(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[4]
C07D 407/12
C07D 409/12
C07D 417/12

(45) 공고일자 1986년11월17일
(11) 공고번호 특1986-0002036

(21) 출원번호	특1984-0001362	(65) 공개번호	특1984-0008005
(22) 출원일자	1984년03월16일	(43) 공개일자	1984년12월12일

(30) 우선권주장 475985 1983년03월16일 미국(US)

(71) 출원인 브리스톨-마이어즈 컴페니 아이삭 자아코브스키
미합중국 뉴욕주 뉴욕시 파아크 에베뉴 345(우편번호 : 10154)

(72) 발명자 토마스 알프레드 몬츠카
미합중국 뉴욕주 만리우스시 채덤 드리이브 8027

(74) 대리인 박장원

심사관 : 권동용 (책자공보 제1235호)

(54) 히스타민 H_2 -길항제의 제조방법

요약

내용 없음.

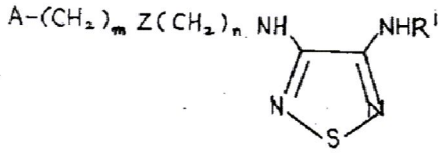
명세서

[발명의 명칭]

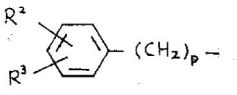
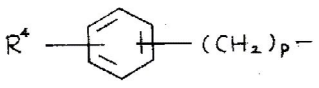
히스타민 H_2-길항제의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

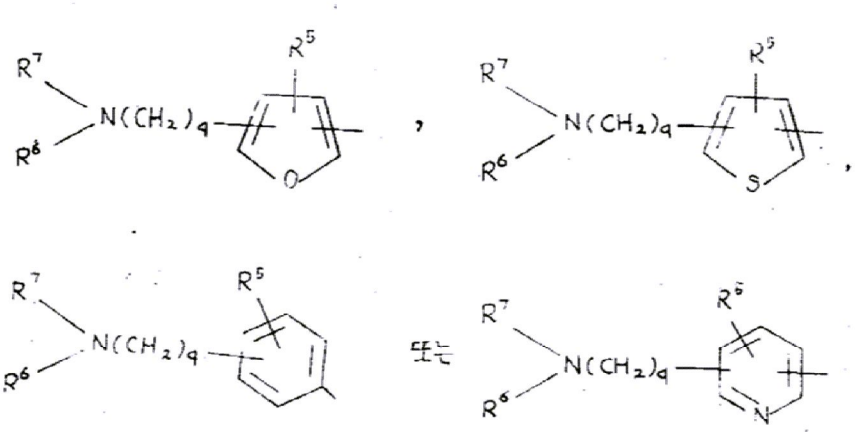
본 발명은 다음 구조식 (Ⅰ)로 나타내는 히스타민 H_2-길항제인 3-(아미노 또는 치환아미노)-4-(치환아미노)-1,2,5-티아디아졸과 그의 약리학적으로 허용되는 비독성염의 제조방법에 관한 것이다.



(Ⅰ)

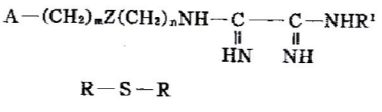
상기식에서, R^1은 수소, (저급)알킬,  또는  인데, 여기서, P는 1 또는 2이고, R^2와 R^3는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알콕시 또는 할로겐으로서, R^2가 수소인 경우 R^3는 또한 트리플루오로메틸이 될 수 있으며, 또는 R^2와 R^3 모두 메틸렌 디옥시일 수가 있고, R^4는 수소, (저급)알킬 또는 (저급)알콕시이며,

m은 0내지 2의 정수이고, n은 2 내지 5의 정수이며, z는 산소, 황 또는 메틸렌이며, A는



인데, 여기서 R^5는 수소 또는 (저급)알킬, q는 1 내지 4의 정수, R^6와 R^7은 각각 (저급)알킬, 또는 R^6과 R^7은 모두 이들이 질소원자와 함께 결합할 때 피롤리디노, 피페리디노, 1,2,3,6-테트라히드로피리딜 또는 호모피페리디노가 될 수 있다.

이 화합물은 다음 구조식(II)에 대응하는 치환 에탄 디이미드아미드를 다음 구조식(VII)의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

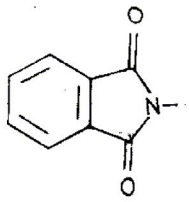


(II)

$R-S-R$

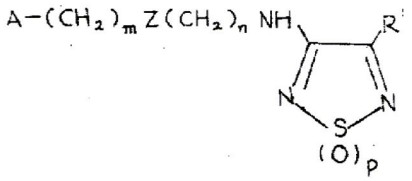
(VII)

위 식에서, R^1,A, Z, m 및 n은 상기 구조식 (I)에서 정의한 것과 같으며, 두개의 R은 동일한 것으로서,



이다.

1983년 2월 15일자 미합중국 특허 제4,374,248호(아르. 아르. 크레쇼 및 에이. 에이. 알지에리)에는 다음 구조식의 3,4-디치환-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드 및 1,1-디옥시와 이것의 제조방법이 기재되어 있다.

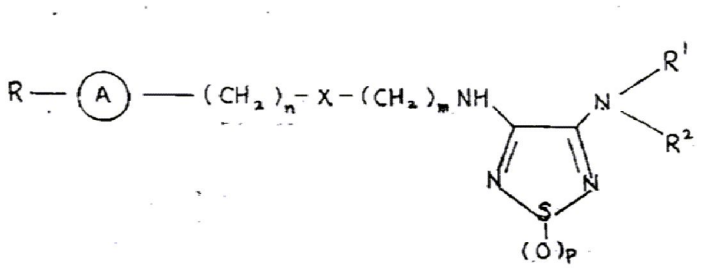


위 식에서 A, m, Z, n 및 R^1은 본 발명의 방법에 의하여 제조된 구조식(I)의 화합물의 대응하는 치환체와 유사하다.

그러나, 상기 특허에 기재된 화합물들은 1-옥시드 또는 1,1-디옥시드(p는 1 또는 2)이고, 본 발명의 화합물(I)은 상기 특허에 기재된 선행기술의 제조방법으로는 제조될 수 없다.

1981년 12월 2일에 공개된 유럽 특허출원 제40,696호에는 특히 다음 구조식의 3,4-디치환-1,2,5-티아디

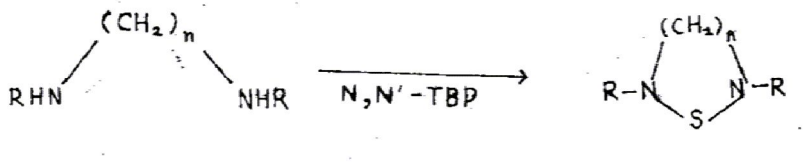
아졸 1-옥시드와 1,1-디옥시드 및 이들의 제조방법이 기재되어 있다.



위 식에서, R,  , n, X, m, R^1 및 R^2는 본 발명의 방법에 의하여 제조되는 구조식(Ⅰ)의 화합물의 대응하는 치환체와 유사하다.

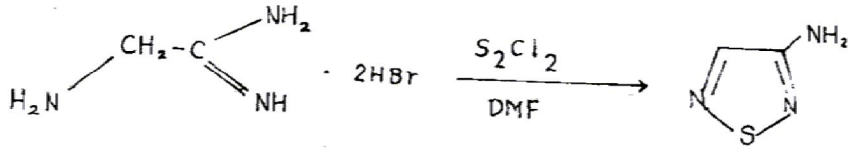
그러나, 이 특허출원에 기재된 화합물 역시 1-옥시드 또는 1,1-디옥시드(p는 1 또는 2)이며, 본 발명의 화합물(Ⅰ)은 이 특허출원에 기재된 선행기술의 방법으로는 제조될 수 없다.

디이. 엔. 하아프와 티이. 지이. 백의 논문[Tetrahedron Letters, No. 15, 1481-4(1972)]에는 다음 반응식에서와 같이 이급 에탄-프로판디아민 및 1,3-프로판디아민을 대응하는 1,2,5-티아디아졸리딘 또는 1,2,6-퍼히드로티아디아진으로 환화시키는데 있어서 N,N'-티오비스프탈아미드(이하, "N,N'-TBP"라 약칭한다)의 사용에 관하여 논술하고 있다.

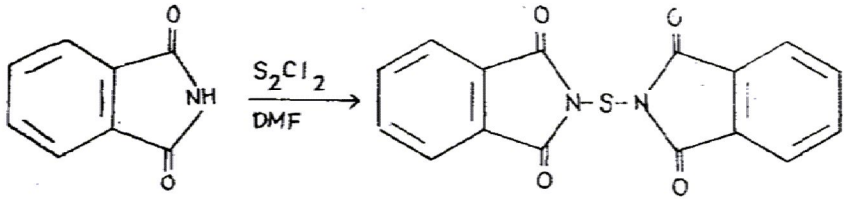


여기서, N=2, R=메틸, 또는 n=3, R=에틸

엘. 엠. 와인스토크와 그의 공동연구자의 논문[J. Org. Chem., 32, 2823-9 (1967)]에는 다음 반응식과 같이 α-아미노아세트아미딘 디히드로보로미드와 일염화황의 반응에 의한 3-아미노-1,2,5-티아디아졸의 제조를 비롯하여, 여러가지 비환상 화합물을 일염화황 또는 이염화황으로 폐환시킴으로써 단순 3-치환 또는 3,4-디치환 1,2,5-티아디아졸을 제조하는 방법이 기재되어 있다.

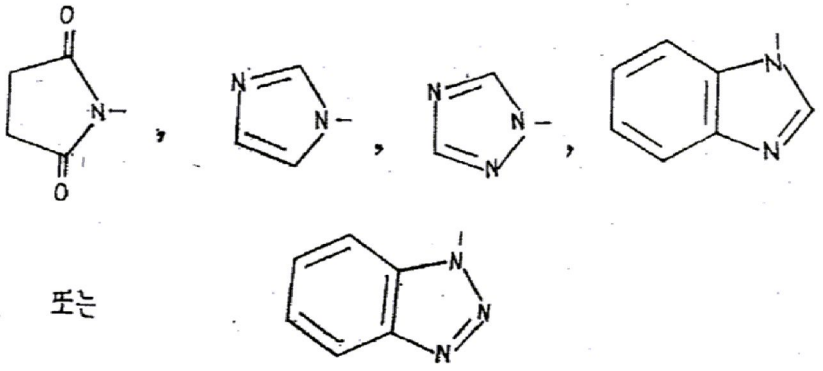


엠. 브이. 칼닌스의 논문[카나다 화학잡지, 44, 2111-2113(1966)]에는 다음 반응식을 통하여 N,N'-TBP를 제조하는 방법이 기재되어 있다.



디이. 엔. 하아프와 그의 공동연구자의 논문[미합중국 화학회지, 100, 1222-8(1978)]에는 구조식 R-S-R

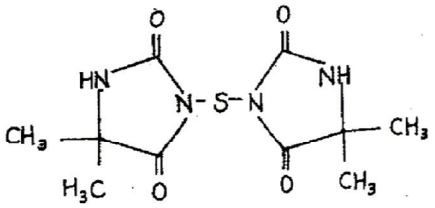
의 화합물의 제조방법이 기재되어 있는데, 여기서 R는 아래의 기들을 의미하는 것이다.



또는

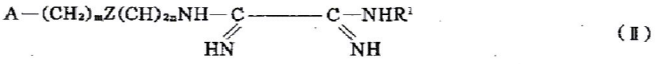
이들 화합물은 적당한 질소 헤테로환의 트리메틸실릴 유도체와 일염화황 또는 이염화황의 반응으로 제조되었다.

지이. 소스노브스키와 제이. 에이. 크로의 논문[Liebigs Ann. Chem., 121-136(1982)]에는 5,5-디메틸히단로인과 이염화황의 반응에 의하여 다음 구조식의 N,N'-티오비스(5,5-디메틸히단토인)을 제조하는 방법이 기재되어 있다.



앞에서 인용한 미합중국 특허 제4,374,248호와 공개 유럽 특허출원 제40,696호에 기재된 선행기술 화합물들의 제조방법들은 제3위치 및 제4위치에 아미노기 또는 적절한 "이탈기"중 어느 하나를 갖는 1,2,5-티아디아졸 1-옥시드 또는 1,1-디옥시드의 이용(출발물질로서 또는 중간물질로서)을 포함하고 있다. 유사한 방법, 즉 출발물질 또는 중간물질로서 제3위치 및 제4위치에 아미노기 또는 적절한 "이탈기"를 갖는 1,2,5-티아디아졸을 이용하여 본 발명의 화합물(Ⅰ)을 제조하기 위한 집중적인 시도가 행하여져 왔다. 반응조건의 변동에 따라 수많은 변형방법들이 시도되었으나, 그러한 경로에 의해서 본 발명의 화합물(Ⅰ)이 제조될 수는 없었다.

본 발명의 발명자의 동료인 아르. 아르. 크렌쇼와 에이. 에이. 알지에리가 1982년 3월 29일자로 출원하여 현재 계류중에 있는 미합중국 특허출원 제363,207호(대한민국 특허원 제83-1283호 공개번호 제84-4095호)에는 본 발명의 화합물(Ⅰ)과 그의 제조방법이 제안되어 있는데, 그 방법의 특징은 다음 구조식(Ⅱ)의 대응하는 치환 에탄디이미드아미드를 일염화황이나 이염화황으로 폐환시키는데 있다.

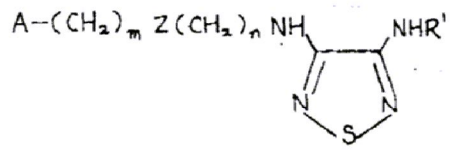


(Ⅱ)

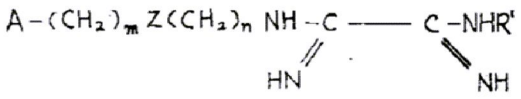
그러나, 이 반응경로에 의한 수율은 저조(대량 5-30%)이고 반응혼합물로부터의 목적 생성물의 분리공정이 지루하게 긴 결점이 있었다.

본 발명은 비반응성 용매중에서 0℃ 내지 100℃의 온도에서 다음 구조식(Ⅱ)의 치환 에탄디이미드아미드를 다음 구조식(Ⅶ)의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하는 다음 구조식(Ⅰ)의 히스타민 H_2-항길항제

및 그의 약리학적으로 허용되는 비독성염의 제조방법에 관한 것이다.



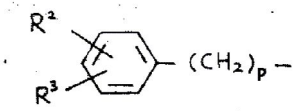
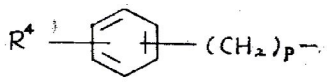
(I)



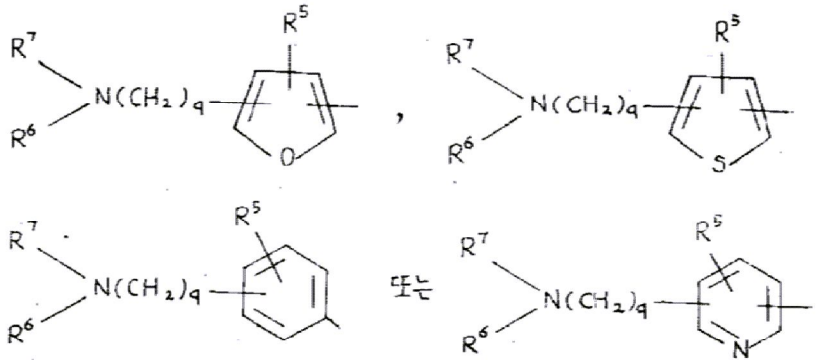
(II)



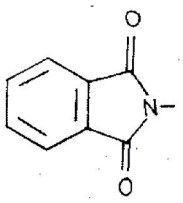
(VII)

위 각 식에서, R^1은 수소, (저급)알킬,  또는 

인데, 여기서, p는 1 또는 2이고, R^2와 R^3는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알콕시 또는 할로겐으로서, R^2가 수소인 경우 R^3는 또한 트리플루오로메틸이 될 수 있으며, 또는 R^2와 R^3 모두가 메틸렌디옥시일 수가 있고, R^4는 수소, (저급)알킬 또는 (저급)알콕시이며, m은 0내지 2의 정수이고, n은 2 내지 5의 정수이며, Z는 산소, 황 또는 메틸렌이며, A는



인데, 여기서 R^5는 수소 또는 저급(알킬), q는 1 내지 4의 정수, R^6과 R^7은 각각 (저급)알킬 또는 R^6와 R^7은 모두 이들이 질소원자와 함께 결합할 때 피롤리디노, 피페리디노, 1,2,3,6-테트라히드로피리딜 또는 호모피페리디노가 될 수 있으며, R는 양쪽이 동일한 것으로서,



이다.

상기 구조식(Ⅰ)의 화합물에 있어서, R^1은 바람직하게는 수소 또는 (저급)알킬, 더욱 바람직하게는 수소 또는 메틸, 가장 바람직하게는 수소이다. 치환체 A로서 바람직한 것은 앞에서 나타낸 바와 같이 치환 페닐 모핵, 치환 푸릴 모핵 또는 치환 티에닐 모핵인데 치환 페닐 모핵인 것이 가장 바람직하다. 치환체 Z로서 바람직한 것은 황 또는 산소원자인데, A가 치환 페닐 모핵일 때, Z는 산소인 것이 바람직하다. m이 0 또는 1이고, n이 2 또는 3인 경우가 좋은데, A가 치환 페닐 모핵일 경우 m은 0이고 n은 3인 것이 바람직하다. R^5는 수소 또는 메틸일 경우가 바람직한데, 가장 좋은 것은 수소일 경우이다. q는 1인 것이 좋다. R^6 및 R^7은 (저급)알킬이거나 또는 이들의 결합한 질소원자와 함께 피롤리디노 또는 피페리디노인 것이 바람직하다.

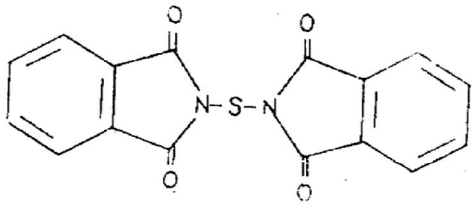
구조식(Ⅱ)의 화합물을 구조식(Ⅶ)의 화합물과 반응시킴에 있어서, 그 반응비에 한정이 있는 것은 아니다. 최소한 등몰량의 화합물(Ⅶ)을 사용하는 것이 좋지만, 과량 사용도 무방하다. 화합물(Ⅱ)와 (Ⅲ)을 거의 등몰량 사용하여 반응을 진행시키는 것이 가장 바람직하다. 반응온도에도 제한이 없다. 저온에서는

반응이 느리지만, 고온에서는 부생물의 생성량이 증가된다. 바람직한 반응온도의 범위는 약 10℃ 내지 약 50℃이지만, 반응을 실온에서 진행시키는 것이 가장 편리하다. 반응시간에도 제한이 없으며, 반응시간은 반응온도에 좌우된다. 본 발명자는 약 20분 내지 약 3시간의 반응시간을 채택하였다. 실온에서는 약 1시간의 반응시간이 편리하며 일반적으로 반응을 완결시키는데 충분하다. 이 때 반응 혼합물에서 석출되는 프탈이미드는 강염기(예컨대, 10-20% KOH 수용액)로 추출될 수 있으며, 유기층을 건조, 여과 및 농축하면 구조식(Ⅰ)의 조화합물이 생성된다.

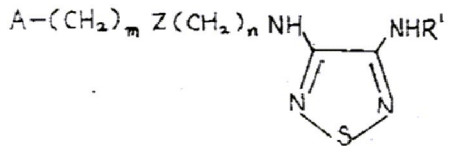
반응은 염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄소, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라히드로푸란, 디글림, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등과 같은 비반응성 유기용매 중에서 진행된다.

본 발명의 방법에서 출발물질로 이용되는 구조식(Ⅱ)의 화합물은 일반적으로 산부가염의 형태, 예를들자면 삼염산염의 형태로 분리되고 저장된다. 이 산부가염은 구조식(Ⅶ)의 황화합물과의 반응전에 별도로 그의 유리염기로 전환시킬 수 있는 것이지만, 반드시 그렇게 할 필요는 없다. 이것은 원래 구조식(Ⅶ)의 화합물과의 반응전에 구조식(Ⅱ)의 화합물의 용액에 적당량의 유기염기를 첨가함으로써 간단히 행할 수 있다. 따라서, 예를 들면 삼염산염 형태의 구조식(Ⅱ)의 화합물 1몰을 사용할 경우, 적당한 유기염기 3몰을 가하여야 한다. 적당한 유기염기로는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 트리-n-프로필아민, 트리이소프로필아민, 트리-n-부틸아민, 피리딘, N-메틸모르폴린, N-메틸피페리딘, 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄("DABC-O"), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔("DBU"), 1,5-디아자비시클로[4.3.0] 논-5-엔("DBN") 등과 같은 삼급아민이 있다.

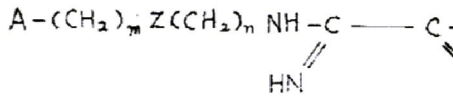
구조식(Ⅶ)의 화합물은 공지된 화합물이거나 또는 위에서 인용한 문헌에 기재된 공지의 방법에 의하여 용이하게 제조될 수 있다. 가장 바람직한 구조식(Ⅶ)의 화합물은 다음 구조식의 N,N'-티오비스프탈이미드이다.



본 발명은 비반응성 용매중에서 약 0℃ 내지 100℃의 온도에서 다음 구조식(Ⅱ)의 치환 에탄디이미드아미드를 다음 구조식(Ⅶ)의 화합물과 반응시켜 다음 구조식(Ⅰ)의 화합물과 그의 약리학적으로 허용되는 비독성염을 제조하는 방법을 제공한다.



(Ⅰ)

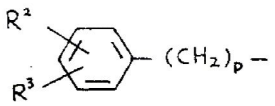


(Ⅱ)

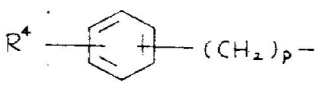


(Ⅶ)

위 각 식에서, R^1은 수소, (저급)알킬,

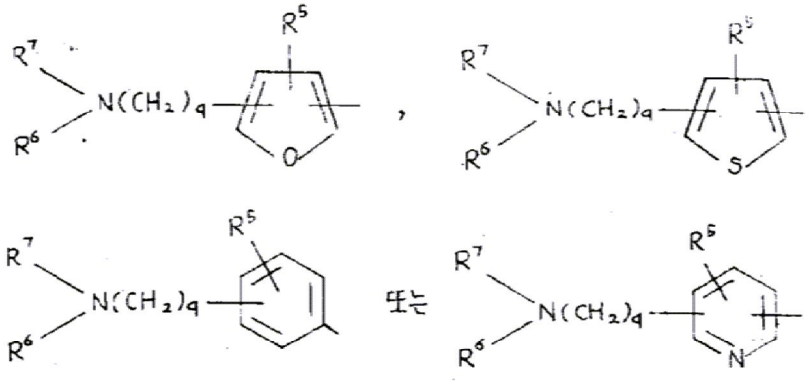


또는

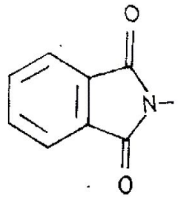


인데, 여기서, p는 1 또는 2이고, R^2와 R^3는 각각 수소, (저급)알킬, (저급)알콕시 또는 할로겐으로서, R^2가 수소인 경우 R^3는 또한 트리플루오로메틸이 될 수 있으며, 또는 R^2와 R^3 모두 메틸렌디옥시일 수가 있고, R^4는 수소, (저급)알킬 또는 (저급)알콕시이며, m은 0 내지 2의 정수

이고, n은 2 내지 5의 정수이며, Z는 산소, 황 또는 메틸렌이며, A는

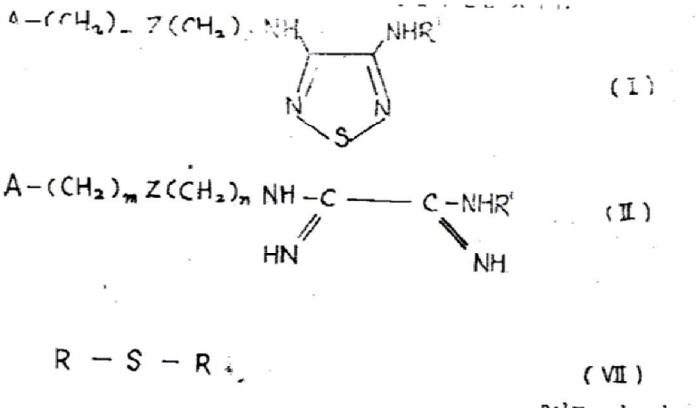


인데, 여기서 R^5는 수소 또는 (저급)알킬, q는 1 내지 4의 정수, R^6과 R^7은 각각 (저급)알킬, 또는 R^6과 R^7은 모두 이들이 질소원자와 함께 결합할 때 피롤리디노, 피페리디노, 1,2,3,6-테트라히드로피리딜 또는 호모피페리디노가 될 수 있으며, R는 양쪽이 동일한 것으로서,

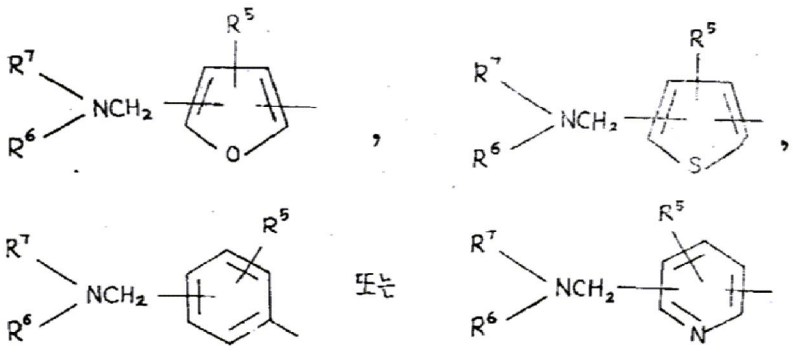


이다.

바람직한 일예에 있어서, 본 발명의 방법은 비반응성 유기용매 중에서 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도에서 다음 구조식(Ⅱ)의 치환 에탄디이미드 아미드를 다음 구조식(Ⅶ)의 화합물과 반응시켜 다음 구조식(Ⅰ)의 화합물과 그의 약리학적으로 허용되는 비독성염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

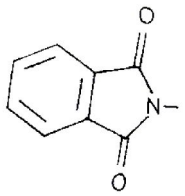


상기 각 식에서, R^1은 수소 또는 (저급)알킬이고, m은 1이며, n은 2 또는 3이고, z는 산소 또는 황이며, A는



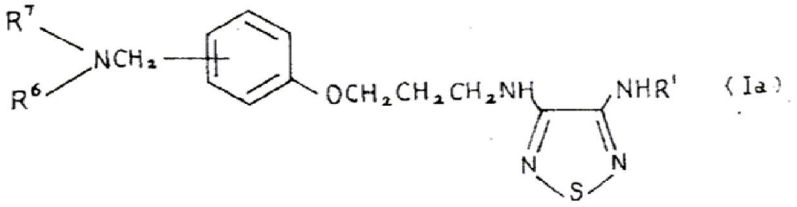
인데, 여기서 R^5는 수소 또는 메틸이고, R^6과 R^7은 각각 메틸 또는 에틸이거나, 또는 이들이 질소원자와

함께 결합할 때, R^6 및 R^7은 피롤리디노 또는 피페리디노가 되고, R는 양쪽이 동일한 것으로서,

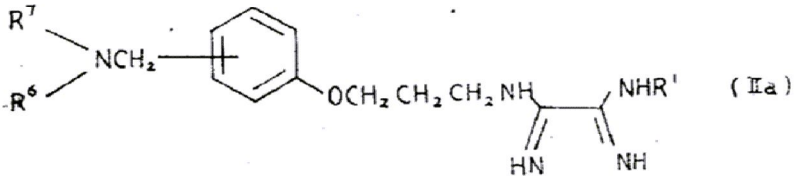


이다.

더욱 바람직한 일예에 있어서, 본 발명은 비반응성 유기용매중에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(IIa)의 화합물을 N,N'-티오비스프탈이미드와 반응시켜 다음 구조식(Ⅰa)의 화합물과 그의 약리학적으로 허용되는 비독성염의 제조방법에 관한 것이다.



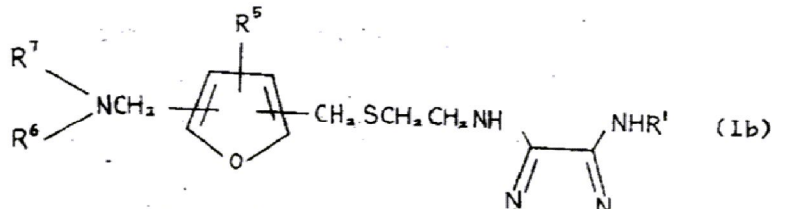
(Ia)



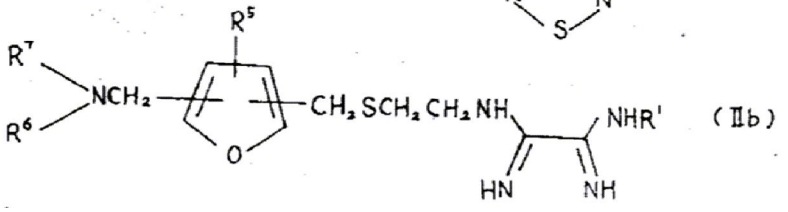
(IIa)

위 각 식에서, R^1은 수소 또는 메틸이고, R^6 및 R^7은 메틸이거나, 또는 이들이 결합한 질소와 원자와 함께 피롤리디노 또는 피페리디노이다.

다른 더욱 바람직한 일예에 있어서, 본 발명은 비반응성 유기용매 중에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(IIb)의 화합물을 N,N'-티오비스프탈이미드와 반응시켜 다음 구조식(Ⅰb)의 화합물과 그의 약리학적으로 허용되는 비독성염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



(Ib)

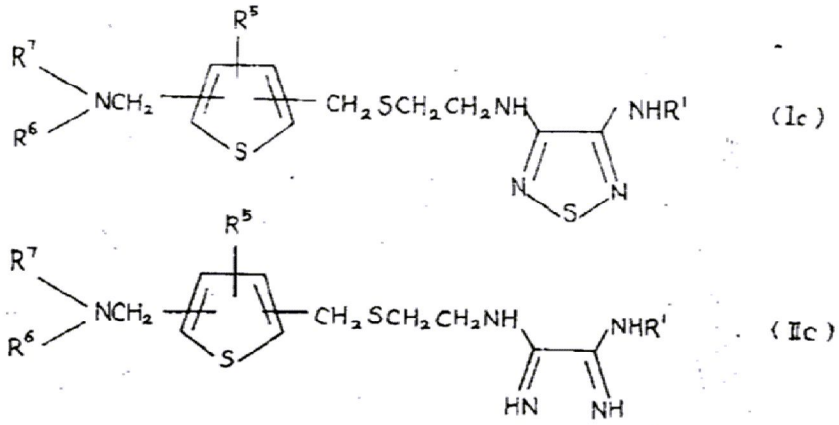


(IIb)

위 각 식에 있어서, R^1 및 R^5는 각각 수소 또는 메틸이고, R^6 및 R^7은 각각 메틸 또는 에틸이다.

또 다른 바람직한 일예에 있어서, 본 발명은 비반응성 유기용매중에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(IIc)의 화합물을 N,N'-티오비스프탈이미드와 반응시켜 다음 구조식(Ⅰc)의 화합물과 그의

약리학적으로 허용되는 비독성염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

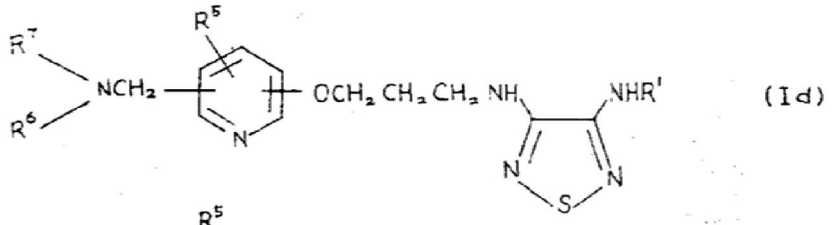


(Ic)

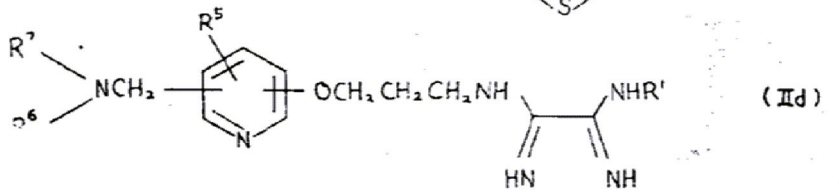
(IIc)

위 각 식에서, R^1 및 R^5는 각각 수소 또는 메틸이고, R^6 및 R^7은 각각 메틸 또는 에틸이다.

또 하나의 바람직한 일예에 있어서, 본 발명은 비반응성 유기용매중에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(IId)의 화합물을 N,N-티오비스프탈아미드와 반응시켜 다음 구조식(Id)의 화합물과 그의 약리학적으로 허용되는 비독성염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



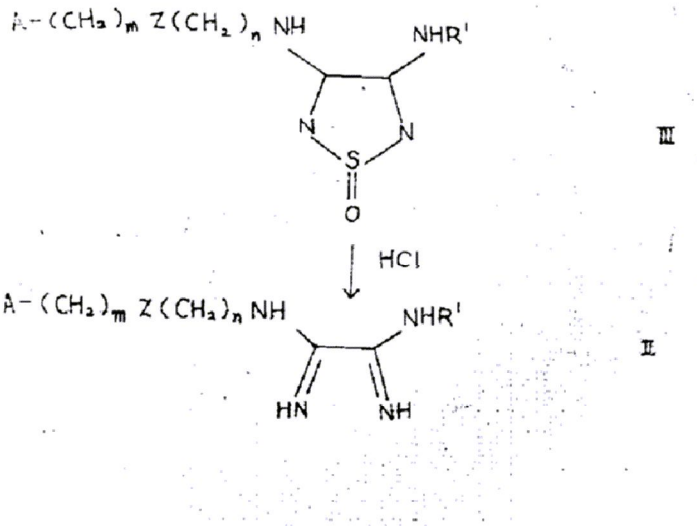
(Id)



(IId)

위 각 식에서, R^1 및 R^5는 각각 수소 또는 메틸이고, R^6 및 R^7은 각각 메틸 또는 에틸이거나, 또는 이들이 질소원자와 함께 결합할 때, R^6 및 R^7은 피페리디노가 된다.

구조식(I)의 화합물의 제조에 사용되는 구조식(II)의 화합물의 중간물질 자체는 여러가지 방법으로 제조될 수 있다. 그중 하나의 방법에서는, 다음 반응식에서와 같이 다음 구조식(III)에 대응하는 3-(아미노 또는 치환 아미노)-4-(치환 아미노)-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드가 강한 무기산(HCl이 바람직하다)으로 처리되어 구조식(II)의 화합물로 된다.



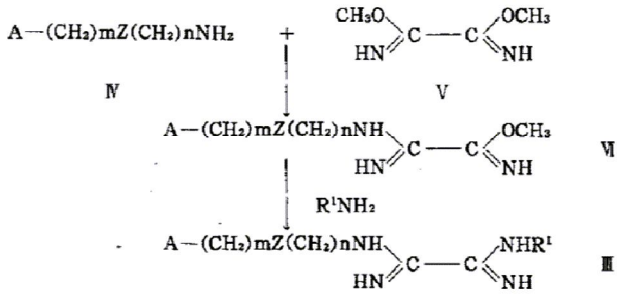
III

II

이 반응은 불활성 유기용매중에서 진행시킬 수 있으며, 바람직하게는 메탄올중에서 진행시킬 수 있다. 반응온도에 어떤 제한이 있는 것은 아니며, 실온에서 수행하는 것이 가장 좋다. 화합물(III)은 공지된 것

이며, 미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 공정에 따라 용이하게 제조할 수 있다.

별법으로는, 구조식(Ⅱ)의 화합물은 다음 반응식에 따라 제조할 수도 있다.



이 반응은 불활성용매, 바람직하게는 메탄올 중에서 진행시킬 수 있다. 구조식(Ⅳ)의 출발물질은 공지된 것으로서, 미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 방법으로 용이하게 제조할 수 있다.

현재로서 나타난 바로는, 구조식(Ⅰ)의 가장 바람직한 화합물은 다음과 같다.

1) 3-아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

2) 3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸

3) 3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-4-메틸-2-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸

4) 3-아미노-4-[3-(3-피롤리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

5) 3-메틸아미노-4-[3-(3-피페리디노 메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

6) 3-벤질아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1.2.5-티아디아졸

7) 3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸

8) 3-아미노-4-{2-[(5-피페리디노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1.2.5-티아디아졸

9) 3-아미노-4-[3-(6-피페리디노메틸-2-피페리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

10) 3-아미노-4-{3-(4-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸, 과 이들의 약리학적으로 허용되는 비독성염.

본 발명의 범위에는 구조식(Ⅰ) 화합물의 모든 가능한 호변이성체, 국부대장체 및 광학적으로 활성인 이성체 뿐만 아니라, 이들의 혼합체들이 포함된다.

본 발명에서 사용하는 "(저급)알킬"이라는 용어는 탄소원자수가 1 내지 6개인 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. "(저급)알콕시"라는 용어는 탄소원자 수가 1 내지 4개인 잭쇄 또는 분지쇄 알콕시기를 의미한다 "시클로(저급)알킬"이라는 용어는 탄소원자수가 3 내지 6개인 시클로알킬기를 의미한다. "약리학적으로 허용되는 비독성염"이라 함은 염산, 브롬산, 질산, 황산, 아세트산, 프로피온산, 푸마르산, 메탄술폰산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 레불린산, 벤조산, 숙신산 등의 산으로 형성된 산부가염을 의미한다.

치료용으로서, 구조식(Ⅰ)의 약리학적으로 활성인 화합물들은 일반적으로 이들 화합물의 최소한 하나를 그의 기본형태중에 또는 약리학적으로 허용되는 담체와 더불어 약리학적으로 허용되는 비독성 산부가염의 형태중에 주요 활성성분으로 함유하는 제약조성물로 하여 투여하게 된다.

이들 제약 조성물은 경구 또는 비경구 투여되거나, 또는 직장 좌제로 하여 투여된다. 광범위한 제약형태가 채택될 수 있다. 그러므로, 고체 담체가 사용되는 경우에는, 정제로 제제되거나 분말제 또는 과립제 형태로 하여 경질젤라틴 캡슐내에 봉입되거나 또는 트로치제나 토젠지제 형태로 제제될 수 있다. 액체 담체가 사용되는 경우에는, 시럽제, 유화제, 연질 젤라틴 캡슐제, 주사용 멸균 용액제 또는 수용성 또는 비수용성 현탁액제로 제제될 수 있다. 제약 조성물은 공지된 기술에 의하여 소정의 제형에 적합하도록 조제된다.

구조식(Ⅰ)의 화합물의 투여량은 환자의 체중과 같은 요소뿐만 아니라, 소정의 위산 저해도와 사용되는 특정화합물의 역가에 따라 달라진다. 체용될 특정의 투여량(동시에 1일 투여횟수)에 관한 결정은 약사의 재량에 달려 있으며, 특정 환자의 특이한 상황에 대한 투여량의 결정에 의하여 달라질 수 있다. 구조식(Ⅰ)의 바람직한 화합물을 사용할 때, 경구투여 단위는 활성성분이 약 2mg 내지 약 300mg의 양으로 함유될 수 있다. 활성성분은 매투여량에 있어서 1일 2내지 4회 투여하는 것이 바람직하다.

히스타민 H_2-수용체 항히스타민제들은 동물과 인간에 있어서 위액분비의 효과적인 억제제로서 알려져 왔다[브림블콤브와 그의 공동연구자, J. Int. Med. Res. 3, 86 (1975)]. 히스타민 H_2-수용체 항히스타민제인 시메티딘에 관한 임상학적 평가에 의하여, 시메티딘은 소화성 궤양 질환에 효과적인 치료제라는 사실이 밝혀졌다[그레이와 그의 공동연구자, Lancet, 1, 8001 (1977)]. 구조식(Ⅰ)의 화합물들중의 몇가지 화합물은 여러가지 시험으로 시메티딘과의 비교를 행한 결과, 격리된 기나아 피그(guinia pig) 우심방(右心房)에 있어서의 히스타민 H_2-수용체 항길항제로서, 그리고 쥐와 개에 있어서의 위산분비 억제제로서 모두 시메티딘보다 역가가 높다는 사실이 판명되었다.

쥐의 위루(胃瘻)에 있어서의 위액분비억제 활성의 측정

캐뉼러 삽입 시기에 체중 약 240-260g의 롱 에반스종(Long Evans) 숫쥐를 시험동물로 사용한다. 전위(前胃)의 전방벽면 내부에의 스테인레스강제 캐뉼러의 배열과 삽입은 주로 폐어와 그의 공동연구자의 논문[실험실 동물학, 27, 244(1977)]에 기재된 방법으로 실시한다. 누관(瘻管) 성분들을 배열하고 상기 문헌에 기재된 것과 동일하게 그 조작법을 시행한다. 조작실시 후에 이 동물들을 톱밥을 넣은 바닥이 견고한 우리 속에 개별적으로 가두어 두고, 전체 회복기를 통하여 음식과 물을 임의량 공급한다. 조작실시 후 최소한 15일 동안은 이들 동물을 시험용으로 사용하지 않는다.

이들 동물을 단식시키지만, 시험절차를 시작하기 20시간 동안 물을 임의량 공급한다. 수집 직전에, 케뉼러를 개방하고 위 내부를 가온된 염수 또는 증류수 30-40ml로 부드럽게 세척하여 잔류 내용물을 제거한다. 이어서 충전 나사 플러깅 스크루우 대신에 도뇨관을 케뉼러 내에 나사 결합시키고, 쥐를 길이 40cm, 폭 15cm 및 높이 13cm의 투명한 플라스틱제 장방형 우리에 가두어 둔다. 이 우리의 바닥에는 그 중앙에 폭과 길이가 각각 대략 1.5cm 및 25cm의 좁은 틈을 마련하고, 이곳을 통하여 도뇨관이 매달릴 수 있도록 한다. 이러한 방법으로 수집기간중에 쥐를 속박하지 않고 우리 주위에서 자유로이 움직일 수 있게 한다. 나머지 측정은 미들리와 그의 공동연구자의 논문[Research Comm. Chem. Path. Pharm. 17, 365(1977)]에 기재된 방법으로 실시한다.

위 세척 후 최초시간 중에 수집된 위 분비물은 오염되는 경우가 있으므로 따라내어 버린다. 경구 평가를 위해서, 도뇨관을 케뉼러에서 분리하고, 그 대신에 충전나사로 바꾼다. 물(2ml/kg)을 위 삽관법을 통하여 경구 투여하고, 그 시험동물을 45분간 우리에 되돌려 넣어 둔다. 이 시간이 경과된 후에, 충전나사를 제거하여 위 분비물을 수집하기 위한 소형의 플라스틱 바이알이 부착된 도뇨관으로 대치시킨다. 두시간짜리 시료를 수집(이것은 대조용 분비물이 된다)하고, 도뇨관을 제거한 다음, 충전나사로 대치시킨다. 시험용 약을 위 십관법으로 2mg/kg의 양으로 경구 투여한다. 45분후에 충전나사를 다시 제거하고, 그 다음의 두시간짜리 시료를 수집한다.

시험 화합물을 비경구로 평가하고자 하는 경우, 최초 60분간 수집물을 버린 직후 시험 화합물을 2ml/kg의 양으로 정맥내 또는 근육내에 주사한다. 두시간짜리 시료를 수집(대조용 분비물)하고 시험화합물을 2ml/kg의 양으로 정맥내 또는 근육내에 주사한다. 다른 두시간짜리 시료를 수집하고, 그 분비물을 대조기간의 분비물과 비교하여 약효를 측정한다.

시료들을 원심분리하여 용량 측정용의 눈금이 새겨진 시험관에 투입한다. 적정 가능한 산도는 자동뷰렛과 전기측정 pH미터(라디오 미터)를 사용하여 시료 1ml를 0.02N-NaOH로 pH 7.0까지 적정하여 측정한다. 적정 가능한 산의 산출량은 용량(ml)을 산의 농도(밀리 당량/l)와 곱하여 밀리 당량으로 나타내어 계산한다.

결과는 대조물에 대한 억제비율로 나타낸다. 투여응답곡선을 작성하고, 역산 분석법에 의하여 ED_{50} 값을 계산한다. 매 투여량에서 3마리의 쥐를 사용하고 최소 3가지 투여량을 사용하여 투여량 응답곡선을 측정한다.

[표 1]

쥐의 위루내에서의 위액분비 억제활성

화 합 물	ED_{50} sc 몰/kg	역가비(시메티딘=1.0)
시메티딘	3.46 (1.68-5.75)*	1.0
실시예 3	0.094 (0.043-0.20)	37
실시예 10	0.77 (0.45-1.4)	4.5
실시예 11	~0.5	~7
실시예 4	0.18 (0.10-0.36)	20

* 신뢰도 95%

히스타민 H_2-수용체 항길항작용-격리된 기나아 피그 심방분석

히스타민은 자발적으로 박동하는 격리된 기니아 피그 우심방의 농도 관련 수축률을 증가시킨다. 블랙과 그의 공동연구자의 논문[Nature, 236, 385(1972)]에 의하면, 이들이 히스타민 H_2-수용체와 경쟁적인 항길항제인 부리마미드의 제성질에 관하여 발표할 때, 히스타민의 전술한 성질에 관련된 수용체들을 히스타민 H_2-수용체라 말하고 있다. 휴우즈와 코렛[Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 148, 127(1975)] 그리고 베르마와 맥네일[J. Pharmacol. Exp. Ther., 200, 352(1977)]에 의한 연이은 연구의 결과들을 격리된 기니아 피그 우심방에 있어서의 히스타민의 양성효과는 히스타민 H_2-수용체에 의하여 중재된다고 한 블랙과 그의 공동연구자의 결론을 뒷받침해 주고 있다. 블랙과 그의 공동연구자의 논문[Agents and Actions, 3, 133(1973)]과 브림블콤브와 그의 공동연구자의 논문[Fed. Proc., 35, 1931(1976)]에서는 히스타민 H_2-수용체 항길항제의 활성을 비교하기 위한 수단으로서 격리된 기니아 피그 우심방을 이용하였다. 이 비교연구는 라인하르드트와 그의 공동연구자의 논문[Agents and Actions, 4, 217 (1974)]에 발표된 방법의 변형법을 사용하여 실시하였다.

하틀레이종(Hartley)의 숫 기니아 피그(350-450g)을 그 머리를 강타하여 희생시켰다. 심장을 떼어내어 산소가 주입되고(95% O_2, 5% CO_2) 수정된 크레브(Kreb) 용액(g/l: NaCl 6.6, KCl 0.35, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.295, KH_2PO_4 0.162, $CaCl_2$ 0.23g, $NaHCO_3$ 2.1 및 덱스트로제 2.09)의 페트리(Petri dish)에 넣었다. 자발적으로 박동하는 우심방을 다른 조직이 없게 해부하고 각 말단부에 명주실(4-0)을 붙여두었다. 그 우심방을 32℃에서 유지되는 산소가 주입되고 수정 크레브 용액이 들어있는 20ml 근장실(筋漿室)에 현탁시켰다. 그라스(Grass) FT 0.03 힘(力) 치환 변환기를 이용하여 우심방 수축량을 등장성(等長性)으로 기록시키고, 베크만 아르피 디이노그라프(Beckman RP Dynograph)를 이용하여 수축력 및 수축률을 기록시켰다. 1g의 휴지(休止) 장력을 우심방에 가하고, 1시간동안 방치하여 평형화시켰다. 평형 유지기의 종말점에서, 거의 최대농도의 히스타민 이염산염($3x10^{-6}$M)을 그 용기에 첨가하고 세척하여 조직이 드러나게 하였다. 이어서, 1/2 log 10 간격을 사용하여 누적법으로 히스타민을 용기에 첨가하여 용기내의 최종적인 몰 농도 $1x10^{-7}$ 내지 $3x10^{-5}$ 을 얻었다. 다음의 계속되는 농도 첨가가 이루어지기 전에 우심방 수축률의 히스타민 유발 증가를 정체시켰다. 농도 $3x10^{-5}$M일 때 최대 응답이 불변적으로 나타났다. 히스타민을 수회 세척 제거하고 우심방을 대조비율로 복귀시켰다. 이어서, 시험 화합물을 적당한 몰 농도로 하여 첨가하고, 30분간 항온 처리한 후에 필요한만큼 고농도를 첨가하여 히스타민 투여응답을 반복하였다.

최소한 3가지 투여량을 사용하여 오. 아룬라크샤냐와 에이치. 오. 실드의 방법[Br. J. Pharmacol., 14, 48(1959)]에 의한 실드좌표(Schild plots)로부터 해리 상수(K_B)를 유도하였다. 사용된 항길항제 농도에서의 최대 응답을 억제함이 없이 투여-응답 곡선에서 평행이동을 얻었다. 그 결과는 다음 표 2에 나타나 있다.

[표 2]

격리된 기니아 피그 우심방에 있어서의 활동

화 합 물	N	K_B(μ몰)	역가비(시메티딘=1.0))
시메티딘	20	0.41(.21-.64)*	1.0
실시예 3	12	0.003(.001-.004)	137
실시예 4	11	0.004(.001-.010)	102

* 신뢰도 95%

[제조예 1]

N,N'-티오비스프탈이미드

디메틸포름아미드(DMF) 80ml에 프탈이미드(14.7g, 0.1몰)을 용해한 냉각용액(0℃)에 이염화황(5.15g, 0.05몰)을 적하하였다. 첨가가 종료되면, 그 반응 혼합물을 4시간에 걸쳐 교반하면서 20℃로 가온시켰다. 고형분을 수집 및 건조하여 표제 화합물 12.5g을 그의 용매 화합물 형태로 얻었다. 융점 : 301° - 315℃. ir 및 nmr 스펙트럼의 양쪽 모두가 그 구조와 일치하였다.

원소분석치(%) : $C_{16}H_8N_2O_4S \cdot C_3H_7NO$

	C	H	N	S
이론치 :	57.42	3.80	10.57	8.07
실측치 :	57.50	3.80	10.29	8.57

DMF 용매 부가성분은 위 생성물을 클로로포름에서 재결정화시키면 제거될 수 있다.

원소분석치(%) : $C_{16}H_8N_2O_4S$

	C	H	N	S
이론치 :	59.25	2.49	8.64	9.89
실측치 :	59.21	2.21	8.91	10.14

[실시예 1]

:3-메틸아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

A. N-메틸-N'-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필 에탄디이미드 아미드]삼염산염

메탄올 100ml 중에 3-메틸아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드(4.13g, 10.9 밀리몰)[미합중국 특허 제4,374,248호의 방법으로 제조됨)이 현탁된 현탁액에 농염산 7.2ml를 가하였다. 실온에서 3시간 교반한 후에, 그 반응액을 농축시키고, 잔류물을 아세톤으로 녹이고 여과 및 건조하여 생성물 4.35g(90.4%)을 얻었다. 시료를 이소프로필 알코올 수용액에서 재결정화하여 표제 화합물을 얻었다. 융점 : 207℃-225℃(분해).

원소분석치(%) : $C_{18}H_{29}N_5O \cdot 3HCl$

	C	H	N
이론치 :	49.03	7.33	15.89
실측치 :	49.37	7.35	15.71

(단, 실측치에서는 H_2O 0.94%에 대한 보정이 이루어졌음.)

B. 3-메틸아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

N-메틸-N'-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염(3.74g, 8.47 밀리몰) 상기 "A"항에서 제조된 것, CH_2Cl_2 34ml 및 트리에틸아민 3.5ml로 이루어진 혼합액을 N,N'-티오비스프탈이미드(DMF 용매 화합물)(3.36g, 8.46 밀리몰)를 가하고 1시간동안 교반하였다. 이 반응 혼합액을 10% KOH 30ml로 세척하여 건조($MgSO_4$) 및 여과하고, 톨루엔으로 희석하여 농축하여 생성물 3.6g을 얻었다. 이 생성물을 실리카겔(230-400 메시) 상에서 플래시(순간) 크로마토그라피하고 초산에틸-메탄올(95 : 5)의 혼합물로 용출시켜서 표제 화합물 1.9g(62%)을 얻었다. 이 생성물을 1-프로판올중의 HCL 수용액 등량으로 처리하여 표제 화합물의 염산염을 얻었다. 융점 : 163.5° -164.5℃.

원소분석치(%) : $C_{18}H_{27}N_5OS \cdot HCl$

	C	H	N	S	Cl
이론치 :	54.32	7.04	17.60	8.06	8.91
실측치 :	54.35	7.07	17.64	8.36	8.86

[실시예 2]

3-벤질아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

A. N-벤질-N'-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염

메탄올 100ml에 3-벤질아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드(5.14g, 11.3 밀리몰)[미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 방법으로 제조됨]를 현탁시킨 현탁액을 농염산 7.55ml로 처리하였다. 실온에서 3시간동안 교반한 후에, 그 반응용액을 농축시키고, 아세톤으로 용해시켜서 여과 및 건조하여, 표제화합물 5.16g(88%)를 얻었다. 융점 : 187° -205℃(분해).

원소분석치(%) : $C_{24}H_{33}N_5O \cdot 3HCl$

	C	H	N	Cl
이론치 :	55.75	7.03	13.55	20.57
실측치 :	54.88	6.75	13.33	20.20

B. 3-벤질아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

N-벤질-N'-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염(4.73g, 9.16 밀를몰) [상기 A항에서 제조된 것], CH_2Cl_2 45ml 및 트리에틸아민 3.8ml의 혼합물을 N,N'-티오비스프탈이미드(DMF 용매 화합물)(3.64g, 9.16 밀리몰)로 처리하고 1시간동안 교반하였다. 이 반응혼합용액을 10% KOH44ml로 세척하고, 건조($MgSO_4$) 및 여과하여 톨루엔으로 희석하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔(230-400 메시) 상에서 플래시 크로마토그라피하고 초산에틸로 용출시켜, 표제 화합물 3.1g(77%)을 얻었다. 생성물을 2-프로판올 중의 HCl 수용액 등량으로 처리하여 표제 화합물의 염산염을 얻었다. 융점 : 138° -141℃.

원소분석치(%) : $C_{24}H_{31}N_5OS \cdot HCl$

	C	H	N	S	Cl
이론치 :	60.80	6.80	14.77	6.76	7.48
실측치 :	60.53	6.64	14.99	6.91	7.47

[실시예 3]

3-아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

A. N-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염

메탄올 450ml에 3-아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드(17.1g, 47.0 밀리몰)[미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 방법으로 제조됨]를 현탁시킨 현탁액을 농염산 38ml로 처리하였다. 그 결과 얻은 용액을 실온에서 3시간 교반시켰다. 이 용액을 농축시킨 다음에 무수 알코올로 수분을 공비 제거하여 무색결정을 얻었다. 이 결정을 무수 에탄올 200ml에 현탁시키고, 여과하여 진공 건조시킴으로써, 표제 화합물 16.6g(82.6%)을 얻었다. 융점 : 205° -222℃(분해). 이 생성물을 50% 메탄올-초산에틸 혼합액중에서 재결정화하여 분석시료를 얻었다. 융점 : 206° -216° (분해).

원소분석치(%) : $C_{17}H_{27}N_5O \cdot 3HCl$

	C	H	N
이론치 :	47.84	7.08	16.41
실측치 :	45.56	7.18	16.75

B. 3-아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

N-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염(27.3g, 64.0 밀리몰)[상기 A항에서 제조됨], CH_2Cl_2 250ml 및 트리에틸아민 26.6ml(192.0 밀리몰)의 혼합물에 N,N'-티오비스프탈이미드(DMF 용매화합물)(25.4g, 64.0 밀리몰)을 조금씩 가하였다. 실온에서 1시간 교반한 후에, 그 반응 혼합액을 20% KOH 120ml로 세척하여 건조($MgSO_4$)하고, 여과 및 농축한 다음, 톨루엔 150ml에 녹여서 재농축시켰다. 생성물을 1-프로판올 250ml와 6N-HCl 10.7ml의 혼합액에 녹여서 탈색탄소로 처리하고 셀라이트로 여과한다. 이 용액을 10ml로 농축하고, 건조 1-프로판올 175ml로 희석하여 0℃에 저장함으로써 표제화합물의 염산염 결정 20.2g(82.1%)을 얻었다. 융점 : 137°-138℃.

원소분석치(%) : $C_{17}H_{25}N_5OS \cdot HCl$

	C	H	N	S
이론치 :	53.18	6.83	18.24	8.35
실측치 :	52.78	6.74	18.52	8.66

[실시예 4]

3-아미노-4-[3-(3-피롤리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

A. N-[3-(3-피롤리디노메틸펜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염

메탄올 350ml에 3-아미노-4-3-(3-피롤리디노메틸펜옥시)프로필아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드(13.4g, 38.3 밀리몰)[미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 방법에 따라 제조됨]을 현탁시킨 현탁액을 농염산 25.5ml로 처리하였다. 이 반응액을 실온에서 3시간 교반하였다. 이 용액을 농축시키고 이어서 무수 에탄올로 물을 공비 제거하여 생성물을 얻었다. 결정질 잔류물을 무수 에탄올 150ml에 용해하고, 여과 및 건조하여 표제화합물 10.8g을 얻었다. 융점 : 195°-203℃(분해).

원소분석치(%) : $C_{16}H_{25}N_5O \cdot 3HCl$

	C	H	N
이론치 :	46.55	6.84	16.97
실측치 :	46.55	6.93	16.93

B. 3-아미노-4-[3-(3-피롤리디노메틸펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

N-[3-(3-피롤리디노메틸펜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염(22.0g, 53.0 밀리몰)[실시예 4의 A항에서 제조됨], CH_2Cl_2 200ml 및 트리에틸아민 22ml의 혼합액을 N,N'-티오비스프탈이미드(DMF 용매 화합물)(21.2g, 53.0 밀리몰)로 처리하였다. 실온에서 1시간 교반한 후, 이 반응 혼합액을 20% KOH 100ml로 세척하고, 건조($MgSO_4$) 및 여과하여 톨루엔 100ml로 희석한 다음 농축시켰다. 생성물을 1-프로판올중의 HCl 수용액 등량으로 처리하여, 표제 화합물의 염산염 13.2g(67%)을 얻었다.

원소분석치(%) : $C_{16}H_{23}N_5OS \cdot HCl$

	C	H	N	S
이론치 :	51.95	6.54	18.93	8.67
실측치 :	51.92	6.55	19.30	9.06

[실시예 5]

3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸

A. N-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸}에탄디이미드아미드 삼염산염

메탄올 150ml에 3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드(7.8g, 22.6 밀리몰)[미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 방법으로 제조됨]를 현탁시킨 현탁액을 농염산 15.0ml로 처리하였다. 실온에서 3시간 교반한 후, 그 반응액을 농축시키고 잔류물을 1-프로판올로 용해하여 여과 및 건조시킴으로써 생성물 7.38g(80%)을 얻었다. 시료를 메탄올-아세톤의 혼합물 중에서 재결정하여 표제 화합물을 얻었다. 융점 : 190°-205℃(분해).

원소분석치(%) : $C_{12}H_{21}N_5S_2 \cdot 3HCl$

	C	H	N
이론치 :	35.25	5.92	17.13
실측치 :	35.03	5.93	17.39

B. 3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-티에닐)메틸티오]-에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸

N-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸}에탄디이미드아미드 삼염산염(6.13g, 15.0 밀리몰)[상기 A항에서 제조된 것임], CH_2Cl_2 60ml 및 트리에틸아민 6.3ml의 혼합물을 N,N'-티오비스프탈이미다(DMF 용매 화합물)(5.96g, 15.0 밀리몰)로 처리하여 1시간 교반하였다. 이 혼합물을 10% KOH 100ml로 세척하고 건조($MgSO_4$)한 다음 톨루엔으로 희석하고 농축하여, 생성물 5.1g을 얻었다. 이 생성물을 1-프로판올 중의 푸마르산 0.5몰 당량으로 처리함으로써; 그 화합물의 푸마르산염을 얻었다.

융점 : 141°-143℃.

DMSO-d_6 중에서의 nmr 스펙트럼은 약 0.12몰의 1-프로판올이 존재하고 있음을 나타낸다.

원소분석치(%) : $(C_{12}H_{19}N_5S_3)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.12C_3H_8O$

	C	H	N	S
이론치 :	43.68	5.61	17.75	24.38
실측치 :	43.41	5.53	17.54	24.24

[실시예 6]

3-아미노-4-{2-[(5-피페리디노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸

A. N-{2-[(5-피페리디노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸}에탄디이미드아미드 삼염산염

메탄올 80ml에 3-아미노-4-{2-[(5-피페리디노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드(6.1g, 15.8 밀리몰)[미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 방법으로 제조됨]을 현탁시킨 현탁액을 농염산 10.5ml로 처리하였다. 실온에서 3시간 교반한 후, 그 반응액을 농축시키고, 잔류물을 1-프로판올 50ml로 용해시켜서 여과 및 건조하여, 생성물 5.86g(83%)를 얻었다. 시료를 메탄올-아세톤 혼합물 중에서 재결정화하여 표제 화합물을 얻었다. 융점 : 201°-214℃(분해).

원소분석치(%) : $C_{15}H_{25}N_5S_2 \cdot 3HCl$

	C	H	N	S
이론치 :	45.96	6.61	15.31	23.38
실측치 :	45.61	6.41	15.46	23.48

B. 3-아미노-4-{2-[(5-피페리디노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸

N-{2-[(5-피페리디노메틸-3-티에닐)메틸리오]에틸}에탄디이미드아미드 삼염산염(5.17g, 11.5 밀리몰)[상기 A항에서 제조됨], CH_2Cl_2 48ml 및 트리에틸아민 4.8ml의 혼합물을 N,N'-티오비스프탈아미드 (DMF 용매 화합물)로 처리하고 1시간동안 교반하였다. 이 반응 혼합액을 10% KOH 90ml로 세척 및 건조($Mgso_4$)하여 여과하고 톨루엔으로 희석한 다음 농축하여 생성물 4.5g을 얻었다. 이 생성량을 1당량의 시클로헥실 술팜산 메탄올 용액으로 처리하여, 표제 화합물의 시클로헥실 술팜산염을 얻었다. 융점 : 142°-143℃

원소분석치(%) : $C_{15}H_{23}N_5S_3 \cdot C_6H_{13}NO_3S$

	C	H	N	S
이론치 :	50.07	7.07	18.58	12.15
실측치 :	50.02	7.03	18.54	12.14

[실시예 7]

3-아미노-4-[3-(6-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

A. 3-아미노-4-[3-(6-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸1-옥시드.

메탄올 50ml에 3-(6-피레리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아민(4.65g, 18.6 밀리몰)[공개된 영국 특허출원 제2,098,988호의 방법으로 제조됨]을 용해한 용액을 미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 일반적인 방법에 따라 3-아미노-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드(2.74g, 18.6 밀리몰)와 반응시켜서 3-아미노-4-[3-(6-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아졸 1-옥시드가 함유된 용액을 얻었다. 순수한 시료의 융점은 145°-147℃이었다.

B. N-[3-(6-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염.

상기 A항에서 제조된 생성물의 메탄올성 용액을 100ml로 희석하고 농염산 12.4ml를 첨가하였다. 이 용액을 18시간 동안 실온에서 교반하고, 잔류물을 물 18ml에 용해시킨 다음 CH_2Cl_2를 사용하여 두번 추출시켰다. 수층을 농축하고 n-프로판올로 처리한 다음 고진공하에 농축시켜서 발포체 형태의 표제 화합물을 얻었다.

C. 3-아미노-4-[3-(6-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

상기 B항에서 제조된 조생성물과 CH_2Cl_2 80ml 및 트리에틸아민 7.69ml의 혼합물을 N,N'-티오비스프탈이미

드(DMF 용매 화합물)(7.35g, 18.5 밀리몰)로 처리하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 4N-NaOH 50ml, 물, 포화 NaCl 용액의 순으로 세척하고 건조(Na_2SO_4), 여과 및 감압증발 시켜서 조생성물을 얻었다. 이 생성물을 용출제로서 초산에틸-메탄올(95 : 5)의 혼합물을 사용하는 실리카겔(230-400 메시)100g 상에서 플레시 크로마토그라피하여 점성유상의 표제 화합물 3.63g을 얻었다. 이 생성물을 1당량의 시클로헥실 술팜산의 아세톤 용액으로 처리하여 표제 화합물의 시클로헥실 술팜산염을 얻었다. 융점 : 125.5-131℃.

원소분석치(%) : $C_{16}H_{24}N_6OS \cdot C_6H_{13}NO_3S$

	C	H	N	S
이론치 :	50.07	7.07	18.58	12.15
실측치 :	50.02	7.03	18.54	12.14

[실시예 8]

3-아미노-4-[3-(4-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

A. 3-(4-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아민

2-클로로-6-메틸피리딘을 2-브로모-4-메틸피리딘으로 바꾸어 사용하는 것을 제외하고는, 영국특허 출원 제2,098,988호에 기재된 3-(6-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아민의 일반적 제조법에 따라 유상의 표제 화합물을 얻었다.

원소분석치(%) : $C_{14}H_{23}N_3O$

	C	H	N
이론치 :	67.44	9.30	16.85
실측치 :	67.54	8.98	16.55

B. 3-아미노-4-[3-(4-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드

메탄올 90ml에 상기 A항에서 제조된 생성물(6.5g, 26.0 밀리몰)을 용해한 용액을, 미합중국 특허 제4,374,248호에 기재된 일반적인 방법에 따라, 3-아미노-4-메톡시-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드(3.84g, 26.0 밀리몰)와 반응시켜 생성물 6.33g을 얻었다. 메탄올-아세토니트릴 혼합용매 중에서 재결정화 시켜서 표제 화합물을 얻었다. 융점 : 154°-158℃.

원소분석치(%) : $C_{16}H_{24}N_6OS$

	C	H	N	S
이론치 :	52.73	6.64	23.06	8.80
실측치 :	52.72	6.30	23.32	8.74

C. N-[3-(4-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필]에탄디이미드아미드 삼염산염.

상기 B항에서 제조된 생성물(5.0g, 13.7 밀리몰)을 메탄올 80ml에 용해하고 농염산 9.1ml로 처리하였다. 실온에서 4.5시간동안 교반한 다음, 용액을 감압하에 증발 건조시켜서 표제 화합물을 얻었다.

D. 3-아미노-4-[3-(4-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸

상기 C항에서 제조된 생성물과 CH_2Cl_2 50ml 및 트리에틸아민 5.7ml의 혼합물을 N,N'-티오비스프탈이미드(DMF 용매 화합물)(5.44g, 13.7 밀리몰)로 처리하였다. 실온에서 1시간동안 교반한 다음, 그 반응 혼합물을 4N-NaOH 40ml, 물, 포화 NaCl 용액의 순으로 세척하고 건조(Na_2SO_4), 여과 및 감압 증발시켜서 조생성물을 얻었다. 이 생성물을 용출제로서 초산에틸-메탄올(96 : 4)의 혼합물을 사용하는 실리카 겔(230-400 메시) 90g 상에서 플래시 크로마토스라피하여 점성 유상의 표제 화합물 3.44g을 얻었다. 이 생성물을 1당량의 시클로헥실 술팜산의 아세톤 용액으로 처리하여, 표제화합물의 시클로헥실 술팜산염을 얻었다. 융점 : 124.5°-126℃

원소분석치(%) : $C_{16}H_{24}N_6OS \cdot C_6H_{13}NO_3S$

	C	H	N	S
이론치 :	50.07	7.07	18.58	12.15
실측치 :	50.47	7.12	18.33	11.87

[실시예 9]

3-아미노-4-3-[3-(1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딜)메틸펜옥시]프로필아미노-1,2,5-티아디아졸 3-(6-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필아민 대신에 등량의 3-[3-(1,2,3,6-테트라히드로-1-피리딜)메티펜옥시]프로필아민을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 8의 일반적인 방법을 반복 실시하여 생성물 2.31g을 얻었다. 톨루엔에서 재결정화를 행하여 표제 화합물을 얻었다. 융점 : 99.5°-104℃

원소분석치(%) : $C_{17}H_{23}N_5OS$

	C	H	N	S
이론치 :	59.10	6.71	20.27	9.28
실측치 :	58.78	6.71	19.90	9.26

(단, 실측치는 H_2O 2.19%에 대한 보정이 이루어짐)

[실시예 10]

3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸

3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드 대신에, 등량의 3-아미노-4-{2-[(5-디메틸아미노메틸-2-푸릴)메틸티오]에틸아미노}-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드[미합중국 특허 제4,374,248호에 따라 제조됨]를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 5의 일반적인 방법을 반복 실시하여 표제 화합물을 얻었다. 이 화합물을 등량의 메탄올성 2N-HCl로 처리하여 표제 화합물의 염산염을 얻었다. 상기 화합물의 나머지를 등량의 아세톤성 시클로헥실 술팜산으로 처리하면, 표제 화합물의 시클로헥실 술팜산염(융점, 93°-95℃)이 생성된다.

[실시예 11]

3-아미노-4-2-[(5-디메틸아미노메틸-4-메틸-2-티에닐)메틸티어]에틸아미노-1,2,5-티아디아졸

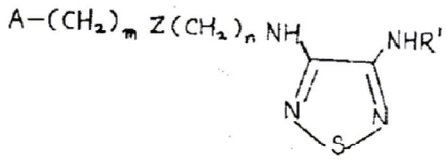
3-아미노-4-2-[(5-디메틸아미노메틸-3-티에닐)메틸티오]에틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드 대신에, 등량의 3-아미노-4-2-[(5-디메틸아미노메틸-4-메틸-2-티에닐)메틸티오]에틸아미노-1,2,5-티아디아졸 1-옥시드][미합중국 특허 제374,248호에 따라 제조됨]을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 5의 일반적인 방법을 반복 실시하여 표제 화합물을 얻었다. 생성물을 2N HCl 등량으로 처리하여 무정형의 표제의 화합물의 염산염을 얻었다.

^1H nmr(DMSO d_6-D_2O) : 6.88(s, 1H, 티오펜 H), 4.39(s, 2H, N-C$\underline{H_2}$-C), 4.00(s, C-C$\underline{H_2}$-S+DO$\underline{H}$), 3.49(t, 2H, S-CH_2-C$\underline{H_2}$-N). 2.76(s+t, 8H, N(C$\underline{H_3}$)$_2$+S-C$\underline{H_2}$-CH_2-N), 2.55(m, DMSO), 2.19(s, 3H, 티오펜 C$\underline{H_3}$).

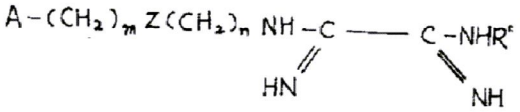
(57) 청구의 범위

청구항 1

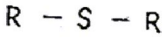
비반응성 유기용매 내에서 약 0℃ 내지 100℃의 온도에서 다음 구조식(II)의 화합물을 다음 구조식(VII)의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하는 다음 구조식(I)의 3-(아미노 또는 치환 아미노)-4-(치환아미노)-1,2,5-티아디아졸히스타민 H_2-항길항제 및 약리학적으로 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.



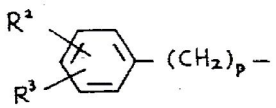
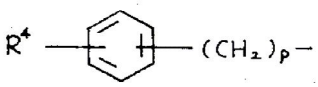
(I)



(II)

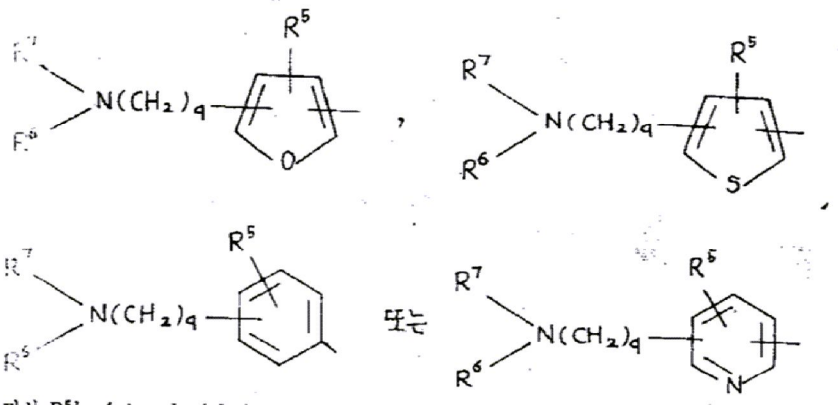


(VII)

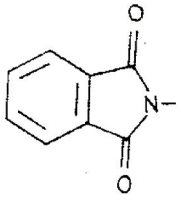
위 각 식에서, R^1은 수소, (저급)알킬,  또는 

인데, 여기서 p는 1 또는 2이고, R^2와 R^3은 각각 수소, (저급)알킬, (저급) 알콕시 또는 할로겐으로서, R^2가 수소인 경우 R^3은 또한 트리플루오로메틸이 될 수 있으며, 또는 R^2와 R^3이 모두 메틸렌디옥시일 수가 있고, R^4는 수소, (저급)알킬 또는 (저급)알콕시이며, m은 0 내지 2의 정수이고, n은 2 내지 5의 정수이며, z는 산소, 황 또는 메틸렌이며,

A는



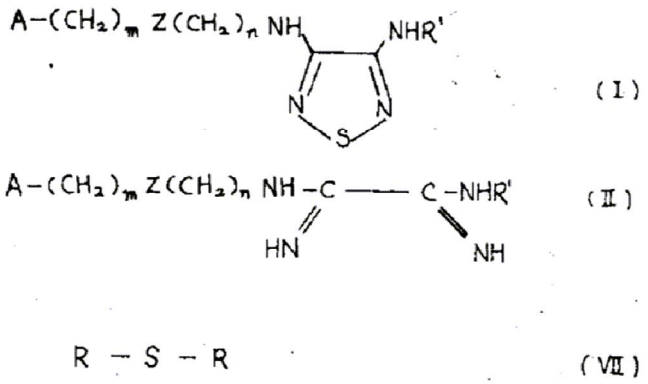
인데, 여기서 R^5는 수소 또는 (저급)알킬, q는 1 내지 4의 정수, R^6과 R^7은 각각 (저급)알킬, 또는 R^6과 R^7은 모두 이들이 질소원자와 함께 결합할 때 피롤리디노, 피페리디노, 1.2.3.6-테트라히드로피리딜 또는



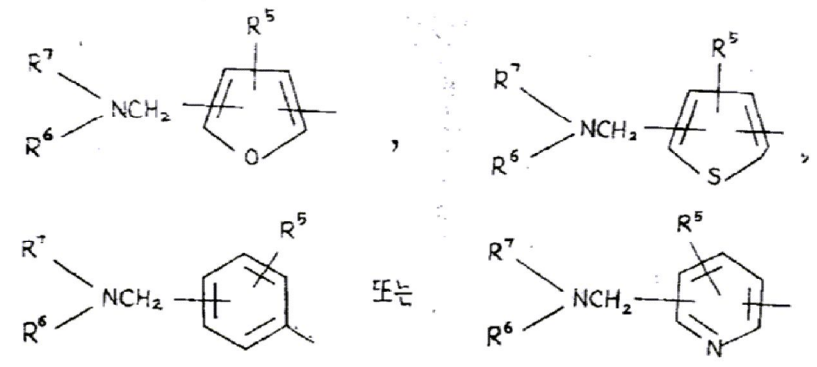
호모피페리디노가 될 수 있으며, R는 양쪽이 동일한 것으로서, 이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 비반응성 유기용매 내에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(Ⅱ)의 화합물을 다음 구조식(Ⅶ)의 화합물과 반응시키는 것을 특징으로 하는 다음 구조식(Ⅰ)의 화합물과 약리학적으로 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.

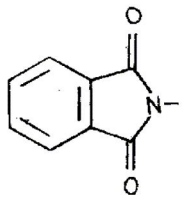


상기 각 식에서, R^1은 수소 또는 (저급)알킬이고, m은 1이며, n은 2 또는 3이고, z는 산소 또는 황이며, A는



인데, 여기서 R^5는 수소 또는 메틸이고, R^6과 R^7은 각각 메틸 또는 에틸이거나, 또는 이들이 질소원자와

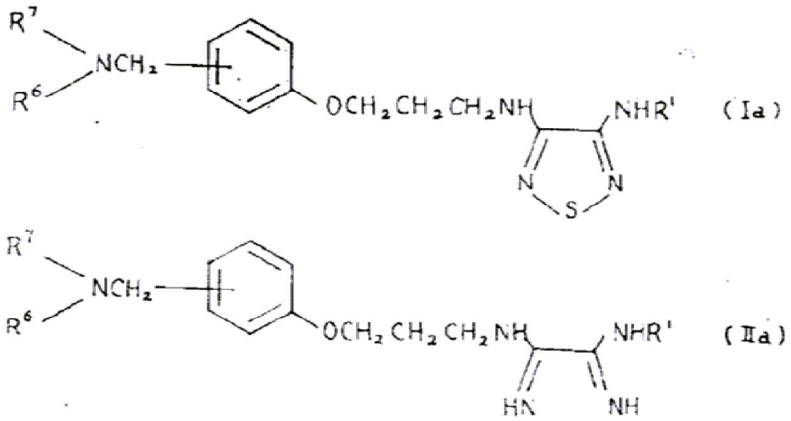
함께 결합할 때, R^6 및 R^7은 피롤리디노 또는 피페리디노가 되고, R는 양쪽이 동일한 것으로서,



이다.

청구항 3

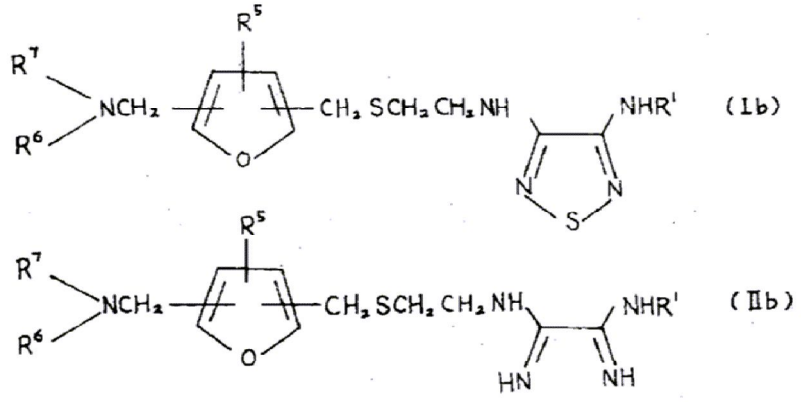
제1항에 있어서, 비반응성 유기용매 내에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(Ⅱa)의 화합물을 N. N'-티오비스프탈아미드와 반응시키는 것을 특징으로 하는 다음 구조식(Ⅰa)의 화합물과 약리학적으로 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.



위 각 식에서, R^1은 수소 또는 메틸이고, R^6 및 R^7은 질소원자와 함께 결합할 때 피롤리디노 또는 피페리디노이다.

청구항 4

제1항에 있어서, 비반응성 유기용매 내에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(Ⅱb)의 화합물을 N,N'-티오비스프탈이미드와 반응시키는 것을 특징으로 하는 다음 구조식(Ⅰb)의 화합물과 약리학적으로 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.

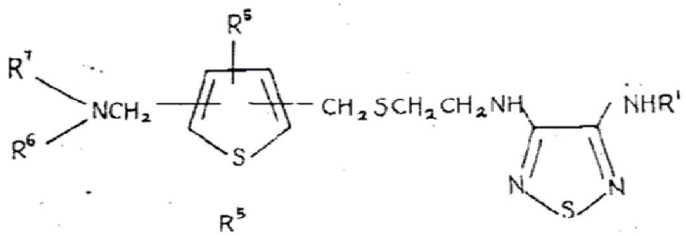


위 각 식에 있어서, R^1 및 R^5는 각각 수소 또는 메틸이고, R^6 및 R^7은 각각 메틸 또는 에틸이다.

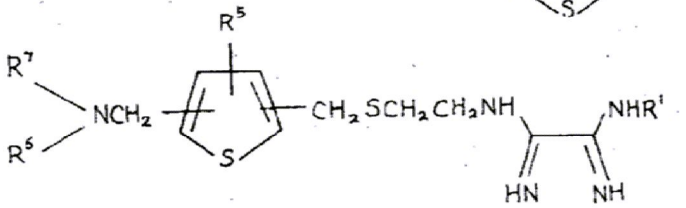
청구항 5

제1항에 있어서, 비반응성 유기용매 내에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(Ⅱc)의 화합물을 N,N'-비스티오프탈이미드와 반응시키는 것을 특징으로 하는 다음 구조식(Ⅰc)의 화합물과 약리학적

으로 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.



(Ic)

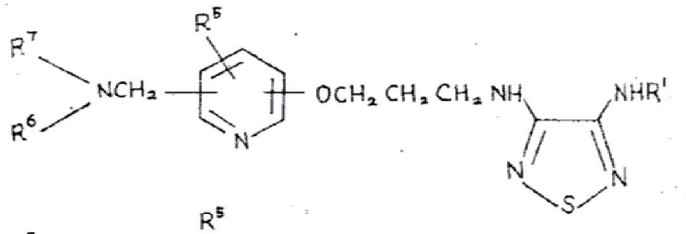


(IIc)

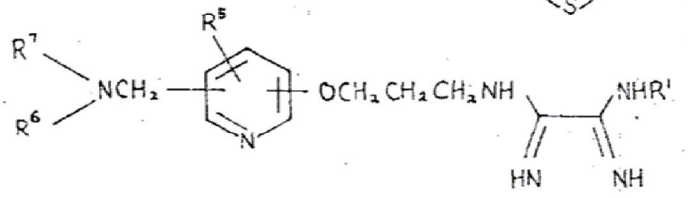
위 각 식에서, R^1 및 R^5는 각각 수소 또는 메틸이고, R^6 및 R^7은 각각 메틸 또는 에틸이다.

청구항 6

제1항에 있어서, 비반응성 유기용매 내에서 약 10℃ 내지 약 50℃의 온도에서 다음 구조식(IId)의 화합물을 N,N'-티오비스프탈이미드와 반응시키는 것을 특징으로 하는 다음 구조식(Id)의 화합물과 약리학적으로 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.



(Id)



(IId)

위 각 식에서, R^1 및 R^5는 각각 수소 또는 메틸이고, R^6 및 R^7은 각각 메틸 또는 에틸이거나, 또는 이들이 질소원자와 함께 결합할 때, R^6 및 R^7은 피페리디노가 된다.

청구항 7

비반응성 유기용매 내에서 약 10℃ 내지 50℃의 온도에서 N-[3-(3-피페리디노메틸렌옥시)프로필]에탄디이미드-아미드를 거의 등몰량의 N,N'-티오비스프탈이미드와 반응시키는 것이 특징인 3-아미노-4-[3-(3-피페리디노메틸펜옥시)프로필-아미노]-1,2,5-티아디아졸, 또는 약리학상 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.

청구항 8

비반응성 유기용매 내에서 약 10℃ 내지 50℃의 온도에서 N-[3-(3-피롤리디노메틸렌옥시)프로필]에탄디-이미드아미드를 거의 등몰량의 N,N'-티오비스프탈이미드와 반응시키는 것이 특징인 3-아미노-4-[3-(3-피롤리디노메틸-펜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸, 또는 약리학상 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.

청구항 9

비반응성 유기용매 내에서 약 10℃ 내지 50℃의 온도에서 N-[3-(4-피페리디노메틸-2-피리딜옥시)프로필]에탄디이미드아미드를 거의 등몰량의 N,N'-티오비스프탈이미드와 반응시키는 것이 특징인 3-아미노-4-[3-(4-피페리디노-메틸-2-피리딜옥시)프로필아미노]-1,2,5-티아디아졸 또는 약리학상 허용되는 그의 비독성염의 제조방법.

청구항 10

제1항에 있어서, 화합물(II) 및 (VII)이 등몰량 반응하는 것이 특징인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 반응이 약 20분 내지 약 3시간에 걸쳐 진행되는 것이 특징인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 석출된 프탈이미드를 강산으로 추출하는 것이 특징인 방법.

청구항 13

제1항에 있어서, 비반응성 용매가 염화메틸렌, 클로로포름, 사염화탄소, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 테트라히드로푸란, 디글림, 벤젠, 톨루엔 및 크실렌으로 구성된 군중에서 선택되는 것이 특징인 방법.

청구항 14

제1항에 있어서, 구조식(Ⅱ)의 화합물의 산부가염이 사용되고 구조식(Ⅶ)의 화합물과의 반응전에 상기 구조식(Ⅱ)의 화합물의 산부가염이 유기염기와의 반응에 의하여 유리염기로 전환되는 것이 특징인 방법.

청구항 15

제14항에 있어서, 산부가염이 트리히드로클로리드인 것이 특징인 방법.