

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶

C07D 417/06

A61K 31/425

(11) 공개번호 특2000-0048480

(43) 공개일자 2000년07월25일

(21) 출원번호	10-1999-7002355	(87) 국제공개번호	WO 1998/12195
(22) 출원일자	1999년03월19일	(87) 국제공개일자	1998년03월26일
번역문제출일자	1999년03월19일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1997/03342		
(86) 국제출원출원일자	1997년09월19일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 칼 스웨덴 핀란드		

국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 중국 일본 대한민국 미국

(30) 우선권주장	96-249415 1996년09월20일 일본(JP)
(71) 출원인	다이쇼 세이야꾸 가부시끼가이샤 우에하라 아끼라 일본 도쿄도 도시마꾸 다까다 3쵸메 24방 1고니혼노야쿠가부시끼가이샤 우라타 도시카즈 일본 도쿄도 츄오꾸 니혼바시 1쵸메 2반 5고 나까자토, 아쓰로 일본도쿄도도시마꾸다까다3쵸메24방1고다이쇼세이야꾸가부시끼가이샤내 구마가이, 도시히토 일본도쿄도도시마꾸다까다3쵸메24방1고다이쇼세이야꾸가부시끼가이샤내 자끼, 시게유키 일본도쿄도도시마꾸다까다3쵸메24방1고다이쇼세이야꾸가부시끼가이샤내 도미사와, 가즈유키 일본도쿄도도시마꾸다까다3쵸메24방1고다이쇼세이야꾸가부시끼가이샤내 나가미네, 마사시 일본586오사까후가와지나가노시오야마다쵸345니혼노야쿠가부시끼가이샤소고 겐규쇼내 고또, 마코토 일본586오사까후가와지나가노시오야마다쵸345니혼노야쿠가부시끼가이샤소고 겐규쇼내 요시다, 마사노리 일본586오사까후가와지나가노시오야마다쵸345니혼노야쿠가부시끼가이샤소고 겐규쇼내
(72) 발명자	
(74) 대리인	장수길, 위혜숙

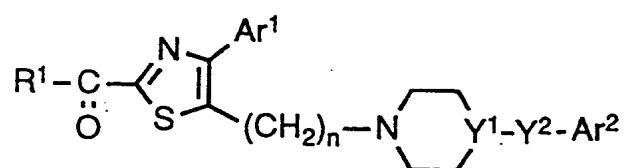
심사청구 : 없음

(54) 2-카르보닐티아졸 유도체 및 그의 용도

요약

본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

Ar^1 및 Ar^2 는 각각 페닐기, '할로겐 원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 트리플루오로메틸기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기를 갖는 페닐기 또는 티에닐기를 나타내고,

R^1 은 탄소수 1 내지 5의 알콕시기, 수산기 또는 화학식 $N(R^3)R^4$ (식 중, R^3 및 R^4 는 각각 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내거나, 또는 R^3 및 R^4 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 피페라지노기, 또는 '탄소수 1 내지 5의 알킬기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 선택된 1 내지 4개의 치환기를 갖는 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기 또는 피페라지노기를 형성하는 기를 나타낸다)로 표시되는 아미노기를 나타내고,

Y^1-Y^2 는 $CH-CO$ 또는 $C-C(R^2)$ (식 중, R^2 는 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타낸다)을 나타내고,

n 은 1 내지 4의 정수를 나타낸다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 I로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염으로 이루어진 의약 및 그것을 유효 성분으로서 포함하는 도파민 D_4 수용체 길항제를 제공하는 것이고, 도파민 D_4 수용체가 관여하는 여러 가지 병태, 예를 들어 정신 분열병 및 뇌 혈관 장애 및 노년기 치매에 따른 문제 행동 등의 질환 예방 및 치료제로서 유용하고, 동시에 부작용인 추체 외로 장애를 수반하지 않는 약제로서 유용하다.

색인어

2-카르보닐티아졸 유도체, 도파민 D_4 수용체 길항제, 정신 분열병, 뇌 혈관 장애, 노년기 치매, 치료제, 추체 외로 장애

명세서

기술분야

본 발명은 항정신병 작용을 갖는 2-카르보닐티아졸 유도체에 관한 것이다.

배경기술

항정신병약은 정신 분열병 치료 및 뇌혈관 장애, 노년기 치매에 있어서의 문제 행동(공격적 행위, 정신 흥분, 배회, 성망 등)의 치료에도 사용되고 있다. 그러나, 종래의 항정신병약인 도파민 D_2 수용체 길항제는 부작용인 추체(錐體) 외로 장애가 강하여 큰 문제가 되고 있다.

한편, 최근 발견된 도파민 D_4 수용체의 구조 및 성질은 도파민 D_2 수용체에 가까우며, 큰 차이는 그 뇌내 분포에 따른다. 도파민 D_4 수용체의 뇌내 분포는 정신 분열병 발증과 관련된 대뇌 피질 전두엽에 고농도로 존재하고, 추체 외로 장애 발현에 관여하는 선조체에서는 적다. 따라서, 도파민 D_4 수용체 길항제는 도파민 D_2 수용체 길항제와 달리 부작용인 추체 외로 장애를 수반하지 않는 신규 정신 분열병 치료약이 될 가능성이 매우 크다(Nature, 350, 610 내지 614(1991); Nature, 358, 109(1992); Nature, 365, 393(1993); Nature, 365, 441 내지 445(1993)).

이러한 종류의 화합물로서는 크로자핀이 있다. 크로자핀의 도파민 D_4 수용체로의 친화성은 도파민 D_2 수용체로의 친화성보다 높은 것으로 보고되어 있다(Nature, 350, 610 내지 614(1991)). 또한, 크로자핀의 임상 치료 효력에서는 도파민 D_2 수용체 길항제와 달리, 약물 저항성의 정신 분열병 및 음성 증상에 유효하고 추체 외로 장애가 적은 것이 보고되어 있다(Arch. Gen. Psych., 45, 789 내지 796(1998)). 그러나, 크로자핀은 무과립구증이라는 혈액독이 발현하고, 사망에도 보고되어 있어(Summary and Clinical Data. Sandoz, Canada Inc.(1990)), 큰 결점이 되고 있다.

따라서, 이러한 부작용을 갖지 않는 도파민 D_4 수용체 길항제는 추체 외로 장애를 발생시킬 가능성이 매우 낮은 정신 분열병 등의 치료약으로서 유용성이 높다.

발명의 상세한 설명

<발명의 개시>

본 발명의 목적은 추체 외로 장애를 발생시키지 않고 항정신 작용을 갖는 도파민 D_4 수용체 길항 화합물을 제공하는 데 있다.

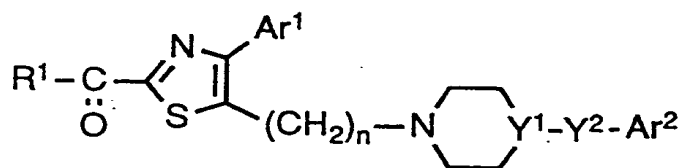
본 발명자들은 2-카르보닐티아졸 유도체에 대해서 예의 검토한 결과, 도파민 D_4 수용체에 높은 치환성을 나타내는 신규 2-카르보닐티아졸 유도체를 발견하고 본 발명을 완성하였다.

이하, 본 발명을 설명하겠다.

본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염에 관한 것

이다.

화학식 I



상기 식에서,

Ar¹ 및 Ar²는 각각 페닐기, '할로겐 원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 트리플루오로메틸기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기를 갖는 페닐기 또는 티에닐기를 나타내고,

R¹은 탄소수 1 내지 5의 알콕시기, 수산기 또는 화학식 N(R³)R⁴(식 중, R³ 및 R⁴는 각각 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내거나, 또는 R³ 및 R⁴는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 피페라지노기, 또는 '탄소수 1 내지 5의 알킬기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 선택된 1 내지 4개의 치환기를 갖는 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기 또는 피페라지노기를 형성하는 기를 나타낸다)로 표시되는 아미노기를 나타내고,

Y¹-Y²는 CH-CO 또는 C=C(R²) (식 중, R²는 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타낸다)을 나타내고,

n은 1 내지 4의 정수를 나타낸다.

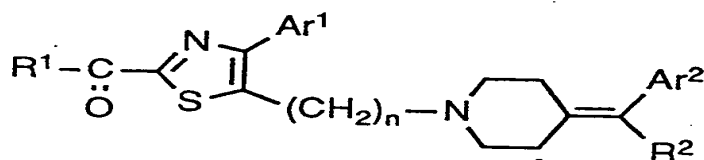
본 발명에서 할로겐 원자는 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이다. 탄소수 1 내지 5의 알킬기는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알킬기이고, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기는 직쇄상 또는 분지쇄상의 알콕시기이다. 따라서, Ar¹ 및 Ar²로 표시되는 치환기를 갖는 페닐기는 예를 들어 2-플루오로페닐기, 3-플루오로페닐기, 4-플루오로페닐기, 4-클로로페닐기, 4-브로모페닐기, 3,4-디클로로페닐기, 4-메틸페닐기, 3-트리플루오로메틸페닐기, 4-메톡시페닐기, 3,4-디메톡시페닐기, 4-히드록시페닐기 등을 예시할 수 있다. 또, 화학식 N(R³)R⁴로 표시되는 아미노기는 예를 들어 아미노기, 메틸아미노기, 디메틸아미노기, 에틸아미노기, 프로필아미노기, 이소프로필아미노기, 디프로필아미노기, 피롤리디노기, 3-히드록시피롤리디노기, 피페리디노기, 3-메톡시피페리디노기, 모르폴리노기, 피페라지노기, N-메틸피페라지노기 등을 예시할 수 있다.

R²로 표시되는 탄소수 1 내지 5의 알킬기는 직쇄상 알킬기, 분지쇄상 알킬기 또는 환상 알킬기이고, 예를 들어 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기, 부틸기, 이소부틸기, 시클로프로필메틸기, 시클로부틸기 등이다.

또, 본 발명에서의 의약상 허용되는 염은 예를 들어 황산, 염산, 인산 등의 무기산과의 염, 아세트산, 옥살산, 젖산, 타르타르산, 시트르산, 푸말산, 말레인산, 트리플루오로아세트산 등의 유기 카르복실산과의 염, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 등의 유기 술폰산과의 염 등이다. 또, R¹이 수산기인 경우, 형성되는 염으로서 1가 또는 2가의 금속염을 들 수 있고, 여기에서 금속은 예를 들어 나트륨, 칼륨, 리튬, 칼슘 등이다.

본 발명에서 바람직한 화합물은 하기 화학식 II로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염이다.

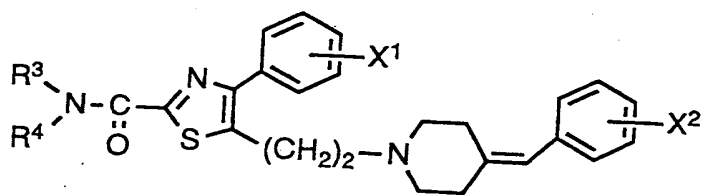
화학식 II



상기 식에서, Ar¹, Ar², R¹, R² 및 n은 상기와 동일하다.

또한, 바람직하게는 화학식 III으로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염이다.

화학식 III

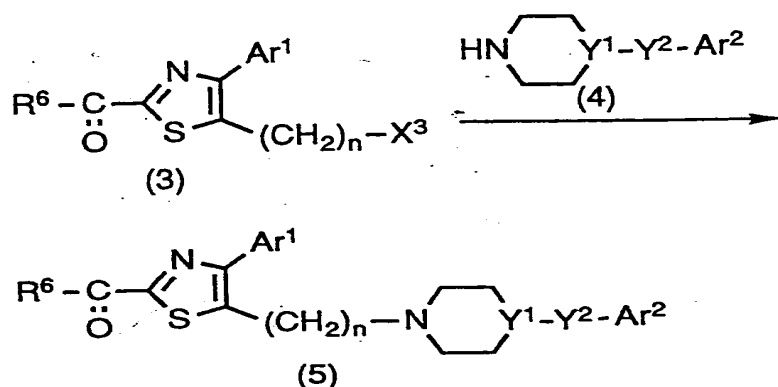
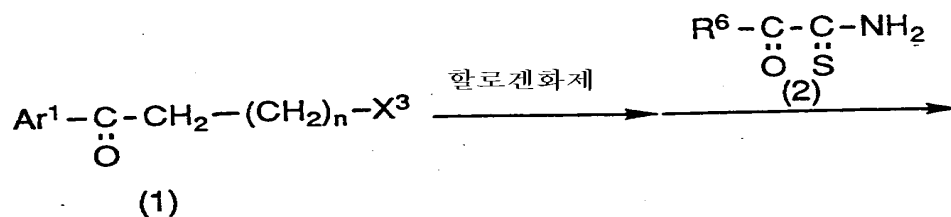


상기 식에서, R^3 및 R^4 는 상기와 동일하고, X^1 및 X^2 는 각각 수소 원자, 할로겐 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타낸다.

상기 식에서, R^3 및 R^4 가 모두 수소 원자이고, X^1 및 X^2 가 모두 4위 치환 불소 원자이거나, 또는 X^1 이 수소 원자이고 X^2 가 4위 치환 불소 원자이거나, 또는 X^1 이 4위 치환 불소 원자이고 X^2 가 3위 치환 불소 원자인 화합물 또는 그의 의약상 허용되는 염이 바람직하다.

화학식 I의 화합물은 이하의 방법에 의해 제조할 수 있다(이하의 반응식 중, Ar^1 , Ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 , Y^2 , X^1 , X^2 및 n 은 상기와 동일하고, R^5 는 R^1 로 표시되는 탄소수 1 내지 5의 알킬기이고, R^6 은 수소 원자를 제외한 R^1 이고, R^7 은 탄소수 1 내지 5의 알킬기이거나 또는 두개의 R^7 이 단결합으로 결합되어 알킬렌기를 형성하고, R^8 은 t-부톡시카르보닐기, 에톡시카르보닐기 등의 알콕시카르보닐기, 아세틸기, 벤조일기 등의 아실기, 토실기 등의 술폰기, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 벤질기 등의 질소 원자의 보호기이고, R^9 는 탄소수 1 내지 5의 알킬기이고, X^3 는 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, M은 나트륨 원자, 칼륨 원자, 리튬 원자, 1/2 칼슘 원자 등의 알칼리 금속 원자 또는 알칼리 토류 금속 원자 또는 수소 원자이다.)

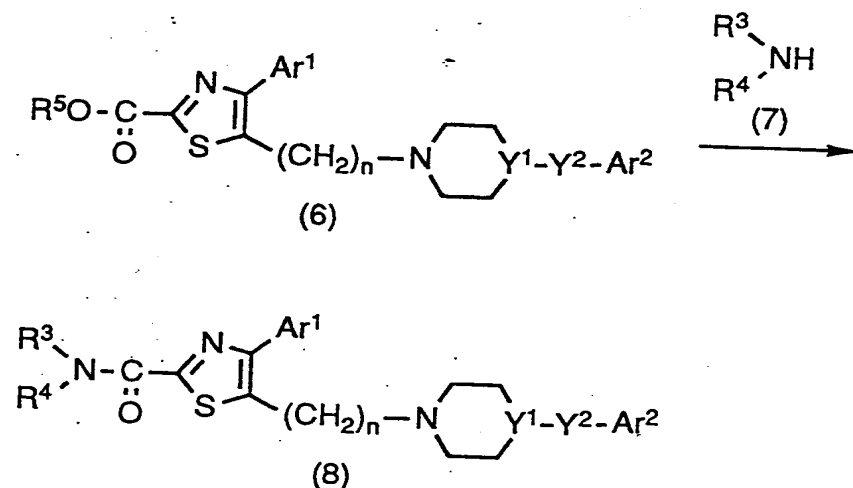
(반응식 1)



케톤체(1)을 불활성 용매 중에서 할로겐화제에 의해 할로겐화시킨 후, 탈수제 또는 염기의 존재하 또는 비존재하에 불활성 용매 중에서 티오아미드 유도체(2)와 반응시킴으로써 티아졸 유도체(3)을 형성시키고, 여기에 피페리딘 유도체(4)를 염기의 존재하 또는 비존재하에 불활성 용매 중에서 반응시킴으로써 화학식 5로 표시되는 본 발명의 화합물을 얻을 수 있다.

여기에서, 불활성 용매는 예를 들어 아세트산 등의 유기 카르복실산류, 클로로포름, 사염화탄소 등의 유기 할로겐 화합물류, 에탄올, 이소프로판올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 톨루엔 등의 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 물 또는 이들의 혼합 용매 등이다. 탈수제는 예를 들어 분자체 3A, 분자체 4A 등의 분자체류, 무수황산나트륨, 무수황산마그네슘, 무수염화칼슘 등의 무기 염류 또는 오산화인 등이다. 염기는 예를 들어 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소나트륨 등의 무기 염기류, 나트륨메톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드 등의 알콕사이드류, 나트륨아미드 등의 알칼리 금속 아미드류, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘 등의 유기 염기, 아세트산나트륨 등의 유기 카르복실산염 등이다. 할로겐화제는 예를 들어 염소, 브롬, 요오드, 염화술푸릴 등이다.

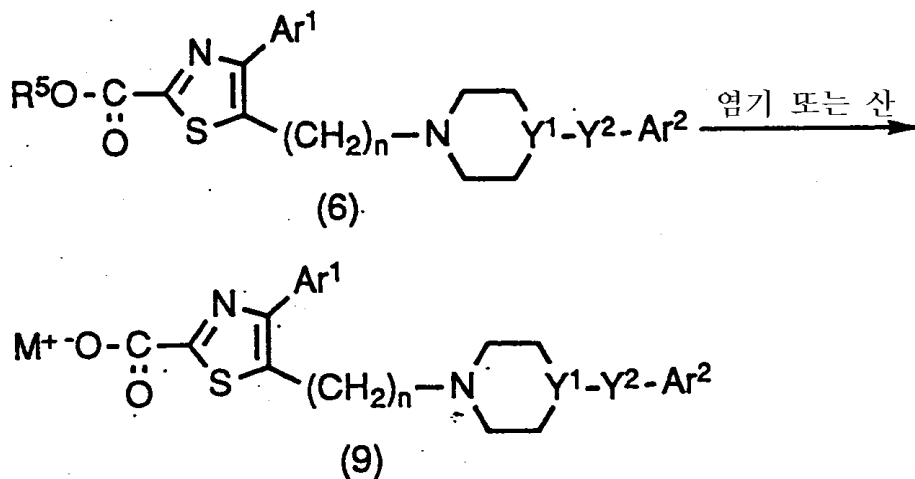
(반응식 2)



2-알콕시카르보닐 유도체(6)은 불활성 용매 중에서 아민(7)과 활성화제의 존재하 또는 비존재하에서 처리함으로써 화학식 8로 표시되는 본 발명의 화합물로 유도할 수 있다.

여기에서, 불활성 용매는 클로로포름, 사염화탄소 등의 유기 할로겐 화합물류, 에탄올, 이소프로판올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 톨루엔 등의 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 물 또는 이들의 혼합 용매 등이다. 활성화제는 카르복실산 에스테르의 아마이드화를 촉진하는 물질을 나타내고, 예를 들어 시안화나트륨 등이다.

(반응식 3)



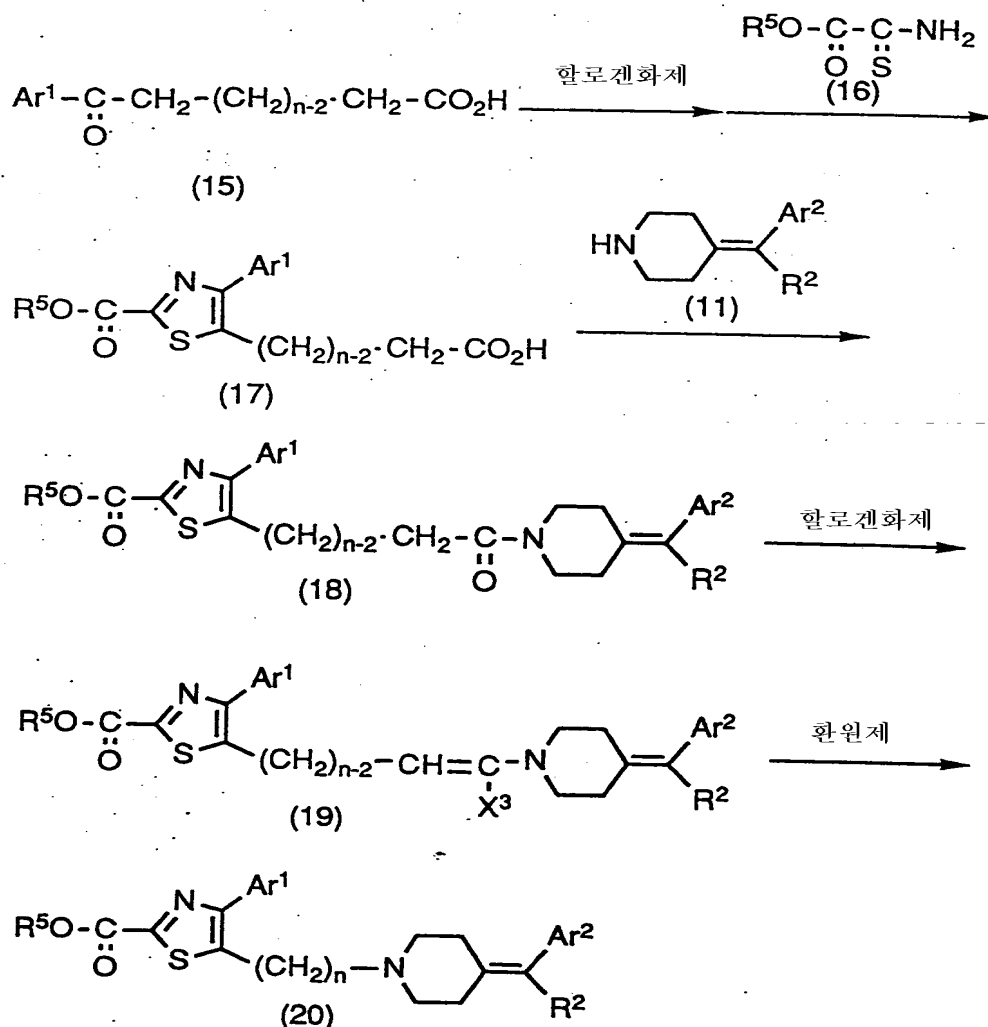
2-알콕시카르보닐 유도체(6)은 그 카르복실산 에스테르를 불활성 용매 중에서 염기 또는 산의 존재하에서 가수 분해함으로써 화학식 9로 표시되는 본 발명의 화합물을 제공한다.

여기에서, 불활성 용매는 예를 들어 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류, 메탄올, 에탄올 등의 알코올류, 아세톤 등의 케톤류, 아세트산 등의 유기 카르복실산류, N,N-디메틸포름아미드, 물 등이다. 염기는 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 수산화바륨, 수산화칼슘, 탄산나트륨 등의 무기염기이고, 산은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산 등의 무기산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 토실산, 메탄술폰산 등의 유기산 등이다.



매는 예를 들어 클로로포름, 사염화탄소 등의 유기 할로겐 화합물류, 에탄올, 이소프로판올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소류, N,N-디메틸포름아미드, 아세트니트릴, 물 또는 이들의 혼합 용매 등이다. 할로겐화제는 예를 들어, 염소, 브롬, 요오드의 할로겐, N-클로로숙신산이미드, N-브로모숙신산이미드 등의 N-할로이미드류, 염화 제2구리, 브롬화 제2구리, 염화 제2철 등의 할로 금속염 등이다.

(반응식 5)



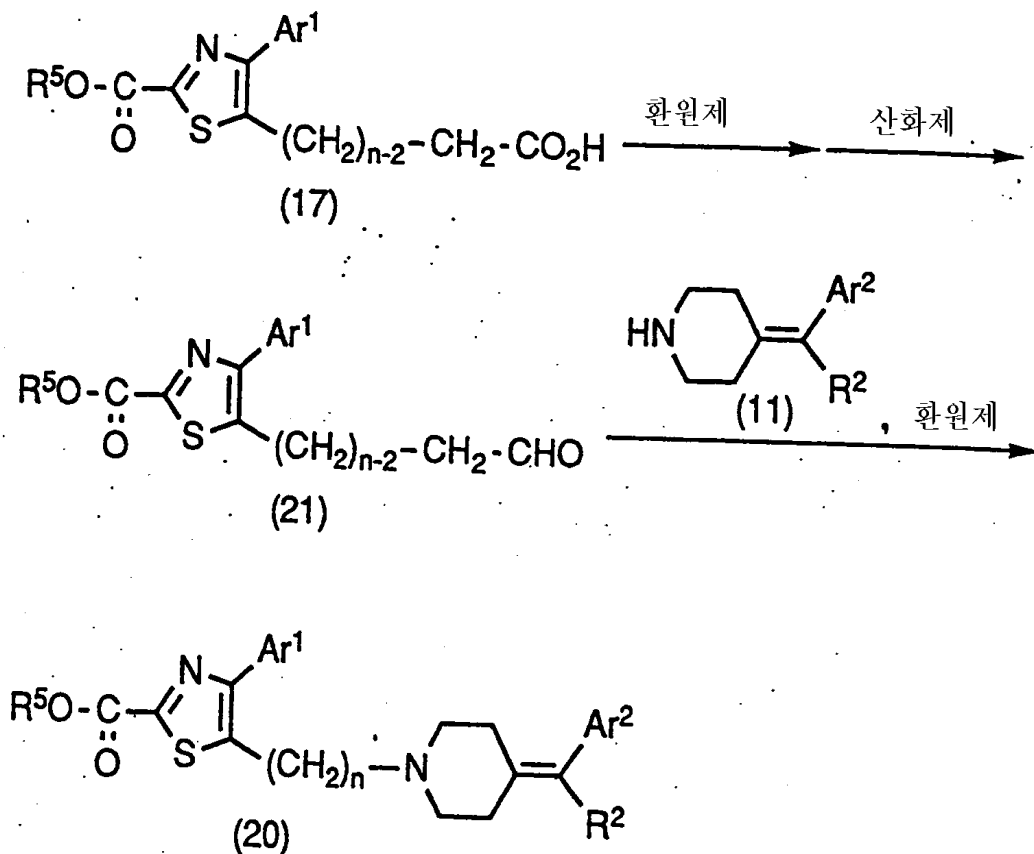
케토카르복실산(15)는 (반응식 1)로 표시된 방법과 동일하게 할로겐화된 후, 티오아미드 유도체(16)과 반응하여 티아졸카르복실산 유도체(17)로 유도할 수 있다.

티아졸카르복실산 유도체(17)은 산 할라이드 또는 혼합산 무수물 등을 경유하거나, 또는 축합제와 함께 벤질리덴 피페리딘 유도체(11)와 반응하여 화학식 18로 표시되는 아미드 유도체로 유도될 수 있다.

아미드 유도체(18)은 예를 들어 문헌 [Journal of Organic Chemistry, 42, 2082(1977)]에 기재된 방법에 준하여 할로겐화제와 반응하고, 이어서 환원제와 반응함으로써 화학식 20으로 표시되는 본 발명 화합물을 얻을 수 있다.

여기에서, 산 할라이드는 산 클로라이드, 산 브로마이드 등을 나타내고, 예를 들어 염화티오닐, 염화옥살릴, 사염화탄소-트리페닐포스핀 등의 할로겐화제를, 예를 들어 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 톨루엔, 벤젠 등의 탄화수소류, 클로로포름, 디클로로메탄 등의 할로겐계 용매, 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 용매 중에서 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 혼합산 무수물은 카르복실산과 탄산과의 무수물 등을 나타내고, 예를 들어 클로로탄산에틸, 클로로탄산이소부틸 등의 할로탄산에스테르를 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, N-메틸모르폴린, 피리딘 등의 유기염기 또는 수소화나트륨, 탄산나트륨 등의 무기염기의 존재하에서, 예를 들어 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 톨루엔, 벤젠 등의 탄화수소류, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄 등의 할로겐계 용매, 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 용매 중에서 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 축합제는 통상 사용되는 아미드화 시약을 나타내고, 예를 들어 디페닐포스포릴아지드, 시아노인산디에틸, 카르보닐디이미다졸 및 N,N'-디시클로카르보디이미드, N-에틸-N'-디메틸아미노프로필카르보디이미드 염산염으로 대표되는 카르보디이미드류이고, 필요에 따라서 N-히드록시숙신이미드, 1-히드록시벤조트리아졸 또는 3-히드록시-4-옥소-3,4-디히드로-1,2,3-벤조트리아진 등과 함께, 예를 들어 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 톨루엔, 벤젠 등의 탄화수소류, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄 등의 할로겐계 용매, 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드 등의 불활성 용매 중에서 사용한다.

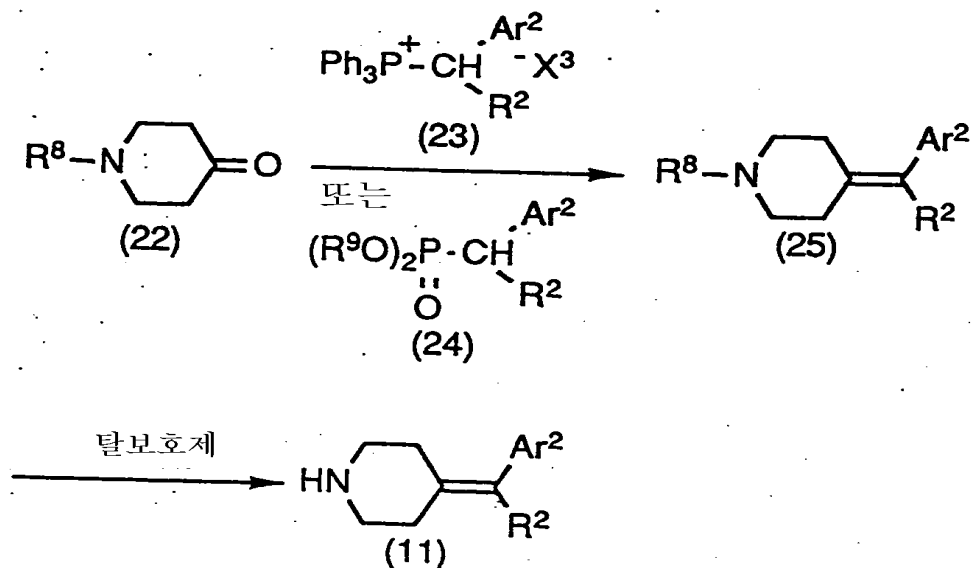
(반응식 6)



티아졸카르복실산 유도체(17)의 카르복실산을 환원제에 의해 알코올로 환원시킨 후, 이 알코올을 산화제로 산화시키고 티아졸알데히드 유도체(21)로 유도한 후, 환원제의 존재하에서 벤질리덴피페리딘 유도체(11)와 반응시킴으로써 화학식 20으로 표시되는 본 발명의 화합물을 얻을 수 있다.

여기에서, 카르복실산의 환원제는 예를 들어 디보란, 보란·테트라히드로푸란 복합체 등의 카르복실산의 선택적 환원제를 나타내고, 예를 들어 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 톨루엔, 벤젠 등의 탄화수소류 등의 불활성 용매 중에서 사용한다. 알코올의 산화제는 예를 들어 옥살릴클로라이드-디메틸숭폭시드를 사용한 스완산화, 크롬계 산화제, 이산화망간 등의 금속 산화제를 나타내고, 예를 들어 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 톨루엔, 벤젠 등의 탄화수소류, 예를 들어 클로로포름, 디클로로메탄 등의 할로겐계 용매, 아세트니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 아세톤 등의 불활성 용매 중에서 사용한다. 최종 공정에서 사용하는 환원제는 예를 들어 디보란, 보란·테트라히드로푸란 복합체, 수소화붕소나트륨, 시아노수소화붕소나트륨 등이고, 예를 들어 에탄올, 이소프로판올 등의 알코올류, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소류 등의 불활성 용매 중에서, 필요에 따라 염산, 염화수소, 아세트산 등의 산을 첨가하여 반응을 행한다.

(반응식 7)



피페리돈 유도체(22)를 트리페닐아릴메틸포스포늄염(23) 또는 디알킬아릴메틸포스포네이트(24)와 염기의 존재하에 불활성 용매 중에서 축합한 후, 탈보호제로 보호기를 제거하고, 화학식 11로 표시되는 4-벤질리덴피페리딘 유도체를 얻을 수 있다.

여기에서 염기는 수소화나트륨, 수소화칼륨, 나트륨메톡사이드, 칼륨 t-부톡사이드, n-부틸리튬, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, 나트륨아미드 등이고, 필요에 따라서 15-크라운-5 에테르, 18-크라운-6 에테르 등의 촉매, 테트라메틸에틸렌디아민, 헥사메틸포스포아미드 등을 병용한다. 불활성 용매는 예를 들어 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소류, 에탄올 등의 알코올류, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폰류, 물 등이다. 탈보호시의 반응 용매는 예를 들어 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류, 벤젠, 톨루엔 등의 탄화수소류, 에탄올 등의 알코올류, 아세트산에틸 등의 유기 카르복실산 에스테르류, 아세톤 등의 케톤류, 디클로로메탄, 클로로포름 등의 할로겐화 알킬류, 아세트산 등의 유기 카르복실산류, N,N-디메틸포름아미드, 물 등이다. 탈보호제는 R⁴가 알콕시카르보닐기, 아실기, 술폰닐기인 경우에는 산으로서는 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 황산 등의 무기산, 트리플루오로아세트산, 포름산, 메탄술폰산 등의 유기산, 염화수소의 디옥산 용액 또는 아세트산에틸 용액 등이고, 염기로서는 예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화바륨 등의 무기염기이다. R⁴가 탄소수 1 내지 5의 알킬기 또는 벤질기인 경우, 클로로포름산 에틸 등의 할로포름산 알킬과 염기의 존재하 또는 비존재하에서 반응하고, 알콕시카르보닐기로 전환된 후 상기와 동일하게 탈보호된다. 또한, R⁴가 벤질기인 경우에는 배치 환원에 의해 탈보호가 가능하다.

본 발명의 화합물은 도파민 D₄ 수용체에 대해서는 우수한 친화성을 나타내는 한편, 도파민 D₂ 수용체에 대한 친화성은 낮으며, 우수한 분리성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 정신 분열병 및 뇌혈관 장애 및 노년기 치매에 따른 문제 행동 등의 질환 예방 및 치료제로서 유용하고, 동시에 부작용인 추체 외로 장애를 수반하지 않는 약제로서 유용하다.

상기의 목적을 위해서는, 본 발명의 화합물을 상용의 증량제, 결합제, 붕괴제, pH 조절제, 용해제 등을 첨가하고, 상용의 제제 기술에 의해서 정제, 환제, 캡슐제, 과립제, 분제, 액제, 유제, 현탁제, 주사제 등으로 조제할 수 있다.

본 발명의 화합물은 성인 환자에 대해서 0.1 내지 500 mg/일의 투여량을 1회 또는 여러차례로 나누어 경구 또는 비경구로 투여할 수 있다. 이 투여량은 질환의 종류, 환자의 연령, 체중, 증상에 따라 적절히 증감할 수 있다.

실시예

이하에 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 구체적으로 설명하겠다.

<실시예 1>

2-에톡시카르보닐-5-(2-클로로에틸)-4-(4-플루오로페닐)티아졸의 합성

4-클로로-4'-플루오로부티로페논 50.00 g를 사염화탄소 250 ml에 용해시키고, 브롬 41.30 g을 30분 동안 적가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 후, 감압하에서 농축하였다.

이 잔사와 티오옥산산에틸 33.20 g을 에탄올 250 ml 중에서 15시간 가열 환류하에 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축하고, 잔사에 아세트산에틸을 첨가하여 포화 탄산수소나트륨 수용액, 포화 염화나트륨 수용액으로 순차 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여별(濾別)한 후 여액을 감압하에서 농축하였다. 이 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔: 와꼬우 겔 C200(와꼬우 준야꾸제), 전개 용매: 헥산:아세트산에틸=10:1 내지 9:1)로 정제한 후, 디이소프로필에테르로부터 재결정화하여 2-에톡시카르보닐-5-(2-클로로에틸)-4-(4-플루오로페닐)티아졸 29.14 g를 얻었다.

m.p. 81.5 내지 82.5 °C

이하, 동일하게 하여 하기의 화합물을 얻었다.

2-에톡시카르보닐-5-(2-클로로에틸)-4-페닐티아졸

NMR(CDCl₃) δ (ppm);

1.44(3H,t,J=7.1), 3.41-3.77(4H,m), 4.49(2H,q,J=7.1), 7.27-7.61(5H,m)

MS m/e: 298(M⁺+1), 296(M⁺+1), 59(100 %)

2-에톡시카르보닐-5-(2-클로로에틸)-4-(4-메틸페닐)티아졸

m.p. 79.0 내지 80.0 °C(디이소프로필에테르에서 재결정화)

2-카르바모일-5-(2-클로로에틸)-4-(4-플루오로페닐)티아졸

m.p. 136.0 내지 138.0 °C(에테르-헥산에서 재결정화)

2-메톡시카르보닐-5-(2-클로로에틸)-4-페닐티아졸

m.p. 80.0 내지 82.0 °C(플래쉬 칼럼 크로마토그래피 정제 후 방치)

2-에톡시카르보닐-5-(2-브로모에틸)-4-페닐티아졸

NMR(CDCl₃) δ (ppm);

1.44(3H,t,J=7.1), 3.54-3.57(4H,m), 4.49(2H,q,J=7.1), 7.27-7.61(5H,m)

MS m/e: 342(M⁺+1), 340(M⁺+1), 59(100 %)

2-에톡시카르보닐-5-(2-브로모에틸)-4-(4-메틸페닐)티아졸

NMR(CDCI₃) δ (ppm);

1.44(3H,t,J=7.1), 2.40(3H,s), 3.53-3.56(4H,m), 4.49(2H,q,J=7.1), 7.24-7.28(2H,m), 7.45-7.50(2H,m)

MS m/e ;

356(M⁺+1), 354(M⁺+1, 100 %)

2-에톡시카르보닐-5-(2-브로모에틸)-4-(4-플루오로페닐)티아졸

NMR(CDCI₃) δ (ppm) ;

1.44(3H,t,J=7.1), 3.46-3.60(4H,m), 4.49(2H,q,J=7.1), 7.11-7.20(2H,m), 7.54-7.61(2H, m)

MS m/e ;

360(M⁺+1), 358(M⁺+1, 100 %)

<실시예 2>

2-에톡시카르보닐-4-(4-플루오로페닐)-5-[2-[4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸 염산염의 합성

2-에톡시카르보닐-4-(4-플루오로페닐)-5-(2-클로로에틸)티아졸 1.50 g, 4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘·염산염 1.10 g 및 N,N-디이소프로필에틸아민 2.50 g을 에탄올 3 ml 중에서 80 °C에서 40시간 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 잔사를 아세트산에틸과 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 분액하였다. 유기층을 포화염화나트륨 수용액으로 세척한 후, 무수황산나트륨으로 건조시켜 건조제를 여별하였다. 여액을 감압 농축한 후, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(와코우 겔 C200(와코우 준야꾸제), 전개 용매: 헥산:아세트산에틸=5:1), 이어서(크로마토렉스 NH NHDM 1020(후지 데비손 가가꾸사제), 전개 용매: 헥산:아세트산에틸=10:1)로 정제하였다. 4규정 염화수소/1,4-디옥산 용액으로 처리한 후, 에탄올로 재결정화하여 2-에톡시카르보닐-4-(4-플루오로페닐)-5-[2-[4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸 염산염 1.14 g를 얻었다.

m.p. 206.5 내지 207.5 °C

본 화합물 및 동일한 방식으로 얻은 화합물의 구조와 물성 데이터를 표 1에 나타내었다.

<실시예 3>

2-카르바모일-4-(4-플루오로페닐)-5-[2-[4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸의 합성

2-에톡시카르보닐-4-(4-플루오로페닐)-5-[2-[4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸 315 mg과 28 % 암모니아수 0.05 ml를 에탄올 1.5 ml 중에서 3일간 교반하였다. 28 % 암모니아수 0.50 ml를 첨가하고, 다시 3일간 반응시켰다. 반응액을 감압 농축한 후, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(와코우 겔 C200(와코우 준야꾸제), 전개 용매: 헥산:아세트산에틸=3:1 내지 1:1)로 정제하고 에탄올로 재결정화하여 2-카르바모일-4-(4-플루오로페닐)-5-[2-[4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸 201 mg를 얻었다.

m.p. 171.5 내지 172.5 °C

본 화합물 및 동일한 방식으로 얻은 화합물의 구조와 물성 데이터를 표 1에 나타내었다.

<실시예 4>

2-카르복실산-4-(4-플루오로페닐)-5-[2-[4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸칼륨염의 합성

2-에톡시카르보닐-4-(4-플루오로페닐)-5-[2-[4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸 277 mg에 2규정 수산화칼륨 수용액 0.33 ml를 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(DIAION HP20(미쯔비시 가가꾸제), 물→50 % 에탄올→에탄올)로 정제하여 2-카르복실산-4-(4-플루오로페닐)-5-[2-[4-(3-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸칼륨염 209 mg를 얻었다.

NMR(CDCI₃) δ (ppm) ;

2.30-2.63(10H,m), 3.00-3.10(2H,m), 6.30(1H,s), 6.99-7.07(3H,m), 7.23-7.69(2H,m), 7.43(3H,m), 7.62-

MS m/e ;

517(M⁺+K), 479(M⁺+1), 204(100 %)

본 화합물 및 동일한 방식으로 얻은 화합물의 구조와 물성 데이터를 표1에 나타내었다.

<실시예 5>

2-카르바모일-4-페닐-5-[2-[4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸의 합성

(1) 2-페닐-2-(3-클로로프로필)-1,3-디옥소란 6.80 g, 4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 염산염 6.83 g, N,N-디이소프로필에틸아민 16 ml 및 메탄올 16 ml의 혼합물을 80 °C에서 50시간 교반하였다. 반응액을 감압하에서 농축하고, 잔사에 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 클로로포름을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 유기층을 물 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시켜 건조제를 여별한 후, 여액을 감압 농축하였다.

잔사에 2규정 염산 30 ml 및 테트라히드로푸란 30 ml를 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응액을 감압하에서 농축하고, 잔사에 2규정 수산화나트륨 수용액 및 아세트산에틸을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 수층을 다시 아세트산에틸에 의해 추출하고 유기층과 함께 포화 염화나트륨 수용액으로 세척한 후, 무수황산마그네슘으로 건조시켜 건조제를 여별하였다. 여액을 감압하에서 농축한 후, 잔사를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(머크 실리카 겔 230 내지 400 메쉬, 전개 용매: 헥산:아세트산에틸=1:1)로 정제하고, 헥산으로부터 결정화하여 1-(4-페닐-4-옥소부틸)-4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 7.36 g를 얻었다.

(2) 디이소프로필아민 2.1 ml 및 1.63M n-부틸리튬 10 ml로부터 리튬디이소프로필아미드의 테트라히드로푸란 (15 ml) 용액을 조제하고, 1-(4-페닐-4-옥소부틸)-4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 5.24 g을 테트라히드로푸란 20 ml에 용해시킨 용액을 -50 °C로 냉각하에서 적가하였다. 적가한 후, 다시 20분간 교반한 후, 트리메틸실릴클로라이드 3 ml를 첨가하였다. 그 후, 반응액의 온도를 서서히 올리고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응 혼합물에 클로로포름 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 빙냉하에서 첨가하여 유기층을 분리하였다. 수층을 다시 클로로포름에 의해 추출하고, 유기층과 함께 물 세척하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 건조제를 여별한 후, 여액을 감압하에서 농축하여 1-(4-페닐-4-트리메틸실릴옥시-3-부텐-1-일)-4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 6.21 g를 얻었다.

(3) 1-(4-페닐-4-트리메틸실릴옥시-3-부텐-1-일)-4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 6.21 g을 테트라히드로푸란 30 ml에 용해시키고, -50 °C에서 냉각하에서 N-브로모숙신이미드 2.83 g를 소량씩 첨가하였다. -50 °C로 반응 혼합물을 다시 1시간 교반한 후, -20 °C까지 서서히 온도를 올리고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 클로로포름을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 수층을 다시 클로로포름에 의해 추출하고, 유기층과 함께 물 세척하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 건조제를 여별하고 여액에 빙냉하에서 4규정 염화수소디옥산 용액 8 ml를 첨가하였다. 감압하에서 용매를 증류 제거하고 잔사에 에테르를 첨가하여 결정화하고, 1-(3-브로모-4-페닐-4-옥소부틸)-4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 염산염 6.00 g를 얻었다.

1-(3-브로모-4-페닐-4-옥소부틸)-4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 염산염 5.90 g, 티오옥삼산에틸 2.26 g, 분자체 4A 3.26 g 및 1,2-디메톡시에탄 25 ml의 혼합물을 교반하에서 12시간 가열 환류시켰다. 실온까지 냉각한 후, 석출물을 여취(濾取)하고 에테르로 세척하였다. 이것을 클로로포름에 용해시키고, 불용물을 여별하였다. 여액에 트리에틸아민 3.6 ml를 첨가한 후, 클로로포름 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하여 유기층을 분리하였다. 수층을 다시 클로로포름에 의해 추출하고, 유기층과 함께 물 세척하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여별한 후, 여액을 감압 농축하였다.

잔사를 에탄올 25 ml에 용해시키고, 28 % 암모니아수 8 ml를 첨가하여 실온에서 3일간 교반하였다. 반응액을 감압하에서 농축하고, 잔사에 클로로포름 및 물을 첨가하여 유기층을 분리하였다. 수층을 다시 클로로포름으로 추출하고, 유기층과 함께 물 세척하였다. 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 건조제를 여별한 후, 여액을 감압 농축하고 잔사에 에테르를 첨가하여 결정화시켜 2-카르바모일-4-페닐-5-[2-[4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘-1-일]에틸]티아졸 2.34 g를 얻었다.

본 화합물 및 동일한 방식으로 얻은 화합물의 구조와 물성 데이터를 표 1에 나타내었다.

<실시예 6>

4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 염산염의 합성

교반한 15-크라운-5 에테르 1.65 g를 포함하는 60 % 수소화나트륨(오일 중) 13.20 g의 테트라히드로푸란 650 ml 중의 현탁 용액에, N-t-부톡시카르보닐피페리돈 59.78 g과 디에틸 4-플루오로벤질포스포네이트 81.25 g의 테트라히드로푸란 150 ml 중의 용액을 빙냉하에서 20분간 적가하였다. 실온에서 1일 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 주의 깊게 첨가하고 아세트산에틸로 추출하였다. 추출액은 포화탄산수소나트륨 수용액, 포화 식염수로 순차 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여별한 후 에 여액을 감압하에서 농축하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔:와코우 겔 C200(와코우 준야구제), 전개 용매: 헥산:아세트산에틸=20:1)로 정제하고, N-t-부톡시카르보닐-4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 55.23 g를 얻었다. 얻어진 유상 물질은 1액을 실온에서 방치함으로써 결정시켰다.

m.p. 69 내지 70 °C

N-t-부톡시카르보닐-4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 55.00 g에 빙냉하에서 냉각한 4규정 염화수소디옥산 용액 475 ml를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 반응 용액을 감압하에서 농축함으로써 얻어진 결정을 이소프로판올로부터 재결정화시켜 4-(4-플루오로벤질리덴)피페리딘 염산염 40.72 g를 얻었다.

m.p. 184 내지 185.5 °C

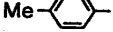
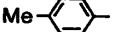
본 화합물 및 동일한 방식으로 얻은 화합물의 구조 및 물성 데이터를 표 2에 나타내었다.

α -알킬벤질리덴피페리딘 유도체 합성의 경우, 염기는 수소화나트륨(을 포함하는 15-크라운-5 에테르) 대신에 리튬디이소프로필아미드를 사용하고, 반응 온도는 -50 °C에서 적가를 행한 후, 실온까지 승온하였다.

[표 1]

$R^1 - \overset{\overset{O}{\parallel}}{C} - \overset{\overset{N}{\mid}}{C} = \overset{\overset{Ar^1}{\mid}}{S} - (CH_2)_n - N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ Y^1 \quad Y^2 \end{array} - Ar^2 \cdot HX$								
화합물 번호	실시예 번호	Ar ¹	R ¹	n	Y ¹ -Y ²	Ar ²	HX	m. p. (°C) (제결정용매)
A-01	2		EtO	2	C=CH		HCl	202.0 - 203.0 (EtOH)
A-02	3		H ₂ N	2	C=CH		-	139.5 - 140.5 (EtOH) ^{*1}
A-03	3		MeHN	2	C=CH		HCl	204.0 - 206.0 (IPA) ^{*1}
A-04	3		Me ₂ N	2	C=CH		HCl	229.0 - 233.0 (IPA) ^{*1}
A-05	3			2	C=CH		HCl	224.0 - 227.0 (IPA) ^{*1}
A-06	3			2	C=CH		-	130.0 - 133.5 (IPE) ^{*1}
A-07	3			2	C=CH		-	103.0 - 105.0 (IPE) ^{*1}
A-08	3		MeN 	2	C=CH		-	83.5 - 84.5 (IPE) ^{*1}
A-09	2		EtO	2	C=CH		HCl	206.5 - 207.5 (EtOH)
A-10	3		H ₂ N	2	C=CH		-	171.5 - 172.5 (EtOH) ^{*1}
A-11	4		KO	2	C=CH		-	무정형 ^{*3}
A-12	2		EtO	2	C=CH		HCl	178.0 - 181.0 (IPA)
A-13	3		H ₂ N	2	C=CH		-	150.0 - 151.0 (EtOH)
A-14	2		EtO	2	C=CH		HCl	181.5 - 183.0 (EtOH)
A-15	3		H ₂ N	2	C=CH		HCl	132.0 - 135.5 (IPA-IPE)

[표 1a]

$ \begin{array}{c} \text{R}^1-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{Ar}^1)-\text{C}(\text{S})=\text{C}(\text{CH}_2)_n-\text{N}(\text{Y}^1-\text{Y}^2)-\text{Ar}^2 \\ \text{O} \end{array} \cdot \text{HX} $								
화합물 번호	실시에 번호	Ar ¹	R ¹	n	Y ¹ -Y ²	Ar ²	HX	m. p. (°C) (재결정 용매)
A-16	2		EtO	2	C=CH		HCl	192.5 - 194.0 (EtOH)
A-17	3		H ₂ N	2	C=CH		HCl	188.0(dec)* ² (IPA-IPE)
A-18	3, 5		H ₂ N	2	C=CH		-	157.0 - 158.0 (AcOEt)
A-19	2		EtO	2	C=CH		HCl	150.0 - 152.0 (IPA)
A-20	3		H ₂ N	2	C=CH		HCl	165.0(dec)* ² (IPA-IPE)
A-21	2		EtO	2	CH-C(O)		HCl	193.5(dec)* ² (EtOH)
A-22	3		H ₂ N	2	CH-C(O)		-	166.5 - 167.5 (EtOH)* ¹
A-23	4		KO	2	CH-C(O)		-	무정형 * ⁴

실시에 번호: 화합물 합성에 사용한 실시에 번호

재결정 용매: EtOH: 에탄올, IPA: 이소프로필알코올, IPE: 디이소프로필에테르

*1: 결정화 용매

*2: 분해 개시 온도

*3: 화합물 A-11

NMR(CDCl₃) δ (ppm);

2.30-2.63(10H,m), 3.00-3.10(2H,m), 6.30(1H,s), 6.99-7.07(3H,m), 7.23-7.69(2H,m) 7.43(3H,m), 7.62-

MS m/e ;

517(M⁺+K), 479(M⁺+1), 204(100 %)

*4: 화합물 A-23

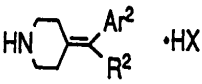
NMR(CDCl₃) δ (ppm) ;

1.54-1.82(4H,m), 2.22-2.32(2H,m), 2.62-2.69(2H,m), 2.98-3.10(4H,m), 3.35-3.45(1H,m), 7.22-7.42(4H,m), 7.59-7.68(2H,m), 8.02-8.11(2H,m)

MS m/e;

533(M⁺+K), 495(M⁺+1), 154(100 %)

[표 2]

					
화합물 번호	Ar ²	R ²	HX	용점 (°C)	재결정용매
B-01		H	HCl	184.0 - 185.5	IPA
B-02		H	HCl	199.0 - 200.5	IPA
B-03		H	HCl	196.5 - 197.5	IPA
B-04		H	HCl	207.0 - 208.0	IPA
B-05		H	HCl	207.0 - 208.5	IPA
B-06		H	HCl	183.5 - 185.0	IPA
B-07		H	HCl	223.0 - 224.0	IPA
B-08		H	HCl	138.0 - 139.0	IPA-IPE
B-09		H	HCl	187.5 - 188.5	IPA
B-10		H	HCl	178.5 - 179.5	IPA
B-11		Me	HCl	137.0 - 138.0	IPA-IPE

재결정 용매: IPA: 이소프로필알코올, IPE: 디이소프로필에테르

<시험예(수용체 결합 실험)>

1. 도파민 D₄ 수용체 결합 실험

수용체 표준품으로서 인간 D_{4.2} 수용체를 발현시킨 차이니스 햄스터 난소 (CHO) 세포막을 사용하였다.

[³H] 표지 리간드로서 [³H] 스피페론을 사용하였다.

[³H] 표지 리간드를 사용한 결합 반응은 문헌 [Eur. J. Pharmacol., 233, 173(1993년)]에 기재된 이하의 방법으로 행하였다.

인간 D_{4.2} 수용체 결합 시험: 인간 D_{4.2} 수용체를 발현시킨 CHO 세포막, [³H] 스피페론(0.5 nM) 및 피험약을 5 mM EDTA, 1.5 mM CaCl₂, 5 mM KCl, 120 mM NaCl을 포함하는 50 mM 트리스 염산 완충액(pH 7.4) 중에서

27 °C에서 2시간 반응시켰다.

반응 종료 후, 유리 필터(GF/B)에 흡인 여과하고, 여과지의 방사능을 액체 신틸레이션 분광계로 측정하였다.

10 μ M 할로페리돌의 존재하에서 반응시켰을 때의 결합을 [3 H] 스피페론의 비(非)특이 결합으로 하고, 총 결합과 비특이 결합과의 차를 특이적 결합으로 하였다. 일정 농도의 [3 H] 스피페론과 농도를 변경한 피험약을 상기 조건으로 반응시킴으로써 억제 곡선을 얻고, 이 억제 곡선으로부터 [3 H] 스피페론 결합을 50 % 억제하는 피험약의 농도(IC₅₀)를 구하여, 결과를 표 3에 나타내었다.

2. 도파민 D₂ 수용체 결합 실험

수용체 표준품으로서 래트 선조체(線條體) 막을 사용하였다.

[3 H]표지 리간드로서 [3 H] 래크로프리드를 사용하였다.

[3 H]표지 리간드를 사용한 결합 반응은 문헌 [Mol. Pharmacol., 43, 749 (1993년)]에 기재된 이하의 방법으로 행하였다.

수용체 표준품의 조제: 래트 선조체를 50 mM의 트리스 염산 완충액(pH 7.4)으로 균질화하고, 48,000 x g 으로 원심 분리하여, 침전체를 트리스 염산 완충액으로 한번 세척하였다. 침전체를 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂를 포함하는 50 mM 트리스 염산 완충액(pH 7.4) 중에 현탁시키고 막 표준품으로 하였다.

도파민 D₂ 수용체 결합 실험 ; 막 표준품(0.5 mg 단백질/ml), [3 H] 래크로프리드(1 nM) 및 피험약을 25 °C에서 1시간 반응시켰다.

반응 종료 후, 유리 필터(GF/B)에 흡인 여과하고, 여과지의 방사능을 액체 신틸레이션 분광계로 측정하였다.

10 μ M 할로페리돌의 존재하에서 반응시켰을 때의 결합을 [3 H] 래크로프리드의 비특이 결합으로 하고, 총 결합과 비특이 결합과의 차를 특이적 결합으로 하였다. 일정 농도의 [3 H] 래크로프리드와 농도를 변경한 피험약을 상기 조건으로 반응시킴으로써 억제 곡선을 얻고, 이 억제 곡선으로부터 [3 H] 래크로프리드 결합을 50 % 억제하는 피험약의 농도(IC₅₀)를 구하여, 결과를 표 3에 나타내었다.

[표 3]

화합물 번호 *1	I C ₅₀ (nM)	
	D ₄	D ₂
A-02	5.46	≥1000
A-09	13.9	>1000
A-10	4.53	559.1
A-11	10.5	≥1000
A-13	3.13	142.8
A-15	18.3	432.9
A-17	5.99	628.0
A-20	9.55	187.4
A-21	3.43	>1000
A-22	3.13	72.2

산업상이용가능성

본 발명의 화합물은 도파민 D₄ 수용체에 대해서는 우수한 친화성을 나타내는 한편, 도파민 D₂ 수용체에 대

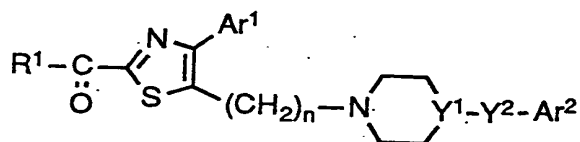
한 친화성은 낮으며, 우수한 분리성을 나타낸다.

따라서, 본 발명의 화합물은 정신 분열병 및 뇌혈관 장애 또는 노년기 치매에 따른 문제 행동 등의 질환 예방 및 치료제로서 유용하고, 동시에 부작용인 추체 외로 장애를 수반하지 않는 약제로서 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 화학식으로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염.



상기 식에서,

Ar¹ 및 Ar²는 각각 페닐기, '할로겐 원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 트리플루오로메틸기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 선택된 1개 또는 2개의 치환기를 갖는 페닐기 또는 티에닐기를 나타내고,

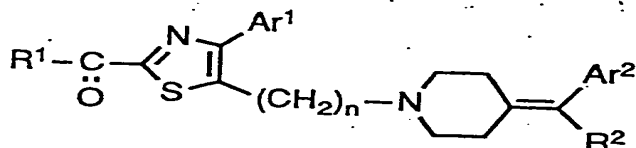
R¹은 탄소수 1 내지 5의 알콕시기, 수산기 또는 화학식 N(R³)R⁴(식 중, R³ 및 R⁴는 각각 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내거나, 또는 R³ 및 R⁴는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 피페라지노기, 또는 '탄소수 1 내지 5의 알킬기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 선택된 1 내지 4개의 치환기를 갖는 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기 또는 피페라지노기를 형성하는 기를 나타낸다)로 표시되는 아미노기를 나타내고,

Y¹-Y²는 CH-CO 또는 C=C(R²)(식 중, R²는 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타낸다)을 나타내고,

n은 1 내지 4의 정수를 나타낸다.

청구항 2

하기 화학식으로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염.



상기 식에서,

Ar¹ 및 Ar²는 각각 페닐기, '할로겐 원자, 탄소수 1 내지 5의 알킬기, 트리플루오로메틸기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 임의로 선택된 1개 또는 2개의 치환기를 갖는 페닐기 또는 티에닐기를 나타내고,

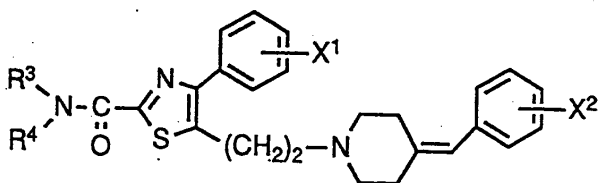
R¹은 탄소수 1 내지 5의 알콕시기, 수산기 또는 화학식 N(R³)R⁴(식 중, R³ 및 R⁴는 각각 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내거나, 또는 R³ 및 R⁴는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 피페라지노기, 또는 '탄소수 1 내지 5의 알킬기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 선택된 1 내지 4개의 치환기를 갖는 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기 또는 피페라지노기를 형성하는 기를 나타낸다)로 표시되는 아미노기를 나타내고,

R²는 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고,

n은 1 내지 4의 정수를 나타낸다.

청구항 3

하기 화학식으로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염.



상기 식에서,

X^1 및 X^2 는 각각 수소 원자, 할로겐 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고,

R^3 및 R^4 는 각각 수소 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내거나, 또는 R^3 및 R^4 는 그들이 결합된 질소 원자와 함께 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 피페라지노기, 또는 '탄소수 1 내지 5의 알킬기, 탄소수 1 내지 5의 알콕시기 및 수산기'에서 선택된 1 내지 4개의 치환기를 갖는 피롤리디노기, 피페리디노기, 모르폴리노기 또는 피페라지노기를 형성하는 기를 나타낸다.

청구항 4

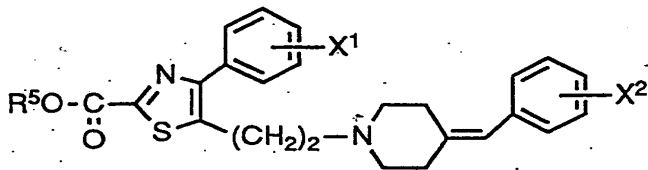
제3항에 있어서, R^3 및 R^4 가 수소 원자인 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, X^1 및 X^2 가 모두 4위 치환 불소 원자이거나, X^1 이 수소 원자이고 X^2 가 4위 치환 불소 원자이거나, 또는 X^1 이 4위 치환 불소 원자이고 X^2 가 3위 치환 불소 원자인 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염.

청구항 6

하기 화학식으로 표시되는 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염.



상기 식에서, X^1 및 X^2 는 각각 수소 원자, 할로겐 원자 또는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타내고,

R^5 는 탄소수 1 내지 5의 알킬기를 나타낸다.

청구항 7

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 기재된 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염으로 이루어진 의약.

청구항 8

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 기재된 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염을 유효 성분으로서 포함하는 도파민 D_4 수용체 길항제.

청구항 9

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 기재된 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염의 의약으로서의 사용.

청구항 10

제1 내지 6항 중 어느 한 항에 기재된 2-카르보닐티아졸 유도체 또는 그의 의약상 허용되는 염의 도파민 D_4 수용체 길항제로서의 사용.