통상의 방법에 의해 얻을 수 있는 인돌카복실산으로 부터 제조된다.

반응식 4



상기 반응식에서 Hal 을 할로겐원자, Q 는 벤질기를 나타낸다.

반응식 4의 벤질 에스테르는 펩티드합성에서 보통 사용되는 산기활성화제중 한가지의 존재하에 대응하는 산을 벤질알콜과 반응시켜서 제조하며, 여기에 사용되는 산기 활성화제로는, Syntesis 1982, p. 833 에 기재된 1,1'-카보닐디이미다졸, J.Org. Chem. 1780, 55 (4), p. 1390 에 기재된 4-디메틸아미노피리딘 존재하의 N,N-디사이클로헥실카보디이미드, Synthesis, 1977, p. 413 에 기재된 벤조트리아졸릴옥시트리(디메틸아미노)포스포늄헥사플루오로포스페이트등이 있다.

R_9 를 벤질에스테르의 질소에 결합하는 동안 사용되는 염기는 수소화 알카리 금속과 같은 무수강염기가 바람직하다.

이 경우 반응혼합물은 중성극성용매이고, 디메틸포름아미드 또는 디메톡시에탄과 같은 강염기 존재하에서 안정하다.

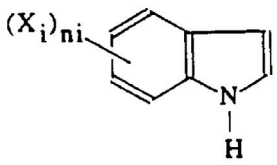
반응은 15~80℃ 의 온도에서 진행된다.

N-알킬화후 벤질기의 제거는(카본을 담체로한) 팔라듐과 같은 촉매 존재하 선택적으로 알맞은 압력하에서, 알콜 또는 디메틸포름아미드에 용해된 에스테르와 적어도 수소 1당량을 반응시키는 통상의 방법으로 진행된다.

또한 몇몇 ZCOOH 산은 불안정하거나, 아미노티아졸과 커플링하는 동안 반응할 수 있는 기를 갖고 있기 때문에, Z'COOH 로 보호하여 사용하는 것이 바람직하다.

따라서 유도체(I)에서 Z 는 하기식을 나타낸다 :

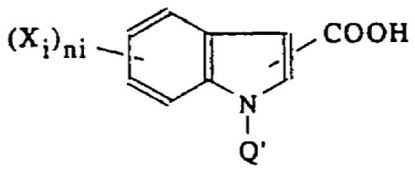
화학식 29



상기식에서 $(X_i)_{ni}$ 는 적당한 치환체를 나타내며, 유도체(I)은 Z'COOH 인 인돌카복실산 화합물(XII)에 아미노티아졸을 커플링하므로서 얻은 화합물로 부터 제조된다.

Z'COOH 인 인돌카복실산(XII)은 하기식으로 나타낸다 :

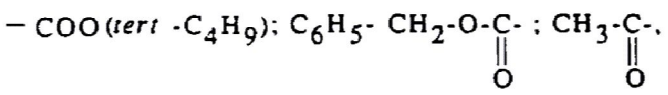
화학식 30



(XII)

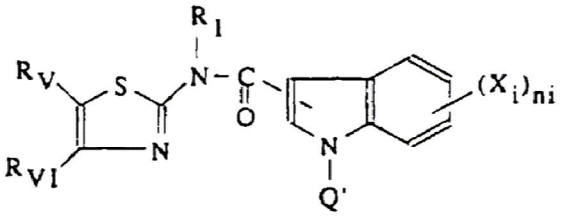
상기식에서 Q 는 일반적으로 아미노산 커플링반응에서 NH_2 기를 보호하는데 사용되는 하기와 같은 기를 나타낸다 :

화학식 31



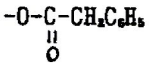
보호그룹 Q 는 통상의 보호그룹분리방법에 의해, 유도체(II)에 커플링한 후에 얻어지는 하기식(XIII)의 화합물로 부터 분리될 수 있다.

화학식 32



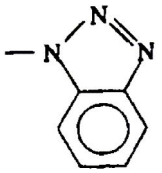
(XIII)

BOC 는 온도 180~200℃ 에서 용매없이 열분해하여 제거할 수 있다.

R_9 가  $(CH_3)_3$ 또는  인 인돌카복실산 (Z'COOH) 은, 트리에틸아민 또는 4-디메틸아미노피리딘과 같은 염기 및 아세토니트릴 또는 염화메틸렌과 같은 용매존재하에서, R_9=H 인 Z'COOH 와 tert-부틸카보네이트 또는 벤질클로로포르메이트를 반응시켜서 제조할 수 있다.

R_9 가 아실기인 Z'COOH 는 4-디메틸아미노피리딘 및 트리에틸아민 1당량 존재하, 예를들어 디클로로 메탄 존재하에서, R_9=H 인 Z'COOH 와 산염화물 또는 산무수물을 반응시켜서 제조할 수 있다.

일반식 ZCOCl 인 산염화물은 일반적으로 용매를 사용하지 않고 반응 혼합물의 환류 온도에서 대응하는 산을 $POCl_3$ 및 P_2O_5 의 혼합물 또는 $SOCl_2$ 와 반응시켜서 제조할 수 있다.

일반식 ZCOOY', Z'COOY' 또는 Z'COOY' 인 활성화된 에스테르중에서 Y'가  을 나타내는 것은, J. Am. Chem. Soc. 1971, 93, 6318-6319 (1971)에 기재된 공정에 따라 디사이클로헥실카보디이미드의 존재하에 산과 1-하이드록시벤조티아졸을 반응시키거나, Synthesis, 1976, 751-752 에 기재된 공정에 따라 1-벤조티아졸릴옥시트리(디메틸아미노) 포스포늄헥사플루오로포스페이트와 반응시켜서 제조할 수 있다.

활성화된 에스테르 형태인 산과 아미노티아졸(II)의 커플링은 산기의 활성화 형태 및 화합물의 용해도에 따라 선택된 용매 존재하, 바람직하게는 예를들어 트리에틸아민인 삼급아민과 같은 염기 존재하에서, 온도 0~30℃에서 진행된다.

일반식(I)의 화합물이 Z 에 카복실산기를 포함할 경우, 희알콜성 매질에서, 예를들어 수산화 알카리금속과 같은 무기염기 반응과 같은 염기매질화에서 에스테르를 가수분해 하거나, tert-부틸 에스테르의 경우는 산가수분해하여 제조할 수 있다.

일반식(I)의 산 또는 염기의 부가염은 일반식(I)인 화합물의 용액에 산 또는 염기를 반응시키는 통상의 방법으로 제조된다.

염은 그것의 용해도 특성에 따라 용매를 증발하거나 비용제를 첨가한 후에 분리된다.

일반식(I)의 화합물 및 그들의 염은 콜레시스토키닌이 그들의 수용체에 결합하는 것을 저해한다.

그들은 A 또는 B 타입 수용체 및 다소 강력한 가스트린 길항체에 대해 다소 선택적이다.

CCK A 수용체에 대한 그들의 친화력은 Life Sciences, 1985, 37, (26), 2483-2490에 언급된 원리를 이용하여 하기에 기술한 방법으로 시험관적으로 결정된다.

그것은 쥐의 췌장 균등질 (homogenate)에 수용체로 부터 요오드화된 CCK 8S 의 전위를 결정하는 것으로 되어있다.

$MgCl_2$(5mM), 바시트라신(0.1㎎/㎖), 메틸페닐메탄설폰산플루오라이드(0.1㎎/㎖)를 함유하는 pH 7.4 의 TRIS-HCl 완충액(50mM)에서 췌장 멤브레인 현탁액(100㎍ 단백질/㎖)의 부분표본양 (aliquot amounts)는 요오드화된 CCK 8S (2000Ci/㎜ol, 최종농도가 50mM)의 존재하 25℃에서 40분동안 배양되고, 실험기질의 농도가 증가하도록 하면, 반응은 40분후에 원심법에 의해 정지한다.

또한 비특이 결합은 1㎛ 농도에서 CCK 8S 의 존재로 결정된다.

이러한 조건하에서 저해결합이 50% 일어나는 농도(IC_{50})는 본 발명의 생성물의 경우 10^{-7}M, 대부분의 경우 10^{-10}M 이다.

CCK B 수용체에 대한 그들의 친화력은 기니아픽 피질 균등질에 존재하는 그것의 특이적 수용체에 대한 요오드화된 CCK 8S 의 전위를 연구함으로서 결정된다.

CCK A 수용체에 대한 친화력 실험과 같은 공정을 사용하고 단, 멤브레인 현탁액은 NaCl(130mM), $MgCl_2$(5mM), EDTA(1mM), 바시트라신(250㎎/㎖)을 포함하는 HEPES 완충액에서 pH 6.5 에서 600 ㎍ 의 단백질/㎖를 함유하고, 2시간동안 배양했다.

10^{-5}M 농도에서, 모든 생성물은 B 수용체로 부터 표시된 CCK 8S 의 25%이상 전위되고, 일부는 약 10^{-9}M 에서 IC_{50} 을 갖는다.

대부분의 CCK B 수용체-특이 화합물의 가스트린 수용체에 대한 친화력은, J.Receptor. Res., 1983, 3 (5) 647-655 에 기재된 원리로 하기 기술된 방법에 따라 연구된다.

NaCl(98mM), KCl(6mM), NaH_2PO_4(2.5mM), 피루베이트(5mM), $CaCl_2$(0.5mM), $MgCl_2$(1mM), 글루코즈(11.5mM), 글루타민(1mM), 보빈 알부민(0.4g/100㎖)를 포함하는 pH 7.4(24.5mM)의 HEPES 완충액에서 기니아픽의 가스트린 분비선의 부분표본은, 요오드화된 가스트린(2-17) (2000 Ci/㎜ol ; 70 pM)이 존재하고 실험 생성물의 농도가 증가하는 가운데 37℃에서 90분간 배양했다.

반응은 원심법에 의해 정지하고 펠릿(pellet)의 방사성을 측정했다.

비특이적 결합은 1㎛ 가스트린(2-17)의 존재하에서 정해진다.

본 발명의 화합물은 10^{-5}~10^{-9}M의 IC_{50}을 갖는다.

또한 본 발명의 화합물은 CCK 에 대해서는 저해능을 갖는다는 것을 보여준다.

이것은 J. Biol. Chem., 1979, 254 (12), 5321-5327에 기재된 것과 유사한 방법으로 실험하는데 단, 기니아픽의 췌장조직을 사용하여, 쥐의 아시나세포(acinar cell)의 CCK 8S-자극된 아밀라아제 분비의 실험 생성물에 의한 억제를 시험관적으로 측정하여서 실증되었다.

화합물은 10^{-6}~10^{-9}M 의 IC_{50}을 갖는다.

마지막으로, Life Sciences, 1986, 39, 1631-1638에 기재된 공정에서, 마우스의 생체내에서 본 화합물은 CCK 8S의 경피투여를 통해 유도된 위의 공복의 저해에 길항된 CCK A 수용체에 대한 좋은 친화력을 갖고 ;

결정된 ED_{50} (유효투여량 50)은 가스트린 길항체로 알려진 프로글루마이드의 ED_{50} 보다 실질적으로 적다.

이들 화합물이 독성이 거의 없기 때문에, 장관이나 중추신경계에서 그들이 관련된 생물학적 호르몬계의 조절이상 이나 펩티드의 분비과다에 의한 생리적 질병의 처치를 위한 약물로 사용될 수 있다.

CCK 와 가스트린의 길항체를 치료학적으로 적용을 알아보기 위한 참고자료는 ' Proceedings of International Symposium on Gastrin and Cholecystokinin ' 7-11 Sept. 1987-Ed. J.P.Bali, J. Martinez-Elsevier Science Pub. BV. 에 기재되어 있다.

특히, CCK 의 길항체는 과민성 대장증상과 같은 장관운동이상증치료, 급·만성 췌장염 또는 췌장암의 치료 뿐만아니라 식욕조절 및 통증치료용으로 아편함유 진통제와 함께 사용될 수 있다.

좀더 선택성있는 가스트린 길항체용으로서, 그들 화합물은 위궤양 예방 및 치료, 졸링거-엘리슨 증후군의 치료, 동(antrum)내의 G 세포의 비후의 처치 및 식도, 위, 장의 악성종양 환자에도 유용하다.

A 수용체의 단위에서 콜레시스토키닌의 길항체를 다음 화합물이 바람직하다 :

2-[(1-카복시메틸-2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-아세톡시에틸티아졸, 2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-아세톡시에틸티아졸.

본 발명에 따른 의약품은 경구, 근육, 피하, 정맥, 직장을 통한 통상의 방법으로 투여될 수 있는 약제학적 조성을 갖도록 통상의 부형제와 선택적으로 결합된 일반식(I)의 화합물 또는 그것의 허용가능한 산 또는 염기의 염증, 적어도 하나를 함유한다.

질병의 특성 및 정도, 화합물, 투여방법에 따라 투여량은 정해진다.

일반적으로 성인남자의 일일 투여량은 경구 20~100㎎, 주사 3~10㎎ 이다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구투여하기 위해서 정제, 환제, 경질 젤라틴 캅셀, 과립제 또는 용액, 현탁액, 겔 등의 형태로 제공될 수 있다.

비경구 투여용으로 본 발명의 조성물은 주사용 오일 또는 용매를 사용한 용액, 현탁액, 유탁액 및 선택적으로 이러한 처방을 위한 수기재 좌약 형태로 제공될 것이다.

피부나 점막에의 국소투여용으로 본 발명에 따른 조성물은 경피흡수형태인 좀더 선택성있는 가스트린 길항제용으로서, 그들 화합물은 위궤양 예방 및 치료, 졸링거-엘리슨 증후군의 치료, 동(antrum) 내의 G 세포의 비후의 처치 및 식도, 위, 장의 악성종양 환자에도 유용하다.

A수용체의 단위에서 콜레시스토키닌의 길항체를 다음 화합물이 바람직하다. :

2-[(1-카복시메틸-2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-아세톡시에틸티아졸, 2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-아세톡시에틸티아졸.

[표 1]

CCK A 수용체(쥐 췌장), CCK B 수용체(기니아픽 피질)과
가스트린 수용체(기니아픽 가스트릭 분비선)에서의 생화학적 결과

실시예 번호	IC_{50} CCK A (M)	IC_{50} CCK B (M)	IC_{50} 가스트린 (M
1	4.10-9	7.10-7	2.10-6
2	1.10-8	1.10-5	> 10-5
3	3.10-8	1.10-6	6.10-6
4	1.10-8	4.10-7	5.10-7
5	1.10-8	> 10-5	NT
6	9.10-9	> 10-5	NT
7	(1)	(1)	(1)
8	(1)	(1)	(1)
9	4.10-10	3.10-7	NT
10	3.10-9	1.10-7	4.10-7
11	1.10-9	6.10-7	> 10-5
12	8.10-9	3.10-6	2.10-6
13	7.10-10	2.10-7	1.10-6
14	2.10-10	8.10-7	1.10-5
15	1.10-9	6.10-7	2.10-6
16	3.10-9	9.10-7	1.10-6
17	1.10-9	2.10-6	5.10-6
18	1.10-10	4.10-7	1.10-6
19	1.10-9	7.10-7	> 10-5
20	4.10-10	9.10-7	1.10-6
21	2.10-9	1.10-6	1.10-5
22	3.10-9	3.10-6	6.10-6
23	3.10-9	1.10-5	NT
24	2.10-9	2.6.10-6	3.10-6
25	5.10-9	1.10-5	NT
26	4.10-10	1.7.10-6	1.10-6
27	3.10-10	1.8.10-7	7.10-7
28	1.10-9	4.10-7	3.10-7
29	8.10-10	2.10-7	3.10-7
30	2.10-10	2.10-7	3.10-7
31	2.10-10	4.10-7	1.10-5
32	3.10-10	6.10-7	5.10-7
33	3.10-10	2.10-7	3.10-7
34	1.10-9	6.10-7	NT
35	2.10-10	9.10-8	3.10-7
36	4.10-10	2.10-7	2.10-7

[표 1a]

실시예 번호	IC_{50} CCK A (M)	IC_{50} CCK B (M)	IC_{50} 가스트린 (M)
37	2.10^{-10}	5.10^{-8}	3.10^{-7}
38	6.10^{-9}	$> 10^{-5}$	NT
39	5.10^{-10}	1.10^{-6}	2.10^{-6}
40	5.10^{-10}	3.10^{-6}	2.10^{-6}
41	3.10^{-10}	4.10^{-6}	3.10^{-6}
42	2.10^{-9}	5.10^{-6}	7.10^{-6}
43	1.10^{-9}	3.10^{-6}	3.10^{-7}
44	2.10^{-10}	1.10^{-5}	2.10^{-6}
45	3.10^{-10}	5.10^{-7}	3.10^{-7}
46	5.10^{-10}	9.10^{-7}	4.10^{-7}
47	3.10^{-7}	$> 10^{-5}$	NT
48	1.10^{-9}	$3.6.10^{-6}$	$> 10^{-5}$
49	1.10^{-8}	$> 10^{-5}$	NT
50	3.10^{-9}	$> 10^{-5}$	NT
51	6.10^{-9}	1.10^{-5}	NT
52	3.10^{-9}	5.10^{-7}	1.10^{-6}
53	7.10^{-9}	$> 10^{-5}$	NT
54	2.10^{-8}	3.10^{-6}	NT
55	3.10^{-9}	$> 10^{-5}$	NT
56	1.10^{-9}	$> 10^{-5}$	NT
57	NT	NT	NT
58	6.10^{-10}	$> 10^{-5}$	NT
59	3.10^{-10}	$> 10^{-5}$	NT
60	1.10^{-9}	$> 10^{-5}$	NT
61	7.10^{-10}	4.10^{-7}	4.10^{-7}
62	4.10^{-7}	$> 10^{-5}$	NT

(1) NT : 시험되지 않은 물질 화합물

[표 2]

쥐의 이시나 세포에 의한 아밀라제 분비의 억제와 마우스에서 위의 공복의 억제

실시예 번호	아밀라제 분비 IC_{50} (M) (시험관내 시험)	위의 공복 ED_{50} (생체내 시험)	
		p.o.(구강투여)mg/kg	i.v.(정맥투여)mg/kg
9	1.10^{-8}	> 0.5	0.045
13		> 2	0.120
14		0.66	0.372
16	2.10^{-8}		
18		0.14	0.001
20		> 2	0.045
26	3.10^{-8}		
31		0.31	0.350
35		0.10	0.015
39	3.10^{-8}		
40	6.10^{-8}		
41	2.10^{-8}		
44	3.10^{-8}		
46	7.10^{-8}		
59	4.10^{-8}		

본 발명에 따른 의약품은 경구, 근육, 피하, 정맥, 직장을 통한 통상의 방법으로 투여될 수 있는 약제학적 조성을 갖도록 통상의 부형제와 선택적으로 결합된 일반식(I)의 화합물 또는 그것의 허용가능한 산 또는 염기의 염증, 적어도 하나를 함유한다.

질별의 특성 및 정도, 화합물, 투여방법에 따라 투여량은 정해진다.

일반적으로 성인남자의 일일 투여량은 경구 20~100㎎, 주사 3~10㎎ 이다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구투여하기 위해서 정제, 환제, 경질 젤라틴 캅셀, 과립제 또는 용액, 현탁액, 겔 등의 형태로 제공될 수 있다.

비 경구 투여용으로 본 발명의 조성물은 주사용 오일 또는 용매를 사용한 용액, 현탁액, 유탁액 및 선택적으로 이러한 처방을 위한 수기재 좌약 형태로 제공될 것이다.

피부나 점막에의 국소투여용으로 본 발명에 따른 조성물은 경피흡수형태인 크림, 연고의 형태로, 직장투여용으로는 직장캅셀 및 좌약의 형태로 제공될 것이다.

하기에 본 발명의 중간체인 일반식(II) 및 (IV)의 합성방법은 물론 실시예를 사용하여 본 발명을 설명한다.

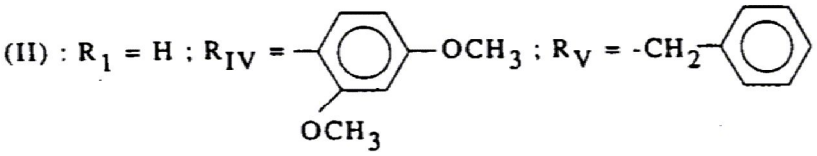
표시한 녹는점(m.p.)은 모세관에서 측정하였고, NMR 스펙트럼(nyclear magnetic resonance spectrum)은 테트라메틸실린에 관련하여 기록하였다.

[제법 A]

5위치에 -(CH)X기로 치환된 2-아미노티아졸

2-아미노-4-(2,4-디메톡시페닐)-5-벤질티아졸

화학식 33



(A) 1-(2,4-디메톡시페닐)-3-페닐프로판-1-온은 E. Thomas et al., J. Med. Chem., 1985, 28, 442-446에 따라 프리델-크래프트반응을 통해 제조된다.

(B) 1-(2,4-디메톡시페닐)-2-브로모-3-페닐프로판-1-온은 통상의 방법에 따라 디클로로메탄 또는 카보테트라클로라이드와 같은 용매에서 브롬을 사용 브롬화하여 제조된다.

(C) 2-아미노-4-(2,4-디메톡시페닐)-5-벤질티아졸은 4.35g 의 티오우레아를 상기에 제조한 브롬화된 유도체 10g 에 첨가하고 95° 에탄올 100㎖ 에 용해한 반응 혼합물을 3시간동안 환류한다.

혼합물은 진공에서 농축하고 잔사를 디클로로 메탄에 취한 후 포화된 Na_2CO_3 용액으로 세척한다.

유기상을 경사에 의해 분리하고, $MgSO_4$ 로 탈수한 후 진공하에 농축한다.

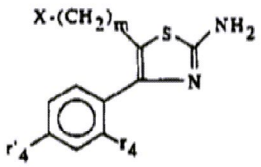
잔사는 50㎖ 디클로로메탄으로 부터 결정화 한다.

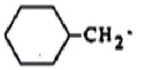
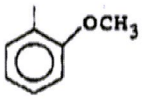
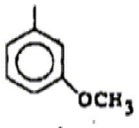
m=7.10g

m.p.=202~203℃

상기와 같은 공정을 시행하여서, 하기 표 1에 기재한 2-아미노티아졸들이 제조된다.

[표 3]



X-(CH2)m-	r4	r'4	m.p; °C
	-OCH3	-OCH3	119
	-OCH3	-OCH3	163-164
	-OCH3	-OCH3	162
	-OCH3	-OCH3	121
	-OCH3	-OCH3	176
Br	H	H	107

[제법 B]

5위치에 -(CH)-COX 또는 -(CH)-CHOH 로 치환된 2-아미노티아졸

(A) 2-아미노-4-페닐-5-메톡시카보닐메틸티아졸

화학식 34

(II) : R_I= H; R_{IV}= $-C_6H_5$; R_V= $-CH_2-CO$

$_2CH_3$

E.Knott, J. Chem. Soc., 1945, 455에 따라 제조된다.

(B) 2-아미노-4-페닐-5-하이드록시에틸티아졸

0℃로 냉각된 테트라하이드로푸란 100㎖ 에 수소화 리튬알루미늄 2g을 현탁시킨 현탁액에 상기에 조제한 아미노 에스테르 5g을 가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 환류한다.

얼음 수욕에서 냉각한후 물 2㎖, 농후한 NaOH 1㎖, 물 6㎖ 를 차례로 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤동안 교반한다.

무기물을 여과제거한 여액을 진공에서 농축한다.

잔사를 디클로로메탄으로 취하고 물로 세척하고 유기상을 경사시키고, $MgSO_4$ 로 탈수한 후 진공에서 농축한다.

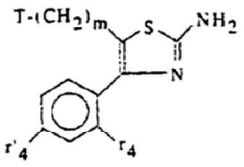
잔사는 실리카겔에서 전개제로 디클로로메탄/메탄올 100+3(V/V)을 사용하여 크로마토그래피하였다.

순수한 분율의 농도는 기대하는 알콜 4g 을 얻었다.

m.p.=121℃

상기 기술한 공정을 시행하여 표 2의 2-아미노티아졸이 제조되었다.

[표 4]



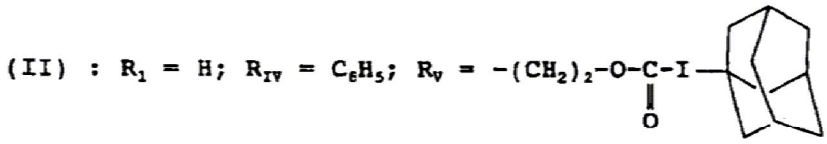
T	r_4	r'_4	m	m.p; °C
$-CO_2CH_3$	H	H	1	231
-OH	H	H	2	121
$-COO-CH_2CH_3$	H	H	0	175
$-COO-CH_2CH_3$	H	H	1	162
$-COO-CH_2CH_3$	2-OCH_3	4-OCH_3	1	117-118

[제법 C]

$-(CH_2)_m-O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-X_1$ 5위치에 또는 $-(CH_2)_m-S-X_1$ 으로 치환된 2-아미노티아졸

2-아미노-5-(1-아다만틸-1-카보닐옥시에틸)-4-페닐티아졸

화학식 35



(A) 4-(1-아다만틸카보닐옥시)-1-페닐-1-부탄

1-아다만틸카복실산의 세슘염은 J. Org. Chem., 1977, 42, 8, 1286에 따라서 12g 의 1-아다만틸카복실산 및 10.96g 의 세슘카보네이트로 부터 제조된다.

얻어진 염을 70㎖ 의 DMF 에 용해하고, 4-아이오도-1-페닐부탄-1-온을 첨가한 후 반응 혼합물을 하룻밤 동안 환류한다.

DMF 를 진공하에 증발시키고 잔사를 Na_2CO_3 5% 용액에 다시 현탁하고 CH_2Cl_2 로 추출한다.

유기상을 물로 세척하고 Na_2SO_4 로 탈수한다.

이것을 진공하에 농축하고 잔사는 실리카겔에서 전개제로 CH_2Cl_2 를 사용하여 크로마토그래피한다.

순수한 분율농도는 기대하는 화합물 10g 을 얻었다.

(B) 2-아미노-5-(1-아다만틸-1-카보닐옥시에틸)-4-페닐티아졸

상기에 제조한 화합물 10g 을 CCl_4 100㎖ 에 용해한다.

여기에 CCl_4 50㎖ 에 브롬 4.9g 을 용해한 것을 혼합하고 30분동안 교반한다.

이것을 물로 세척하고 유기상을 경사하여 $MgSO_4$ 로 탈수하고 여과한후 진공에서 농축한다.

잔사를 95℃ 에탄올 50㎖ 로 취하고 3.9g 의 티오우레아를 혼합하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 둔다.

그후 진공에서 농축한 잔사를 CH_2Cl_2 로 취하고, $NaHCO_3$ 50%으로 세척한후, 유기상을 경사, $MgSO_4$ 로 탈수, 여과, 진공하에 농축한다.

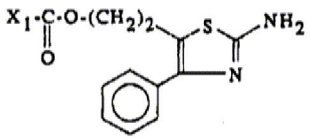
잔사를 에테르로 취하고 건조한다.

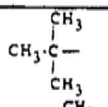
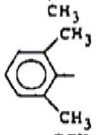
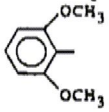
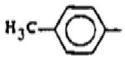
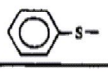
m=6.8g

m.p.=167℃

상기 공정을 실시하여 하기 표 3에 기재된 2-아미노티아졸을 제조하였다.

[표 5]



X_1	m.p;°C
	109-110
	129-130
	147-149
	190-192
	107-108

[제법 D]

5위치에서 -(CH)X 으로 치환된 2-아미노티아졸(X는 X=X=H 인 -NXX 를 나타낸다.

2-아미노-5-아미노에틸-4-페닐티아졸

화학식 36

$$(II) : R_I = H;\ R_{IV} = -C_6H_5;\ R_V = -CH_2CH_2NH_2$$

(A) 4-프탈이미도-1-페닐부탄-1-온

27.4g 의 4-아이오도-1-페닐부탄-1-온 및 27g 의 칼륨프탈이미드를 DMF 100㎖ 에 넣고 120℃에서 24시간 가열했다.

DMF 를 진공에서 농축하고 잔사를 물, 1N NaOH 용액의 순서로 세척하고 에틸아세테이트로 추출했다.

유기상을 경사하고, $MgSO_4$ 로 탈수, 여과, 진공에서 농축했다.

m=11g

(B) 2-아미노-5-프탈이미도에틸-4-페닐티아졸

상기 제조한 화합물 9.6g 을 CCl_4 50㎖ 와 CH_2Cl_2 80㎖ 에 용해하고, 여기에 CCl_4 30㎖ 에 브롬 5.6g 을 용해한 용액을 적가했다.

반응혼합물을 물로세척하고, 유기상을 $MgSO_4$ 로 탈수한 후, 여과, 진공에서 농축했다.

잔사를 70㎖ 의 에탄올로 취하고, 여기에 4.5g 의 티오우레아를 첨가하고 실온에서 하룻밤 방치했다.

혼합물을 냉각하고 하이드로브로마이드를 여과하여 분리하고 에탄올로 세척하고 5% Na_2CO_3/에틸에테르 혼합물에서 교반했다.

결정은 여과된다.

m=8g. F=208℃

(C) 2-아미노-5-아미노에틸-4-페닐티아졸

상기에 제조한 생성물 8g 을 무수알콜 100㎖에 용해한 수화하이드라진 1.5g과 반응시킨다.

반응혼합물을 하룻밤 환류하고, 다음과정을 차례로 실시한다.

에탄올을 진공에서 농축하고 잔사를 물로 취한후 pH 1 이 될때까지 c-HCl을 가하여 산성화 시킨다.

프탈라진디온을 여과 제거하고, 수층을 얼음수욕에서 냉각하고 pH 9 가 될때까지 c-NaOH 를 첨가한다.

침전물을 여과하여 수세척하고 오븐에서 건조한다.

m=3.7g

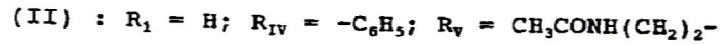
m.p.=136-137℃

[제법 E]

5위치에 $-(CH_2)_mX$ 로 치환된 2-아니노티아졸 (X 는 X_1=H, X_2=--CO-CH_3 인 $-NX_1X_2$ 를 나타낸다)

2-아미노-5-(2-아세틸아미노-1-에틸)-4-페닐티아졸

화학식 37



제법 D 에 따라 제조한 2-아미노티아졸 1g 을 트리에틸아민 0.7㎖ 존재하에 THF 60㎖에 용해한 것을 THF 20㎖ 에 무수초산 0.44㎖를 용해한 것과 반응시킨다.

반응 혼합물을 실온에서 방치한 후, 진공에서 농축한다.

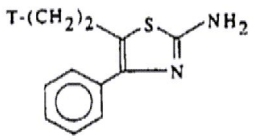
잔사를 5% $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고, 침전물을 여과 분리하여 수세척후 건조했다.

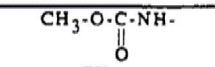
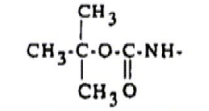
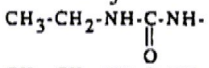
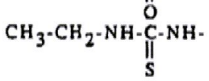
m=1.12g

m.p.=208~209℃

제법 D 에 따른 2-아미노티아졸을 사용하여 제법 E 의 공정을 실시하여 표 4에 기재한 중간체 화합물을 제조한다.

[표 6]



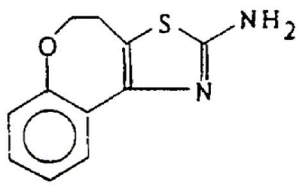
T	m.p; °C
	157-158
	oil
	171
	151

[제법 F]

2-아미노-4,5-디하이드로-[5,4-d]-티아졸-[1]-벤조세핀

화학식 38

(II) :



(A) 4-브로모-4-2H-3,4-디하이드로-[1]-벤조세핀-5-온은 G.Fontaine, P. Maitte, C.R. Acad. Sci., 1964, 258, 4583 에 따라 제조한다.

(B) 2-아미노-4,5-디하이드로-[5,4-d]-티아졸로-[1]-벤조세핀

100㎖ 의 에탄올에 0.027몰의 브롬화 유도체를 용해한 용액에 2.05g 의 티오우레아를 혼합하고 3시간동안 환류한다.

에탄올을 증발시킨 잔사를 탄산나트륨수용액으로 취하여, 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 탈수하고 증발건조시키면 2.4g 의 백색결정을 얻는다.

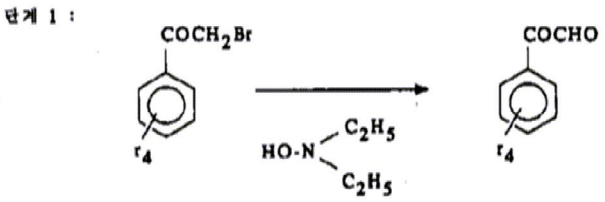
m.p.=216℃

[제법 G]

5위치에 $-(CH_2)_m-X$ 기로 치환된 2-아미노티아졸 (m=0, X 는 C_1-C_5 인 알콕시 또는 할로겐 이다)

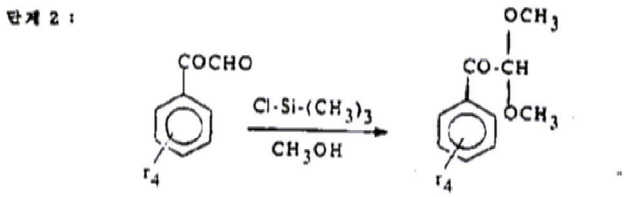
반응식 5

단계 1 :



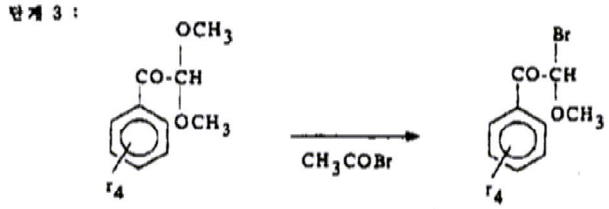
J. Org. Chem., 1977, 42 (4), 754에 따름.

단계 2 :



Synthesis, 1983, 203 에 따름.

단계 3 :



J. Chem. Soc., Perkin I, 1981, 2435에 따름.

2-아미노-5-메톡시-4-페닐티아졸

화학식 39

$$(II) : R_I = H;\ R_{IV} = -C_6H_5;\ R_V = -OCH_3$$

2-브로모-2-메톡시-1-페닐에타논 15.65g 과 티오우레아 5.52g 을 메탄올 70㎖에 용해한 혼합물을 하룻밤 동안 환류하고 진공에서 농축한다.

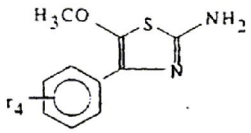
잔사를 10% Na_2CO_3 수용액으로 취하고 CH_2Cl_2 로 추출한후 유기상을 분리하여 Na_2SO_4 로 탈수, 여과, 진공하 농축한다.

잔사는 이소프로필에테르로 재결정화 된다.

m=7.5g

m.p.=96℃

[표 7]



r_4	m.p; ℃
2-Cl	.72
2-OCH_3	159-160
4-CH_3	112-114

[제법 H]

[인돌카복실산의 제법]

(A) 1-tert-부틸옥시카보닐메틸인돌-2-카복실산

a) 벤질인돌-2-카복실레이트

건조 THF 50㎖ 에 인돌-2-카복실산 5g 을 용해한 용액에 N,N'-카보닐디이미다졸 5g 을 첨가하고, 실온에서 12시간 교반한 후, 3.7g 벤질알콜을 첨가하고 반응혼합물의 환류온도에서 가열한다.

8시간동안 환류온도에서 가열한 후, 감압하에 용매를 증류제거한다.

잔사를 에틸아세테이트에 용해하고 유기층을 1N NaOH 수용액으로 세척하고 용매증발전에 건조한다.

황색 잔사는 이소프로판올로 재결정화된다.

m.p.=136℃

수율=85%

b) 벤질 1-tert-부톡시카보닐메틸인돌-2-카복실레이트

질소대기중 0~5℃에서 디메틸포름아미드 200㎖ 에 벤질인돌-2-카복실레이트 18.18g(0.072 mole)을 용해한 용액에 오일중 80% 수소화나트륨 부분으로(0.075 mole ; 2.25g) 첨가한다.

혼합물을 실온에서 재평형상태가 되게두고 1시간동안 교반한다.

tert-부틸브로모아세테이트(0.072mole ; 14g)을 10℃에서 적가한 후, 실온에서 3시간 방치한다.

디메틸포름아미드를 증발시키고 잔사를 물로 취한 후 염화메틸렌으로 추출한다.

유기층을 NaSO 로 탈수하고 증발건조한다.

잔사를 디이소프로필에테르로 결정화시키면 23.8g 백색결정을 얻는다.

m.p.=95℃

C) 1-tert-부톡시카보닐메틸인돌-2-카복실산

에탄올 400㎖와 디메틸포름아미드 100㎖의 혼액에 상기 제조한 에스테르 (0.065 mole ; 23.8g)를 용해한

다.

5% 팔라듐(담체 : 카본) 1g 을 첨가하고, 대기압, 실온하에서 수소화 시킨다.

30분동안 교반하고 수소의 이론적으로 부피가 흡수된다.

촉매로 탈크를 사용하여 여과하고 용매를 증발건조 시킨다.

얻어진 결정잔사를 디이소프로필에테르로 세척하면 15.3g 의 백색결정을 얻는다.

m.p.=177℃

B) 1-아세틸인돌-2-카복실산

인돌-2-카복실산 (0.06 mole ; 10g), 트리에틸아민 (0.15 mole ; 21.25g), 무수초산 (0.075 mole ; 7.5g), 4-디메틸아미노피리딘 (0.006 mole ; 0.8g)을 염화메틸렌에 혼합시키고 실온에서 18시간 교반한다.

반응혼합물을 pH 2 인 완충수용액에 넣는다.

생성된 침전을 여과, 진공에서 건조한다.

염화메틸렌상을 경사하여 NaSO 로 탈수, 3/4 까지 증발시킨다.

두번째 1-아세틸인돌-2-카복실산이 침전된다.

두 생성물을 혼합하면 9.4g 의 결정을 얻는다.

m.p.=168℃

C) 1-벤질옥시카보닐인돌-2-카복실산

8g 의 인돌-2-카복실산을 디클로로메탄 120㎖에 용해한 후, 트리에틸아민 10g 및 4-디메틸아미노피리딘 1g을 첨가한다.

반응혼합물을 교반하고, 0~5℃까지 냉각한다.

8.5g의 벤질옥시카보닐클로라이드를 5℃이하의 온도에서 적가하고 하룻밤동안 교반한 후 진공에서 농축한다.

잔사를 500㎖ 에틸아세테이트로 취하고 여과한다.

여액을 진공에서 농축하고 디클로로메탄 50㎖ 로 취하여, 모액을 여과하고 진공에서 농축한다.

m=2.4g 의 오일

NMR (DMSO) : 5.38에서 2H (S,CH-CH) ;

7.0~8.0 에서 10H (m, Har)

D) 1-tert-부틸옥시카보닐인돌-2-카복실산

4g 의 인돌-2-카복실산용액 30㎖, 트리에틸아민 4㎖ 및 4-디메틸아미노피리딘 0.4g을 아세토니트릴에 용해한 용액에 6g의 디-tert-부틸디카보네이트 용액 30㎖를 적가한다.

실온에서 2시간 교반하고 생성된 침전을 제거한 후, 아세토니트릴을 증류제거하고 잔사를 염화메틸렌에 용해한다.

유기상을 물로세척하고, 건조, 건고할때 까지 농축한다.

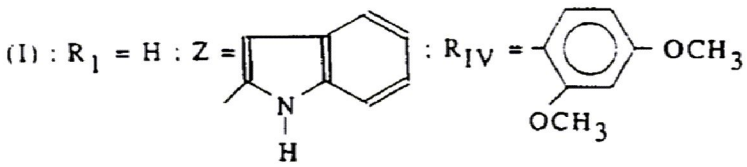
m.p.=117℃

수율=66%

[실시예 1]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-4-(2,4-디메톡시페닐)-5-벤질티아졸

화학식 40



$R_V = -CH_2-C_6H_5$

상기 제법 A 에 따라 제조한 2-아미노-4-(2,4-디메톡시페닐)-5-벤질티아졸 1.96g, 1-아세틸인돌-2-카복실산 1.22g, 트리에틸아민 0.85g, BOP 2.95g 을 디메틸포름아미드 20㎖ 에 용해한다.

반응혼합물을 실온에서 24시간 교반하고, pH 2 인 완충용액에 넣는다.

황색침전을 여과하여 분리하고, 물로 세척하여 에틸아세테이트에 용해한다.

용액을 pH 2 인 완충액, 물, 5% $NaHCO_3$ 용액, 물로 순서대로 세척하고, $MgSO_4$ 로 탈수한 후 진공에서 농축한다.

잔사를 실리카겔, 전개제로 디클로로메탄/에틸아세테이트(98/2 v/v)을 사용하여 크로마토그래피로 정제한다.

순수한 부분을 농축해서 얻은 잔사는 24시간동안 교반하면서 에탄올 80㎖에 Na_2CO_3 3g 용해한 용액과 혼합한다.

메탄올을 진공에서 농축하고, 잔사를 물/에테르 혼액으로 취한다.

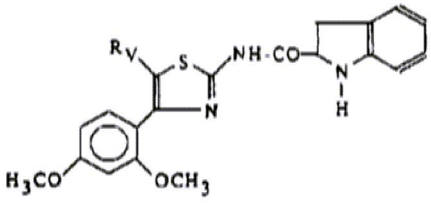
백색결정을 여과분리하여 에테르로 세척한다.

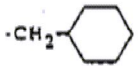
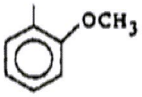
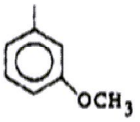
m=0.97g

m.p.=201~202℃

하기 표 6에 나타낸 본 발명에 따른 화합물은 유사한 방법으로 제조한다.

[표 8]

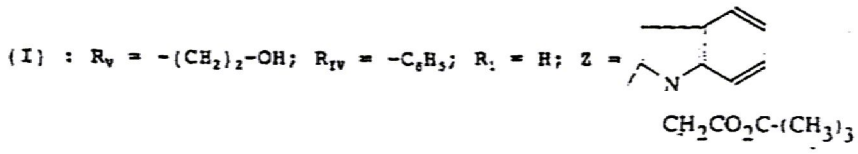


실시예	Rv	m.p; °C
2		225
3		272
4		262
5		225
6		283

[실시예 7]

2-[(1-tert-부톡시카보닐메틸-2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-하이드록시에틸티아졸,

화학식 41



상기 제법 B (표 2)에 제조한 아미노알콜 2g, 1-tert-부톡시카보닐메틸인돌-2-카복실산 2.75g, 트리에틸아민 1.4g, BOP 4.9g을 디메틸포름아미드 15㎖에 용해한다.

실온에서 하룻밤동안 방치한 후 pH 2 인 포스페이트 완충액에 넣는다.

침전물을 여과분리하여 물로 세척하고 에틸아세테이트에 용해한다.

용액을 5% $NaHCO_3$ 용액 및 물로 순서대로 세척하고 경사하여 분리하여 유기층을 $MgSO_4$ 로 탈수하고 진공에서 농축한다.

잔사를 전개제로 디클로로메탄/메탄올 100+0.5(v.v)을 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피한다.

전개된 첫 번째 생성물은 데아실화된(deacylated) 화합물(O 및 N 아실화 m.p.=70℃)에 해당한다.

기대하는 생성물은 두 번째 전개된다.

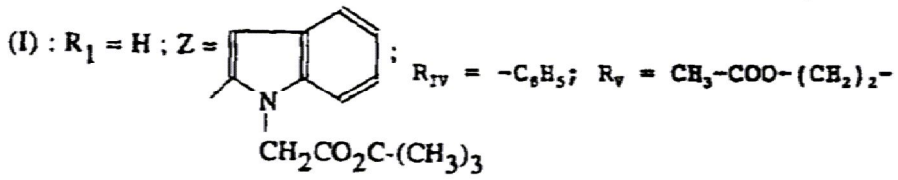
m=1.2g

m.p=180~181℃

[실시예 8]

2-[(1-tert-부톡시카보닐메틸-2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-아세톡시에틸티아졸

화학식 42



상기 제조한 생성물 0.30g 을 5㎖의 피리딘에 현탁하고, 1.2㎖ 의 무수초산을 첨가한 반응혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반한다.

혼합물을 pH 2인 설페이트 완충액에 넣고, 침전물을 여과 분리하여 물로 세척하고 디클로로메탄으로 취한다.

용액을 5% $NaHCO_3$ 용액으로 세척하고 경사하여 분리한 유기층을 $MgSO_4$ 로 탈수, 여과, 진공에서 농축한다.

잔사를 전개제로 디클로로메탄/에틸아세테이트 98/2 (v/v)를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피로 정제한다.

m=0.16g

NMR (DMSO) : 1.48에서 9H (s,t-$BuCO_2$) ;

2.00에서 3H (S,CH_3CO_2) ;

3.24에서 2H (T,J=7Hz, CH_2 티아졸) ;

4.30에서 2H (T,J=7Hz CH_2OAc) ;

5.40에서 2H (S,CH_2CO_2t-Bu) ;

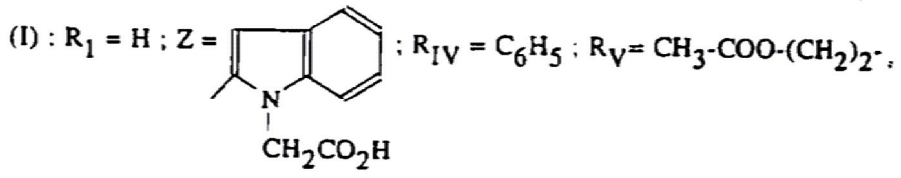
7.2~7.9에서 10H (M, Har) ;

12.8에서 1H (S, NHCO)

[실시예 9]

2-[(1-카복시메틸-2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-아세톡시에틸티아졸

화학식 43



상기 제조한 화합물 0.15g 을 아니졸 2㎖ 와 트리플루오로아세트산 10㎖ 에 용해한 용액을 실온에서 45분간 방치하고, 진공에서 농축한다.

얻어진 잔사를 헥산/디에틸에테르(50/50) 혼액으로 세척하고 건조한다.

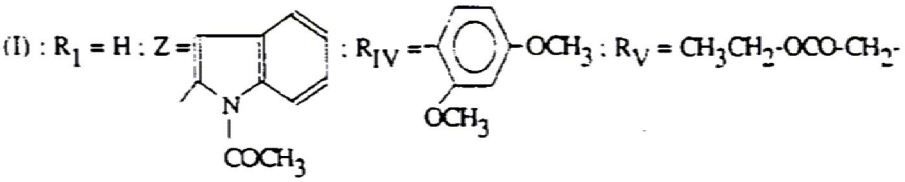
m=0.14g

m.p.=217-218℃

[실시예 10]

2-[(1-아세틸-2-인돌릴)카보닐아미노]-4-(2,4-디메톡시페닐)-5-에톡시카보닐메틸티아졸

화학식 44



2-아미노-4-(2,4-디메톡시페닐)-5-에톡시카보닐메틸티아졸 1.5g, 1-아세틸인돌-2-카복실산 1g, 트리에틸아민 0.7㎖, BOP 2.39g 을 디클로로메탄 15㎖ 에 용해한 용액을 실온에서 하룻밤동안 교반하고 진공에서 농축한다.

잔사를 에틸아세테이트로 취한 용액을 pH 2 인 완충액, 5% $NaHCO_3$ 용액, 물로 차례대로 세척하고 유기층을 $MgSO_4$ 로 탈수하고 진공에서 농축한다.

잔사를 전개제로 디클로로메탄/에틸아세테이트 100/2.5 (v/v)를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피로 정제한다.

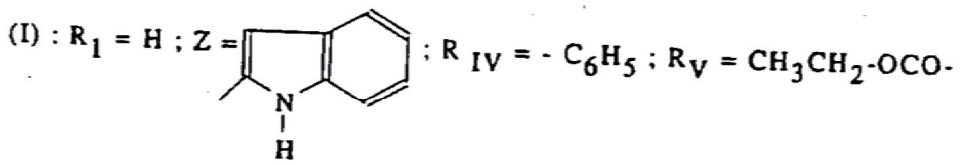
m=1.2g

m.p.=130~135℃

[실시예 11]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-5-에톡시카보닐-4-페닐티아졸

화학식 45



상기 실시예 10에 기재한 공정을 실시하여 2-[(1-아세틸-2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-에톡시카보닐티아졸(1.5g)을 제조하고 Na_2CO_3 0.6g 존재하에 에탄올 100㎖ 에 용해한다.

혼합물을 실온에서 48시간 교반하고 진공에서 농축하여 얻은 잔사를 물로 분쇄한후, 최소량의 디클로로메탄으로 분쇄하고 여과 건조한다.

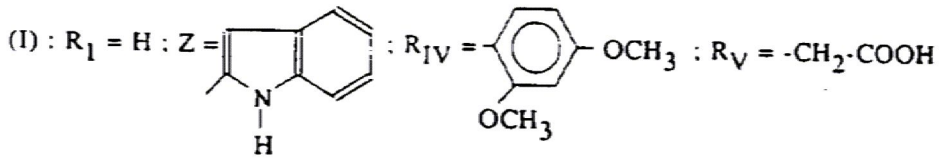
m=1.1g

m.p.=248℃

[실시예 12]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-4-(2,4-디메톡시페닐)-5-카복시메틸티아졸

화학식 46



실시예 10에 따라 제조한 2-[(1-아세틸-2-인돌릴)카보닐아미노]-4-(2,4-디메톡시페닐)-5-에톡시카보닐메틸티아졸 0.5g 을 95° 에탄올 10㎖에 용해하고 2N NaOH 1.5㎖를 첨가한다.

반응혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하고 진공에서 농축한다.

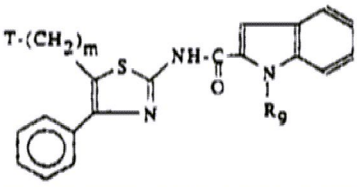
잔사를 pH 2 인 완충용액으로 취하고, 침전물을 여과분리하여 물세척하고 여과한뒤 에테르로 헹군다.

m=0.28g

m.p.=284℃

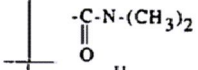
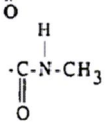
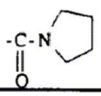
상기에 기술한 실시예 7에서 12에 따른 공정을 실시하므로서, 하기 표 7에 기재한 화합물이 제조된다.

[표 9]



실시예	T	m	R9	m.p.; °C
13	-CO_2CH_3	1	H	254
14	-CO_2CH_3	2	H	181
15	-OH	2	-CH_2CO_2H	131
16	-OH	2	H	242
17	-OH	3	H	213
18	-$OCOCH_3$	2	H	168
19	-$OCOCH_3$	3	H	192
20	-O-CO-C_6H_5	2	-CH_2CO_2H	216
21	-O-CO-*tert*-Bu	2	H	229
22	-CO_2H	1	H	266
23	-CO_2H	2	H	> 300
24	-CO_2H	2	-CH_2-CO_2H	239-240
25	-CO_2H	1	-CH_2-CO_2H	199-200

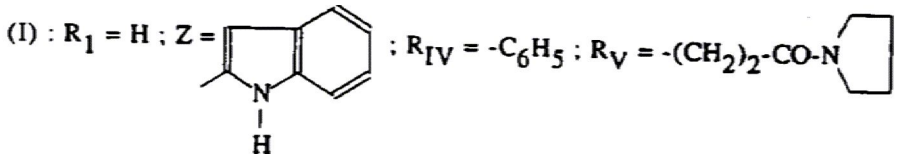
[표 9a]

실시예	T	m	R9	m.p.; °C
26	-CO_2CH_3	2	-CH_2-CO_2H	202-203
27	-CO_2CH_3	1	-CH_2-CO_2H	183-185
28		1	-CH_2-CO_2H	252
29		1	-CH_2-CO_2H	233-234
30		1	-CH_2-CO_2H	241-242

[실시예 31]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-[2-(1-피롤리디노카보닐)-1-에틸]티아졸

화학식 47



실시예 14에 기재된 에스테르 0.5g을 피롤리딘 5㎖에 혼합한 용액을 실온에서 하룻밤동안 교반하고 pH 2인 완충액에 넣는다.

침전물을 여과분리한 후 에틸아세테이트로 용해한다.

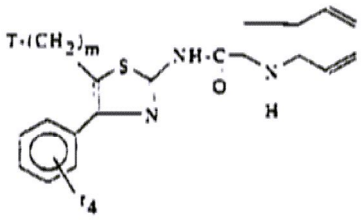
용액을 pH 2인 완충액, 물의 순으로 세척하고 유기층을 경사 분리하여 $MgSO_4$로 탈수하고 진공에서 농축한다.

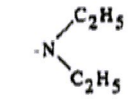
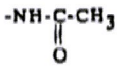
m=0.48g

m.p.=179℃

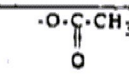
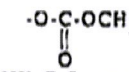
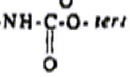
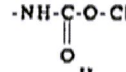
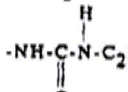
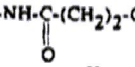
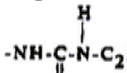
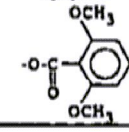
상기 실시예 10에 따른 공정을 실시하여서 하기 표 8에 기재한 화합물 32~51을 제조한다.

[표 10]

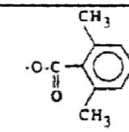
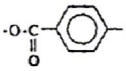
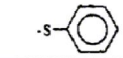


실시예	T	m	r4	m.p.; °C
32	-COOCH3	1	4-F	224-225
33	-COOC2H5	1	2-Cl	178
34		1	H	180
35		1	H	239
36		1	4-F	243-244
37		1	2-Cl	187-188
38	-NH2	2	H	202-203
39		2	H	261-262

[표 10a]

실시예	T	m	R4	m.p.; °C
40		2	4-F	188-189
41		2	H	208-209
42		2	H	223-224
43		2	H	264
44		2	H	248-249
45		2	H	275-276
46		2	H	209-210
47		2	H	196-197
48		2	H	218-219

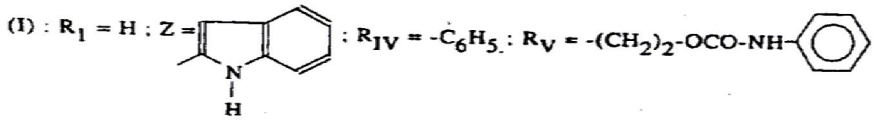
[표 10b]

실시예	T	m	R4	m.p.; °C
49		2	H	140-142
50		2	H	270-271
51		2	H	212-213

[실시예 52]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-페닐아미노카보닐옥시에틸티아졸

화학식 48



(A) 2-[(1-아세틸-2-인돌릴)]카보닐아미노-4-페닐-5-페닐아미노카보닐옥시에틸티아졸

실시예 16에 따라 제조한 알콜 0.7g 과 페닐이소시아네이트 0.2㎖를 디클로로메탄 5㎖에 넣고 실온에서 하룻밤동안 교반한다.

생성된 침전물을 여과분리하여 전개제로 디클로로메탄/에틸아세테이트(95/5 v/v)를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피로 정제한다.

m=0.52g

m.p.=156℃

(B) 화합물 52

상기 제조한 화합물 0.5g 을 에탄올 30㎖와 물 5㎖에 용해하고, 0.21g의 Na_2CO_3 를 첨가한다.

반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하고 진공에서 농축한다.

잔사를 에틸아세테이트로 취하고, Na_2CO_3 및 물의 순으로 세척한다.

유기층을 경사 분리하여 진공에서 농축한 잔사를 에테르로 취한다.

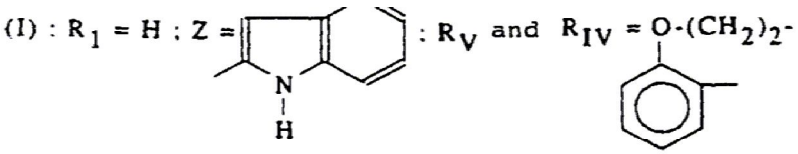
m=0.4g

m.p.=249℃

[실시예 53]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-4,5-디하이드로[5,4-d]-1H-티아졸벤조세핀

화학식 49



상기 제법 F 에서 조제한 티아졸 1g, BOP 2.6g, 1-아세틸인돌-2-카복실산 0.93g, 트리에틸아민 0.46g 을 디메틸포름아미드 30㎖에 혼합한 혼합액을 실온에서 30분간 교반한다.

디메틸포름아미드를 증발시키고 잔사를 에틸아세테이트로 취하고 물로 세척한다.

유기층을 Na_2SO_4 로 탈수하고 증발시킨 후 잔사를 전개제로 디클로로메탄/메탄올 (100+0.5 v/v)를 사용하여 실리카겔에서 크로마토그래피한다.

0.9g 의 황색거품이 얻어지고 이것은 디클로로메탄에 용해하고 에탄올 100㎖를 첨가한다.

2N NaOH 10㎖를 가하고 혼합액을 실온에서 1시간 교반한다.

유기용매를 증발시킨후 잔사를 에틸아세테이트로 취하고 pH 2 인 완충액으로 세척한다.

유기층을 $MgSO_4$ 로 탈수하고 여과, 증발시킨다.

얻어진 황색결정을 디클로로메탄과 에탄올로 차례로 세척한다.

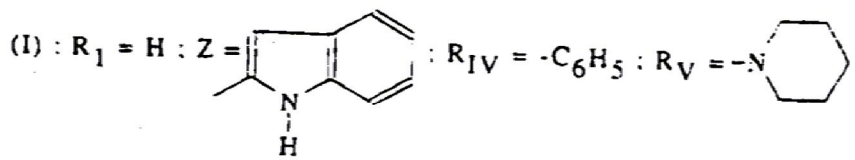
m=0.45g

m.p. > 260℃

[실시예 54]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-4-페닐-5-(1-피페리디닐)-티아졸

화학식 50



(A) 2-아미노-4-페닐-5-(1-피페리디닐)티아졸

2-아미노-4-페닐-5-브로모티아졸 1g 과 피페리딘 1.7g 을 무수알콜 25㎖에 혼합한 용액을 48시간동안 환류한다.

에탄올을 진공에서 농축하고 잔사를 물 50㎖와 30% NaOH 10㎖ 로 취한다.

이것을 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 탈수 여과한다.

용액을 진공에서 농축한 잔사를 이소프로필에테르로 재결정한다.

m=0.41g

m.p.=135~137℃

(B) 화합물 54

상기에서 얻은 생성물 0.4g 을 디클로로메탄 50㎖ 에 용해한다.

여기에 1-아세틸인돌-2-카복실산 0.33g, BOP 0.82g, 트리에틸아민 0.19g을 순서대로 첨가한다.

반응혼합물을 실온에서 4일간 교반한 후, 물 25㎖를 첨가하고 유기상을 경사분리한 후 $NaSO_4$ 로 탈수하고 진공에서 농축한다.

잔사를 무수알콜 50㎖로 취하고 나서, 2.5N NaOH 10㎖를 첨가하고 실온에서 3시간 교반한다.

혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 물 50㎖ 로 취하고, 에틸아세테이트로 추출하고, 유기층을 경사분리하여 Na_2SO_4 로 탈수, 진공에서 농축한다.

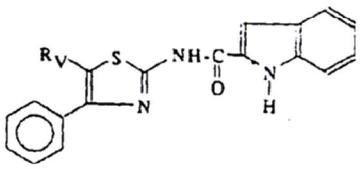
잔사를 에틸아세테이트로 재결정화한다.

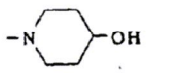
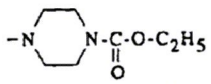
m=0.26g

m.p. > 260℃

실시예 54에 따른 공정을 실시하여 하기 표 9에 기재한 화합물 55 및 56을 제조한다.

[표 11]

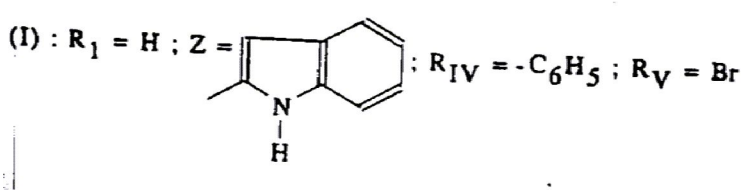


실시예	R_V	m.p.; °C
55		> 300
56		247-249

[실시예 57]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-5-브로모-4-페닐티아졸

화학식 51



2-아미노-5-브로모티아졸 3.9g (0.015 mole)을 디클로로메탄 60㎖에 용해한다.

1-아세틸인돌-2-카복실산 3.26g, BOP 8.1g, 트리에틸아민 1.85g을 첨가하고, 반응혼합액을 실온에서 8일간 교반한후, pH 2인 완충수용액 100㎖를 첨가하고, 경사하여 분리한 유기층을 Na_2SO_4 로 탈수하고 진공하에 농축한다.

잔사를 메탄올 100㎖ 로 취하고 Na_2CO_3 5g 을 첨가하여 실온에서 3시간 교반하고, 저온, 진공에서 농축한다.

pH 2 인 완충수용액으로 취하고, 에틸아세테이트로 추출하고 유기층을 Na_2SO_4 로 탈수 여과하고 진공에서 농축한다.

잔사를 전개제로 CH_2Cl_2 를 사용하여 실리카겔로 크로마토그래피한다.

맨처음 불순물을 제거하면, 기대하는 생성물이 전개되고, 용매증발후 CH_2Cl_2/디이소프로필에테르 혼합물로 부터 재결정한다.

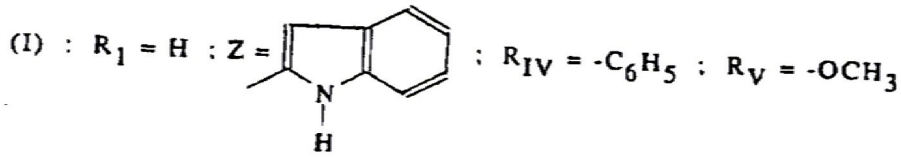
m=2.8g

m.p.=224~226℃

[실시예 58]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-5-메톡시-4-페닐티아졸

화학식 52



2-아미노-5-메톡시-4-페닐티아졸 3.15g 을 CH_2Cl_2 60㎖ 에 용해하고, 여기에 1-아세틸인돌-2-카복실산 3.26g, BOP 8.12g, 트리에틸아민 1.86g 을 첨가하여, 반응혼합물을 실온에서 일주일동안 교반한다.

물 50㎖ 를 첨가하고 유기층을 경사하여 Na_2SO_4 로 탈수여과하고, 진공에서 농축한다.

잔사를 메탄올 100㎖에 취하고, K_2CO_3 10g 을 첨가한 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반한다.

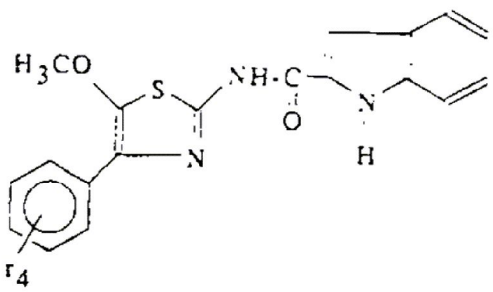
혼합물을 진공에서 농축하고 잔사를 물로 취한 후, 생성된 침전물은 여과하여 분리하고 CH_2Cl_2 로 세척한다.

m=1.7g

m.p. > 260℃

상기 실시예에 따른 공정을 실시하여 하기 표 10에 기재한 화합물 59에서 61을 제조한다.

[표 12]

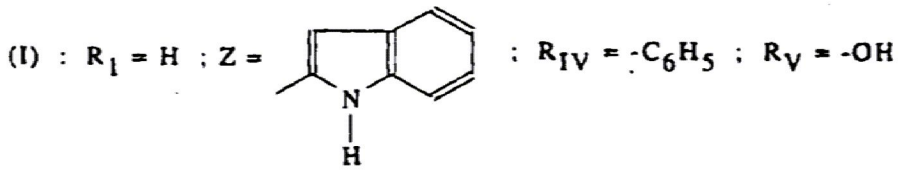


실시예	r_4	m.p.; °C
59	2-Cl	260-262
60	4-CH_3	252-254
61	2-OCH_3	248-250

[실시예 62]

2-[(2-인돌릴)카보닐아미노]-5-하이드록시-4-페닐티아졸

화학식 53



실시예 58에 따라 제조한 티아졸 0.58g 을 CH_2Cl_2 100㎖ 에 용해하고, 여기에 2M 붕소트리브로마이드 CH_2Cl_2 용액 4.98㎖을 실온에서 첨가한 반응 혼합물을 24시간동안 교반한다.

다시 BBr_3 4.98㎖를 첨가하고 실온에서 48 시간 방치한 후, 마지막으로 BBr_3 4.98g 을 혼합하고 반응 혼합물을 실온에서 48시간 방치한다.

4N NaOH 수용액을 첨가하여 pH 5~6 으로 조정한 후 유기층을 4N NaOH 50㎖ 로 2회 추출한다.

수층을 2N HCl을 첨가하여 중화하고 혼합물을 CH_2Cl_2로 추출한 후 유기층을 Na_2SO_4로 탈수여과하고, 진공하에 농축하면 결정성 잔사를 생성한다.

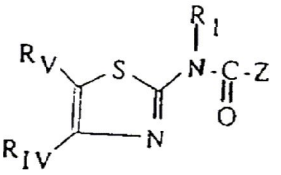
m=0.5g

m.p.=237~239℃

(57) 청구의 범위

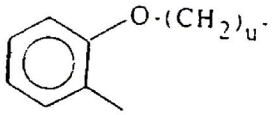
청구항 1

하기 일반식(I)의 2-아실아미노티아졸 및 그 무기 또는 유기 산 및 염기의 염.



(I)

상기식에서, R_1은 수소원자 ; R_{IV}는 치환되지 않거나, 특히 염소 또는 플루오르와 같은 할로겐원자, C_1-C_6인 알킬, C_1-C_3인 알콕시기에서 선택된 하나이상의 치환체를 갖는 페닐기를 나타내거나; R_{IV}와 R_V는 두기가 결합하여 하기식의 기를 나타낸다. :



상기의 식은 티아졸릴링의 4위치에서 페닐카본을 통하여 결합되어 있고, u는 1~3을 나타낸다. ; R_V는 -(CH_2)-m-X를 나타내는데, m은 0~5 이고, X는 할로겐원자(바람직하게는 브롬), 하이드록실, C_3-C_7 인 사이

클로알킬, 알콕시기로 치환될 수 있는 페닐을 나타내거나,

$-COOH$, $-COOX_1$, $-OCOX_1$, $-SX_1$, $-O-COOX_1$, $-N(X_3)-CO-X_1$ (X_3=H), $-NH-C(=O)-O-X_1$,

$-O-C(=O)-NH-X_1$, $-NH-C(=W)-NHX_1$ (W=O 또는 S), $-NH-C(=O)-(CH_2)_S-COOH$ (s=2,3,4)

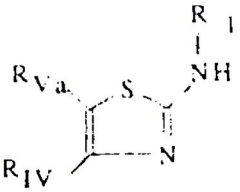
중에서 선택된 기(X_1은 C_1-C_5인 알킬 ; C_1-C_3인 알킬 또는 알콕시기로부터 선택된 하나 또는 그 이상의 기로 치환될 수 있는 페닐 ; 아다만틸기 이다)를 나타내거나, $-CONX_1X_2$, $-NX_1X_2$ (X_1은 수소 ; C_1-C_3 인 알킬을 나타내고, X_2는 수소원자, C_1-C_3인 알킬을 나타내거나, 또는 X_1 및 X_2는 그들이 결합되어 있는 질소와 함께 피롤리딘을 구성한다); 또는 R_V는 C_1-C_5인 알콕시; C_1-C_5인 하이드록실기에 의해 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘 ; 하이드록실기 ; AIK는 C_1-C_5인 알킬인 -COOAIK에 의해 N-치환되거나 치환되지않은 피페라지닐기를 나타내고 ; Z는 C_1-C_4인 알킬, Z_4가 C_1-C_4인 알킬렌이며 R_{10}이 수소 또는 C_1-C_6인 알킬인 카복시알킬렌 $-Z_4-COOR_{10}$, 또는 아실인 COR_{13} (R_{13}이 C_1-C_4 인 알킬)에 의해 질소원자에서 선택적으로 치환되는 인돌릴을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_{IV}는 페닐인 것을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물.

청구항 3

하기 일반식으로 나타낸 치환된 2-아미노-5-티아졸 화합물을 일반식 Z°-COOH인 산의 관능유도체와 처리하여서 제1항에 따른 치환된 2-아실아미노-5-티아졸을 제조하는 방법.

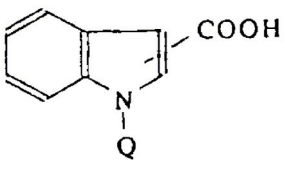


(상기식에서, R_1과 R_{IV}은 제1항에서 정의한 바와 같고, R_{Va}는 하이드록실기 또는 아미노기가 O-보호되고, N-보호된 R_V와 같은 치환체를 나타내고, Z° 는 NH_2 또는 NH가 N-보호된 Z와 같은 치환체를 나타낸다.)

$-R_{Va}$가 N-보호된 또는 O-보호된 그룹을 포함할 때, 그 그룹들은 비보호되며 얻어진 산물은 선택적으로 아실레이션이나 알킬레이션 반응시켜 본원발명에 의한 화합물 또는 그들의 염을 생성한다(이때, 치환체 R_V는 일반식(I)에서 정의된 바와 같다).

청구항 4

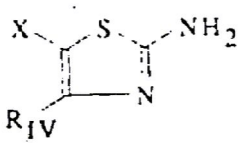
Z가 N위치에서 치환되지 않은 인돌핵을 나타내는 일반식(1)의 대응 화합물이 아미노티아졸을 하기식의 산의 활성상태와 아실화시켜서 제조되는 것을 특징으로 하는, 제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 따른 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



(상기식에서, Q는 질소를 탈보호시킨 후 대응하는 치환된 인돌릴기를 생성하기 위한 보호그룹을 나타낸다).

청구항 5

하기식(XI')의 화합물

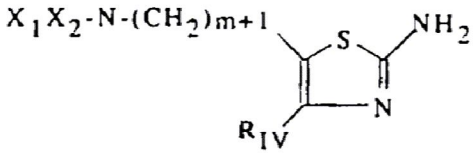


(XI')

상기식(XI')에서, R_{IV}는 제1항에서 정의한 것과 같고 X는 4-하이드록실 또는 4-알콕시카보닐피페라진(알콕시는 C_1-C_3 이다.)로 치환되거나 치환되지 않은 피페리딘, C_1-C_5 인 알콕시를 나타낸다.

청구항 6

하기식(IX)의 화합물.



(IX)

상기식(IX)에서 R_{IV}는 제1항에 정의한 것과 같고, m=1 또는 2, X_1X_2-N은 프탈이미도 또는 $-NH_2$기 또는 그의 염중 하나를 나타낸다.

청구항 7

제1항 내지 제2항에 따른 화합물 중 적어도 한가지를 포함하고, 적어도 하나의 부형제와 결합된 것을 특징으로 하는 CCK와 가스트린의 길항제로서 유용한 약제학적 조성물.