

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 513/14(45) 공고일자 1992년05월25일
(11) 공고번호 92-004139

(21) 출원번호	특1988-0001055	(65) 공개번호	특1989-0013034
(22) 출원일자	1988년02월05일	(43) 공개일자	1989년09월21일

(30) 우선권주장
25853 1987년02월06일 일본(JP)
77344 1987년03월30일 일본(JP)

(71) 출원인
다이아찌 세이야꾸 가부시끼가이샤 스즈끼 다다시
일본국 도오꼬도 쥬오-꾸 니훈바시 3-쵸메 14-10

(72) 발명자
이소다 스미로
일본국 도오꼬도 에도가와-꾸 기따까사이 1-쵸메 16-13
아이바라 슨조
일본국 도오꼬도 에도가와-꾸 기따까사이 1-쵸메 16-13
미와 다모쓰
일본국 도오꼬도 에도가와-꾸 기따까사이 1-쵸메 16-13

(74) 대리인
이병호

심사관 : 김혜원 (책자공보 제2786호)

(54) 트리사이클릭 트리아졸로피리미딘 유도체

요약

내용 없음.

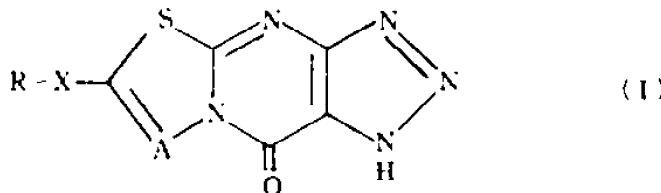
명세서

[발명의 명칭]

트리사이클릭 트리아졸로피리미딘 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 LTD₄ 길항활성이 우수한 신규한 다음 일반식(I)의 트리사이클릭 트리아졸로피리미딘 유도체, 이의 토오토머 및 생리학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.



상기식에서,

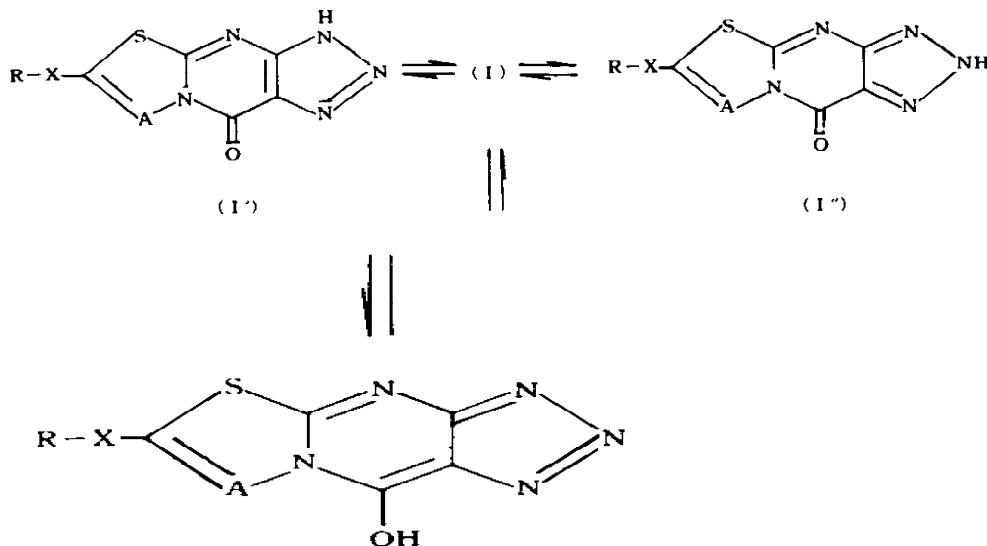
C -

A'

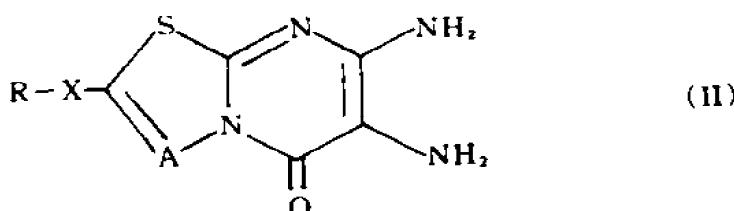
A는 = 또는 =N-을 나타내고 ; A'는 수소원자, 알킬 그룹 또는 할로겐-치환된 알킬 그룹을 나타내며 ; R은 알킬 그룹, 할로겐-치환된 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 할로겐-치환된 알케닐 그룹, 또는 각각 하이드록실 그룹, 알킬 그룹, 알콕시 그룹, 할로겐원자, 아미노 그룹 및 할로겐-치환된 알킬 그룹으로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 사이클로알킬 그룹 또는 사이클로알케닐 그룹을 나타내고 ; X는 단일결합, 또는 각각 알콕시 그룹 및 할로겐원자로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹을 나타낸다. 최근, 류코트리엔 D₄(이하, LTD₄라고함)는 면역반응과 같은 다양한 자극에 의해 방출된, 알려지를 유발시키는 화학 매개체중의 하나로서 중요하게 되었다. 따라서, LTD₄에 대한 길항활성은 알려지 치료활성의 지표로서 중요성이 점점 고조되고 있다. 본 발명에 따르는 화합물과 구조적으로 관련된 화합물은 미합중국 특허 제 4,652,646호에 기술되어 있다. 당해 특허 공보에는 이들 화합물이 히스티민 및 소위 "과민증의 서반응성 물질"의 방출에 대한 억제활성과 수동적으로 감작된 래트의 피부과민증(이하, PCA라고함)에 대한 억제활성이 있는 것으로 기술되어 있으나 LTD₄

길항활성은 기술되어 있지 않다. 본 발명의 목적은 LTD₄ 길항활성이 우수한 화합물을 제공하는데 있다. 광범위하게 연구한 결과, 본 발명자들은 일반식(I)의 트리사이클릭 트리아졸로피리미딘 유도체가 우수한 LTD₄ 길항활성을 나타내는 것을 밝혀내어 본 발명에 이르게 되었다. 상기 일반식(I)에서, 알킬 그룹은 1내지 6개의 탄소원자를 함유하며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 3급-부틸 그룹 등이 포함된다. 알콕시 그룹은 1내지 6개의 탄소원자를 함유하며, 메톡시, 에톡시, 프로포시, 부톡시 그룹 등이 포함된다. 할로겐원자는 불소, 염소, 브롬 및 요오드원자이다. 할로겐-치환된 알킬 그룹은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하며 상기에서 언급한 하나 이상의 할로겐원자에 의해 치환된 알킬 그룹, 예를들면, 할로게노메틸, 할로게노에틸, 할로게노부틸, 디할로게노메틸, 디할로게노부틸 또는 트리할로게노메틸 그룹을 의미한다. 알케닐 그룹은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하며, 비닐, 프로페닐, 부테닐 그룹 등이 포함된다. 할로겐-치환된 알케닐 그룹은 1 내지 6개의 탄소원자를 함유하며, 상기에는 언급한 하나 이상의 할로겐원자에 의해 치환된 알케닐 그룹, 예를들면, 할로게노프로페닐, 할로게노부테닐 그룹 등을 의미한다. 사이클로알킬 그룹은 4 내지 14개, 바람직하게는 5 내지 12개의 탄소원자를 함유하며, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헵실, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 사이클로도데실 그룹 등이 포함된다. 사이클로알케닐 그룹은 5 내지 14개, 바람직하게는 5 내지 10개의 탄소원자를 함유하며, 사이클로헵테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로옥테닐, 사이클로데세닐 그룹 등이 포함된다. 알킬렌 그룹은 1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 함유하며 메틸렌 또는 폴리메틸렌 그룹, 또는 하나 이상의 알킬 그룹에 의해 치환된 메텔렌 또는 폴리메틸렌 그룹을 의미한다. 이의 예는 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 프로필렌, 에틸에틸렌, 테트라메틸렌 그룹등이다. 알케닐렌 그룹은 2 내지 10개, 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소원자를 함유하며, 알켄의 동일하거나 상이한 탄소원자(들)로부터 수소원자를 2개 제거함으로써 형성된 그룹을 의미한다. 이의 예는 비닐렌, 프로페닐렌, 1-부테닐렌, 2-부테닐렌, 2-펜테닐렌, 2-메틸-1-부테닐렌, 2-메틸-2-부테닐렌, 4-프로필-2-펜테닐렌 그룹 등이다.

일반식(I) 화합물의 염은 알카리 금속(예를들면, 나트륨, 칼륨 등)과의 염, 알칼리 토금속(예를들면, 칼슘, 마그네슘 등)과의 염, 암모니아와의 염, 아민(예를들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, N-메틸글루코아민)과의 염 또는 염기성 아미노산(예를들면, 리신, 아르기닌 등)과의 염이다. 본 발명의 화합물은 편의상 1H-9-옥소 화합물의 형태로 나타낸다. 그러나, 본 발명의 화합물은 하기 일반식(I'), (I'') 및 (I''')로 나타낸 토오토머를 갖는다. 또한, 이를 토오토머뿐만 아니라 이의 혼합물도 본 발명의 범주에 속함을 주지해야 한다.

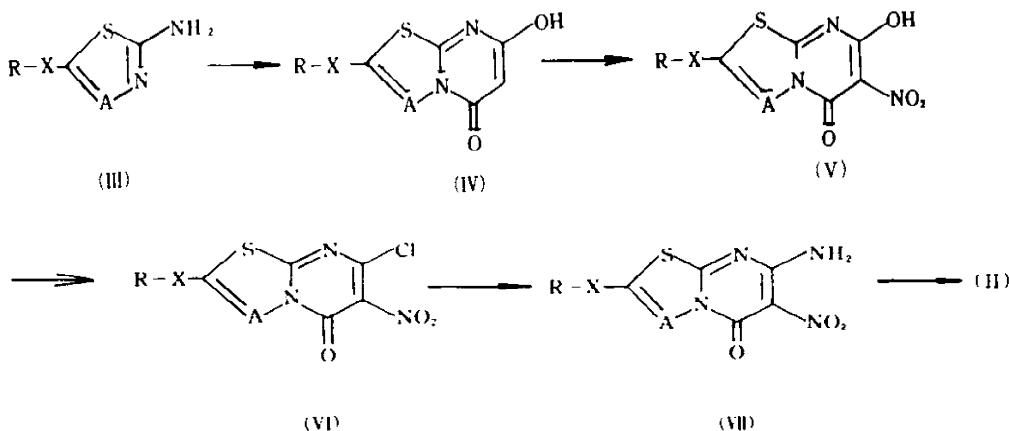


또한, 일반식(I)의 화합물중의 몇몇은 이들 부분 구조, R 및 X에 기인한 다양한 광학이성체 또는 입체 이성체를 가지며, 이들 이성체 및 이들의 혼합물도 본 발명의 범주에 속한다. 본 발명에 따른 일반식(I)의 화합물중에서 X가 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹이고 R이 하나 이상의 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 사이클로알킬 그룹인 화합물이 바람직하다. 더욱 바람직한 화합물은 X가 에틸렌 그룹, 프로필렌 그룹 또는 비닐렌 그룹이고 R이 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 탄소수 5 내지 7의 사이클로알킬 그룹이며 A가 OH 또는 N인 화합물이다. 일반식(I)의 화합물은 일반식(II)의 화합물을 디아조화시킴으로써 제조할 수 있다.



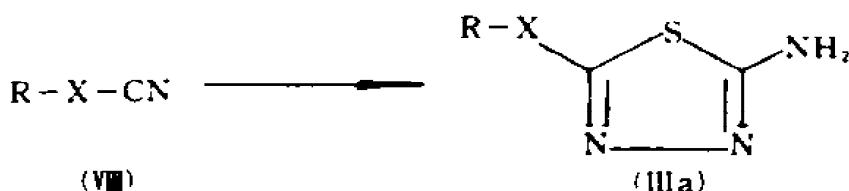
상기식에서, A, R 및 X는 상기에서 정의한 바와 같다. 디아조화반응을 수행하는데 있어서, 일반식(II)의 화합물 또는 이의 염을 적당량의 산성 용매에 가하여 산성 용액 또는 혼탁액을 제조한 다음

아질산염과 반응시킨다. 반응은 통상적으로 빙냉하 또는 실온(약 2 내지 30°C)까지의 온도에서 30분 내지 1일 동안 수행한다. 사용하는 산성 용매로서는 무기산(예를들면, 염산, 브롬화수소산 등), 유기산(예를들면, 아세트산, 프로피온산 등) 및 이의 혼합물이 있다. 사용하는 아질산염으로서는 아질산나트륨, 아질산칼륨 등이 있다. 아질산염은 통상 일반식(II)의 화합물에 대해 등몰량 이상으로 사용한다. 다른방법으로는, 다른 디아조화 조건하에서 일반식(II)의 화합물을 또는 이의 염을 처리함으로써, 예를들면, 일반식(II)의 화합물을 상기에서 언급한 등몰량의 산성 용매중에서 아질산 에스테르(예를들면, 이소아밀 아질산염)등으로 처리함으로써 디아조화 반응을 수행할 수 있다. 당해 반응에서, 아질산 에스테르는 통상 일반식(II)의 화합물에 대해 등몰량 이상으로 사용한다. 일반식(II)의 출발 화합물은 신규한 화합물이며, 다음 반응도식에 따라 제조할 수 있다.



상기식에서, A,R 및 X는 상기에서 정의한 바와 같다. 일반식(II)의 출발 화합물의 제조방법은 다음에서 상세하게 설명한다. 일반식(III)의 화합물을 불활성 용매, 예를들면, 크실렌, 다우덤(Dowtherm) A등의 존재 도는 부재하에 말론산 에스테르, 바람직하게는 2,4,6-트리클로로페닐 말로네이트와반응시켜 일반식(IV)의 화합물을 수득한다. 통상적으로 이 반응은 100 내지 250°C의 온도에서 0.5 내지 10시간 동안 수행한다. 일반식(IV)의 화합물을 불활성 용매, 예를들면, 아세트산, 디에틸 에테르 등의 존재 또는 부재하에 발연성 질산과 반응시켜 일반식(V)의 화합물을 제조한다. 통상적으로, 이 반응은 -10 내지 80°C의 온도에서 0.5 내지 15시간 동안 수행한다. 일반식(V)의 화합물을 산 수용체의 존재하에서 불활성 용매를 사용하거나 사용하지 않고 옥시염화인과 반응시켜 일반식(VI)의 화합물을 제조한다. 산 수용체로서는 유기 염기(예를들면, 디메틸아닐린, 디에틸아닐린, 트리프로필아민 등)가 바람직하다. 통상적으로 이 반응은 실온 내지 100°C의 온도에서 0.5 내지 5시간 동안 수행한다. 일반식(VI)의 화합물을 불활성 용매, 예를들면, 알코올, 디옥산 등의 존재 또는 부재하에 암모니아와 반응시켜 일반식(VII)의 화합물을 제조한다. 통상적으로, 이 반응은 빙냉하에 또는 80°C까지의 온도에서 0.5 내지 5시간 동안 수행한다. 이어서, 일반식(VII)의 화합물을 통상적인 방법, 예를 들면, 금속 및 산을 사용하는 촉매적 환원반응 또는 환원반응으로 환원시켜 일반식(II)의 화합물을 수득한다. 일반식(III)의 출발 화합물은 다음과 같은 방법에 따라 제조할 수 있다.

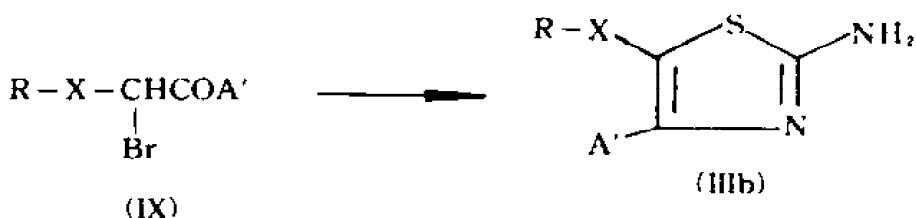
방법 A :



상기식에서, R 및 X는 상기에서 정의한 바와 같다.

일반식(VIII)의 화합물을 트리플루오로아세트산의 비점 근처의 온도에서 트리플루오로아세트산 중에서 티오세미카바지드와 반응시킨 다음, 실온 내지 약80°C의 온도에서 암모니아와 반응시켜 일반식(IIIa)의 화합물을 제조할 수 있다.

방법 B :



상기식에서, R, X , 및 A' 은 상기에서 정의한 바와 같다.

일반식(IX)의 화합물을 알코올 용매, 예를들면, 에탄올(등)중에서 약 80°C에서 티오우레아와 반응시켜 일반식(IIIb)의 화합물을 제조할 수 있다.

방법 C :

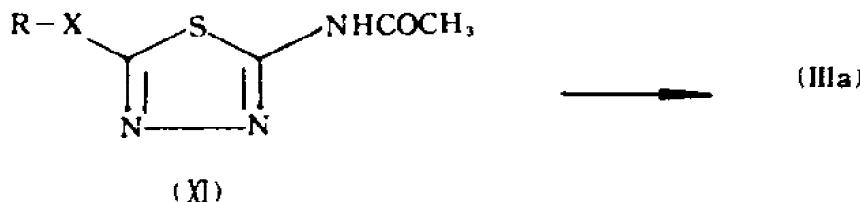


(X)

상기식에서, R 및 X 는 상기에서 정의한 바와 같다.

일반식(X)의 화합물을 용매의 부재하에 실온 내지 약 150°C의 온도에서 털수제, 예를들면, 황산, 삼브롬화인, 옥시염화인 등과 반응시켜 일반식(IIIa)의 화합물을 제조할 수 있다.

방법 D :



상기식에서, R 및 X는 상기에서 정의한 바와 같다. 일반식(XI)의 화합물을 함수 알코올중에서 알칼리 또는 산으로 가수분해시켜 일반식(IIa)의 화합물을 제조할 수 있다.

방법 E :



(XII)

상기식에서, R , X 및 A' 은 상기에서 정의한 바와 같다.

일반식(XII)의 화합물을 요오드의 존재하에 약 100내지 120°C의 온도에서 용매를 사용하거나 사용하지 않고 티우로레아와 반응시켜 일반식(|||b)의 화합물을 제조할 수 있다.

일반식(VIII) 내지 (XII)의 출발 화합물은 공지된 방법과 적절하게 조합시켜 수득할 수 있다. 본 발명에 따르는 화합물은 우수한 LTD₄ 길항활성을 나타내며 경구투여에 의해 PCA를 상당히 억제시킨다. 따라서, 본 발명의 화합물은 알러지성 질환, 예를들면, 기관지 천식, 알러지성 위장질환, 알러지성 결막염, 알러지성 비염, 고초열, 담마진, 염증성 질환 등을 치료 및 예방하는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 경구 투여의 경우에는, 본 발명의 화합물은 각종 약제학적 제제 예를들면, 정제, 캡슐, 산제, 입제, 시럽 등의 형태로 성인의 경우 1일 10mg 내지 300mg의 투여량으로 사용할 수 있다. 제제는 본 분야에 공지된 통상적인 기술로 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물을 함유하는 제제의 예는 다음에 기술되어 있다.

정제

본 발명의 화합물	50mg
락토즈	35mg
하이드록시프로필 셀룰로즈	3mg
전분	21.5mg
마그네슘 스테아레이트	0.5mg
시럽	110mg / 1정
본 발명의 화합물	1,000mg
폴리소르베이트 80	100mg
단일 시럽	적당량

본 발명은 하기의 실시예, 참조 실시예 및 시험 실시예에 의해 좀더 상세히 설명되나, 이들로 본 발

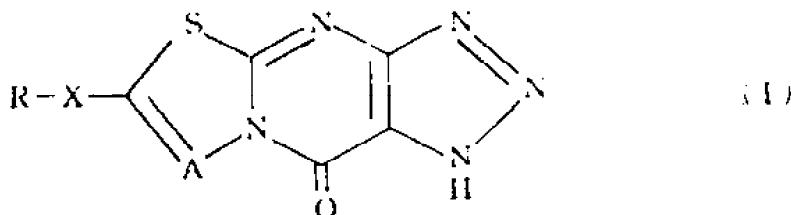
한국어

6-(2-사이클로헥실에틸)-[1,3,4]티아디아졸로-[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-온 또는
6-(2-사이클로헵타에틸)-[1,3,4]티아디아졸로-[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-온

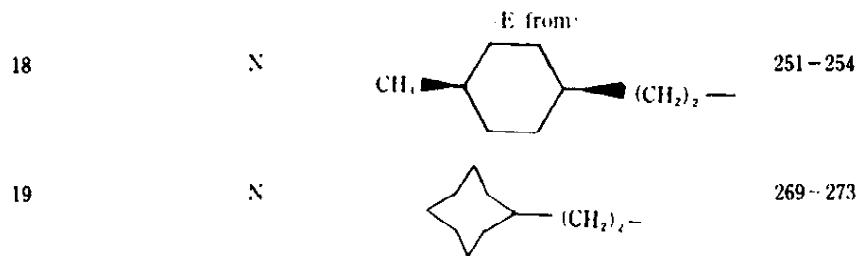
1시간 동안 환류시킨 후, 여과하여 불용성 물질을 완전히 제거한다. 여액을 강압하에 농축시키고, 이소프로판올을 가한다. 형성된 침전을 여과하여 모으고, 진한 염산 200ml와 물 200ml의 혼합물에 혼탁시킨 다음, -5 내지 0°C로 냉각시킨다. 이어서, 아질산나트륨 5.0g의 수용액 40ml를 교반하면서, 혼탁액에 적가한다. 빙냉하에 5.5시간 동안 추가로 계속 교반하고, 생성된 침전을 여과하여 모은 다음, 95% 에탄올로부터 재결정화하여 융점이 265 내지 270°C(분해)인 표제 화합물을 담황색 결정으로서 2.0g 수득한다.

[실시예 2 내지 19]

실시예 1에서 기술한 방법과 동일한 방법으로 다음 일반식(I)의 화합물을 제조한다.



실시예 번호	A	R-X-	융점(°C)
2	N		271-275 (분해)
3	N		269-271
4	N		285-290 (분해)
5	N		268-271
6	N		282-285
7	N		270-272
8	N		274-276
9	N		257-270 (분해)
10	CH		201-203
11	CH		202-204
12	N	$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2-$	231-232
13	N	$(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_2)_2-$	275-279 (분해)
14	N	$(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2-$	255-260
15	N		282-290 (분해)
16	C-CH ₃		175-178
17	N		256-260



실시예 1 내지 19의 화합물의 원소분석, 핵자기 공명 스펙트럼 및 적외선 흡수 스펙트럼의 데이터를 하기 표에 기재한다.

실시예 번 호	일 반 식	원소분석 % (계산치)/ (실험 치)			NMR 스펙트럼(용매) δ	IR 스펙트럼(KBr)cm ⁻¹
		C	H	N		
1	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ OS	51.30 5.30 27.61 51.01 5.41 27.54	(CDCl ₃ - TFA) 0.80~1.90(m, 13H), 1.0(t, 2H)	2926, 2848, 1713, 1578, 1536		
2	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ OS	49.64 4.86 28.95 49.74 4.90 29.31	(CDCl ₃ - TFA) 1.00~2.00(m, 11H), 1.4(t, 2H)	1707, 1572, 1530		
3	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ OS	51.30 5.30 27.61 51.53 5.26 27.77	(CDCl ₃ - TFA) 0.80~2.00(m, 13H), 0.9(t, 2H)	2944, 2860, 1710, 1572, 1533		
4	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ OS	49.64 4.86 28.95 49.40 4.92 28.72	(DMSO-d ₆) 0.80~2.00(m, 11H), 0.94(d, 2H)	3184, 2920, 1713, 1572, 1530		
5	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	52.81 5.70 26.40 52.76 5.77 26.30	DMSO-d ₆ 0.60~2.00(m, 15H), 0.02(t, 2H)	3178, 2920, 2848, 1713, 1572, 1536		
6	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	52.81 5.70 26.40 52.86 5.69 26.58	CDCl ₃ - TFA 0.87 d, 3H, 0.80~1. 95 m, 12H, 3.08(t, 2H)	2920, 2854, 1713, 1575, 1536		
7	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	52.81 5.70 26.40 52.87 5.68 26.58	CDCl ₃ - TFA 0.90 d, 3H, 0.60~1. 95 m, 12H, 3.12(t, 2H)	2920, 2848, 1713, 1578, 1536		
8	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS · H ₂ O	49.47 5.99 24.98 49.44 5.50 25.05	CDCl ₃ - TFA 0.88 d, 3H, 0.80~1. 90 m, 12H, 3.20(t, 2H)	2920, 2848, 1716, 1575, 1536		
9	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	52.81 5.70 26.40 52.98 5.82 26.48	DMSO-d ₆ 1.00~1.90 m, 15H, 0.05 t, 2H	2920, 1704, 1575, 1527		
10	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	53.96 5.23 24.20 53.98 5.34 24.04	CDCl ₃ - TFA 0.8~1.9 m, 11H, 2.8~3.0 m, 2H, 7.92(s, 1H)	3120, 2944, 1734, 1581, 1570, 1455		
11	C ₁₄ H ₁₇ N ₅ OS	55.43 5.65 23.08 55.65 5.82 22.98	CDCl ₃ - TFA 0.8~1.9 m, 13H, 2.79~2.96(m, 2H), 7.92(s, 1H)	3172, 3124, 2926, 2848, 1695, 1578, 1530, 1470		
12	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	50.96 5.92 27.43 50.78 5.96 27.32	DMSO-d ₆ , 0.70~2.0 m, 15H, 0.04 m, 2H	3180, 2928, 2852, 1714, 1576, 1536		
13	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	47.47 5.07 30.20 47.09 4.98 30.29	DMSO-d ₆ , 0.97(s, 9H), 1.56~1. 80 m, 2H, 2.88~3.16(m, 2H)	3196, 2956, 1713, 1575, 1533		
14	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	49.30 5.52 28.75 49.11 5.18 28.63	DMSO-d ₆ , 0.86(t, 6H), 1.10~1. 90 m, 7H, 3.03~m, 2H	3154, 2968, 1716, 1578, 1536		
15	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ OS	58.74 7.26 21.63 58.58 7.10 21.69	CDCl ₃ - TFA, 1.00~1.80(m, 25H), 13 m, 2H	3424, 3100, 2932, 2854, 1713, 1578, 1536		
16	C ₁₅ H ₁₉ N ₆ OS	56.76 6.03 22.07 56.70 6.18 21.93	CDCl ₃ , 0.80~1.90(m, 13H), 2.6~2.8(m, 2H), 2.79(s, 3H)	3034, 2926, 2848, 2776, 1695, 1626, 1584, 1533, 1482		
17	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	51.64 4.67 27.80 51.45 4.85 27.23	(DMSO-d ₆), 1.0~2.0(m, 10H), 2.1~2.4~m, 1H, 6.6~6.7~m, 2H	3160, 2926, 2854, 1710, 1635, 1572, 1533		
18	C ₁₄ H ₁₈ N ₆ OS	52.81 5.70 26.40 52.58 5.81 26.22	(CDCl ₃ - TFA), 0.93(d, 3H), 1.05~2.00(m, 12H), 3.11(t, 2H)	2920, 2848, 1713, 1578, 1536		
19	C ₁₅ H ₂₀ N ₆ OS	54.20 6.06 25.28 54.21 6.30 25.19	(CDCl ₃ - TFA), 1.55(m, 17H), 3.11(t, 2H)	3154, 2914, 2848, 1716, 1575, 1536, 1467, 1449, 1272, 1212, 1149, 1068, 984, 891, 834, 774, 750, 675, 633, 609		

상기 실시예에서 사용한 일반식(VII)의 출발 화합물의 합성 방법은 참조실시예 1 내지 19에 기술되어 있다. 이들 참조 실시예에서 출발물질의 치환체 A 및 R-X는 상응하는 번호의 실시예의 일반식(I)의 화합물에서와 동일하다.

[참조실시예 1]

7-아미노-2-(2-사이클로헥실에틸)-6-니트로-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온

1) 2-아미노-5-(2-사이클로헥실에틸)-[1,3,4]티아디아졸(9.50g)과 2,4,6-트리클로로페닐 말로네이트 21.8g를 140 내지 150°C의 옥운도에서 크실렌 70mI속에서 2시간 동안 교반한다. 냉각시키고, 형성된 침전을 여과하여 모은 다음, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 세척하여 무색의 판상 결정으로서 용점이 215 내지 219°C인 2-(2-사이클로헥실에틸)-7-하이드록시-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 10.3g을 수득한다.

$C_{13}H_{17}N_3O_2S$ 에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C ; 55.89, H ; 6.13, N ; 15.04.

실측치(%) : C ; 56.04, H ; 6.17, N ; 15.22.

2) 아세트산 125mI에 2-(2-사이클로헥실에틸)-7-하이드록시-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 9.77g를 혼탁시키고 빙냉하면서 교반하면서 발연성 질산 3.5mI를 적가한다. 실온에서 2.5시간 동안 추가로 계속 교반하고, 형성된 침전을 여과하여 모은 다음, 물, 이소프로판올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 세척하여 담황색 결정으로서 용점이 170 내지 171°C인 2-(2-사이클로헥실에틸)-7-하이드록시-6-니트로-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 10.3g을 수득한다.

$C_{13}H_{16}N_4O_4S$ 에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C ; 48.14, H ; 4.97, N ; 17.27.

실측치(%) : C ; 47.87, H ; 4.69, N ; 17.41.

3) 옥시염화인 30mI에 2-(2-사이클로헥실에틸)-7-하이드록시-6-니트로-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 10.2g를 혼탁시키고, 실온에서 교반하면서 트리프로필아민 4mI를 혼탁액을 적가한다. 80 내지 85°C에서 3시간 동안 추가로 계속 교반한다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙수에 부어넣고, 형성된 침전을 여과하여 모은 다음, 물로 세척하여 결정성 분말로서 용점이 136 내지 137°C인 7-클로로-2-(2-사이클로헥실에틸)-6-니트로-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 수득한다.

10.4g

$\frac{1}{4}$

$C_{13}H_{15}ClN_4O_3S \cdot \frac{1}{4} H_2O$ 에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C ; 44.96, H ; 4.50, N ; 16.13.

실측지(%) : C ; 44.92, H ; 4.38, N ; 16.24.

4) 에탄올 100mI에 7-클로로-2-(2-사이클로헥실에틸)-6-니트로-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온 9.59g를 혼탁시키고 실온에서 교반하면서 진한 수성 암모니아 7mI를 가한다. 5.5시간 동안 계속 교반한다. 형성된 침전을 여과하여 모으고, 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 세척하여 담황색 결정으로서 용점이 249 내지 251°C인 7-아미노-2-(2-사이클로헥실에틸)-6-니트로-5H-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]피리미딘-5-온을 7.05g 수득한다.

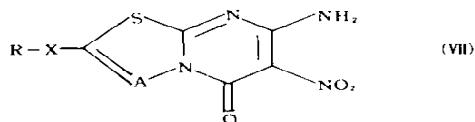
$C_{13}H_{17}N_5O_3S$ 에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C ; 48.28, H ; 5.30, N ; 21.66.

실측지(%) : C ; 48.31, H ; 5.32, N ; 21.66.

[참조실시예 2 내지 19]

참조실시예 1에서 기술한 방법과 동일한 방법으로 참조실시예 2 내지 19의 일반식(VII)의 화합물을 제조한다.



참조 실시 예의 화합물	방	정 (°C)
2		238 - 239
3		225 - 227
4		274 - 280
5		238 - 242
6		250 - 253
7		238 - 240
8		241 - 245
9		252 - 255
10		200 - 201
11		200 - 201
12		175 - 182
13		264 - 268
14		243 - 264
15		- 266 (분해)
16		209 - 210
17		275 - 277 (분해)
18		140 - 141
19		260 - 267

신규한 일반식(III)의 출발 화합물의 합성방법은 참조실시예 20 내지 35에 기술되어 있다.

[참조실시예 20]

5-(2-사이클로헥실에틸)-1,3,4-티아디아졸-2-아민

3-사이클로헥실프로피오니트릴(181g)과 티오세미카바지드 120g을 트리플루오로아세트산 40ml에 용해 시킨 다음, 70 내지 80°C의 옥온도에서 4시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 빙수에 부어넣고, 진한 수성 암모니아 500ml를 가한 다음, 실온에서 1.5시간 동안 교반한다. 생성된 침전을 여과하여 모으고, 소량의 에탄올 및 디에틸 에테르로 연속적으로 세척하여 융점이 253 내지 255°C인 표제 화합물을 197g 수득한다.

[참조실시예 21 내지 35]

참조 실시예 20에서 기술한 방법과 동일한 방법으로 다음과 같은 일반식(III)의 화합물을 제조한다.

참조 실시 예	화합물	R-X	방	정 (°C)
21	N	CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -		240 - 242
22	N	CH(CH ₃)-CH ₂ -		202 - 203
23	N			210 - 212
24	N			250 - 267
25	N		E form	247 - 249 (5-68)
26	N			234 - 238
27	N			238 - 240
28	N			269 - 271
29	N			227 - 228
30	N			250 - 266
31	N			- 266 (영화하지 않음)
32	N			210 - 215
33	N			248 - 250

[참조실시예 34]

5-(2-사이클로헥실에틸)-2-티아졸아민

1) 디클로로메탄 300ml에 디옥산 100ml를 용해시키고, 브롬 46ml를 용액에 적가한다. 디클로로메탄 200ml에 4-사이클로헥실부틸알데하이드 180g을 용해시키고 용액을 -5°C로 냉각시킨다. -5 내지 -2°C로 유지하면서, 제조한 브롬 용액을 생성된 용액에 적가한다. 30분 동안 교반한 후, 아질산나트륨 수용액을 적가하여 과량의 브롬을 분해시킨다. 수산화나트륨 수용액으로 중화시킨 후, 디클로로메탄 총을 물로 세척하고, 건조시킨다. 용매를 증류시켜 제거하여 담황색 오일성 물질로서 2-브로모-4-사이클로헥실부틸알데하이드를 수득한다.

2) 상기 (1)에서 제조한 2-브로모-4-사이클로헥실부틸알데하이드와 티오우레아 76g을 에탄올 700ml에 용해시킨 다음, 4.5시간동안 환류시킨다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액을 가하여 알칼리성이 되게 하고, 에탄올을 증류시켜 제거한다. 잔류물을 냉각시키고, 생성된 고체를 여과하여 모든 다음, 물로 세척하고, 건조시킨 다음, 석유 에테르로 세척하여 융점이 98 내지 99°C인 표제 화합물을 120g 수득한다.

[참조실시예 35]

5-(2-사이클로펜틸에틸)-2-티아졸아민

참조실시예 34에서 기술한 방법과 동일한 방법을 사용하여 4-사이클로펜틸부틸알데하이드로부터 융점이 77 내지 78°C인 표제 화합물을 수득한다.

[참조실시예 36]

5-(2-사이클로헥실에틸)-4-메틸-2-티아졸아민

5-사이클로헥실-2-펜тан온 22.2g, 티오우레아 20.10g 및 요오드 33.48g의 혼합물을 100 내지 120°C의 옥온도에서 23시간 동안 교반한다. 혼합물을 물 150ml를 가한 다음, 30분 동안 환류시킨다. 냉각시킨 후, 수산화나트륨 수용액을 가하여 중화시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 추출액을 물로 세척한 다음, 건조시킨다. 용매를 증류시켜 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그라피로 정제한다. 그 다음, 수성 메탄올로부터 재결정하여 융점이 98 내지 100°C인 표제 화합물을 10.9g 수득한다.

[시험실시예 1]

LTD₄ 길항활성

기니아 피그에서 LTD₄-유발된 회장수축에 대한 억제활성을 시험관내 시험하여 본 발명에 따르는 화합물의 우수한 LTD₄ 길항활성을 입증한다. 체중이 300 내지 600g인 수컷 기니아 피그를 머리를 날카롭게 쳐서 죽인다. 회장을 제거하여 약 2cm의 단편으로 절단한다. 각각의 단편을 95%의 O₂ 및 5%의 CO₂로 이루어진 혼합 기체로 통기시킨 티로드(Tyrode)용액 5ml를 함유하는 기관육(30±1°C)에 넣는다. 0.6g의 하중하에서의 회장 수축을 등장성 변환기를 사용하여 측정한다. 안정된 수축반응이 일어났음을 확인한 후, 3.0ng/ml의 LTD₄를 욕에 가하여 시험 화합물의 존재 또는 부재하에 수축을 유발시킨다. 시험 화합물로 예비처리하는 시간은 1분이며, 시험 화합물의 존재하에서 LTD₄에 의해 유발된 수축정도를 시험 화합물의 부재하에서의 수축정도와 비교하여 억제율을 구한다. 얻은 억제율로부터 50%의 억제율(IC₅₀)에 대한 농도를 계산한다. 대조용의 경우에는 6-(2-페닐에틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온(미합중국 특허 제 4,652,646호)을 대조화합물로 사용한다. 대조 화합물의 IC₅₀치에 대한 본 발명에 따르는 화합물의 IC₅₀치의 효능비를 계산하고 그 결과를 표 1에 기재한다.

[표 1]

신시예의 화학물	효능비
1	14.8
2	8.2
3	4.4
5	6.9
6	9.5
7	13.4
9	21.4
10	37.0
16	42.7
17	12.3
18	9.0
19	7.2

표로부터 명백한 바와 같이, 본 발명에 따르는 화합물은 대조 화합물보다 탁월한 LTD₄ 길항활성을 나타낸다.

[시험실시예 2]

PCA 시험

1) 항혈청의 제조 :

체중 170 내지 250g의 스프래그 돌리종 암컷 래트[CRJ-CD(SD), Charles River Japan Inc.] 각각에게 염수중에 용해된 달걀 알부민을 체중 kg 당 5mg 근육내 투여한 다음, 염수중의 보르데렐라 페르투스 시스(Bordetella Pertussis)백신(2×10^{10} 유기체)의 혼탁액 1ml를 복강내 투여한다. 10일째에, 래트에게 니포스트롱길루스 브라실리엔시스(Nippostrongylus brasiliensis)의 유충 3000마리를 피하내 투여한다. 24일째에, 래트로부터 피를 채혈하여 항혈청을 수득한다. 래트에서 48시간 PCA로 측정하였을 때 이 혈청의 PCA역가는 1:128 내지 256인 것으로 밝혀졌다.

2) PCA시험 :

항혈청을 염수로 희석시켜 하기 대조용 그룹에 직경이 약 10mm인 청색 반점을 제공한다. 체중이 약 180g인 수컷 스프래그 돌기종 래트(그룹당 5마리)의 면도한 등피부에 희석시킨 항혈청 0.05ml를 주사하여 감작시킨다. 48시간 후, 0.5% 에반스 블루(Evans blue)와 달걀 알부민 5mg를 함유하는 염수 1ml를 꼬리 정맥을 통해 각각의 래트에게 투여한다. 30분 후, 래트를 단두시켜 희생시킨다. 등피부를 제거하고, 문헌[Katayama et al., Microbio. Immunol., Vol. 22, 89-101(1978)]에 기술된 방법에 따라 청색 반점 영역중의 염료의 양을 측정한다. 시험 화합물을 10mg을 0.5% CMC 수용액 5ml에 혼탁시키고, 혼탁액을 각각의 래트에게 10mg/kg의 양으로 경구투여한지 30분 후 항원에 대항하게 한다. 한편, 대조용 그룹에는 단지 0.5% CMC용액만을 투여한다.

처리된 그룹에서의 PCA반응에 대한 억제 활성을 다음 공식으로 계산한다.

$$\text{억제율 (\%)} = \frac{V - W}{V} \times 100$$

상기식에서, V는 대조용 그룹의 청색 반점 영역중의 염료의 양의 평균치를 나타내며, W는 처리된 그룹의 청색 반점 영역중의 염료의 양의 평균치를 나타낸다.

본 발명의 화합물의 억제활성은 하기 표 2에 기재한다.

[표 2]

실시예의 화합물	억제율 (%)
1	81
2	62
3	91
4	77
8	88
9	88

표 2의 결과는 본 발명의 화합물의 우수한 PCA 억제활성을 명백하게 입증해준다.

[시험실험예 3]

맹독성 시험

본 발명의 대표적인 화합물의 맹독성(LD_{50})을 하기 표 3에 나타내었다.

[표 3]

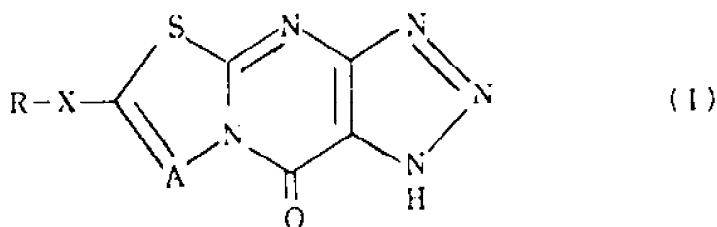
실시예의 화합물	LD_{50} (g/kg, 마우스에 경구투여)
1	> 4
2	2 내지 4
3	> 4
5	> 4
9	> 4

본 발명은 이의 특정 형태에 관하여 상세히 기술되어 있지만, 본 발명의 정신과 범주를 벗어남이 없이 다양하게 변화시키고 변형시킬 수 있음을 본 분야의 전문가들에게 자명할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 및 생리학적으로 허용되는 이의 염.



상기식에서, A는 =N- 또는 =S-을 나타내고 ; A'는 수소원자, 알킬 그룹 또는 할로겐-치환된 알킬 그룹을 나타내며; R은 알킬 그룹, 할로겐-치환된 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 할로겐-치환된 알케닐 그룹, 또는 각각 하이드록실 그룹, 알킬 그룹, 알콕시그룹, 할로겐 원자, 아미노 그룹 및 할로겐 치환된 알킬 그룹으로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 사이클로알킬 그룹 또는 사이클로알케닐 그룹을 나타내고 ; X는 단일 결합, 또는 각각 알콕시 그룹 및 할로겐 원자로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹을 나타낸다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, X가 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹을 나타내고, R이 하나 이상의 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 사이클로알킬 그룹을 나타내는 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서, X가 에틸렌 그룹, 프로필렌 그룹 또는 비닐렌 그룹을 나타내고, R이 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 탄소수 5내지 7의 사이클로알킬 그룹을 나타내며, A가 CH 또는 N을 나타내는 일반식(I)을 화합물, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 6-(2-사이클로헥실에틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 6-(2-사이클로헵틸에틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 6-(2-사이클로펜틸에틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 6-(2-사이클로펜틸에틸)-티아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 6-(2-사이클로펜틸에틸)-티아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 6-(3-사이클로펜틸프로필)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 6-(3-사이클로헥실프로필)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 토오토머 또는 이의 염.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 6-[2-(시스-2-메틸사이클로헥실)에틸]-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 6-[2-(시스-3-메틸사이클로헥실)에틸]-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아

졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 토오토머 또는 이의 염.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 6-[2-(트랜스-4-메틸사이클로헥실)에틸]-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 14

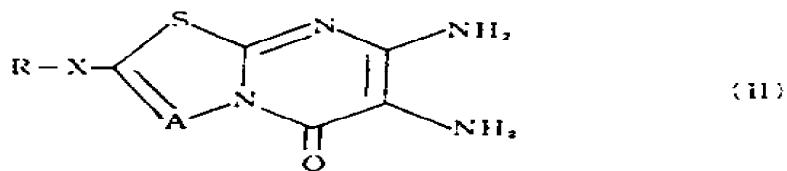
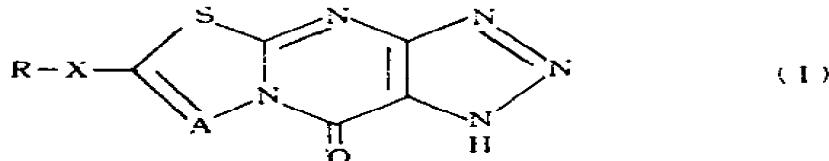
제 1 항에 있어서, 6-[2-(시스-4-메틸사이클로헥실)에틸]-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 6-[(E)-2-사이클로헥실에테닐][1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(1H)-온, 이의 토오토머 또는 이의 염.

청구항 16

일반식(II)의 화합물 또는 이의 염을 아질산염 또는 아질산 에스테르로 디아조화시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 화합물, 이의 토오토머 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서, A는 =N- 또는 =O-를 나타내고 ; A'는 수소원자 알킬 그룹 또는 할로겐-치환된 알킬 그룹을 나타내며 ; R은 알킬 그룹, 할로겐-치환된 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 할로겐-치환된 알케닐 그룹, 또는 각각 하이드록실 그룹, 알킬 그룹, 알콕시 그룹, 할로겐 원자, 아미노 그룹 및 할로겐 치환된 알킬 그룹으로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 사이클로알킬 그룹 또는 사이클로알케닐 그룹을 나타내고 ; X는 단일 결합, 또는 각각 알콕시 그룹 및 할로겐 원자로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환될 수 있는 알킬렌 그룹 또는 알케닐렌 그룹을 나타낸다.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 6-(2-사이클로헥실에틸)[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(3H)-온 또는 이의 염.

청구항 18

제 1 항에 있어서, (2-사이클로헵틸에틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(3H)-온 또는 이의 염.

청구항 19

제 1 항에 있어서, (2-사이클로펜틸에틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a][1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9-(3H)-온 또는 이의 염.