(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 277/38
C07D 277/42
A61K 31/425

(45) 공고일자 1999년11월01일
(11) 등록번호 10-0228813
(24) 등록일자 1999년08월12일

(21) 출원번호 10-1993-0011709
(22) 출원일자 1993년06월24일
(65) 공개번호 특1994-0000447
(43) 공개일자 1994년01월18일

(30) 우선권주장 92-07 736 1992년06월24일 프랑스(FR)

(73) 특허권자 사노피 디. 꼬쉬
프랑스 75374 파리 세덱스 08 뤼 마르뷔프 32-34

(72) 발명자 질레 꾸르뜨망쉬
프랑스공화국 쌩 마르뗑 뒤 떼르뜨르 알레 데 메씽제 19
끌로디 고띠에
프랑스공화국 파리 뤼 드 빠따이 79
다니엘 굴리
프랑스공화국 쏘벙 루뜨 드 로께떼 82
삐에르 로제
프랑스공화국 몽띠그니 르 브레또노 뤼 뽈 발레리 6
제라르 발레뜨
프랑스공화국 라끄르와 팔가드 뤼 드 몽쎄귀르 8
까밀르 죠르쥐 베르무쓰
프랑스공화국 스트라스부르 뤼 드 라 꼬뜨 다쥐르 3

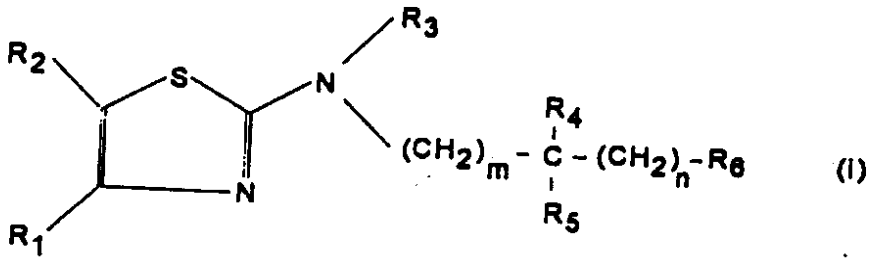
(74) 대리인 김명신

심사관 : 이유형

(54) 티아졸의 분지쇄 알킬아미노유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물

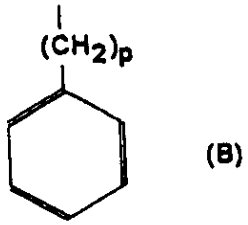
요약

본 발명은 티아졸의 분지된 알킬아미노유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적조성물에 관한 것으로, 구체적으로는 하기 일반식 I의 화합물, 그의 가능한 입체이성체 및 그의 부가염에 관한 것이다.



(I)

상기 식에서, R_1은 페닐 또는 나프틸라디칼이고(선택적으로 치환됨), R_2는 수소 또는 할로겐원자 또는 알킬, 히드록시메틸 또는 포르밀라디칼이며, R_3는 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 시클로알킬알킬 또는 페닐라디칼이고, R_4는 수소원자 또는 알킬, 시클로알킬 또는 시클로알킬알킬 또는 알케닐 라디칼 또는 하기 일반식 B의 라디칼이며,



(B)

(P = 0,1,2 또는 3),

R_6는 선택적으로 치환된 페닐, 피리딜, 아미다졸일, 피롤일, 티에닐 또는 퓨릴라디칼 또는 시클로알킬라디칼이며, m및 n은 동일하거나 상이할 수 있고 각각 0 또는 1이다.

명세서

[발명의 명칭]

티아졸의 분지쇄 알킬아미노유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

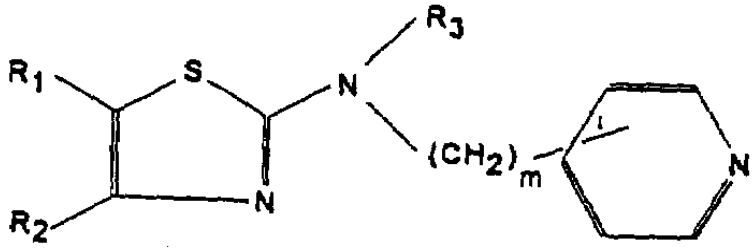
본 발명은 티아졸의 분지쇄 알킬아미노유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

2-아미노티아졸유도체가 이미 여러개 공지되어 있다. 특허출원 EP-0, 462, 264는 위치 2에 삼차아민이 각각 적어도 하나의 헤테로원자를 가진 두개의 치환체를 함유하는 2-아미노-티아졸유도체를 기술했다. 상기 치환체들은 방향족 아민 또는 지방족 아민의 유도체들이거나 산유도체, 케톤유도체, 아미드유도체 또는 티오케톤의 유도체들이다. 모든 상기 화합물들은 PAF-아세테르 길항질이고 천식, 특정한 알레르기상태 또는 염증상태, 심장혈관 질병, 고혈압 및 여러가지 신장병리학 또는 대안적으로 피임제로서 사용된다.

특허출원 GB-2,022,285호는 면역반응과 관련하여 활동도를 조정하는 성질이 있고 항염증성을 가지는 화합물을 기술한다. 상기 화합물은 이차 아민그룹으로 위치 2에서 치환되는 티아졸유도체이다.

2-(아실-아미노)티아졸이 몇가지 헤테로사이클 유도체가 특허출원 제EP-0,432,040호에 기술되어 있다. 상기 화합물은 콜레시스토키닌 및 가스트린 길항질이다. 항-염증성을 가진 2-아미노-4, 5-디페닐티아졸 유도체가 또한 공지되어 있다(특허출원 제JP-01 75 475호). 2, 2-디아릴크로메노티아졸 유도체를 제조하기 위한 합성중간체로 유용한 2-아미노-4-(4-히드록시-페닐)티아졸 유도체가 또한 공지되어 있다(특허출원 제 EP-0,205,069호). 2-(N-메틸-N-벤질아미노)티아졸 유도체가 또한, J. Chem. Soc. 페르킨, 트랜즈 1,(1984), 2, pp.147-153및 J. Chem. Soc. 페르킨, 트랜스 1,(1983), 2, pp.341-347에 기술되어 있다.

특허출원 제 EP-0,288,390호는 다른 티아졸 유도체들 중에서, 하기 일반식의 2-[N-알킬-N-(피리딜알킬)아미노]티아졸 유도체를 기술하고 청구한다 :

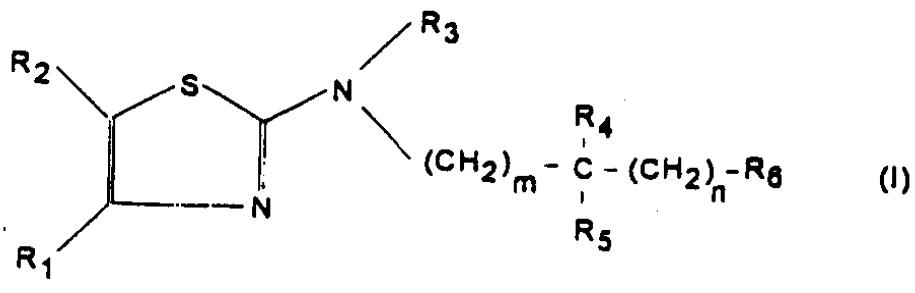


위치 2에 아민이 피리딜(비분지쇄알킬)라디칼로 치환되어 있는 상기 유도체들은 적합한 약물학적성질이 부여되어 있으며 구체적으로는 중앙콜린성 전달과 관련하여 자극성활동도를 갖는다. 그 결과, 무스카린 수용체 통근으로서 사용될 수 있고 기억장해 및 노인성치매치료에 적용된다.

본 발명의 화합물은 신규한 구조 및 신규한 약물학적 성질의 견지에서 문헌에 기술된 다른 2-아미노티아졸 유도체와는 상이하다.

상기 화합물들은 위치 2에 아민이 알킬 또는 아릴(분지쇄알킬) 치환체를 가진 삼차아민이다.

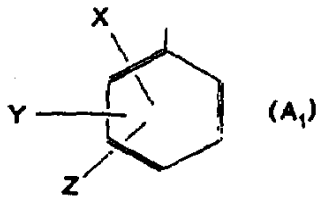
상기 특정한 구조는 매우 바람직스러운 약물학적성질을 본 발명의 생성물에 부여한다. 실제로, 본 발명의 화합물들은 쥐외피막상에 존재하는 특정수용체에 ^{125}I-CRF의 결합을 10μM이하의 매우 저농도로 치환한다. 본 발명의 화합물은 그 결과 코티코트로핀 방출인자(CRF), 시상하부 하추체 부견측의 활동도를 조절하는 신경펜티드의 효과의 조절기이며 스트레스에 관련된 질병, 보다 일반적으로는 예컨대 정신적장해, 걱정, 식욕결핍 신경증등과 같은 CRF를 포함하는 병리학치료에 적용된다. 본 발명의 목적은 보다 구체적으로는, 하기 일반식 I 티아졸의 분지쇄 알킬아미노 유도체, 그의 입체이성체 및 무기산 또는 유기산과의 그의 부가염들이다 :



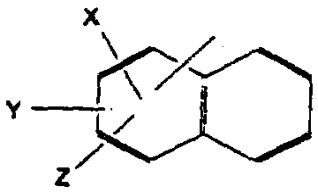
(I)

상기 식에서,

-R_1은 하기 일반식A_1의 라디칼 또는 하기 일반식 A_2의 라디칼을 나타내고 :



(A_1)



(A_2)

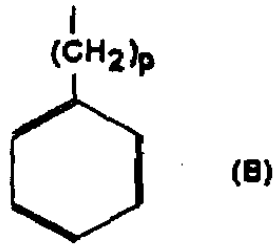
(상기 식에서 일반식 X, Y및 Z는 동일하거나 상이할 수 있고 각각은 수소원자, 할로겐원자, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알콕시라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 히드록시라디칼, 시아노라디칼, 니트로라디칼, 트리플루오로메틸라디칼 또는 7 내지 9개의 탄소원자를 함유하는 아르알킬 라디칼이다).

-R_2는 수소원자, 할로겐원자, 1내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 히드록시메틸라디칼 또는 포르밀라디칼이며,

-R_3는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼, 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 알케닐라디칼, 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬알킬라디칼 또는 페닐라디칼이고,

-R_4는 수소원자, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 3 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼 또는 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 선형 또는 분지쇄를 가진 시클로알킬알킬라디칼이며,

-R_5는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 임의로 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 치환되는 시클로알킬라디칼, 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 선형 또는 분지쇄를 가진 시클로알킬알킬라디칼, 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 알케닐라디칼 또는 하기 일반식 B의 라디칼을 나타내고 :



(B)

(상기 식에서 P는 0, 1, 2 또는 3이다.)

-R_6는 페닐라디칼, 피리딜라디칼, 이미다졸릴라디칼, 피롤리일라디칼, 티에닐라디칼 또는 퓨릴라디칼(상기 식에서 라디칼은 하나이상의 할로겐 원자들, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알콕시라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 히드록실라디칼, 시아노라디칼, 니트로라디칼, 트리플루오로메틸라디칼, 메틸티오라디칼 또는 일반식 B의 라디칼로 치환되어 있다.) 또는 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼 및 임의로 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼을 나타내며, -m및 n은 동일하거나 상이할 수 있으며, 각각 0 또는 1을 나타낸다.

본 발명의 바람직스러운 화합물은 하기 일반식 I의 화합물, 그의 입체이성체 및 또한 무기산 또는 유기산과의 그의 부가염들이다 :

-R_1은 하기 일반식A_1의 라디칼을 나타내고,

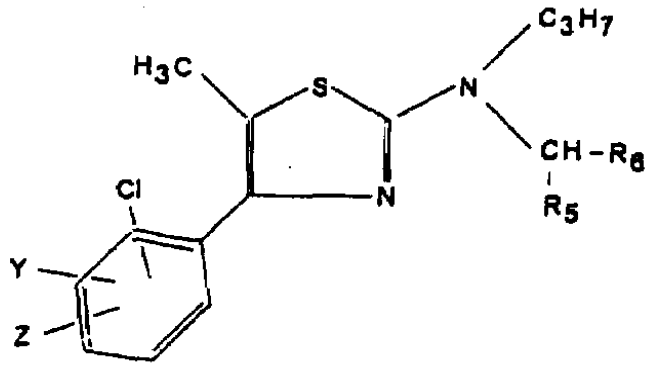
-R_2는 할로겐원자 또는 1내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼을 나타내며,

-R_3는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼, 또는 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 알케닐라디칼을 나타내고,

-R_5는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 임의로 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 치환되는 시클로알킬라디칼, 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 선형 또는 분지쇄를 가진 시클로알킬알킬라디칼을 나타내며,

-R_4, R_6, m및 n은 상기 일반식 I과 동일한 의미를 가진다.

이중에서, 특히 바람직스러운 화합물들의 바람직스러운 그룹, 그의 입체이성체 및 무기산 또는 유기산과의 그의 부가염들은 하기 일반식 I_A에 의해 표시될 수 있다 :



(IA)

-Y및 Z는 일반식 I와 동일한 의미를 가지고,

-R_5는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 또는 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 임의로 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 치환되는 시클로알킬라디칼 또는 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 선형 또는 분지쇄를 가진 시클로알킬알킬라디칼을 나타내며,

-R_6는 페닐라디칼 또는 피리딜라디칼(상기 식에서, 라디칼은 임의로 하나이상의 할로겐원자, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알콕시라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 히드록실라디칼, 시아노라디칼, 니트로라디칼, 트리플루오로메틸라디칼 또는 메틸티오라디칼로 치환된다.)

1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 치환되는 이미다졸릴라디칼 또는 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 임의로 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 치환되는 시클로알킬라디칼이다.

일반식 I_A의 -C_3H_7라디칼은 n-프로필라디칼을 나타낸다.

알킬라디칼 또는 알케닐라디칼이라는 개념은 선형 또는 분지된 라디칼을 의미하는 것으로 이해된다.

4-(4-클로로-2-메톡시페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}

티아졸,

4-(4-클로로-2-메틸페닐)-5-메틸-2{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}

티아졸,

4-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}

티아졸,

4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸]-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}

티아졸,

5-브로모-4-(2,4-디클로로페닐)-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-(2-프로페닐)-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-메틸벤질)-N-프로필아미노]티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로-프로필(4-피리딜)메틸]-N-

프로필아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[1-(2-메틸-4-피리딜)에틸]-N-프로필아미노}

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[1-(4-이미다졸일)에틸]-N-프로필아미노}

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)프로필]아미노}

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[2-메틸-1-(4-피리딜)프로필]-N-프로필

아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필-4-메톡시벤질)-N-

프로필아미노]티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(2-티에닐)메틸]-N-

프로필아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(디시클로프로필메틸)-N-프로필아미노]

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로펜틸벤질)-N-프로필아미노]

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로펜틸(4-피리딜)메틸]-N-프로필

아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필-4-플루오로벤질)-N-

프로필아미노]티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[(3-클로로-4-피리딜)(시클로프로필)메틸]

-N-프로필아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[α-(4-피리딜)벤질]아미노}

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(4-이미다졸일)메틸]-N-

프로필아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[α-시클로프로필-3-(트리플루오로메틸)

벤질]-N-프로필아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로펜틸(시클로프로필)메틸]-N-

프로필아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(1-메틸-4-이미다졸일)

메틸]-N-프로필아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(1-벤질-4-이미다졸일)

메틸]-N-프로필아미노}티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(2-피리딜)메틸]-N-

프로필아미노}티아졸,

4-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸-2-[N-(디시클로프로필메틸)-N-프로필아미노]

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(3-피리딜)메틸]-N-

프로필아미노}티아졸,

4-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메틸-2-[N-(디시클로프로필메틸)-N-프로필아미노]

티아졸,

4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로부틸벤질)-N-프로필아미노]

티아졸,

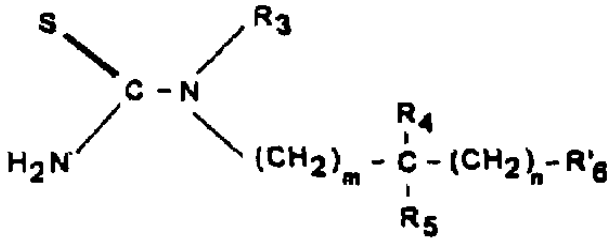
4-(2,4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(2,2-디시클로프로필에틸)-N-프로필아미노]

티아졸.

모든 상기 화합물들은 자유염기형태이거나 염화된 형태일 수 있다.

본 발명의 목적은 또한 일반식 I의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 일반식 II의 알파-할로 및 바람직스럽기로는 알파-브로모, 카르보닐 유도체가 일반식 I'의 화합물을 형성하기 위해 일반식 III의 티오우레아와 반응하거나 일반식 IV의 화합물을 형성하기 위해 일반식 III_A의 티오우레아와 반응시키는 것을 특징으로 하는 것으로 구체적으로,

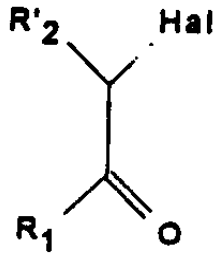
하기 일반식 III의 티오우레아와,



(III)

(상기 식에서, R_3, R_4, R_5, m 및 n은 일반식 I과 동일한 의미를 가지고 R'_6은 R_6가 반응활성 질소원자와의 작용기를 가지는 경우를 제외하고는 R_6와와 동일한 의미를 가지며 상기 반응활성작용기의 수소가 알칼리매재내 가수분해에 견디는 보호기에 의해 치환되는 것을 타나낸다)

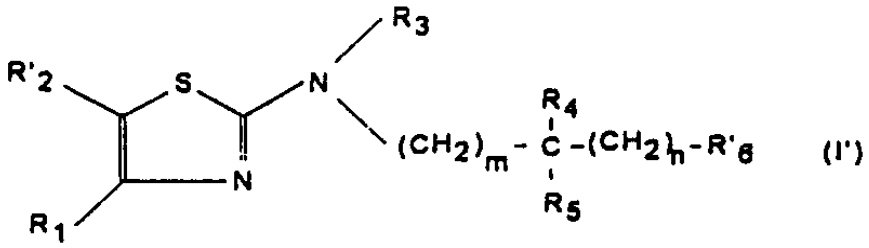
하기 일반식의 II의



(II)

(상기 식에서 R_1은 일반식 I과 동일한 의미를 가지며, R'_2은 수소원자 또는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼을 나타내고 Ha1은 할로겐원자를 나타낸다).

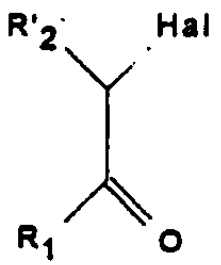
알파-할로유도체, 바람직스럽기로는 알파-브로모, 카르보닐유도체와 반응하여 하기 일반식 I'의 화합물 :



(I')

(상기 식에서, R_1, R_3, R_4, R_5 ,m 및 n은 일반식 I과 동일한 의미를 가지고, $-R'_2$은 일반식 II와 동일하며, $-R'_6$은 일반식 III와 동일하다.)을 형성하거나,

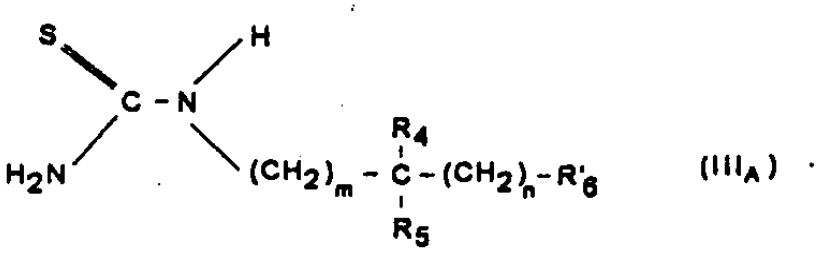
하기 일반식 II의



(II)

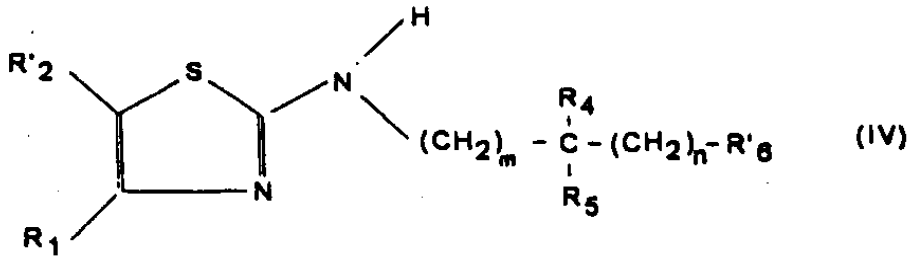
(상기 식에서 R_1은 일반식 I과 동일한 의미를 가지며, R'_2은 수소원자 또는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼을 나타내고 Ha1은 할로겐원자를 나타낸다).

알파-할로유도체, 바람직스럽기로는 알파-브로모, 카르보닐유도체와 하기 일반식 III_A의 티오우레아 :



(상기 식에서, R_4, R_5 ,m 및 n은 일반식 I과 동일한 의미를 가지고, $-R'_6$은 일반식 III과 같다)

를 반응시켜 하기 일반식 IV의 화합물을 형성한다 :



(상기 식에서, R_1, R_4, R_5 ,m 및 n은 일반식 I과 동일한 의미이고,

$-R'_2$은 일반식 II와 동일한 의미이며

$-R'_6$은 상기 일반식 I'의 화합물을 형성하기 위해,

Ha1은 할로겐원자를 나타내고, R_3가 일반식 I과 동일한 의미를 가지는 일반식 V의 할로겐화물

Hal-R_3 (V)

과 반응하는 일반식 III과 동일한 의미이다.) 그리고 나서,

$-R'_2$이 수소원자를 수소원자를 나타내는 일반식 I'의 화합물이 할로겐의 작용하에 주입되어 R_2가 할로겐원자를 나타내고 그후 R_2가 브롬원자를 나타낼적에 또다른 할로겐의 작용하에 주입되어 R_2가 할로겐원자를 나타내는 일반식 I의 화합물을 형성할 수 있는 일반식 I의 화합물을 형성하거나,

옥살일클로라이드의 작용하에 주입되어 R_2가 포르밀라디칼을 나타내고 그후 환원되어 R_2가 히드록시메틸라디칼을 나타내는 일반식 I의 화합물을 얻을 수 있는 일반식 I의 화합물을 제조하며 또는 R'_6이 보호기를 가진 반응활성 질소원자를 가진 작용기를 함유하는 라디칼 R_6를 나타내는 일반식 I'의 화합물이 산가수분해되어 R_6가 일차아민 또는 이차아민을 함유하는 라디칼을 나타내는 일반식 I의 화합물을 얻고,

적절하기로는 일반식 I의 화합물은 그의 가능한 입체이성체로 분리되거나 /또는 상응하는 염을 형성하기 위해 유기산 또는 무기산으로 염화된다.

일반식 I의 화합물을 제조하기 위한 유용한 중간체인 일반식 IV의 화합물은 또는 본 발명의 일부를 형성한다.

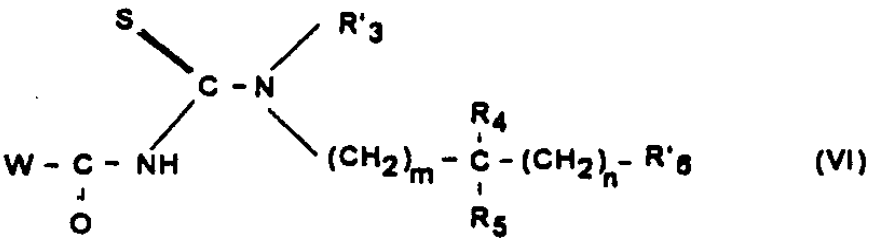
일반식 II의 유도체가 아세트산, 사염화탄소 또는 에틸에테르와 같은 적합한 유기용매내 브롬의 작용에 의하거나 Bull. Chem. Soc. 일본(1987), 60, pp. 1159-1160 및 pp.2667-2668에 기술된 방법에 따라 제사암모늄 트리브로마이드를 작용시킴에 의해 달리는 클로로포름 및 아세트산에 팀의 혼합물과 같은 유기용매(J. Org. Che m.(196 4), 29, pp. 3451-3461)내 취화제이구리를 작용시킴에 의해 일반식 R_1-CO-CH_2-R'_2의 상응하는 비할로겐화케톤으로부터 얻어질 수 있다.

일반식 R_1-CO-CH_2-R'_2의 케톤은 일반적으로 공지되어 있고 상업적으로 입수가능한 생성물이다. 상기 화합물들은 루이스산 존재하에 일반식 R_1H의 화합물과 R'_2CH_2COHal의 아실할로겐화물, 바람직스럽기로는 일반식 RH의 화합물과 일반식 R'_2CH_2COCl의 아실염화물사이의 프리델-크라프트반응에 의해 제조할 수 있다.

R_1이 위치 2 및 4에서 할로겐원자로 치환된 일반식 A_1의 라디칼을 나타내고, R'_2은 메틸라디칼을 나타내는 일반식 II의 화합물이 할로겐화 벤젠유도체로부터 얻어질 수 있고, 구체적으로는 1, 3-디할로겐화벤젠을 사용하여 염화알루미늄 존재하 2-브로모프로피오닐브로마이드와 반응된다.

일반식 II및 III_A의 화합물은 바람직스럽기로는 염산을 사용해서 산처리 시키거나, 바람직스럽기로는 수산

화나트륨을 사용하여 염기처리하여 하기 일반식 VI의 화합물로부터 얻어진다. :



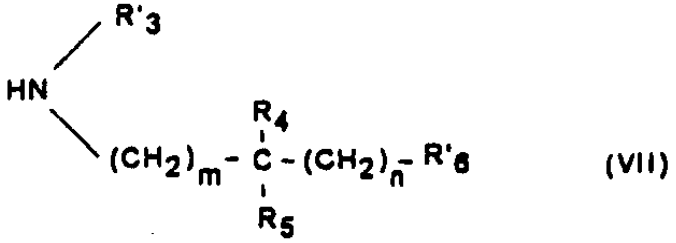
(VI)

상기 식에서 R'_3은 상기 일반식 I과 동일한 의미를 가지거나 수소원자를 나타내며 R'_6은 일반식 III의 의미를 갖고 W는 페닐라디칼 또는 제3부틸 라디칼을 나타낸다.

W가 페닐라디칼일적에, 무기산으로 처리하는 것은 특히 R'_6이 피리딜라디칼을 나타낼적에 사용된다. 염기처리는 R_5가 시클로알킬그룹 예컨대, 시클로프로필일적에 수행되고 R_6가 이미다졸일라디칼일적에 알칼리매재내 가수분해에 견디는 보호기로 질소상에서 치환된다.

W가 제3부틸라디칼을 나타낼적에, 일반식 III 및 일반식 III_A의 티오우레아 유도체가 10℃ 내지 100℃의 온도에서 농축된 염산과 같은 강산을 작용시킴에 의해 일반식 VI의 화합물로부터 얻어진다.

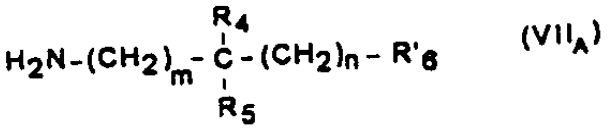
일반식 VI의 화합물이 벤조일이소티오시아네이트 또는 피발로일 이소티오시아네이트를 하기 일반식 VII의 아민과 반응시킴에 의해 얻어진다 :



(VII)

상기 식에서, R_4, R_5, m및 n은 일반식 I과 동일한 의미를 가지고, R'_3은 일반식 VI에 주어진 의미를 가지며 R'_6은 일반식 III과 같은 의미이다. 제2급아민이 관련되는 한 일반식 VII의 아민이 표준방법에 의해 제조될 수 있다.

첫번째 방법에 따라, 상응하는 제1급아민 VII_A :



(VII_A)

의 알킬화는 바람직스럽기로는 가열상태에서 예컨대, 디메틸포름아미드와 같은 극성유기용매내 알칼리금속염 존재하에 일반식 V의 알킬할로겐화물 $HaL-R_3$로 수행된다.

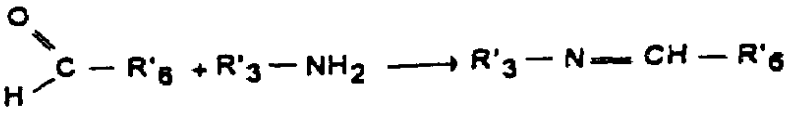
또다른 알킬화반응에 따라서, 일반식 VII_A의 아민을 양성자수용체, 바람직스럽기로는 트리에틸아민의 존재하에 염화메틸렌과 같은 할로겐화 탄화수소로부터 선택된 유기용매내 산화로겐화물 또는 산무수물의 작용하에 주입시킨다. 상기 반응으로부터 유도된 아미드는 그후 에테르 형태의 유기용매내에서 수소화물($AlLiH_4$등)으로 환원된다.

상기 언급된 두가지 방법은 순수한 이성체의 형태로 일반식 VII의 화합물을 제조하기 위해 선택적으로 사용된다.

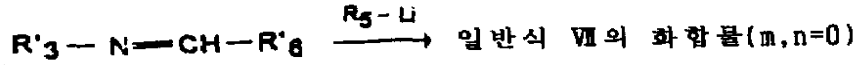
일반식 VII의 화합물을 제조하는 또다른 방법은 탈수매재내에서 케톤으로 일반식 R_3NH_2의 제1아민을 농충시켜서 통상적인 방법으로 금속수산화물, 바람직스럽기로는 나트륨봉화수소로 또는 적합한 촉매존재하에 수소로 환원되는 상응하는 아민을 형성한다. 탈수매재내에서 케톤과 일반식 R_3NH_2의 제1아민의 반응시 티탄 IV염화물($TiCl_4$)이나 파라-톨루엔설폰산을 가진 촉매를 사용하는 것이 바람직스럽다.

m 및 n이 0인 일반식 VII의 아민이 하기 개략도로 제시된 방법에 따라 제조된다.

[단계 A]



[단계 B]



단계 A내 알데히드롸 제1아민의 축합이 바람직스럽기로는 실온에서 에탄올 또는 톨루엔내에서 수행되었고 단계 B내에서 이민과 알킬리튬 유도체의 반응은 0℃ 및 15℃의 온도에서 에틸에테르 또는 테트라하이드로 퓨란내에서 수행된다.

상기 언급된 바와같이, 치환체 R_6가 반응활성작용기를 가질적에, 상기 작용기들은 통상적인 방법으로 가리워져야만 한다. 예컨대, R_6가 이미다졸일라디칼을 나타낼적에, 그의 반응활성기(NH)는 트리틸기로 가리워질 수 있다. 일반식 I의 유도체형성후, 보호기이 제거는 무기산, 예컨대 염산을 사용하여 수행된다. 바람직스럽기로는, 그후 이미다졸라디칼상에 치환된 유도체를 제조하는 것이 가능하다. 상기 목적을 위해, R_6가 이미다졸일기를 나타내는 일반식 I의 화합물을 예컨대, 알킬할로겐화물 또는 아르알킬 할로겐화물과 반응시킨다. 극성유기용매내 예컨대 디메틸포름 아미드내에서, 바람직스럽기로는 가열상태에서 알칼리금속염 존재하에 반응이 수행된다. N-알킬 또는N-아르알킬이미다졸일 유도체가 그결과 얻어진다.

일반식 IV의 화합물의 알킬화는 염기(수산화나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨등)존재하에 수행된다. 반응이 예컨대 탄산염존재하에 수행될적에, 디메틸포름아미드와 같은 알칼리금속이 용매로 사용된다. 알킬화가 수산화물 존재하에 수행될적에, 테트라하이드로퓨란이 바람직스럽게 사용된다. 방향족 탄화수소를 사용하는 것이 또한 가능하다.

반응이 리튬아미드 존재하에 수행될적에, 테트라히드로퓨란이 바람직스럽게 용매로 사용된다. 일반식 II의 화합물과 일반식 III 또는 일반식 III의 티오우레아와의 반응이 예컨대 트리에틸아민과 같은 유기염기 존재하에 유기매재내에서 수행된다.

위치 5에 치환되지 않은 일반식 I의 화합물로부터 위치 5에서 할로겐원자로 치환된 일반식 I의 티아졸유도체의 제조를 위해 용매로서 알킬 할로겐화물을 사용해서 바람직스럽기로는 양성자수용체 존재하에 실온에서 반응이 수행된다.

위치 5에서 할로겐원자로 치환된 일반식 I의 화합물을 제조할 수 있고 유사하게, 위치 5에서 브롬원자로 치환된 일반식 I의 화합물을 제조할 수 있다. 후자화합물을 할로겐/금속 교환후 할로겐화제의 작용하에 주입시킨다.

위치 5에서 포르밀라디칼로 치환된 일반식 I의 티아졸유도체를 옥살일클로라이드와의 반응후 위치 5에서 치환되지 않은 상응하는 유도체로부터 얻는다.

반응이 디메틸포름아미드와 같은 유기용매내 바람직스럽게 수행된다. 위치 5에서 포르밀라디칼로 치환된 일반식 I의 티아졸유도체를 나트륨 붕화수소와 같은 환원제 작용하에 주입시킬적에, 티아졸헤테로사이클의 위치 5에서 히드록시메틸라디칼로 치환된 일반식 I의 화합물이 얻어진다.

반응은 대략 0℃~35℃ 온도에서 알킬용매내에서 수행된다.

R_1이 적어도 하나의 히드록시라디칼로 치환된 일반식 A_1 또는 A_2의 라디칼을 나타내는 일반식 I의 화합물이 R_1이 하나이상의 메톡시라디칼로 치환된 일반식 A_1 또는 A_2의 라디칼을 나타내는 일반식 I의 화합물로부터 얻어진다. 상기 목적을 이루기 위해, 후자의 생성물들이 예컨대 브롬산과 같은 산의 작용하에 주입된다. 이러한 경우에, 가열된 상태에서 반응이 수행된다.

약제학적으로 적합한 산 또는 염기와 일반식 I의 화합물의 염은 바람직스러운 염이지만, 일반식 I의 화합물이 분리되는 것이 가능하게 하고 구체적으로는 정제시키거나 순수한 이성체를 얻는 것이 가능하도록 하는 것이 또한 본 발명의 목적이다.

일반식 I의 화합물과의 부가염을 제조하기 위한 약제학적으로 적합한 산들중에는 염산, 인산, 퓨마르산, 시트르산, 옥살산, 황산, 아스코르브산, 타르타르산, 말레산, 만델산, 메탄설폰산, 락토비온산, 글루콘산, 글루카르산, 히드록시에킬메탄설폰산, 석시닐설폰산등이 있을 수 있다.

본 발명의 화합물은 매우 적합한 약리학적 성질을 갖는다. 본 발명의 화합물은 특히 10μM(0.01-10μM)이하의 농도에서 치환되고, 특정한 수용체에 대한 ^{125}I-CFR의 결합이 De souza E. B.(J. Neurosci(1987), 7(1), pp. 88-100)에 기술된 방법에 따라 쥐외피막상에 존재한다. 본 발명의 화합물의 구조에 근접하지만 티아졸고리의 위치 2에서 아민이 분지된 치환체를 함유하지 않는 구조의 화합물이 ^{125}I-CFR의 결합을 현저하게 바꾸지 않기 때문에 놀랍고 예기치 않은 결과이다.

실제로, 특허출원 EP-0,283,390호의 실시예 112내 기술된 화합물은 10_{-5}M의 농도로 단지 대략 8%의 치환을 만든다.

코르티코트로핀 이형인자(CRF)는 시상하부 하추체부견축의 활동도를 조절하는 신경펩티드이다. 이 인자는 스트레스와 관련된 엔도크린 및 행위 반응에 책임이 있다.

실제로, CRF가 행동뿐만 아니라 자율신경계의 특정기능을 조절할 수 있다는 것이 알려져 있다.(G. F. 쿠브, F. E. 블루움, Fed. Proc.(1985), 44, p.259 ; M. R.브라운, L. A.피셔, Fed. Proc(1985), 44, p.243). 보다 특별히, CRF는 프로-오피오 멜라노코르틴으로부터 유도된 코르티코트로핀(ACTH), β-엔돌핀 및 펩티드들의 분비를 야기한다(A. Tazi et al., Regul. 펩티드(1987)18, p. 37 ; M. R. 브라운 et al., Regul. 펩티드(1986)16, p. 321 ; C. L. 윌리암스 et al., An. J. Physiol.(1987), G582, p.253).

본 발명의 화합물은 그 결과, 상기 내인성물질의 분비조절에 유용할 수 있다. 그들의 적용이 자극(행위, 정서상태, 위장 및 심장혈관장애, 면역계의 장애)에 대한 반응을 감소시키는 것에 보다 특별하다는 것을 알았고 보다 일반적으로 CRF 예컨대, 정신장애, 걱정, 식욕결핍, 신경증등을 포함한 병리학에 적용된다.

본 발명은 또한 활성원리로서 적어도 하나의 일반식 I의 화합물을 함유하는 약제학적조성물 또는 하나이상의 불활성 및 적합한 부형제와 결합하여 약제학적으로 적합한 무기 또는 유기산과의 염들중 하나에 관한 것이다.

그 결과 얻어진 약제학적조성물은 적합하기로는 다양한 형태 예컨대, 정제, 당의정, 단단한 젤라틴캡슐, 좌약 및 주사액 또는 구강사용을 위한 용액형태로 존재한다.

용량은 환자의 나이 및 체중, 질병의 성질과 심각성 및 또한 투여경로에 따라 여러가지로 달라질 수 있다. 일반적으로 한번의 투여량은 0.5㎎～200㎎범위이며 인간치료시 사용될 수 있는 하루 투여량은 0.5㎎～800㎎이다.

바람직스러운 투여경로는 구강투여 또는 비경구적 투여경로이다.

여러가지 실시예가 제한되지 않고 본 발명을 설명할 것이다.

융점은 마이크로-코플러 기술에 따라 측정된다.

일반식 I의 화합물의 양성자핵 자기공명('H NMR)스펙트라가 적합하기로는 200㎒내지 100㎒에서 또는 80㎒로 기록된다.

본 발명의 화합물은 이론치와 일치하는 백분율분석을 거친다.

[제법]

[일반식 II화합물의 제법]

[제법 I]

2-브로모-1-(2, 4, 6-트리메틸페닐)-1-에탄온

(화합물 1)

빙초산 200㎖내 1-(2, 4, 6-트리메틸페닐)1-에탄의 0.3몰을 용해하고 10℃이하의 온도로 반응매재를 유지하는 동안 브롬 31.8g을 적하한다.

첨가가 완결된 후, 반응매재를 실온으로 만들고 2시간동안 상기 온도에 방치한다. 그후 반응매재를 500㎖ 냉수에 붓고 수용액상을 에틸에테르로 추출한다. 유기추출액을 포화된 이탄산나트륨 수용액으로 세척하고 나서 염수로 세척하고 무수황산 마그네슘으로 건조시킨다.

용매를 증발시킨 후 오일이 얻어지고 더 정제시키지 않고 사용될 수 있다.

기타 화합물(화합물 2 내지 13)

다음 화합물들이 출발재료로 적절한 케톤을 사용해서 2-브로모-1-(2, 4, 6-트리메틸페닐)-1-에탄올을 제조하기 위해 기술된 방법에 따라 얻어진다.

화합물 2 : 2-브로모-1-(2-나프틸)-1-프로판온

화합물 3 : 2-브로모-1-(2, 4-디메틸페닐)-1-프로판온

화합물 4 : 2-브로모-1-(4-클로로-2-메틸페닐)-1-프로판온

화합물 5 : 2-브로모-1-(2-클로로-4-메틸페닐)-1-프로판온

화합물 6 : 2-브로모-1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-프로판온

화합물 7 : 2-브로모-1-(2, 4-디메톡시페닐)-1-프로판온

화합물 8 : 2-브로모-1-(4-클로로페닐)-1-프로판온

화합물 9 : 2-브로모-1-(1-나프틸)-1-프로판온

화합물 10 : 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-에탄온

화합물 11 : 2-브로모-1-(4-메톡시페닐)-1-프로판온

화합물 12 : 2-브로모-1-(4-클로로-2-메톡시페닐)-1-프로판온

화합물 13 : 2-브로모-1-(4-메틸페닐)-1-프로판온

[제법 II]

2-브로모-1-(2, 4, 6-트리메톡시페닐)-1-프로판온

(화합물 14)

에틸아세테이프 150㎖내 브롬산 제이구리 45.3g의 현탁액을 환류시켜서 상기 온도에서 재빨리 150㎖클로로포름내 용해된 1-(2, 4, 6-트리메톡시페닐)-1-프로판은 25.1g을 첨가한다. 짙은 녹황색침전물이 나타난다.

반응매재를 2시간 30분동안 환류시킨다. 그후 실온으로 만들어서 불용성 염을 여과하고 아세트산 에틸로 세척한다.

유기상을 동물성석탄으로 처리한다. 고체를 여과시켜 제거한 후, 감압하에 농축시켜 오일을 얻는다. 용리제로서 시클로헥산 및 에틸아세테이트(6 :4 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼상에 크로마토그래피에 의해 정제한다.

오일

수득율 : 60%

[제법 III]

2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온

(화합물 15)

실온에서 제3-부틸암모늄 트리브로마이드 17.4g을 메틸렌클로라이드 420㎖ 및 메탄올 140㎖혼합물내 용해된 1-(2, 4,-디클로로페닐)-1-프로판은 7g을 첨가한다.

24시간후, 반응매재를 증발시켜 진공하 건조시킨다. 물을 취하여 아세트산에틸을 추출하여 황산나트륨으로 유기상을 건조시킨다. 진공하 증발시키고나서 용리제로서 시클로헥산 및 아세트산에틸(20 :1 V/V)을 사용하여 실리카컬럼상에 정제한다.

오일

수득율 : 78%

2-브로모-1-(2-클로로-4-메톡시페닐)-1-프로판온

(화합물 6)이 또한 동일한 방법으로 얻어질 수 있다.

[제법 IV]

2-브로모-1-(2, 4-디브로모페닐)-1-프로판온

(화합물 16)

0℃에서 조심스럽게 염화알루미늄 15g을 탄소이황화물 250㎖내 1, 3-디브로모벤젠 25g을 첨가하고나서 서서히 2-브로모 브로모프로피오닐 브로마이드 22.86g내에서 실행한다.

8시간동안 환류시키고나서 진공하 탄소이황화물을 증발시키고 부순 얼음상에 반응매재를 붓는다.

헵탄으로 두번 추출시켜 건조시키고 건조할때까지 증발시키고나서 용리제로 시클로헥산 및 아세트산에틸(10 : 1V/V)혼합물을 사용하여 예상생성물을 얻는다.

수득율 : 76%

상기 기술된 방법은 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온(화합물 15)뿐만 아니라 2-브로모-1-(3, 5-디클로로페닐)-1-프로판온을 제조하기 위해 사용될 수 있다.

동일한 방법으로, 2-브로모-1-(2-클로로-4-이오도-페닐)-1-프로판온(화합물 18)이 출발물질로서 1, 3-디브로모벤젠 대신에 1-크롤로-3-이오도 벤젠을 사용하여 제조된다.

[일반식 VII화합물의 제법]

[제법 V]

N-(α-시클로프로필벤질)프로필아민(화합물 19)

60㎖의 무수톨루엔내 시클로프로필 페닐케톤 10g에 4Å분자체 및 100㎎의 파라-톨루엔설폰산을 첨가하고나서 6g의 프로필아민을 첨가한다. 이민형성이 기체크로마토그래피 시험분석에 의해 검지된다. 55℃에서 6일동안 가열한 후, 반응혼합물을 냉각시키고 분자체를 여과시키고나서 증발시켜 진공하 건조 시킨다.

100㎖ 무수에탄올내 잔류물을 흡수한다. 0℃까지 냉각시키고, 2.65g의 나트륨봉화수소를 소량 첨가한다. 실온에서 밤새 교반한 후, 증발시켜 진공하 건조시키고 물에서 흡수하고 1N염산으로 가수분해하여 pH를 2로 만들어 아세트산에틸로 세척한다. 2N수산화나트륨을 첨가하여 pH9로 만들고나서 여러차례 염화메틸렌으로 추출한다.

건조 및 증발후 유기상은 직접 사용될 수 있는 오일을 제공한다.

수득율 : 60%

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCL_3$) :

0.15-1.7ppm, m, 11H : 2.4ppm, t+d, 2H; 2.80ppm, d, 1H; 7.3-7.4ppm, m, 5H.

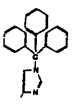
기타 화합물들(화합물 20 내지 47)

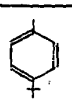
표 I 표시된 아민은 상기 기술된 방법에 따라 얻어진다.

[표 I]

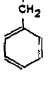


화합물	R_3	R_5	R_6
20	$-C_3H_7$		
21	$-C_3H_7$		
22	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
23	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
24	$-C_3H_7$	$-CH_3$	

화합물	R_3	R_5	R_6
30	$-C_3H_7$		
31	$-C_3H_7$		
32	$-C_3H_7$		
33	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
34	$-C_3H_7$		

화합물	R_3	R_5	R_4
25	$-C_3H_7$	$-C_2H_5$	
26	$-C_3H_7$		
27	$-C_3H_7$		
28	$-C_3H_7$		
29	$-C_3H_7$		

화합물	R_3	R_5	R_4
35	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
36	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
37		$-CH_3$	
38	$-CH_3$	$-CH_3$	
39	$-C_2H_5$	$-CH_3$	

화합물	R_3	R_5	R_4
40		$-CH_3$	
41	$-C_3H_7$		
42	$-C_3H_7$		
43	$-C_3H_7$		
44	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
45	$-C_3H_7$		
46	$-C_3H_7$		
47	$-C_3H_7$	$-CH_3$	

[제법 VI]

N-[시클로프로필(4-피리딜)메틸]프로필아민

(화합물 20)

N-[시클로프로필(4-피리딜)메틸]프로필아민이 프로필아민이 하기 방법에 따라 제조될 수 있다 :

[단계 A]

순수한 에탄올 10㎖내 4-피리딘카르브 알데히드 1.07g을 용해하고 n-프로필아민 0.8g을 서서히 첨가한다.

30분의 교반후, 건조할때까지 증발시켜 1.48g의 오일을 얻는다.

수득율 : 99%

[단계 B]

무수이소프로필에테르 10㎖내 이전단계에서 얻어진 이민을 용해시킨다.

0℃ 에서 교반하면서 상기 용액을 이소프로필에테르내 시클로프로필리튬(20mmol)용액 30㎖에 첨가한다. 실온에서 2시간 교반시킨 후, 0℃로 냉각시키고 3㎖의 메탄올을 적하시키고나서 30㎖ 염화암모늄 수용액 10㎖에 적하시킨다.

에테르상을 1N염산으로 추출한다.

이탄산나트륨으로 산성수용액상을 중화시키고나서 아세트산에틸로 추출한다.

무수황산나트륨으로 건조시키고 건조할때까지 증발시켜 무색오일을 얻는다.

수득율 : 80%

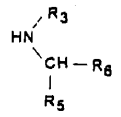
양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

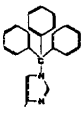
0.28-1.76ppm, m, 8H; 0.88ppm, t, 3H ; 1.48ppm, m, 2H; 2.31-2.49ppm, m, 2H; 2.78ppm, d, 1H ; 7.35ppm, dd, 2H ; 8.54ppm, dd, 2H.

다른 화합물들(화합물 48 내지 60)

표 II내 명시된 아민은 상기 기술된 방법에 따라 얻어진다.

[표 II]



화합물	R_3	R_5	R_6
48	$-C_3H_7$		
49	$-C_3H_7$		
50	$-C_3H_7$		
51	$-C_3H_7$		

화합물	R_3	R_5	R_6
54	$-C_3H_7$		
55	$-C_3H_7$		
56	$-C_3H_7$		
57			

화합물	R_3	R_5	R_6
52	$-C_3H_7$		
53	$-C_3H_7$		

화합물	R_3	R_5	R_6
58	$-C_3H_7$		
59	$-C_3H_7$		
60	$-C_3H_7$		

[제법 VII]

N-[시클로프로필메틸-1-(4-피리딜)에틸아민

(화합물 61)

[단계 A]

250㎖ 세개의 가지달린 플라스크내 아르곤하에서 무수염화메틸렌 20㎖내 시클로프로판 카르복실산 3.2㎖를 용해한다. 얼음조내에서 냉각시키고 20㎖무수염화메틸렌내 용해된 8.4g의 디시클로헥실카르보이미드를 첨가시킨다. 30분동안 교반시키고 5g의 1-(4-피리딜)에틸아민을 첨가한다. 실온에서 밤새 교반한 후, 백색결정을 여과하여 버린다. 여과물을 증발시키고 용리제로서 아세트산에틸 및 헥산(1:9V/V)혼합물을 사용해서 실리카컬럼상에 어덩진 잔류물을 정제하여 백색분말을 얻는다.

수득율 : 95%

[단계 B]

적하깔대기 및 축합기가 설치된 250㎖세개의 가지달린 플라스크내 무수테트라하이드로퓨란 20㎖내 단계 A에서 얻어진 6g의 아미드를 용해한다.

환류시켜 가열시키고, 테트라하이드로퓨란내 용액(2N)내 보레인-디메틸 황화물 착물 63㎖를 첨가한다. 3시간동안 환류시키기 위해 가열한다. 3N염산용액 20㎖를 적하하여 첨가한다. 1시간동안 가열하여 환류시킨다.

가성소오다로 알칼리화시키고 아세트산에틸로 추출한다. 무수황산나트륨으로 건조시키고 건조할때까지 증발시킨다.

수득율 : 88%

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.02-0.07ppm, m, 2H; 0.37-0.50ppm, m, 2H; 0.87-0.94ppm, m, 1H ; 1.33ppm, d, 3H; 2.29ppm, dd, 2H; 3.77ppm, q, 1H ; 7.22-7.25ppm, dd, 2H ; 8.53ppm, d, 2H.

제법 VIII

N-프로필-α-메틸벤질아민

(화합물 62)

프로필아민 23㎖를 디메틸포름아미드 200㎖에 도입하고 탄산칼슘 32g 및 9.25g의 α-메틸벤질브로마이드를 첨가한다. 실온에서 4시간동안 방치한다. 건조할때까지 증발시키고 물을 흡수한다. 아세트산에틸로 추출하고 무수황산나트륨으로 건조시키며 건조할때까지 증발시켜 원하는 생성물을 얻는다.

수득율 : 95%

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.86ppm, t, 3H; 1.34ppm, d, 3H; 1.17-1.64ppm, m, 2H ; 2.19-2.54ppm, m, 2H; 3.75ppm, q, 1H; 7.19-7.29ppm, m, 5H.

제법 IX

N-[시클로프로필(3-피리딜)메틸]

(화합물 63)

[단계 A]

무수에틸에테르내 0.625M시클로프로필리튬 45㎖를 적하하여 첨가시키고 70㎖무수에틸에테르내에서 -78℃에서 교반하면서 3g의 3-피리딘카르보알데히드에 첨가한다. 실온으로 만들어서 염화암모늄으로 포화된 물을 첨가하고 에틸에테르로 추출하고 나서 염화메틸렌으로 추출한다.

수득율 : 78%

[단계 B]

75㎖디옥산내 이전단계에서 얻어진 화합물인 시클로프로필-(3-피리딜)메탄올 3.35g을 용해시키고 이산화망간 13.66g을 첨가한다. 환류 4시간이 교반후, 셀라이트를 통해 고온중 반응매재를 여과한다. 유기용액은 진공하증발후, 용리제로서 시클로헥산 및 아세트산에틸(1/1 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼상에 크로마토그래피에 의해 정제된 잔류물을 만들어 시클로프로필 3-피리딜케톤을 얻는다.

수득율 : 80%

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

1.06-1.34ppm, m, 4H; 2.68m, 1H; 7.42ppm, m, 1H; 8.23ppm, m, 1H ; 8.78ppm, m, 1H; 9.26ppm, m, 1H.

[단계 C]

이전단계에서 얻어진 케톤을 사용하여 제법 V에 기술된 바와같이 수행하여 N-[시클로프로필(3-피리딜)메틸]프로필아민을 얻는다.

[제법 X]

N-[시클로프로필(2-메틸-4-피리딜)메틸]프로필-아민

(화합물 64)

[단계 A]

-65℃에서 테트라히이드로퓨란내 시클로프로필리튬 0.7M용액 130㎖를 100㎖ 무수테트라하이드로퓨란내 4-시아노-2-메틸피리딘 7.3g을 첨가한다.

4시간의 교반후, 메탄올 및 황산암모늄용액(20㎖물내 6.3g)을 첨가한다.

에틸에테르로 추출한 후, 유기상을 물로 세척하고 건조시켜서 진공하증발시킨다. 용리제로 염화메틸렌 및 메틸렌(98 : 2V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼상에 정제된다.

시클로프로필 2-메틸-4-피리딜케톤이 그결과 얻어진다.

수득율 : 59%

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.94-1.39ppm, m, 4H; 2.62ppm, s, 3H; 2.52-2.65ppm, m, 1H; 7.57ppm, m, 2H; 8.65ppm, d, 1H.

[단계 B]

제법 V에 기술된 방법에 따라서 수행하여 이전의 단계에서 얻어진 케톤을 사용하여 N-[시클로프로필(2-메틸-4-피리딜)메틸]프로필아민을 얻는다.

[제법 XI]

N-(1, 2-디시클로프로필에틸)프로필아민

(화합물 65)

85㎖ 염화메틸렌내에서 6.9㎖ 프로필아민을 2.2.g의 시클로프로필메틸 시클로프로필케톤에 첨가한다. 실온에서 7㎖의 염화메틸렌내 염화티탄(IV)1M용액 7㎖를 적하하여 첨가시킨다. 18시간 교반후, 40㎖ 무수메탄올을 첨가한다. 0℃로 냉각시키고 소량으로 1.0g의 붕화수소산나트륨을 첨가한다. 실온에서 밤새 교반한후, 10㎖의 물을 첨가하고 진공하 증발시킨다. 물에서 흡수하여 염화메틸렌으로 추출한다. 2N염산으로 추출한다. 에틸에테르로 세척한다. 물에서 취하여 염화메틸렌으로 추출한다. 2N염산으로 추출하고 에틸에테르로 세척한다. 농축된 수산화 나트륨용액으로 수용액상을 중화시킨다. 염화메틸렌으로 추출하여 무수황산나트륨에 대해 건조시키고 증발하여 건조시켜 무색오일을 얻는다.

수득율 : 76%

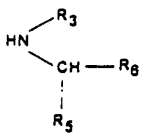
양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

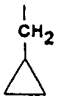
0.0-0.9ppm, m, 13H; 1.2-1.75ppm, m, 5H; 2.3-2.7ppm, m, 2H.

다른 화합물들(화합물 66 내지 70)

표 III내 명시된 아민이 제법 XI에 기술된 방법에 따라 얻어진다. 화합물 70이 시클로프로필메틸페닐케톤으로부터 제조된다. 후자의 화합물을 시클로프로필아세토니트릴 및 브롬산 페닐마그네슘으로부터 제조한다.

[표 III]



화합물	R_3	R_5	R_6
66	$-C_3H_7$		
67	$-C_3H_7$		
68	$-C_3H_7$		
69			
70	$-C_3H_7$		

[제법 X II]

N-(2, 2-디시클로프로필에틸)프로필아민

(화합물 71)

제법 5에 기술된 방법에 따라 2, 2-디시클로프로필아세트알데히드로부터 본 화합물을 제조한다.

[제법 X III]

N-(1-페닐-4-펜테닐)프로필아민

(화합물 72)

[단계 A]

20㎖의 에틸에테르에 용해시킨 0.48㎖의 시클로프로필메틸 브로마이드를 -70℃ 아르곤기체하에 교반한 후, 3㎖의 tert-부틸리튬(펜탄내 1.7M)을 첨가한다.

30분동안 교반하면서 방치한다.

[단계 B]

4-피리딘카르브알데히드 대신 벤즈알데히드를 사용하여 제법 VI, 단계 A에 기술된 것처럼 계속 수행한다.

[단계 C]

2㎖의 에틸에테르에 용해시킨 단계 B에서 수득된 이민 730㎖을 단계 A에서 수득된 반응용액에 천천히 첨가한다.

온도를 점차로 0℃까지 상승시킨 후 염화암모늄용액을 적가한다.

에테르상을 수상으로부터 분리하고, 수상을 에틸에테르로 추출한다.

에테르상을 배합한 후, 1N염산 50㎖로 두번 추출한다.

수상을 1N수산화나트륨용액으로 알칼리화시킨 후 50㎖의 염화에틸렌으로 3번 추출한다.

배합된 유기추출물을 물 및 염화나트륨으로 포화된 물로 세척하고, 무수황산나트륨하에 건조시킨 후, 증발건조시켜서 오일을 수득한다.

수득율 : 81%

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.77-0.92ppm, m, 3H; 1.27-1.93ppm, m, 6H; 2.23-2.45ppm, m, 2H; 3.57ppm, t, 1H; 4.87-5.03ppm, m, 2H; 5.60-5.82ppm, m, 1H; 7.25-7.41ppm, mm 5H.

[제법 X IV]

N-(α-tert-부틸벤질)프로필아민

(화합물 73)

3㎖의 tert-부틸리튬용액(펜탄내 1M)에 20㎖의 에틸에테르를 첨가한 후 -70℃에서 대략 30분동안 교반하면서 방치한다. 그후 2㎖의 에틸에테르에 용해시킨 제법 X III의 단계 B에서 기술한 바와같이 제조된 이민 730㎎을 첨가한다.

온도를 0℃까지 점차로 상승시킨후 염화암모늄 수용액으로 가수분해 시킨다.

에테르상을 분리하고 에틸에테르로 수상을 추출한다. 상기 에테르상을 배합한후 10㎖의 염산으로 추출한다.

그후 산성의 수상을 수산화나트륨용액으로 알칼리화시키고 염화메틸렌으로 추출한다.

유기추출물을 물로 세척시킨 다음 염화나트륨으로 포화된 물로 세척시킨 후, 무수황산나트륨하에서 건조시키고 증발건조시켜 오일을 수득한다.

수득율 : 88%

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.84-1.0ppm, m, 12H; 1.36-1.55ppm, m, 2H; 2.29-2.46ppm, m, 2H; 3.30ppm, s, 1H; 7.19-7.35ppm, m, 5H.

[일반식 III화합물의 제조]

[제법 XV]

N-[시클로프로필(4-피리딜)메틸]-N-프로필티오우레아

(화합물 74)

[단계 A]

N'-벤조일-N-[시클로프로필(4-피리딜)메틸]-N-프로필티오우레아

0.88g의 티오시안산암모늄을 6㎖의 무수아세톤에 용해시킨다.

0℃까지 냉각시킨후 1㎖아세톤내로 1.1㎖의 벤조일 클로라이드를 천천히 첨가한다. 10분동안 환류시킨후, 10㎖의 아세톤에 용해시킨 N-[시클로프로필(4-피리딜)메틸]프로필아민(화합물 20)2g을 첨가한다. 1시간 동안 가열한 후, 용매를 증발제거 시킨다.

물내 잔류물을 취해서 흰색결정의 형태로 원하는 혼합물을 수득한다.

수득율 : 75%

융점 : 171℃

[단계B]

50㎖의 에탄올내 용해된 선행단계에서 수득된 2.5g의 화합물 1N의 수산화나트륨 18㎖을 첨가한다. 반응매재를 48시간동안 80℃로 한후, 1N수산화나트륨 10㎖을 더 첨가하고 다시 24시간 동안 80℃로 한다.

진공하에 에탄올을 증발제거한 후 생성된 수상을 염화메틸렌으로 추출한다.

유기상을 건조시킨 후 진공하에 증발시킨다.

용리액으로서 염화메틸렌과 에탄올(98 : 2 V/V)혼합물을 사용하여, 실리카컬럼상의 크로마토그래피에 의해서 잔류물을 정제한다.

수득율 : 68%

융점 : 오일

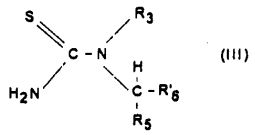
양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.85ppm, t, 3H; 0.54-1.25ppm, m, 8H; 1.78ppm, m, 2H; 2.84-3.35ppm, m, 2H; 6.03ppm, d, 1H; 6.19ppm, s, 2H; 7.42ppm, d, 2H; 8.58ppm, dd, 2H.

기타 화합물(화합물 75 내지 113)

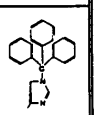
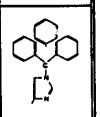
표 IVa 및 IVb에 나타낸 티오우레아유도체는 상기(일반식 VII화합물의 제조)에 그 제법이 기술된 적당한 아민을 사용하거나 상업적으로 입수가능한 아민을 사용하여 N-[시클로프로필(4-피리딜)메틸]-N-프로필티오우레아 제법에 기술된 방법에 따라서 수득된다.

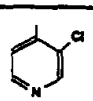
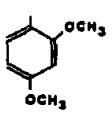
[표 IVa]

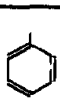


(III)

화합물	R_3	R_5	R'_6
75	$-C_3H_7$		
76	$-C_3H_7$		
77	$-C_3H_7$		
78	$-C_3H_7$		
79	$-C_3H_7$		

화합물	R_3	R_5	R'_6
84	$-C_3H_7$		
85	$-C_3H_7$		
86	$-C_3H_7$		
87	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
88	$-C_3H_7$		

화합물	R_3	R_5	R'_6
80	$-C_3H_7$		
81	$-C_3H_7$		
82	$-C_3H_7$		
83	$-C_3H_7$		

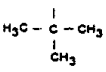
화합물	R_3	R_5	R'_6
89	$-C_3H_7$		
90	$-C_3H_7$		
91	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
92	H	$-CH_3$	

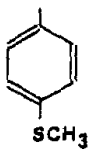
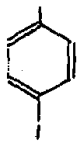
[표 IVa]

화합물	R_3	R_5	R'_6
93	$-C_3H_7$		
94	$-C_3H_7$		
95	$-C_3H_7$		
96	$-C_3H_7$		
97	$-C_3H_7$		
98	$-C_3H_7$		
99	$-C_3H_7$		

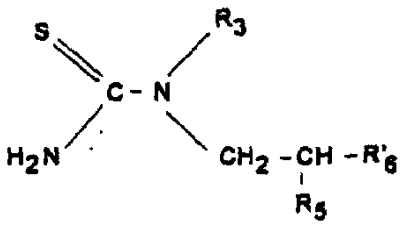
화합물	R_3	R_5	R'_6
100	$-C_3H_7$		
101	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
102	$-C_3H_7$		
103	$-C_3H_7$	$-(CH_2)_2-$ $CH=CH_2$	
104	$-C_3H_7$		
105	$-C_3H_7$		
106	$-C_3H_7$		

[표 IVa]

화합물	R_3	R_5	R'_6
107	$-C_3H_7$		
108	$-C_3H_7$		
109	$-C_3H_7$		
110	$-C_3H_7$		
111			
112			

화합물	R_1	R_5	R'_6
113	C_3H_7		
114	C_3H_7		

[표 IVb]



화합물	R_3	R_5	R'_6
115	$-C_3H_7$		

[제법 X VI]

N-[1-(3-클로로-4-피리딜)에틸]-N-프로필티오우레아

(화합물 116)

[단계 A]

N'-벤조일-N-[1-(3-클로로-4-피리딜)에틸]-N-프로필-티오우레아

제법 15의 단계 A에 기술된 방법에 따라서 1.14g의 티오시안산암모늄, 1.74㎖의 벤조일클로라이드 및 2.7g의 N-[1-(3-클로로-4-피리딜)에틸]프로필아민(화합물 22)으로부터 본 화합물을 제조한다.

[단계 B]

단계 A에서 수득된 화합물 1.18g에 32%의 염산 6㎖을 첨가한다. 상기 반응매재를 1시간동안 80℃에 놓은 후 냉각시키고 물을 첨가한다. 염화 메틸렌으로 추출한 후 유기상을 버린다. 수상을 탄산나트륨으로 알칸화시키고 염화메틸렌으로 추출한다. 유기상을 건조시킨 후 진공하에 증발시킨다. 용리액으로서 염화메틸렌과 메탄올(98 : 2 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼상의 크로마토그래피에 의해서 잔류물을 정제한다.

수득율 : 98%

융점 : 오일

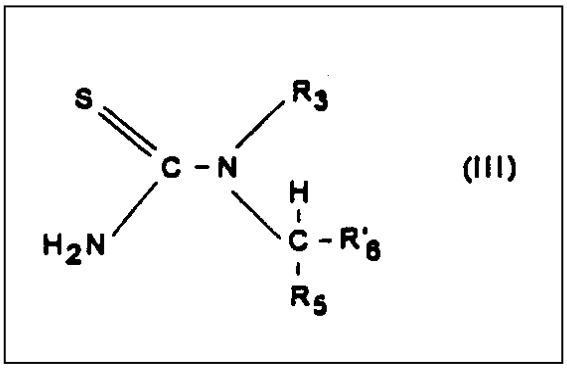
양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.73ppm, t, 3H; 1.05-1.66ppm, m, 2H; 1.63ppm, d, 3H; 3.16ppm, t, 2H; 5.87ppm, s, 2H; 6.77ppm, q, 1H; 7.29ppm, d, 1H; 8.53ppm, d, 1H; 8.59ppm, s, 1H.

기타 화합물(화합물 117 내지 121)

표 V에 나타낸 티오우레아 유도체는 N-[1-(3-클로로-4-피리딜)에틸]-N-프로필티오우레아 제조에 기술된 방법에 따라서 수득된다.

[표 V]



제법 X VII

n-시클로프로필메틸-N-[1-(4-피리딜)에틸]티오우레아

(화합물 122)

[단계 A]

N'-피바로일-N-시클로프로필메틸-N-[1-(4-피리딜)에틸]-티오우레아

100㎖ 3개의 가지달린 플라스크안에서 30㎖의 아세톤에 2.9g에 티오시안산 칼륨 2.9g을 아르곤 기체하에 용해시킨다. 0℃까지 냉각시킨 후 3.4㎖의 피바로일클로라이드를 적가한다. 0℃에서 5시간 동안 교반한 후, 4.8g의 N-(시클로프로필메틸)1-(4-피리딜)에틸아민(화합물 61)을 첨가한다. 실온에서 밤새 교반한후 증발건조 시킨다. 잔류물을 물내에서 취한 후 염화 메틸렌내로 추출시킨다. 무수황산나트륨하에서 건조시킨 후 증발건조 시킨다.

수득된 분말을 헥산으로 세척한 후 여과한다.

수득율 : 75%

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.02-0.07ppm, m, 2H; 0.4-0.5ppm, m, 2H; 0.96ppm, m, 1H; 1.28ppm, s, 9H; 1.77ppm, d, 3H; 2.90ppm, dd, 2H; 3.4ppm, m, 1H; 6.5ppm, s, 1H; 7.4ppm, m, 2H; 8.61ppm, d, 2H.

[단계 B]

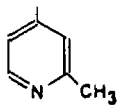
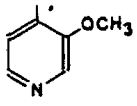
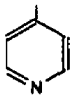
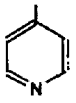
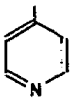
15㎖의 32% 염산내에 선행단계에서 수득된 2g의 생성물을 용해시킨 후 1시간 동안 70℃로 가열한다. 냉각후 포화된 이탄산나트륨 수용액으로 알칼리화시킨다. 에틸아세테이트로 추출하고 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 증발 건조시킨다. 헥산 및 에틸아세테이트(8:2 V/V)혼합물내 잔류물을 취한다.

요과시켜 흰색결정을 분리한다.

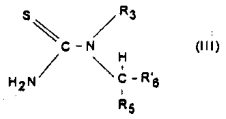
수득율 : 87%

기타 화합물(화합물 123 내지 129)

표 VI에 나타낸 티오우레아는 제법 X VII에 기술된 방법에 따라서 수득된다.

화합물	R_1	R_5	R'_6
117	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
118	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
119	$-C_3H_7$	$-C_2H_5$	
120	$-C_3H_7$		
121	$-C_3H_7$		

[표 VI]



(III)

화합물	R_3	R_5	R'_6
123	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
124	$-C_3H_7$	$-CH_3$	
125		$-CH_3$	
126	$-CH_3$	$-CH_3$	
127	$-C_2H_5$	$-CH_3$	
128		$-CH_3$	
129	$-C_3H_7$	$-CH_3$	

[실시예 1]

4-(2, 4-디클로로페닐)5-메틸-2-[N-(α-시클로-프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸.

35㎖의 에탄올내 1.35g의 N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필-티오우레아(화합물 75)에 546㎎의 트리에틸아민을 첨가한 후, 1.52g의 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온(화합물 15)을 천천히 첨가한다. 75℃에서 3시간 동안 가열후, 형성된 침전물을 여과에 의해 제거한다. 상기 에탄올 용액을 증발건조 시킨다. 에틸에테르내 잔류물을 취한 후, 브롬이온이 사라질때까지 물로 세척한다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨후 증발건조 시킨다. 용리액으로서 시클로헥산 및 에틸아세테이트(10:1V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼으로 잔류물을 정제하여 원하는 생성물을 수득한다. 아세토니트릴내에서 재결정화 시킨다. (흰색결정)

수득율 : 79%

융점 : 78℃~81℃

양성자 핵 자기공명스펙트럼은 표 VII에 나타낸다.

[실시예 2]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(4-피리딜)메틸]-N-프로필아미노}티아졸.

1.2g의 N-[시클로프로필(4-피리딜)메틸]-N-프로필티오우레아(화합물 74)및 1.52의 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온(화합물 15)으로 출발하는 실시예 1에 기술된 방법에 따라서 상기 화합물을 제조한다. 용리액으로서 염화메틸렌과 메탄올(98 : 2 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼으로 상기 생성물을 정제시킨다.

오일

수득율 : 78%

상기 염기로부터 에탄올내 용해된 적당한 산을 사용하여 하기 염들이 수득된다 :

-헤미퓨마레이트 : 융점 : 98℃

-염산염 : 융점 : 68℃

-디숄페이트 : 융점 : 186℃

상기 생성물의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 3 내지 40]

실시예 1에 기술된 방법에 따라서, 적당한 브로모케톤 및 티오우레아 유도체를 사용하여 실시예 30-40의 화합물을 수득한다. 상기 화합물의 스펙트럼특성이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 41]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-메틸벤질)-N-(시클로프로필메틸)아미노]티아졸.

0℃에서 5㎖의 무수테트라히드로퓨란내 용해되어 있는 0.5g의 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-메틸벤질)아미노] 티아졸(실시예 1에 기술된 방법에 따라서 화합물 92와 화합물 15로부터 제조] 및 66㎖의 수소화나트륨을 첨가한다. 실온에서 30분간의 교반후, 0.67㎖의 시클로프로필메틸 브로마이드를 적한다.

환류하 8시간동안 방치하고 냉각시킨 다음 염화메틸렌으로 반응매질을 희석시킨 후, 이를 얼음위로 쏟는다.

유기상을 건조 및 증발시켜서 기름을 수득한 후, 용리액으로서 시클로헥산 및 에틸아세테이트(40 : 1 V/V)의 혼합물을 사용하여 실리카컬럼에서 정제한다.

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-메틸벤질)-N-(시클로프로필메틸)아미노] 티아졸의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 42]

4-(2, 4-디클로로페닐)-2-{N-[시클로프로필(4-아미다졸릴)메틸-N-프로필아미노}-5-메틸티아졸.

[단계 A]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-에틸-2-{N-[시클로프로필(1-트리틸-4-이미다졸릴)메틸]-N-프로필아미노}티아졸.

실시예 1에 기술된 방법에 따라서 N-[시클로프로필(1-트리틸-4-이미다졸릴)메틸]-N-프로필티오우레아(화합물 86)및 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온(화합물 15)으로부터 상기 화합물을 제조한다.

[단계 B]

45㎖의 2N염산을 45㎖의 아세톤내 용해된 선행단계에서 수득된 3g의 생성물에 첨가한다. 실온에서 밤새 방치후, 아세톤을 증발제거시키고 남은 수상을 에틸에테르로 세척하고 이탄산나트륨을 첨가한다. 형성된 침전물을 100㎖의 에틸아세테이트로 3번 추출한다. 상기 유기상을 포화된 염화나트륨 수용액으로 세척한 후 무수황산나트륨으로 건조시킨다. 진공하 증발시켜서 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(4-이미다졸릴)메틸]-N-프로필아미노}티아졸을 흰색분말 형태로 수득한다.

수득율 : 90%

융점 : 83℃

상기 생성물의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 43]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[1-(4-이미다졸릴)에틸]-N-프로필아미노}티아졸.

실시예 42에 기술된 방법에 따라서 티오우레아유도체로서 단계 A의 {N-[1-(1-트리틸-4-이미다졸릴)에틸]-N-프로필티오우레아(화합물 87)를 사용하여 상기 화합물을 제조한다.

상기 생성물의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 44]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(1-벤질-4-이미다졸릴)에틸]-N-프로필아미노}티아졸.

320㎎의 탄산칼륨을 10㎖의 티메틸포름아미드내 용해시킨 실시예 42 화합물 492㎎에 첨가한후, 0℃에서 1㎖의 디메틸포름아미드내 용해된 벤질클로라이드 0.12㎖을 천천히 첨가한다. 약 60℃에서 3시간 동안 그후 80℃에서 3시간동안 방치한다. 물을 첨가하여 침전물을 형성한 후 에틸아세테이트로 추출한다. 상기 유기상을 포화된 염화나트륨 용액으로 세척한다. 증발건조 시킨후, 용리액으로서 시클로헥산 및 에틸아세테이트(2:1 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼에서 크로마토그래피하여 잔류물을 정제한다.

수득율 : 67%

이소프로판올내 용해된 0.1N염산을 적당량 첨가하여 상응하는 디히드로클로라이드를 형성한다.

융점 : 115℃

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(1-벤질-4-이미다졸릴)에틸]-N-프로필아미노}티아졸의 생성물의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 45]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(1-벤질-4-이미다졸릴)에틸]-N-프로필아미노}티아졸.

570㎎의 수산화칼륨분말을 10㎖의 아세톤내 용해된 실시예 42의 화합물 856㎎에 첨가한다. 5분동안 교반한후 0.14㎖에 에틸이오다이드를 첨가한다.

실온에서 15분이 지난후 100㎖의 디클로로메탄내에서 반응혼합물을 희석시키고 물 및 염화나트륨으로 포화시킨 물로 세척한다. 상기 유기상을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 증발건조시키고 용리액으로서 시클로헥산 및 에틸아세테이트(1:1 V/V)혼합물을 사용하여, 상기 잔류물을 실리카컬럼에서 크로마토그래피한다.

이러한 방식으로, 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(1-에틸-4-이미다졸릴)메틸]-N-프로필아미노}티아졸 및 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필(3-메틸-4-이미다졸릴)메틸]-N-프로필아미노}티아졸(37:63)이 분리된다.

[실시예 46]

5-브로모-4-(2, 4-디클로로페닐)-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸.

20㎖의 염화메틸렌내에 실시예 25의 화합물 4-(2, 4-디클로로페닐)-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸 1g을 용해시킨다. 0.15㎖의 브롬을 첨가한 후 방새 교반시킨 다음 증발건조 시킨다. 소량의 이소프로판올내에 상기 잔류물을 용해시키고 에틸에테르로 침전시킨다. 여과후 에틸에테르로 세척하고 5%의 탄산칼륨 수용액에 용해시킨다. 에틸아세테이트로 추출하고 무수황산마그네슘으로 건조시킨후 증발건조시켜 오일의 형태로 원하는 생성물을 수득한다.

수득율 : 80%

5-브로모-4-(2, 4-디클로로페닐)-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 47]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로프로필메틸)-N-프로필아미노}티아졸.

25㎖의 무수에탄올내 용해된 1g의 N-(디디클로프로필메틸)-N-프로필티오우레아(화합물 88)에 0.54㎖의 트리에틸아민을 첨가한 후 1g의 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온(화합물 15)을 천천히 첨가한다. 에탄올 환류하에 2시간동안 가열한 후 증발건조 시킨다. 염화메틸렌내 잔류물을 취해서 브롬이온이 완전히 제거될때까지 물로 세척한다. 상기 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨 후 증발건조 시킨다. 용리액으로서 시클로 헥산 및 에틸아세테이트(20 : 1 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼에서 상기 잔류물을 정제하여 오일의 형태로 원하는 생성물을 수득한다.

수득율 : 88%

상기의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

상응하는 황산염을 수득하기 위해서, 상기 염기에 에탄올내 1M황산을 적당량 첨가한다.

융점 : 140℃

[실시예 48]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로펜틸(시클로프로필)메틸]-N-프로필아미노}티아졸.

티오우레아 유도체로서 N-[시클로펜틸(시클로프로필)메틸]-N-프로필티오우레아(화합물 90)를 사용한다는 것을 제외하고 실시예 47에서 기술된 방법에 따라서 상기 화합물을 수득한다. 실리카컬럼으로 정제시 용리액으로서 시클로헥산 및 에틸아세테이트(10 : 1 V/V)혼합물을 사용한다.

수득율 : 95%

양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 49]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-프로밀-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸.

3㎖의 디메틸포름아미드를 100㎖둥근바닥 플라스크내로 도입한다. -30℃까지 냉각시킨 후 0.45㎖의 옥살릴클로라이드를 적가한다. 0℃에서 30분동안 교반한 후 온도를 올린다. 실시예 25의 화합물 0.5g을 첨가한 후 6시간동안 교반한다. 이를 밤새 방치한 후 물을 첨가하고 1N수산화나트륨 용액으로 알칼리화 시킨다. 형성된 침전물을 여과하여 고무질(gum)을 수득한다. 이를 소량의 에틸에테르내에 용해시킨 후 약간의 혼탁이 수득될때까지 헥산을 첨가한다. 침전, 여과후 헥산으로 세척하여 오렌지색 결정의 형태로 원하는 생성물을 수득한다.

수득율 : 75%

융점 : 114℃

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-프로밀-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 50]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-히드록시메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸.

20㎖의 무수메탄올내 실시예 49의 화합물 1.1g을 함유하는 용액을 얼음조안에서 냉각시킨 후 0.2g의 나트륨붕화수소를 소량씩 첨가한다. 실온에서 반응시킨 후 용매를 증발제거한다. 에틸아세테이트로 잔류물을 추출한 후 상기 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시킨다. 증발건조시킨 후 상기 잔류물을 에틸에테르내에서 용해시킨다.

헥산으로 침전시켜서 원하는 생성물을 오렌지색 분말의 형태로 수득한다.

수득율 : 72%

융점 : 113℃

상기 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 51]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-(2-프로페닐)-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸.

100㎖-3개의 가지달린 플라스크안에서 20㎖의 무수테트라히드로퓨란내 2.0g의 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸(N-[1-(4-피리딜)에틸]티오우레아 및 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온(화합물 15)로부터 실시예 1에 기술된 방법에 따라서 제조)을 아르곤기체하에 용해시킨다.

0.4g의 리튬아미드를 첨가한 후 50℃에서 1시간동안 교반한다. 0.43g의 알릴브로마이드를 첨가한 후 48시간 동안 60℃로 가열한다.

증발건조 시킨후 10㎖의 10%수산화나트륨 수용액을 첨가한다. 에틸아세테이트로 추출하고, 상기 유기상을 무수황산나트륨하에서 건조시킨 후 증발건조 시킨다. 용리액으로서 에틸아세테이트 및 헥산(75 : 25 V/V)혼합물을 사용하여 상기 잔류물을 정제하여 오일의 형태로 원하는 생성물을 수득한다.

수득율 : 20%

상기의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-(2-프로페닐)-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸의 옥살레이트를 수득하기 위하여 소량의 이소프로판을내에 0.4g의 염기를 용해시킨 후 이소프로판올에 미리 용해된 0.18g의 옥살산을 첨가한다.

증발건조 시킨 후, 처음에는 이소프로판올 및 에틸에테르(50 : 50 V/V)혼합물내에서, 그 다음에는 이소프로판올내에서 재결정화 시킨다.

융점 : 150℃

[실시예 52]

4-(4-클로로-2-히드록시페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸.

30㎖의 농축붕산에 용해된 실시예 22의 화합물 4-(2, 4-클로로-2-히메톡시페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸.

700㎎을 24시간 동안 환류시킨다. 증발건조시킨후 탄산칼륨으로 포화된 물내 잔류물을 취한다. 염화메틸렌으로 추출한 후 상기 유기용매를 증발제거 시킨다. 용리액으로서 에틸아세테이트 및 메탄올(9 : 1 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼에서 상기 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 오일형태로 원하는 생성물을 수득한다.

수득율 : 67%

상기 실시예 화합물의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 53]

4-(2-클로로-2-히드록시페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸.

실시예 52에 기술된 방법에 따른 실시예 27화합물로부터 상기 화합물이 수득된다.

4-(2-클로로-2-히드록시페닐)-5-메틸-2-{N-프로필-N-[1-(4-피리딜)에틸]아미노}티아졸의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 54 내지 88]

실시예 1에 기술된 방법에 따라서, 적당한 브로모아세톤 및 티오우레아 유도체를 사용하여 실시예 54 내지 87의 화합물을 수득한다.

상기 화합물의 스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 89]

5-브로모-4-(2, 4-디클로로페닐)-2{N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸.

실시예 46에 기술된 방법에 따라서 실시예 82의 화합물 4-(2, 4-디클로로페닐)-2{N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸로부터 상기 화합물이 제조된다.

상기 화합물의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 90]

4-(2, 4-디클로로페닐)-2{N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸.

20㎖의 에틸에테르내에 실시예 89의 화합물 5-브로모-4-(2, 4-디클로로페닐)-2{N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸 496㎎을 용해시킨 후 -70℃까지 상기 용액을 냉각시키고 0.8㎖의 tert-부틸리튬(펜탄내 1.5N)용액을 천천히 첨가한다. 그후 20㎖의 테트라하이드로퓨란내로 305㎎의 요오드를 천천히 용해시킨다. 온도를 다시 0℃로 천천히 올리고, 포화된 염화나트륨 수용액으로 가수분해시킨 후 티오설페이트 용액으로 세척한다.

실시예 1에 기술된 바와같이 정제하여 바라는 생성물을 수득한다.

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-이오도-2-{N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 91]

4-(2-클로로-4-이오도페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸.

실시예 1에 기술된 방법에 따라서 [N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필티오우레아(화합물 75)및 2-브로모-1-(2-클로로-4-이오도페닐)-1-프로판온(화합물 18)으로부터 상기 화합물을 제조한다.

상기 화합물의 양성자 핵 자기공명스펙트럼이 표 VII에 나타나 있다.

[실시예 92]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2{N-(2, 2-디시클로프로필에틸)-N-프로필아미노]티아졸.

실시예 1에 기술된 방법에 따라서 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온(화합물 15)및 N-(2, 2-디시클로프로필에틸)-N-프로필티오우레아(화합물 115)로부터 상기 화합물을 수득한다.

녹는점 : 고무(gum)

양성자 핵 자기공명스펙트럼(용매 $CDCl_3$) :

0.0-0.7ppm, m, 11H; 0.9ppm, m, 3H; 1.4-1.9ppm, m, 2H; 2.10ppm, s, 3H; 3.3-3.5ppm, m, 4H ; 7.1-7.4ppm, m, 3H.

[실시예 93]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2{-N-α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸(+)이성체 및 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2{-N-α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸(-)이성체.

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2[-N-α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸(실시예 1의 화합물)의 2가지 입체 이성체를 하기의 두가지 방법에 따라서 수득한다.

[방법 A]

[단계 A]

α-시클로프로필벤질아민

2000㎖ 메탄올내 100g의 시클로프로필 페닐케톤과 500g의 미리 건조시킨 암모늄 아세테이프와 50g의 나트륨시아노보로하이드라이드를 4Å 몰레큘라시이브의 존재하에서 아르곤기체하에 4일동안 50℃ 에서 교반한다. 냉각후 몰라큘라시이브를 여과제거하고 농축염산을 첨가하여 pH가 2가 되도록 한다. 진공하에 용액을 증발건조 시킨후 물내 잔류물을 취한다. 수상을 에틸에테르를 세척한후 농축수산화 칼륨용액을 첨가하면 pH가 10이상이 된다. 염화메틸렌으로 2번 추출하고 포화염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산마그네슘 하에서 건조시킨후 진공하에 농축시켜서 α-시클로프로필벤질아민을 수득한다. 상기 화합물을 다음 단계에서 추가의 정제과정 없이도 사용할 수 있다.

수득율 : 76%

[단계 B]

α-시클로프로필벤질아민(+)이성체 및 α-시클로프로필벤질아민(-)이성체

275㎖의 무수알코올에 80.6g의 L(+)-타르타르산을 첨가한 후 환류시킨다.

선행단계에서 수득된 α-시클로프로필벤질아민 79g을 적가한다. 첨가가 완료되면 상기 반응매질을 천천히 냉각시켜서 결정을 수득한다.

상기 결정을 무수알코올내에서 5번 재결정화시킨다. 수득된 아민이 광학순도는 모셔시약(Mosher's reagent)으로 기체크로마토그래피에 의해 측정된다. α-시클로프로필벤질아민(+)이성체는 96%이상의 광학순도를 가지고 타르타르염의 형태로 수득된다.

수득율 : 25%

융점 : 150℃

$[\alpha]^{20}_{365}$=+138.6。(메탄올내 C=0.56%)

α-시클로프로필벤질아민(+)이성체는 물내에서 용해시키고, 이 용액을 알칼리화 시키고 염화메틸렌으로 추출한 다음 무수황산마그네슘하에서 건조시키고 진공하 증발시킨 후 염으로부터 수득된다.

$[\alpha]^{20}_{365}$=+159.6。(메탄올내 C=0.99%)

상기 분석데이터로부터 에탄올용액을 배합시킨 후 증발건조 시킨다. 물내 잔류물을 취하고 알칸화시키고 염화메틸렌으로 추출하고 무수황산마그네슘으로 건조시킨후 증발건조시킨다. 상기에 기술된 염화 및 분석법을 사용하여 D(-)타르타르산으로 염화시킨다. 에탄올내에서 4번의 재결정화가 끝난후, 96%이상의 광학순도를 갖고 α-시클로프로필벤질아민(-)이성체의 타르타르염이 수득된다.

수득율 : 20%

융점 : 151℃

$[\alpha]^{20}_{365}$=-141.9。(메탄올내 C=0.94%)

[단계 C]

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2[N-(α-시클로프로필벤질)아미노]티아졸(-)이성체 및 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2{N-(α-시클로프로필벤질)아미노]티아졸(+)이성체

아민으로서 α-시클로프로필벤질아민(+)이성체를 사용하여 제법 XV에 기술된 방식대로 수행해서 N-(α-시클로프로필벤질)티오우레아(+)이성체를 수득한다. 실시예 1에 기술된 방법에 따라서 상기 수득된 이성체와 2-브로모-1-(2, 4-디클로로페닐)-1-프로판온(화합물 15)을 반응시켜서 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)아미노]티아졸(-)이성체를 수득한다.

총수득율 : 62%

$[\alpha]^{20}_{365}$=-72.8。(메탄올내 C=0.82%)

출발아민으로서 α-시클로프로필벤질아민(-)이성체를 사용하여 상기에 기술된 방법에 따라서 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)아미노]티아졸(+)이성체가 제조된다.

[단계 D]

35㎖ 의 무수디메틸포름아미드내에 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2[N-(α-시클로프로필벤질)아미노]티아졸(-)이성체 1.18g을 용해시키고 0℃에서 145㎎의 수소화나트륨을 첨가한 후, 기체전개가 끝난후에 370㎎의 프로필 브로마이드를 다시 첨가한다. 2시간 30분동안 가열하여 75℃가 되도록 한다. 증발건조시킨후 물로 가수분해한 후 수상을 에틸아세테이트로 추출한다.

이렇게 수득된 유기상을 염화나트륨용액으로 포화된 물로 세척한 후, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 진공하 증발시켜서 잔류물을 수득한다. 용리액으로서 시클로헥산 및 에틸아세테이드(20 : 1 V/V)혼합물을 사용하여 수득된 잔류물을 실리카컬럼에서 정제시킨다.

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸(-)이성체를 고무질생성물 형태로 수득한다.

$[\alpha]^{20}_{365}$=-461.0。(메탄올내 C=1.0%)

에탄올내 용해된 적당한 산을 사용하여 상기 염기로부터 하기 염들을 수득한다.

-히드로클로라이드 : 융점 : 665.℃

$[\alpha]^{20}_{365}$=-452。(메탄올내 C=0.62%)

$[\alpha]^{20}_{D}$=-81.9。(메탄올내 C=0.62%)

-파라톨루엔슐포네이트 : 융점 : 72℃

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)아미노]티아졸(+)이성체를 사용하여, 상기 기술된 방법에 따라서 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸(+)이성체를 제조한다.

4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸(+)이성체와 메탄올내 염산용액을 반응시켜서 상응하는 히드로클로라이드를 제조한다.

융점 : 71℃

$[\alpha]^{20}_{365}$=+439.7。(메탄올내 C=0.69%)

$[\alpha]_D^{20}$=+78.5。(메탄올내 C=0.69%)

[방법 B]

[단계 A]

α-시클로프로필벤질아민(+)이성체 및 α-시클로프로필벤질아민(-)이성체

Org. Synth. Coll. Vol II, p.70, AH Blatt, J. Willey 및 Sons Inc. Edt. N. Y., London, Sydney, Copyright 1943. 에 기술된 방법에 따라서 (E, Z)-(시클로프로필페닐케톤옥심)을 제조한다.

이렇게 수득된 혼합물은 76%의 E이성체 및 24%의 Z이성체를 함유한다.

메탄올내에서 몇번의 재결정화를 행하거나 하기이 방법에 따라서 산매재내에서 이성체화 한다.

20㎖의 무수에틸에테르내에 2g의 (E, Z)-(시클로프로필페닐케톤옥심)을 용해시킨 후 염산기체로 포화시킨다. 수득된 침전물을 여과제거한 후 10%의 K_2CO_3수용액 50㎖을 첨가한다. 상기 고체를 염화메틸렌으로 추출하고 상기 유기상을 물로 세척한 후, 무수황산마그네슘으로 건조시키고 증발건조 시켜서 (E)-(시클로프로펠페닐케톤옥심)을 수득한다.

순도 : 98%

상기와 같은 수득되고 10㎖의 무수디메틸포름 아미드내에 용해된 옥심 1.61g을 10㎖의 무수디메틸포름아미드내 276㎎의 수소화나트륨을 함유하는 용액으로 첨가한다. 실온에서 1시간동안 교반후, 0.75㎖의 메틸이오다이드를 첨가한다. 4시간의 교반후, 상기 반응매재를 얼음위에 쏟는다. 에틸 아세테이트로 추출하고 건조시킨 후 진공하에 증발시키고 용리액으로 시클로헥산 및 에틸아세테이트(40 : 1 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼에서 정제하여 (E)-(시클로프로필페닐케톤옥심)메틸에테르를 수득한다. -30℃에서 5㎖이 무수테트라히드로퓨란내 용해된 385㎎의 노르에페드린(-)이성체에 8.6㎖의 1M보레인 테트라히드로퓨란 착물을 첨가한 후 3㎖의 무수테트라히드로퓨란내 용해된 (E)-(시클로프로필페닐케톤옥심)메틸에테르 300㎎을 첨가한다.

2시간 30분동안 환류시킨 후 0℃에서 10㎖의 물 및 10㎖의 20%수산화나트륨을 첨가한다. 1시간 30분동안 환류시키고 냉각시킨 후에, 염화메틸렌으로 추출하고 상기 유기상을 건조시키고 증발건조시킨다. 과량의 메탄올내 잔류물을 취하고 5시간동안 환류시킨 후, 증발건조시키고 용리액으로서 염화메틸렌 및 메탄올(96 : 4 V/V)혼합물을 사용하여 실리카컬럼에서 정제한다.

90%이상의 광학순도를 갖고 α-시클로프로필벤질아민(+)이성체가 수득된다.

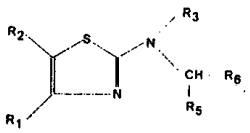
수득율 : 40%

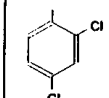
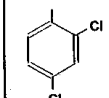
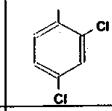
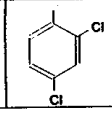
(E)-(시클로프로필페닐케톤옥심)메틸에테르의 환원시 키랄제로서 노르에페드린(+)이성체를 사용한다는 것을 제외하고, 상기에 기술된 방법에 따라서 α-시클로프로필벤질아민(+)이성체가 수득된다.

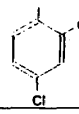
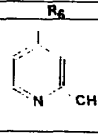
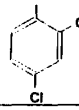
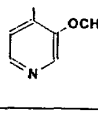
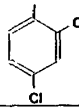
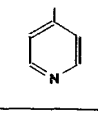
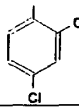
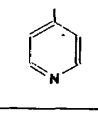
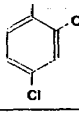
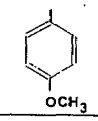
[단계 B 및 C]

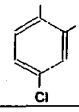
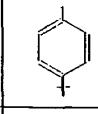
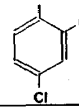
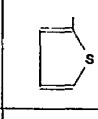
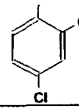
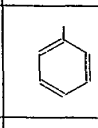
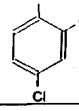
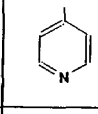
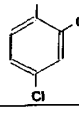
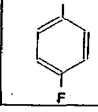
방법 A, 단계 C 및 D에 기술된 대로 수행하여 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2[N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸(+)이성체 및 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-[N-(α-시클로프로필벤질)-N-프로필아미노]티아졸(-)이성체를 수득한다.

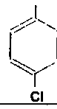
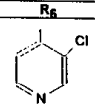
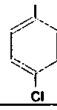
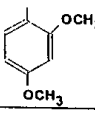
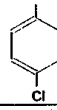
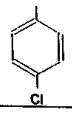
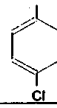
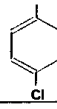
[표 VII]

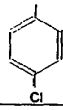
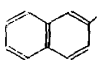
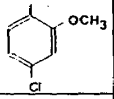
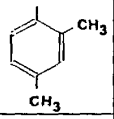
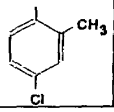


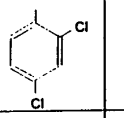
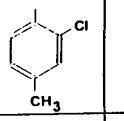
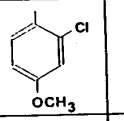
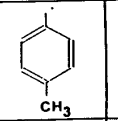
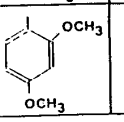
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
1		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0,40 ppm, m, 1H; 0,62 ppm, m, 2H ; 0,76 ppm, m, 4H ; 1,35 ppm, m, 1H ; 1,65 ppm, q, 2H ; 2,09 ppm, s, 3H ; 3,16 ppm, m, 2H ; 4,62 ppm, d, 1H ; 7,15-7,30 ppm, m, 5H ; 7,37-7,44 ppm, m, 3H.
2		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 디섭베이트엽 0,47-0,94 ppm, m, 4H ; 0,88 ppm, t, 3H ; 1,17 ppm, m, 1H ; 1,76 ppm, m, 2H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 3,10-3,29 ppm, dd, 2H ; 4,74 ppm, d, 1H ; 7,35-7,45 ppm, m, 5H ; 8,54 ppm, d, 2H.
3		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0,40-1,10 ppm, m, 7H ; 1,5 ppm, m, 1H ; 1,85 ppm, m, 2H ; 2,20 ppm, s, 3H ; 3,3 ppm, m, 2H ; 4,97 ppm, d, 1H ; 7,10-8,00 ppm, m, 7H.
4		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 엽기 0,8 ppm, t, 3H ; 1,26-1,74 ppm, m, 5H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 3,17-3,33 ppm, m, 2H ; 5,51 ppm, q, 1H ; 7,25-7,45 ppm, m, 4H ; 8,44-8,58 ppm, m, 2H.

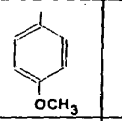
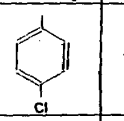
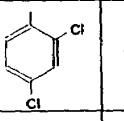
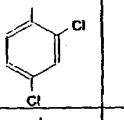
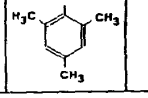
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
5		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엽기 0,82 ppm, t, 3H ; 1,42-1,74 ppm, m, 5H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 2,54 ppm, s, 3H ; 2,98-3,15 ppm, m, 2H ; 5,56 ppm, q, 1H ; 7,04-7,45 ppm, m 5H ; 8,43 ppm, d, 1H.
6		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엽기 0,79 ppm, t, 3H ; 1,18-1,78 ppm, m, 5H ; 2,14 ppm, s, 3H ; 3,16-3,32 ppm, m, 2H ; 3,90 ppm, s, 3H ; 5,44 ppm, q, 1H ; 7,16-7,45 ppm, m, 4H ; 8,21-8,25 ppm, m, 2H.
7		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-C_2H_5$		(CDCl$_3$) 엽기 0,80 ppm, t, 3H ; 1,04 ppm, t, 3H ; 1,48-1,57 ppm, m, 1H ; 1,92-2,17 ppm, m, 6H ; 2,95-3,11 ppm, m, 2H ; 5,40 ppm, t, 1H ; 7,27-7,48 ppm, m, 5H ; 8,55 ppm, d, 2H.
8		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl$_3$) 엽기 0,81 ppm, t, 3H ; 0,88 ppm, d, 3H ; 1,04-1,47 ppm, m, 3H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 2,44-2,75 ppm, m, 1H ; 2,98-3,17 ppm, m, 2H ; 5,04 ppm, d, 1H ; 7,32-7,49 ppm, m, 5H ; 8,56, d, 2H.
9		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl$_3$) 엽기 0,3-1,0 ppm, m, 7H ; 1,40 ppm, m, 1H ; 1,70 ppm, m, 2H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 3,15 ppm, m, 2H ; 3,80 ppm, s, 3H ; 4,60 ppm, d, 1H ; 7,0-7,50, m, 7H.

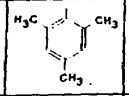
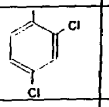
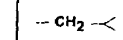
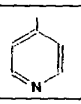
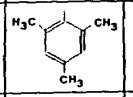
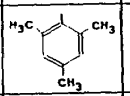
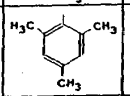
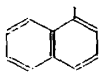
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
10		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl$_3$) 엽기 0,4-1,0 ppm, m, 7H ; 1,30 ppm, s, 9H ; 1,40 ppm, m, 1H ; 1,75 ppm, m, 2H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 3,15 ppm, m, 2H ; 4,60 ppm, d, 1H ; 7,2-7,45, m, 7H.
11		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl$_3$) 엽기 0,25-1,0 ppm, m, 7H ; 1,2-1,9 ppm, m, 3H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 3,25 ppm, m, 2H ; 4,85 ppm, d, 1H ; 6,9-7,5 ppm, m, 6H.
12		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl$_3$) 엽기 0,70 ppm, t, 3H ; 0,97-1,62 ppm, m, 10H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 2,70-3,24 ppm, m, 3H ; 5,18 ppm, d, 1H ; 7,21-7,47 ppm, m, 8H.
13		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl$_3$) 엽기 0,74 ppm, t, 3H ; 0,90-1,90 ppm, m, 10H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 2,29-3,20 ppm, m, 3H ; 5,27 ppm, d, 1H ; 7,23-7,48 ppm, m, 5H ; 8,53 ppm, d, 2H.
14		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl$_3$) 엽기 0,3-1,1 ppm, m, 7H ; 1,4 ppm, m, 1H ; 1,75 ppm, m, 2H ; 2,2 ppm, s, 3H ; 3,25 ppm, m, 2H , 4,75 ppm, d, 1H ; 6,9-7,6 ppm, m, 7H.

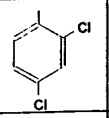
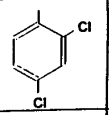
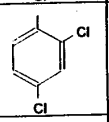
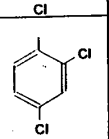
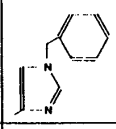
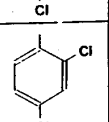
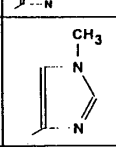
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
15		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl3) 영기 0.30-0.89 ppm, m, 7H ; 1.26-1.76 ppm, m, 3H ; 2.13 ppm, s, 3H ; 3.30 ppm, t, 2H ; 4.79 ppm, d, 1H ; 7.22-7.45 ppm, m, 3H ; 7.57 ppm, d, 1H ; 8.47 ppm, d, 1H ; 8.54 ppm, s, 1H.
16		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl3)영기 0.35-1.0 ppm, m, 7H ; 1.1-1.8 ppm, m, 3H ; 2.1 ppm, s, 3H ; 3.25 ppm, m, 2H ; 3.7 ppm, s, 3H ; 3.8 ppm, s, 3H ; 4.55 ppm, d, 1H ; 6.45 ppm, s, 1H ; 7.1-7.60 ppm, m, 5H.
17		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl3) 영기 0.6-1.8 ppm, m, 14H ; 2.15 ppm, s, 3H ; 3.05 ppm, m, 2H ; 5.05, d, 1H ; 7.1-7.5 ppm, m, 7H .
18		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl3) 영기 0.35-0.92 ppm, m, 4H ; 0.85 ppm, t, 3H ; 1.56-1.81 ppm, m, 3H ; 2.12 ppm, s, 3H ; 3.29-3.54 ppm, m, 2H ; 4.66 ppm d, 1H ; 7.10-7.68 ppm, m, 6H ; 8.58 ppm, d, 1H.
19		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl3) 영기 0.62 ppm, t, 3H ; 0.81-1.67 ppm, m, 2H ; 2.19 ppm, s, 3H ; 3.26 ppm, m, 2H ; 6.75 ppm, s, 1H ; 7.13-7.43 ppm, m, 10H ; 8.56 ppm, d, 2H.

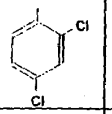
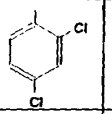
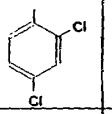
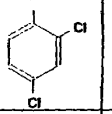
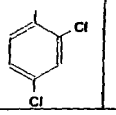
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
20		$-CH_3$		$-CH_3$		(CDCl3) 영기 0.00-0.20 ppm, m, 2H ; 0.42-0.52 ppm, m, 2H ; 1.03-1.10 ppm, m, 1H ; 1.67 ppm, d, 3H ; 3.10 ppm, dd, 2H ; 5.54 ppm, q, 1H ; 7.23-7.34 ppm, m, 4H ; 7.45 ppm, d, 1H ; 8.55 ppm, d, 1H.
21		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl3) 영기 0.87 ppm, t, 3H ; 1.55-1.75 ppm, m, 3H+2H ; 2.51 ppm, s, 3H ; 3.05-3.20 ppm. m, 2H ; 5.71 ppm, q, 1H ; 7.20-7.50 ppm, m, 4H ; 7.70-7.90 ppm, m, 4H ; 8.03 ppm, s, 1H ; 8.59 ppm, d, 2H.
22		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(DMSO-d_6) 옥살레이트염 0.89 ppm, t, 3H ; 1.50-1.70 ppm, m, 2H+3H , 2.13 ppm, s, 3H ; 3.20-3.35 ppm, m, 2H ; 3.86 ppm, s, 3H ; 5.50 ppm, q, 1H ; 7.10 ppm, dd, 1H , 7.21 ppm, d, 1H ; 7.33 ppm, d, 1H ; 7.45 ppm, d, 2H ; 8.63 ppm, d, 2H.
23		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl3) 영기 0.83 ppm, t, 3H ; 1.50-1.70 ppm, m, 3H+2H , 2.17 ppm, s, 3H ; 2.19 ppm, s, 3H ; 2.33 ppm, s, 3H ; 2.90-3.05 ppm, m, 2H ; 5.50-5.70 ppm, q, 1H ; 7.00-7.15 ppm, m, 2H ; 7.17 ppm, d, 1H ; 7.25 ppm, d, 2H ; 8.55 ppm, d, 2H.
24		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl3) 영기 0.84 ppm, t, 3H ; 1.5-1.7 ppm, m, 3H+2H ; 2.15 ppm, s, 3H ; 2.19 ppm, s, 3H ; 3.0-3.3 ppm, m, 2H ; 5.60 ppm, q, 1H ; 7.1-7.4 ppm, m, 5H ; 8.55 ppm, d, 2H.

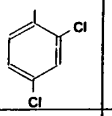
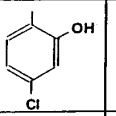
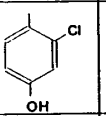
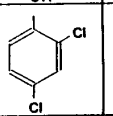
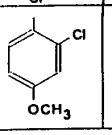
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
25		H	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엷기 0,87 ppm, t, 3H ; 1,59-1,71 ppm, m, 3H+2H ; 3,10-3,23 ppm, m, 2H ; 5,65 ppm, q, 1H ; 7,14 ppm, s, 1H ; 7,23-7,30 ppm, m, 3H ; 7,43 ppm, d, 1H ; 7,88 ppm, d, 1H ; 8,57 ppm, d, 2H.
26		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엷기 0,83 ppm, t, 3H ; 1,50-1,70 ppm, m, 3H+2H ; 2,17 ppm, s, 3H ; 2,35 ppm, s, 3H ; 3,0-3,3 ppm, m, 2H ; 5,7 ppm, q, 1H ; 7,09 ppm, d, 1H ; 7,35-7,40 ppm, m, 4H ; 8,55 ppm, d, 2H.
27		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엷기 0,83 ppm, t, 3H ; 1,50-1,78 ppm, m, 3H+2H ; 2,17 ppm, s, 3H ; 3,0-3,1 ppm, m, 2H ; 3,81 ppm, s, 3H ; 5,68 ppm, q, 1H ; 6,64 ppm, dd, 1H ; 6,98 ppm, d, 1H ; 7,20-7,30 ppm, m, 3H ; 8,57 ppm, m, 2H.
28		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엷기 0,91 ppm, t, 3H ; 1,61-1,67 ppm, m, 3H+2H ; 2,37 ppm, s, 3H ; 2,42 ppm, s, 3H ; 3,03-3,12 ppm, m, 2H ; 5,66 ppm, q, 1H ; 7,20 ppm, d, 2H ; 7,28 ppm, d, 2H ; 7,50 ppm, d, 2H ; 7,56 ppm, d, 2H.
29		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엷기 0,83 ppm, t, 3H ; 1,58-1,75 ppm, m, 3H+2H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 3,23-3,45 ppm, m, 2H ; 3,90 ppm, s, 3H ; 3,99 ppm, s, 3H ; 5,55 ppm, q, 1H ; 6,52 ppm, 2s, 2H ; 7,27 ppm, d, 2H ; 7,57 ppm, s, 1H ; 8,56 ppm, d, 2H.

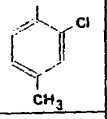
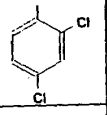
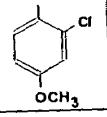
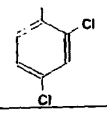
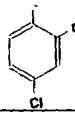
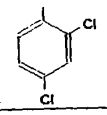
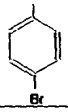
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
30		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엷기 0,85 ppm, t, 3H ; 1,50-1,60 ppm, m, 5H ; 2,41 ppm, s, 3H ; 3,08 ppm, m, 2H ; 3,83 ppm, s, 3H ; 5,67 ppm, q, 1H ; 7,25 ppm, m, 4H ; 7,90 ppm, m, 4H.
31		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엷기 0,85 ppm, t, 3H ; 1,56-1,66 ppm, m, 3H+2H ; 2,41 ppm, s, 3H ; 3,04-3,17 ppm, m, 2H ; 5,62 ppm, q, 1H ; 7,27-7,38 ppm, m, 4H ; 7,55 ppm, d, 2H ; 8,58 ppm, d, 2H.
32		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(CDCl$_3$) 엷기 0,77 ppm, t, 3H ; 1,22-1,66 ppm, m, 5H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 2,90-3,14 ppm, m, 2H ; 5,57 ppm, q, 1H ; 7,20-7,47 ppm, m, 8H.
33		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(DMSO-d_6) 옥살레이트염 0,92 ppm, t, 3H ; 1,72 ppm, m, 2H ; 1,74 ppm, d, 3H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 3,22 ppm, t, 2H ; 5,68 ppm, q, 1H ; 7,23 ppm, m, 2H ; 7,41 ppm, s, 1H ; 7,77 ppm, d, 2H ; 8,79 ppm, d, 2H.
34		H	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(DMSO-d_6) 푸마레이트염 0,83 ppm, t, 3H ; 1,63 ppm, m, 5H ; 1,99 ppm, s, 6H ; 2,24 ppm,s, 3H ; 3,25 ppm, t, 2H ; 5,36 ppm, q, 1H ; 6,51 ppm, s, 1H ; 6,64 ppm, s, 2H ; (fumaric acid) ; 6,84 ppm, s, 2H ; 7,30 ppm, d, 2H ; 8,52 ppm, d, 2H.

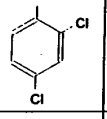
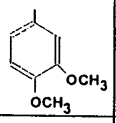
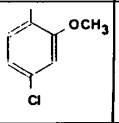
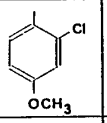
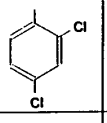
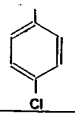
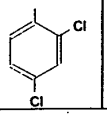
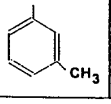
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
35		H	$-C_3H_7$	$-CH_3$		(DMSO-d_6) 염기 1,0 ppm, t, 3H ; 1,6 ppm, m, 2H ; 1,8 ppm, d, 3H ; 2,2 ppm, s, 6H ; 2,4 ppm, s, 3H ; 3,4 ppm, m, 2H ; 5,5 ppm, q, 1H ; 6,6 ppm, s, 1H ; 7,0 ppm, s, 2H ; 7,5 ppm, m, 1H ; 7,9 ppm, m, 1H ; 8,65 ppm, m, 2H.
36		$-CH_3$		$-CH_3$		(DMSO-d_6) 옥살레이트염 0,84 ppm, m, 6H ; 1,64 ppm, d, 3H ; 2,0 ppm, m, 1H ; 2,11 ppm, s, 3H ; 3,12 ppm, t, 2H ; 5,29 ppm, q, 1H ; 7,42 ppm, m, 4H ; 7,68 ppm, s, 1H ; 8,56 ppm, m, 2H.
37		H	$-CH_3$	$-CH_3$		(DMSO-d_6) 염기 1,50 ppm, d, 3H ; 2,1 ppm, s, 6H ; 2,3 ppm, s, 3H ; 2,43 ppm, s, 3H ; 2,7 ppm, s, 3H ; 5,7 ppm, q, 1H ; 6,55 ppm, s, 1H ; 6,9 ppm, s, 2H ; 7,3 ppm, m, 1H ; 7,85 ppm, d, 1H ; 8,42 ppm, d, 1H.
38		H	$-C_2H_5$	$-CH_3$		(DMSO-d_6) 염기 1,20 ppm, t, 3H ; 1,75 ppm, d, 3H ; 2,15 ppm, s, 6H ; 2,3 ppm, s, 3H ; 3,5 ppm, m, 2H ; 5,5 ppm, q, 2H ; 6,65 ppm, s, 1H ; 7,0 ppm, s, 2H ; 7,4 ppm, m, 2H ; 8,6 ppm, m, 2H.
39		H		$-CH_3$		(DMSO-d_6) 히드로클로라이드염 1,10 ppm, m, 4H ; 1,90 ppm, d, 3H ; 2,00 ppm, s, 6H ; 2,3 ppm, s, 3H ; 3,0 ppm, m, 1H ; 5,6 ppm, q, 1H ; 6,90 ppm, s, 1H ; 7,0 ppm, s, 2H ; 8,2 ppm, m, 1H ; 8,6 ppm, m, 1H ; 8,9 ppm, m, 2H.
40		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 염기 0,88 ppm, t, 3H ; 1,50-1,75 ppm, m, 5H ; 2,19 ppm, s, 3H ; 3,10-3,25 ppm, m, 2H ; 5,87 ppm, q, 1H ; 7,25-7,55 ppm, m, 6H ; 7,80-7,90 ppm, m, 3H ; 8,59 ppm, d, 2H.

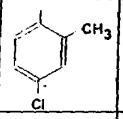
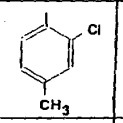
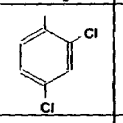
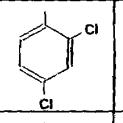
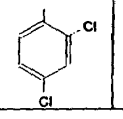
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
41		$-CH_3$		$-CH_3$		($CDCl_3$) 염기 0,31-1,22 ppm, m, 5H ; 1,67 ppm, d, 3H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 2,84-3,28 ppm, m, 2H ; 5,47 ppm, q, 1H ; 7,21-7,49 ppm, m, 8H.
42		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 염기 0,33-0,93 ppm, m, 7H ; 1,40-1,83 ppm, m, 3H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 3,22-3,37 ppm, m, 2H ; 4,33 ppm, d, 1H ; 7,27-7,31 ppm, m, 4H ; 7,50 ppm, s, 1H.
43		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 염기 0,84 ppm, t, 3H ; 1,44-1,81 ppm, m, 5H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 3,15 ppm, t, 2H ; 5,40 ppm, q, 1H ; 7,21-7,38 ppm, m, 4H ; 7,50 ppm, s, 1H.
44		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 염기 0,31-0,92 ppm, m, 7H ; 1,41-1,83 ppm, m, 3H ; 2,10 ppm, s, 3H ; 3,22-3,50 ppm, m, 2H ; 4,50 ppm, d, 1H ; 5,04 ppm, s, 2H ; 6,87 ppm, s, 1H ; 7,10-7,46 ppm, m, 9H.
45		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 염기 0,33-0,95 ppm, m, 7H ; 1,39 ppm, m, 3H ; 2,11 ppm, s, 3H ; 3,10-3,57 ppm, m, 2H ; 3,62 ppm, s, 3H ; 4,46 ppm, d, 1H ; 6,85 ppm, s, 1H ; 7,19-7,44 ppm, m, 5H.

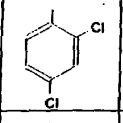
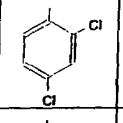
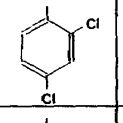
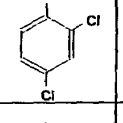
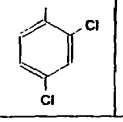
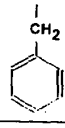
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
46		-Br	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 엮기 0,84 ppm, t, 3H ; 1,54-1,66 ppm, m, 5H ; 3,03-3,13 ppm, m, 2H ; 5,61 ppm, q, 1H ; 7,24-7,40 ppm, m, 4H ; 7,47 ppm, d, 1H ; 8,57 ppm, d, 2H.
47		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엮기 0,30-0,72 ppm, m, 8H ; 0,89-1,26 ppm, m, 5H ; 1,84 ppm, m, 2H ; 2,12 ppm, s, 3H ; 3,11 ppm, t, 1H ; 3,38 ppm, t, 2H ; 7,28-7,45 ppm, m, 3H.
48		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엮기 0,27-0,76 ppm, m, 4H ; 0,93 ppm, t, 3H ; 1,29-2,01 ppm, m, 12H ; 2,11 ppm, s, 3H ; 3,00-3,47 ppm, m, 3H ; 7,18-7,43 ppm, m, 3H.
49		-CHO	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 엮기 0,87 ppm, t, 3H ; 1,54-1,72 ppm, m, 5H ; 3,11-3,26 ppm, m, 2H ; 5,82 ppm, s, 1H ; 7,24 ppm, d, 2H ; 7,32-7,42 ppm, m, 2H ; 7,52 ppm, dd, 1H ; 8,60 ppm, d, 2H ; 9,42 ppm, s, 1H.
50		$-CH_2OH$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 엮기 0,84 ppm, t, 3H ; 1,55-1,75 ppm, m, 5H ; 2,26 ppm, s, 1H ; 3,05-3,16 ppm, m, 2H ; 4,33 ppm, s, 2H ; 5,68 ppm, q, 1H ; 7,24-7,34 ppm, m, 4H ; 7,45 ppm, s, 1H ; 8,52 ppm, d, 2H.

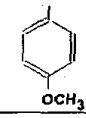
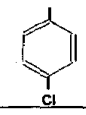
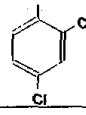
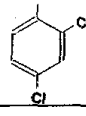
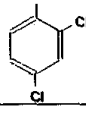
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
51		$-CH_3$	$-CH_2-CH=CH_2$	$-CH_3$		($CDCl_3$)엮기 1,52-1,56 ppm, d, 3H ; 2,07 ppm, s, 3H ; 3,69-3,73 ppm, m, 2H ; 5,05-5,17 ppm, m, 2H ; 5,61-5,70 ppm, m, 2H ; 7,14-7,37 ppm, m, 5H ; 8,46-8,49 ppm, m, 2H.
52		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 엮기 0,88 ppm, t, 3H ; 1,50-1,70 ppm, m, 5H ; 2,46 ppm, s, 3H ; 3,00-3,25 ppm, m, 2H ; 5,23 ppm, q, 1H ; 6,83 ppm, dd, 1H ; 6,94 ppm, d, 1H ; 7,21 ppm, d, 2H ; 7,33 ppm, d, 1H ; 8,58 ppm, d, 2H.
53		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 엮기 0,87 ppm, t, 3H ; 1,65-1,68 ppm, m, 5H ; 2,14 ppm, s, 3H ; 3,16-3,18 ppm, m, 2H ; 5,50 ppm, q, 1H ; 6,60 ppm, dd, 1H ; 6,75 ppm, s, 1H ; 7,07 ppm, d, 2H ; 7,30 ppm, d, 1H ; 8,54 ppm, dd, 2H.
54		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엮기 0,42 ppm, m, 1H ; 0,65 ppm, m, 2H ; 0,82 ppm, m, 4H ; 1,35 ppm, m, 1H ; 1,68 ppm, m, 2H ; 2,11 ppm, s, 3H ; 3,22 ppm, m, 2H ; 4,74 ppm, d, 1H ; 7,08-7,24 ppm, m, 3H ; 7,73 ppm, d, 1H ; 8,45 ppm, d, 1H ; 8,76 ppm, d, 1H.
55		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엮기 0,3-0,7 ppm, m, 8H ; 0,8-1,2 ppm, m, 5H ; 2,11 ppm, s, 3H ; 3,13 ppm, t, 1H ; 3,36 ppm, m, 2H ; 3,79 ppm, s, 3H ; 6,7-7,0 ppm, m, 2H ; 7,28 ppm, d, 1H.

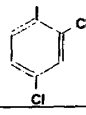
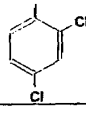
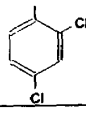
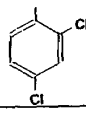
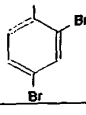
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
56		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,3-0,7 ppm, m, 6H ; 0,9-1,25 ppm, m, 5H ; 1,7-2,0 ppm, m, 2H ; 2,12 ppm, s, 3H ; 2,33 ppm, s, 3H ; 3,14 ppm, t, 1H ; 3,37 ppm, m, 2H ; 7,0-7,3 ppm, m, 3H.
57		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,75 ppm, m, 3H ; 1,2-2,1 ppm, m, 8H ; 2,06 ppm, s, 3H ; 2,8-3,2 ppm, m, 3H ; 5,53 ppm, d, 1H ; 7,2-7,5 ppm, m, 8H.
58		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,75 ppm, m, 3H ; 1,3-2,1 ppm, m, 8H ; 2,16 ppm, s, 3H ; 2,8-3,2 ppm, m, 3H ; 3,80 ppm, s, 3H ; 5,65 ppm, d, 1H ; 6,8-7,4 ppm, m, 8H.
59		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,3-1,0 ppm, m, 7H ; 1,2-1,8 ppm, m, 3H ; 2,13 ppm, s, 3H ; 3,25 ppm, m, 2H ; 4,82 ppm, d, 1H ; 7,1-7,7 ppm, m, 6H.
60		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,3-1,0 ppm, m, 7H ; 1,2-1,8 ppm, m, 3H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 3,20 ppm, m, 2H ; 4,67 ppm, d, 1H ; 7,1-7,7 ppm, m, 7H.

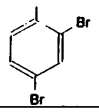
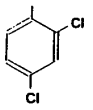
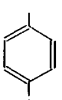
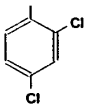
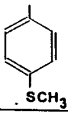
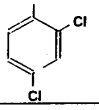
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
61		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,35-1,0 ppm, m, 7H ; 1,2-1,9 ppm, m, 3H ; 2,18 ppm, s, 3H ; 3,2 ppm, m, 2H ; 3,85 ppm, s, 3H ; 3,90 ppm, s, 3H ; 4,66 ppm, d, 1H ; 6,75-7,5 ppm, m, 6H.
62		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,4-1,1 ppm, m, 7H ; 1,3-1,9 ppm, m, 3H ; 2,25 ppm, s, 3H ; 3,36 ppm, m, 2H ; 3,88 ppm, s, 3H ; 4,85 ppm, d, 1H ; 6,95-7,8 ppm, m, 8H.
63		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,54 ppm, m, 1H ; 0,7-1 ppm, m, 6H ; 1,5 ppm, m, 1H ; 1,84 ppm, m, 2H ; 2,25 ppm, s, 3H ; 3,31 ppm, q, 2H ; 3,82 ppm, s, 3H ; 4,84 ppm, d, 1H ; 6,90 ppm, m, 1H ; 7,07 ppm, m, 1H ; 7,37 ppm, m, 4H ; 7,80 ppm, m, 2H.
64		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,3-1,0 ppm, m, 7H ; 1,1-1,8 ppm, m, 3H ; 2,13 ppm, s, 3H ; 3,15 ppm, m, 2H ; 4,70 ppm, d, 1H ; 7-7,5 ppm, m, 7H.
65		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 영기 0,3-0,95 ppm, m, 7H ; 1,1-1,9 ppm, m, 3H ; 2,13 ppm, s, 3H ; 2,32 ppm, s, 3H ; 3,15 ppm, m, 2H ; 4,62 ppm, d, 1H ; 6,85-7,5 ppm, m, 7H.

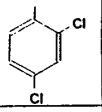
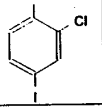
실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
66		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0.3-0.95 ppm, m, 7H ; 1.15-1.8 ppm, m, 3H ; 2.16 ppm, s, 3H ; 2.27 ppm, s, 3H ; 3.15 ppm, m, 2H ; 4.68 ppm, d, 1H ; 7.0-7.5 ppm, m, 8H.
67		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0.3-1.0 ppm, m, 7H ; 1.1-1.8 ppm, m, 3H ; 2.18 ppm, s, 3H ; 2.34 ppm, s, 3H ; 3.1 ppm, m, 2H ; 4.73 ppm, d, 1H ; 6.9-7.5 ppm, m, 8H.
68		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 엽기 0.88 ppm, m, 3H ; 1.5-1.7 ppm, m, 5H ; 2.18 ppm, s, 3H ; 3.0-3.2 ppm, m, 2H ; 5.63 ppm, q, 1H ; 7.1-7.4 ppm, m, 5H ; 8.31 ppm, d, 1H.
69		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0.5-0.9 ppm, m, 7H ; 1.3-1.4 ppm, m, 1H ; 1.6-1.8 ppm, m, 2H ; 2.16 ppm, s, 3H ; 2.54 ppm, s, 3H ; 3.1-3.3 ppm, m, 2H ; 4.68 ppm, d, 1H ; 7.20 ppm, d 1H ; 7.43 ppm, s, 1H ; 8.41 ppm, d, 1H.
70		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_3$		($CDCl_3$) 엽기 0.3-0.5 ppm, m, 4H ; 0.95 ppm, m, 4H ; 1.29 ppm, d, 3H ; 1.79 ppm, m, 2H ; 2.13 ppm, s, 3H ; 3.27-3.52 ppm, m, 3H ; 7.2-7.5 ppm, m, 3H.

실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
71		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0.2-1.0 ppm, m, 8H ; 1.5-2.1 ppm, m, 8H ; 2.16 ppm, s, 3H ; 2.5-2.8 ppm, m, 1H ; 3.1-3.4 ppm, m, 3H ; 7.1-7.4 ppm, m, 3H.
72		$-CH_3$	$-C_3H_7$	$-CH_2-CH_2-CH=CH_2$		($CDCl_3$) 엽기 0.73 ppm, m, 3H ; 1.45 ppm, m, 2H ; 2.15 ppm, m, 7H ; 3.03 ppm, m, 2H ; 4.93-5.10 ppm, m, 2H ; 5.42 ppm, l, 1H ; 5.80 ppm, m, 1H ; 7.21-7.45 ppm, m, 8H.
73		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0.15 ppm, m, 2H ; 0.40 ppm, m, 2H ; 0.71 ppm, m, 4H ; 1.45 ppm, m, 2H ; 1.92 ppm, m, 2H ; 2.12 ppm, s, 3H ; 3.06 ppm, m, 2H ; 5.33 ppm, l, 1H ; 7.15-7.43 ppm, m, 8H.
74		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0.3-0.5 ppm, m, 4H ; 0.5-0.7 ppm, m, 4H ; 0.89 ppm, m, 3H ; 1.21 ppm, s, 6H ; 2.7-2.9 ppm, m, 2H ; 2.13 ppm, s, 3H ; 3.3-3.5 ppm, m, 3H ; 7.2-7.4 ppm, m, 3H.
75		$-CH_3$	$-C_3H_7$			($CDCl_3$) 엽기 0.1-0.15 ppm, m, 2H ; 0.25-0.6 ppm, m, 2H ; 0.9 ppm, m, 3H ; 1.1-1.3 ppm, m, 1H ; 1.7-1.85 ppm, m, 2H ; 2.14 ppm, s, 3H ; 2.9-3.4 ppm, m, 5H ; 7.1-7.6 ppm, m, 8H.

실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
76		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl₃) 엠기 0,4-0,5 ppm, m, 8H ; 0,9-1,2 ppm, m, 5H ; 1,7-1,9 ppm, m, 2H ; 2,37 ppm, s, 3H ; 3,04 ppm, t, 1H ; 3,40 ppm, m, 2H ; 3,82 ppm, s, 3H ; 6,91 ppm, d, 2H ; 7,54 ppm, d, 2H.
77		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl₃) 엠기 0,2-0,8 ppm, m, 8H ; 0,98 ppm, t, 3H ; 1 ppm, m, 2H ; 1,85 ppm, q, 2H ; 2,37 ppm, s, 3H ; 3,0 ppm, t, 1H ; 2,4 ppm, m, 2H ; 7,24-7,6 ppm, m, 4H.
78		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl₃) 엠기 0,71 ppm, t, 3H ; 1,0 ppm, m, 1H ; 1,18 ppm, s, 9H ; 1,70 ppm, m, 1H ; 2,17 ppm, s, 3H ; 3,40 ppm, m, 2H ; 5,28 ppm, s, 1H ; 7,24-7,56 ppm, m, 8H.
79		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl₃) 엠기 0,3-0,9 ppm, m, 9H ; 0,95 ppm, t, 3H ; 1,10 ppm, s, 3H ; 1,80 ppm, m, 2H ; 2,13 ppm, s, 3H ; 3,5 ppm, m, 3H ; 7,4 ppm, m, 3H.
80		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl₃) 엠기 0,9 ppm, t, 3H ; 1,8 ppm, m, 16H ; 2,1 ppm, t, 2H ; 2,13 ppm, s, 3H ; 3,2 ppm, m, 2H ; 4,0 ppm, t, 1H ; 7,5 ppm, m, 3H.

실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
81		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl₃) 엠기 0,02-1,0 ppm, m, 11H ; 1,3-2,1 ppm, m, 7H ; 2,12 ppm, s, 3H ; 3,1-3,4 ppm, m, 3H ; 7,1-7,4 ppm, m, 3H.
82		H	$-C_3H_7$			(CDCl₃) 엠기 0,3-1 ppm, m, 7H ; 1,2-1,9 ppm, m, 3H ; 3,25 ppm, m, 2H ; 4,73 ppm, d, 1H ; 7-7,6 ppm, m, 8H ; 7,95 ppm, m, 1H.
83		$-CH_3$				(CDCl₃) 엠기 0,3-1,3 ppm, m, 5H ; 2,04 ppm, s, 3H ; 5,2 ppm, d, 1H ; 7,0-7,5 ppm, m, 13H.
84		$-CH_3$				(CDCl₃) 엠기 0,3-0,9 ppm, m, 10H ; 1,99 ppm, s, 3H ; 3,6 ppm, t, 1H ; 7,43 ppm, m, 8H.
85		$-CH_3$	$-C_3H_7$			(CDCl₃) 엠기 0,5-0,8 ppm, m, 8H ; 1,05 ppm, t, 3H ; 1,6-1,9 ppm, m, 4H ; 2,06 ppm, s, 3H ; 3,67 ppm, m, 3H ; 7,2-7,8 ppm, m, 3H.

실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
86		$-CH_3$	$-C_3H_7$			$(CDCl_3)$ 헤드로클로라이드 0,6-0,9 ppm, m, 7H ; 1,1-1,8 ppm, m, 3H ; 2,09 ppm, s, 3H ; 3,6 ppm, m, 2H ; 4,9 ppm, m, 1H ; 7,6 ppm, m, 7H ; 7,81 ppm, m, 1H
87		$-CH_3$	$-C_3H_7$			$(CDCl_3)$ 염기 0,3-1 ppm, m, 7H ; 1,2-1,9 ppm, m, 3H ; 2,15 ppm, s, 3H ; 3,2 ppm, m, 2H ; 4,68 ppm, d, 1H ; 7,15-7,8 ppm, m, 7H.
88		$-CH_3$	$-C_3H_7$			$(CDCl_3)$ 염기 0,3-0,9 ppm, m, 7H ; 1,1-1,8 ppm, m, 3H ; 2,13 ppm, s, 3H ; 2,44 ppm, s, 3H ; 3,1 ppm, m, 2H ; 4,66 ppm, d, 1H ; 7-7,4 ppm, m, 7H.
89		Br	$-C_3H_7$			$(CDCl_3)$ 염기 0,6-1,1 ppm, m, 7H ; 1,3-2,0 ppm, m, 3H ; 3,25 ppm, m, 2H ; 4,81 ppm, d, 1H ; 7,2-7,65 ppm, m, 6H.

실시예	R_1	R_2	R_3	R_5	R_6	NMR스펙트럼(용매)
90		I	$-C_3H_7$			$(CDCl_3)$ 염기 0,5-1,1 ppm, m, 7H ; 1,3-2,0 ppm, m, 3H ; 3,32 ppm, m, 2H ; 4,80 ppm, d, 1H ; 7,2-7,7 ppm, m, 6H.
91		$-CH_3$	$-C_3H_7$			$(CDCl_3)$ 염기 0,4-1,1 ppm, m, 7H ; 1,3-1,95 ppm, m, 3H ; 2,19 ppm, s, 3H ; 3,25 ppm, m, 2H ; 4,75 ppm, d, 1H ; 7,1-7,9 ppm, m, 6H.

[약제학적 제법]

[실시예 94]

4-(2, 4-디클로로페닐)2-[N-(디시클로프로필메틸)-N-프로필아미노]-5-메틸티아졸 술페이트의 20㎎ 복용량을 함유하는 경질젤라틴캡슐.

No. 3 경질젤라틴캡슐당.

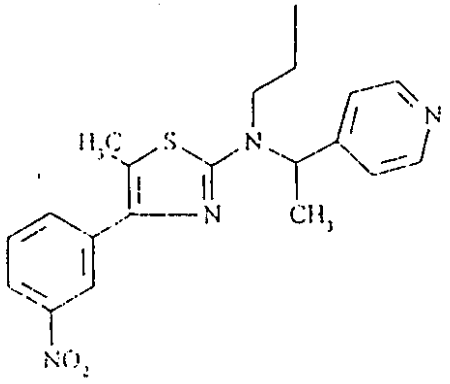
. 4-(2, 4-디클로로페닐)-2-[N-(디시클로프로필메틸)-N-프로필아미노]-5-메틸티아졸 술페이트 -20㎎

. 메이즈 전분(Maize starch) -15㎎

. 젖당 -25㎎

. 활석 -5㎎

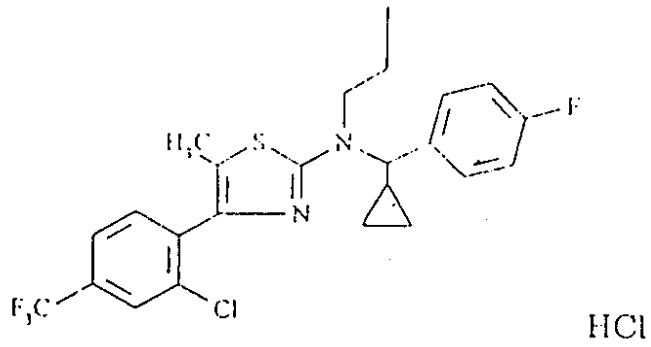
[실시예 95]



oxalate

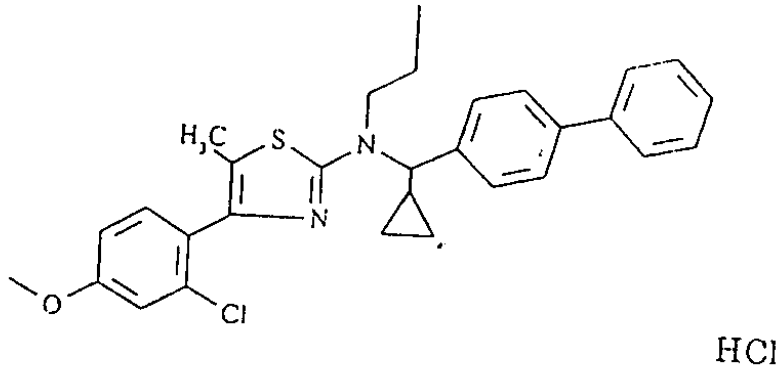
녹는점 = 154℃

[실시예 96]



녹는점 = 72℃

[실시예 97]

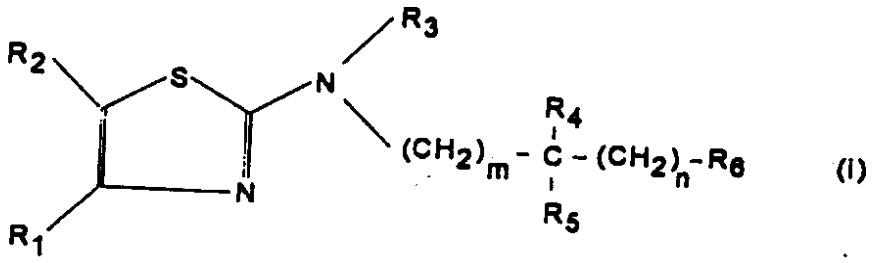


녹는점 = 80℃

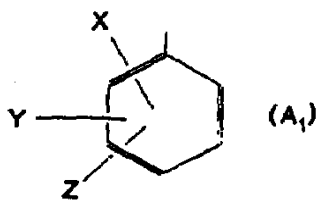
(57) 청구의 범위

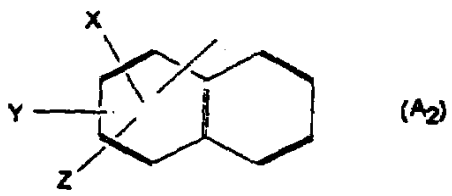
청구항 1

하기 일반식 I의 화합물, 그의 가능한 입체이성체 및 무기산 또는 유기산과의 부가염.



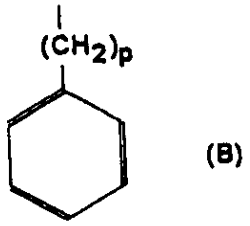
(상기 일반식 I에서, $-R_1$은 하기 일반식A_1의 라디칼 또는 하기 일반식 A_2의 라디칼이고 :





(상기 식에서 일반식 A_1및 A_2에서, 일반식 X, Y및 Z는 동일하거나 상이하며, 각각은 수소원자, 할로겐원자, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알콕시라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라

디칼, 히드록시라디칼, 니트로라디칼 또는 트리플루오로메틸라디칼을 나타낸다. $-R_2$는 수소원자, 할로겐원자, 1내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 히드록시메틸라디칼 또는 포르밀라디칼이며, $-R_3$는 1내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼, 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 알케닐라디칼, 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬알킬라디칼 또는 페닐라디칼이고, $-R_4$는 수소원자이며, $-R_5$는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 선택적으로 치환되고 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼, 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 선형 또는 분지쇄를 가진 시클로알킬알킬라디칼, 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 알케닐라디칼 또는 하기 일반식 B의 라디칼이며 :



(B)

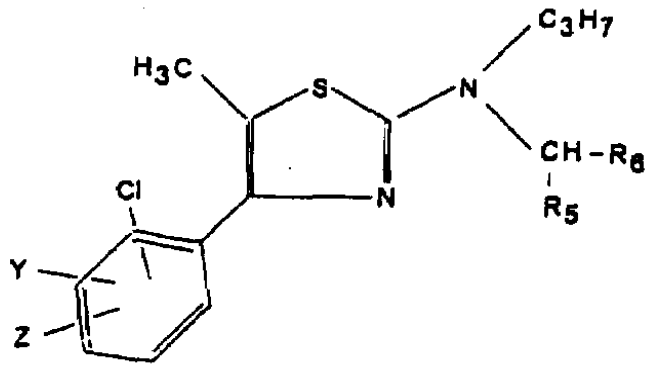
(상기 식에서 P는 0, 1, 2 또는 3이다.) $-R_6$은 한개 또는 그 이상의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 페닐라디칼, 트리플루오로메틸라디칼 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알콕시라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 메틸티오라디칼 또는 일반식 B의 라디칼; 한개 또는 그 이상의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 피리딜라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼 또는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼 ; 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 선택적으로 치환된 이미다졸이라디칼 또는 일반식 B의 라디칼; 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 선택적으로 치환되고, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼 또는 티에닐라디칼을 나태고, -m및 n은 동일하거나 상이하며, 각각 0 또는 1이다.

청구항 2

제1항에 있어서, $-R_1$이 일반식A_1의 라디칼이고, R_2가 1내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼 또는 할로겐원자이며, $-R_3$은 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼, 또는 2 내지 6개의 탄소원자를 함유하는 알케닐라디칼이고, $-R_5$는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 선택적으로 치환되고 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼 또는 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 선형 또는 분지쇄를 가진 시클로알킬알킬라디칼이며, $-R_4$, R_6, m및 n은 제1항의 일반식 I에서 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물, 그의 가능한 입체이성체 및 무기산 또는 유기산과의 부가염.

청구항 3

제1항에 있어서, 하기 일반식 I_A에 해당하는 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물, 그의 입체이성체 및 무기산 또는 유기산과의 부가염.



(I_A)

(상기 일반식 I_A에서, -Y및 Z는 제2항의 일반식 I에서 정의된 바와 같으며, $-R_5$는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 선택적으로 치환되고, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼 또는 4 내지 8개의 탄소원자를 함유하고 선형 또는 분지쇄를 가진 시클로알킬알킬라디칼이며, $-R_6$은 1개 또는 그 이상의 할로겐 원자로 선택적으로 치환된 페닐라디칼, 트리플루오로메틸라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알콕시라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼 또는 메틸티오라디칼; 1개 또는 그 이상의 할로겐원자로 선택적으로 치환된 피리딜라디칼, 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알콕시라디칼 또는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼; 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 선택적으로 치환된 이미다졸일라디칼; 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼로 치환되고, 3 내지 8개의 탄소원자를 함유하는 시클로알킬라디칼; 또는 티에닐라디칼이다)

청구항 4

제1항에 있어서, 해당 화합물이 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로-프로필(4-피리딜)메틸]-N-프로필아미노}티아졸인 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물 및 무기산 또는 유기산과의 그의 부가염.

청구항 5

제1항에 있어서, 해당 화합물이 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[α-시클로-프로필벤질)-N-프로필아미노}티아졸인 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물 및 무기산 또는 유기산과의 그의 부가염.

청구항 6

제1항에 있어서, 해당 화합물이 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[디시클로-프로필메틸)-N-프로필아미노}티아졸인 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물 및 무기산 또는 유기산과의 그의 부가염.

청구항 7

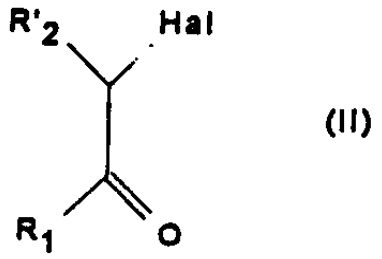
제1항에 있어서, 해당 화합물이 4-(2, 4-디클로로페닐)-5-메틸-2-{N-[시클로-펜틸(시클로프로필)메틸]-N-프로필아미노}티아졸인 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물 및 무기산 또는 유기산과의 그의 부가염.

청구항 8

제1항에 있어서, 해당 화합물이 4-(2-클로로-4-메틸페닐)-5-메틸-2-[N-(디시클로프로필메틸]-N-프로필아미노]티아졸인 것을 특징으로 하는 일반식 I의 화합물 및 무기산 또는 유기산과의 그의 부가염.

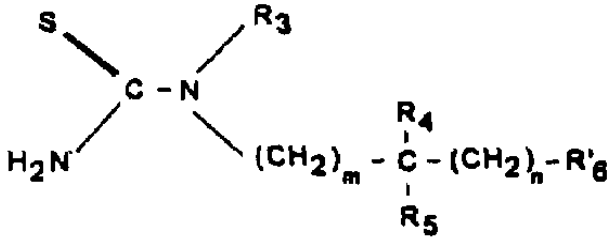
청구항 9

하기 일반식 II의 알파-할로카르보닌 유도체를 하기 일반식 III의 티오우레아와 반응시켜 하기 일반식 I (여기에서, R_2는 수소 또는 (C_1-C_5)알킬이며, R_6은 반응성 질소원자를 갖는 작용기를 함유하지 않음)의 화합물을 형성시키는 것을 특징으로 하는 제1항의 일반식 I의 화합물을 제조하는 방법.



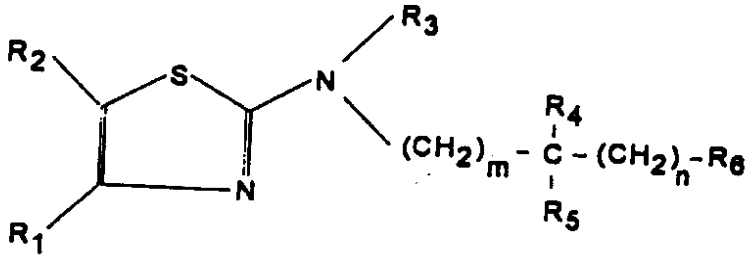
(II)

(상기 일반식 II에서, R_1은 제1항에 따른 일반식 I에서의 의미와 동일하고, R_2는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼 또는 수소원자이며, Hal은 할로겐 원자이다.)



(III)

(상기 일반식 III에서, R_3, R_4, R_5, R_6, m 및 n은 제1항에 따른 일반식 I에서의 의미와 동일하고, R_6은 반응성 질소원자를 가진 작용기를 함유하지 않는다)

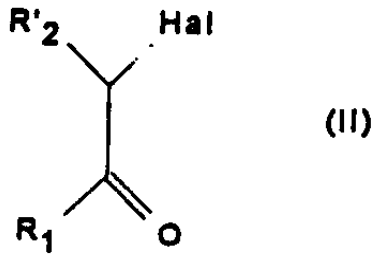


(I)

(상기 일반식 I에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, m 및 n은 상기와 같은 의미를 가진다)

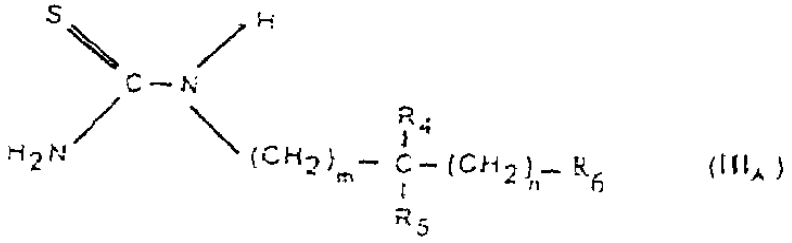
청구항 10

하기 일반식 II의 알파-할로카르보닌 유도체를 하기 일반식 III_A의 티오우레아와 반응시켜 하기 일반식 IV의 화합물을 형성시키고, 이를 일반식 V의 할로겐화물과 반응시켜 일반식 I(여기에서, R_2는 수소 또는 (C_1-C_5)알킬이며, R_6은 반응성 질소원자를 갖는 작용기를 함유하지 않음)의 화합물을 형성시키는 것을 특징으로 하는 제1항의 일반식 I의 화합물을 제조하는 방법.



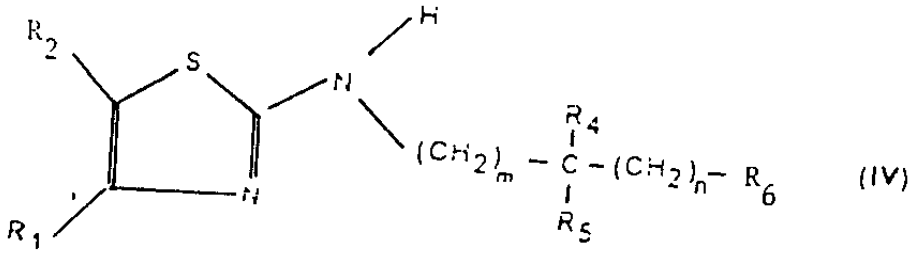
(II)

(상기 일반식 II에서, R_1은 제1항에 따른 일반식 I에서의 의미와 동일하며, R_2는 1 내지 5개의 탄소원자를 함유하는 알킬라디칼 또는 수소원자이며, Hal은 할로겐 원자이다.)



(III_A)

(상기 일반식 III_A에서, R_4, R_5, R_6, m 및 n은 제1항에 따른 일반식 I에서의 의미와 동일하고, R_6은 반응성 질소원자를 가진 작용기를 함유하지 않는다)



(IV)

(상기 일반식 IV에서, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 m 및 n은 상기 정의된 바와 동일하다)

Hal-R3 (V)

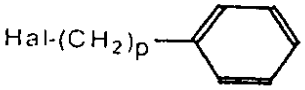
(상기 일반식 V에서, Hal은 할로겐 원자이고, R_3은 제1항에 따른 일반식 I에서의 의미와 동일하다.)

청구항 11

제1단계에서, 제9항의 방법이 일반식 III(여기에서, R_6은 트리틸로치환된 이미다졸일임)의 화합물에서 출발하여 실시되며, 제2단계에서, 결과 화합물이 산성 가수분해되는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 일반식 I(여기에서, R_6은 이미다졸일임)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 12

일반식 I(여기에서, R_6은 이미다졸일임)의 해당 화합물이 염기의 존재하에서



(여기에서, Hal은 할로겐원자이며, p는 제1항에서 정의된 바와 같음)와 반응되는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 일반식 I(여기에서, R_6은 일반식 B의 라디칼로 치환된 이미다졸일임)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 13

일반식 I(여기에서, R_6은 이미다졸일임)의 해당 화합물이 염기의 존재하에서 Hal-alk(여기에서, Hal은 할로겐원자이며, alk는 (C_1-C_5)알킬임)와 반응되는 것을 특징으로 하는 제7항에 따른 일반식 I(여기에서, R_6은 (C_1-C_5)알킬로 치환된 이미다졸일임)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 14

일반식 I(여기에서, R_2은 H임)의 해당 화합물이 브롬과 반응되는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 일반식 I(여기에서, R_6은 Br임)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 15

일반식 I(여기에서, R_2은 H임)의 해당 화합물이 알킬리튬과 반응되고, 결과 화합물은 요오드와 반응되는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 일반식 I(여기에서, R_2은 I임)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 16

일반식 I(여기에서, R_2은 H임)의 해당 화합물이 옥살일 클로라이드와 반응되는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 일반식 I(여기에서, R_2은 포르밀임)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 17

일반식 I(여기에서, R_2은 포르밀임)의 해당 화합물이 환원제와 반응되는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 일반식 I(여기에서 R_2는 히드록시메틸임)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 18

일반식 I(여기에서 X는 알콕시임)의 해당 화합물이 화합물이 브롬수소산과 반응되는 것을 특징으로 하는 제1항에 따른 일반식 I(여기에서 X는 히드록시임)의 화합물을 제조하는 방법.