

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 243/08

(45) 공고일자 2005년11월25일
(11) 등록번호 10-0487692
(24) 등록일자 2005년04월27일

(21) 출원번호 10-1998-0709368

(65) 공개번호 10-2000-0015818

(22) 출원일자 1998년11월20일

(43) 공개일자 2000년03월15일

번역문 제출일자 1998년11월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US1997/008577

(87) 국제공개번호 WO 1997/44329

국제출원일자 1997년05월20일

국제공개일자 1997년11월27일

(81) 지정국

국내특허 : 아일랜드, 오스트레일리아, 캐나다, 일본, 대한민국,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

(30) 우선권주장

96-147846

1996년05월20일

일본(JP)

08/858,238

1997년05월19일

미국(US)

(73) 특허권자

데이진 가부시킴가이샤

일본 오사카후 오사카시 줌오쿠 미나미호마찌 1쵸메 6방 7고

듀퐁 과마슈티칼즈 리서치 래버러토리즈, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 스위트 400 이그재큐티브 드라이브 4570

(72) 발명자

시오타 다쓰키

일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3-2

야마가미 신스케

일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3-2

가타오카 겐이치로

일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3-2

엔도 노리아키

일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3-2

다나카 히로코

일본 도쿄도 히노시 아사히가오카 4쵸메 3-2

바눔 더그

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 카미노 산타 페 9050

그린 죠나단

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 카미노 산타 페 9050

모리 율나

미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 카미노 산타 페 9050

라미레즈-웨인하우스 미셸
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 카미노 산타 페 9050

타비 크리스틴
미국 캘리포니아주 92121 샌 디에고 카미노 산타 페 9050

(74) 대리인 김영관
 이병호
 홍동오

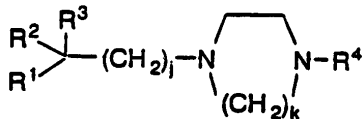
심사관 : 유준석

(54) 케모킨수용체길항제로서의디아릴알킬사이클릭디아민유도체및이를함유하는약제학적조성물

요약

본 발명은 화학식 I의 사이클릭 디아민 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염과, 이들의 의학적 용도에 관한 것이다. 이들 화합물은 MIP-1α 및/또는 MCP-1 등과 같은 케모킨이 표적 세포에 결합하는 것을 억제하고, 혈액의 단핵구와 림프구가 조직에 침투하는 아테롬성 동맥경화증이나 류마티스 관절염과 같은 질병의 치료약 및/또는 예방약으로서 유용하다.

화학식 I



명세서

기술분야

본 발명은 신규한 디아릴알킬 사이클릭 디아민 유도체에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 혈액 단핵 세포와 림프구의 조직 침투가 질병의 개시, 진행 또는 유지에 중요한 역할을 하는 아테롬성 동맥경화증, 류마티스 관절염, 건선, 천식, 궤양성 대장염, 사구체 신염, 다발성 경화증, 폐동맥 섬유증 및 심근염과 같은 질병의 치료제 및/또는 예방제로서 효과가 있는 케모킨 수용체 길항제에 관한 것이다.

배경기술

케모킨은 림프 조직 및 염증 부위에서 활성화 마크로파지와 백혈구에 의해 생성되는 염증성/면역조절성 폴리펩티드 인자의 그룹이며, 분자량이 6-15kD이고, 4 개의 시스테인 잔기를 포함하고, 염기성이고, 헤파린 결합 활성을 갖는다. 케모킨은 4개의 시스테인 잔기의 공동 위치와 이들을 암호화하는 유전자의 염색체 위치의 차이에 따라서 CXC 케모킨과 CC 케모킨의 2개의 서브-계열로 분류될 수 있다. 예를 들면, IL-8(interleukin-8의 약자)은 CXC 케모킨이고, CC 케모킨에는 MIP-1α/β(macrophage inflammatory protein-1α/β의 약자)와 MCP-1(monocyte chemotactic protein-1의 약자) 및 RANTES(regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted cytokine의 약자)가 포함된다. 또한, 위의 케모킨 서브-계열에 해당하지 않는 림포타틴이라고 하는 케모킨도 존재한다. 이들 케모킨은 세포 이동을 촉진하고 인테그린과 같은 세포 결합 분자의 발현을 증가시키고, 세포 결합을 촉진하며, 예를 들면, 염증성 조직에서 백혈구가 발병 부위에 결합하고 침투하는 것과 밀접하게 관련된 단백질 인자인 것으로 여겨진다(참조: Michiel, D., Biotechnology, 1993, 11,

739, Oppenheim, J. J., et al., Annual Review of Immunology, 1991, 9, 617-648, Schall, T. J., Cytokine, 1991, 3, 165-183, Springer, T. A., Cell, 1994, 76, 301-314, Furie, M. B., American Journal of Pathology, 1995, 146, 1287-1301, Kelner, G. S., et al., Science, 1994, 266, 1395-1399).

예를 들면, MIP-1 α 는 세포 이동을 유도하여 세포내 칼슘 이온 농도 수준의 일시적인 증가를 야기하고, 결합 분자인 인테그린의 발현 및 단핵 세포와 림프구의 탈과립화를 증가시키고, 골수 간세포의 증식을 억제한다[참조: Wolpe, S. D., et al., Journal of Experimental Medicine, 1988, 167, 570-581, Wolpe, S. D., et al., Faseb Journal, 1989, 3, 2565-2573, Taub, D. D., et al., Science, 1993, 260, 355-358, Schall, T. J., et al., Journal of Experimental Medicine, 1993, 177, 1821-1825, Neote, K., et al., Cell, 1993, 72, 415-425, Vaddi, K., et al., The Journal of Immunology, 1994, 153, 4721-4732).

생체내에서 MIP-1 α 의 활성과 질병의 발병에서 이의 역할에 관하여, 이것이 토끼에서 발열물질이라는 사실(참조: Davatelis, G., et al., Science, 1989, 243, 1066-1068)과, MIP-1 α 를 마우스의 발에 주사하여 호중구와 단핵 세포에 의한 침투와 같은 염증성 반응을 일으킨다는 사실(참조: Alam, R., et al., The Journal of Immunology, 1994, 152, 1298-1303), MIP-1 α 중화 항체가 육아종, 다발성 경화증, 특발성 폐동맥 섬유증의 동물 모델에서 억제 효과 또는 치료 효과를 나타낸다는 사실(참조: Lukacs, N. W., et al., Journal of Experimental Medicine, 1993, 177, 1551-1559, Kaprus, W. J., et al., The Journal of Immunology, 1995, 155, 5003-5010, Smith, R. E., et al., The Journal of Immunology, 1994, 153, 4704-4712) 및 마우스에서 분쇄한 MIP-1 α 유전자를 사용하여 콕사키(coxsackie) 바이러스 유도 심근염이 억제된다는 사실(참조: Cook, D. N., et al., Science, 1995, 269, 1583-1585)이 보고되었다. 이들 연구는 MIP-1 α 가 각종 서브 형태의 백혈구의 국소적 유인 및 결과적인 염증성 반응의 개시, 진행 및 유지에 밀접하게 관련되어 있음을 나타낸다.

MCP-1[또한, MCAF(macrophage chemotactic and activating factor) 또는 JE로서 알려짐]은 매크로파지, 평활근 세포, 섬유아세포 및 혈관 내피 세포에 의해 만들어지는 케모킨이며, 호흡기성 세포에 의한 히스타민 방출 조정 뿐만 아니라 단핵세포, 기억 T 세포 및 자연 킬러 세포의 세포 이동과 세포 결합을 일으킨다(참조: Rollins, B. J., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1988, 85, 3738-3742, Matsushima, K., et al., Journal of Experimental Medicine, 1989, 169, 1485-1490, Yoshimura, T., et al., Febs Letters, 1989, 244, 487-493, Rollins, B. J. et al., Blood, 1991, 78, 1112-1116, Carr, M. W., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 3652-3656, Jiang, Y., et al., American Journal of Physiology, 1994, 267, C1112-C1118, Allavena, P., et al., European Journal of Immunology, 1994, 24, 3233-3236, Alam, R., et al., The Journal of Clinical Investigation, 1992, 89, 723-728).

또한, MCP-1의 높은 발현이, 단핵 세포/매크로파지 및/또는 T 세포의 축적이 질병, 예를 들면, 아테롬성 동맥경화증, 혈관 형성술에 수반되는 내피 상해에 의한 재협착증, 류마티스 관절염, 사구체 신염, 폐동맥 섬유증, 천식 및 건선의 개시 또는 진행에 중요한 것으로 생각되는 질병에 보고되어 있다(참조: Firestein, G. S., et al., Arthritis and Rheumatism, 1990, 33, 768-773, Nikolic-Peterson, D. J., et al., Kidney International, 1994, 45, enlarged ed., 45, S79-S82, Thomas, P. D., et al., American Review of Respiratory Disease, 1987, 135, 747-760, Ross, R., Nature, 1993, 362, 801-809, Cooper, K. D., et al., The Journal of Investigative Dermatology, 1994, 102, 128-137, Sousa, A. R., et al., American Journal of Respiratory Cell And Molecular Biology, 1994). 또한, 항-MCP-1 항체가 지연형 과민증과 간염을 억제하는 것으로 보고된 바 있다(참조: Rand, M. L., et al., American Journal of Pathology, 1996, 148, 855-864, Wada, T., et al., Faseb Journal, 1996, 10, 1418-1425).

이들 자료는 MIP-1 α 와 MCP-1과 같은 케모킨이 단핵 세포와 림프구를 질병 부위로 유인하고 이들의 활성을 조정하여 아테롬성 동맥경화증, 류마티스 관절염, 건선, 천식, 궤양성 대장염, 사구체 신염, 다발성 경화증, 폐동맥 섬유증 및 심근염과 같이 단핵 세포 및 림프구와 깊은 관련이 있는 질병의 개시, 진행 및 유지에 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다.

따라서, 목적 세포 상에서 케모킨의 작용을 억제시키는 약물이 아테롬성 동맥경화증, 류마티스 관절염, 건선, 천식, 궤양성 대장염, 사구체 신염, 다발성 경화증, 폐동맥 섬유증 및 심근염과 같은 질병의 치료제 및/또는 예방제로서 효과가 있을 것이다.

특정 케모킨의 수용체를 암호화하는 유전자를 클로닝하고, 이들 수용체가 각종 백혈구군에 존재하는 G 단백질 커플링 7 가지 전이막 수용체인 것으로 알려져 있다(참조: Holmes, W. E., et al., Science 1991, 253, 1278-1280, Murphy, P. M., et al., Science, 253, 1280-1283, Neote, K., et al., Cell, 1993, 72, 415-425, Charo, I. F., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 2752-2756, Yamagami, S., et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1994, 202, 1156-1162, Combadiere, C., et al., The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270, 16491-16494, Power, C. A., et al., J.

Biol. Chem., 1995, 270, 19495-19500, Samson, M., et al., Biochemistry, 1996, 35, 3362-3367, Murphy, P. M., Annual Review of Immunology, 1994, 12, 592-633). 따라서, MIP-1 α 및/또는 MCP-1과 같은 케모킨이 이들의 수용체와 결합하는 것을 억제하는 화합물, 즉 케모킨 수용체 길항제가 목적 세포 상에서 MIP-1 α 및/또는 MCP-1과 같은 케모킨의 작용을 억제하는 약물로서 유용할 것이다. 그러나, 이러한 효과를 갖는 약물은 존재하지 않는다.

디아릴알킬 그룹을 포함하는 사이클릭 디아민 유도체가 무스카린 수용체 길항 활성을 가지고 있는 것으로 알려져 있고(참조: 일본 공개특허공보 제09-020758호), 약물 남용증 치료제로서 유용하고(참조: 국제특허공보 제WO 9320821호), P-글리코단백질의 억제에 의한 항암제의 효과를 강화시키고(참조: 일본 공개특허공보 제03-101662호, 유럽 특허공보 제363212호), 칼슘 길항 활성을 가지고[참조: (a) 독일 특허공보 제3831993호, (b) 국제특허공보 제WO 9013539호, (c) 일본 공개특허공보 제63-280081호, 유럽 특허공보 제289227호, (d) 일본 공개특허공보 제62-167762호, 독일 특허공보 제3600390호], 중추 신경계에 활성을 가져 운동 항진증을 억제하고(참조: 국제특허공보 제WO 8807528호), 항공격성, 항정신성, 항울성 및 진통 효과를 나타내고(참조: 일본 공개특허공보 제57-500828호), 관상 혈관 확장 활성을 나타내고(참조: 일본 공개특허공보 제51-098281호), 항지혈증 효과를 나타내고 혈관내 혈액의 흐름을 촉진하고(참조: 일본 공개특허공보 제49-093379호, 유럽 특허공보 제42366호), 관상 혈관 확장 활성과 항레서핀 활성을 나타내고(참조: Aritomi, J., et al., Yakugaku Zasshi, 1971, 91, 972-979), 항세로토닌 및 항히스타민 활성을 나타내고(참조: 일본 특허공보 제45-031193호), 중추 신경계 진정 활성을 나타낸다(참조: Vadodaria, D. J., et al., J. Med. Chem., 1969, 12, 860-865). 그러나, 이와 같은 화합물은 본 발명에 따른 신규한 화합물과 다르며 목적 세포에 케모킨이 결합하는 것을 방해하지 않는 것으로 알려져 있다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명의 목적은 MIP-1 α 및/또는 MCP-1과 같은 케모킨이 목적 세포의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 작은 분자 약물을 발견하는 것이다.

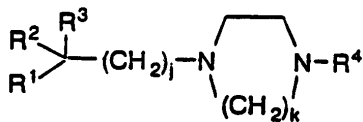
본 발명의 다른 목적은 MIP-1 α 및/또는 MCP-1과 같은 케모킨이 목적 세포의 수용체에 결합하고/하거나 목적 세포에 영향을 미치는 것을 억제하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 MIP-1 α 및/또는 MCP-1과 같은 케모킨이 목적 세포의 수용체에 결합하는 것이 질병의 원인 중의 하나인 질병을 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

연구 결과, 본 발명자는 디아릴알킬 그룹을 갖는 사이클릭 디아민 유도체 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염이 MIP-1 α 및/또는 MCP-1 등과 같은 케모킨이 목적 세포의 수용체에 결합하는 것을 억제하는 우수한 활성을 나타내는 것을 발견하였다.

즉, 본 발명은 화학식 I의 사이클릭 디아민 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산부가물을 제공한다(발명 1),

[화학식 I]



위의 화학식 I에서,

R¹과 R²는 서로 동일하거나 상이하고 페닐 그룹, 또는 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릭 그룹[여기서, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 할로겐 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₉ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 페닐 그룹, 벤질 그룹, 페녹시 그룹, 메틸렌디옥시 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, 카복시 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₂-C₇ 알카노일아미노 그룹, 디옥솔라닐 그룹, 또는 화학식 -NR⁵R⁶의 그룹(여기서, R⁵와 R⁶은 서로 동일하거나 상이하고 수소원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₂-C₆ 저

급 알케닐 그룹이다)에 의해 치환될 수 있거나, 벤젠 환과 축합되어 축합 환을 형성하고, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체 및 벤젠 환과 축합된 축합 환은 할로젠 원자, 하이드록시 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된다]이고,

R³은 수소원자, 하이드록시 그룹, 시아노 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 또는 C₂-C₇ 저급 알카노일옥시 그룹이고,

j는 0 내지 3의 정수이고,

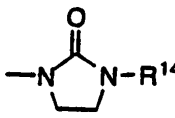
k는 2 또는 3이고,

R⁴는

1) 화학식 -A¹-R⁷의 그룹[여기서, R⁷은 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, 아미노 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 시아노 그룹, 니트로 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₂-C₇ 알카노일 그룹, C₁-C₆ 알킬설포닐 그룹, 트리플루오로메틸설포닐 그룹, 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설포닐 그룹, 1-피롤릴설포닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬설포닐 그룹, C₁-C₆ 알카노일아미노 그룹 또는 화학식 -CONR⁸R⁹의 그룹(여기서, R⁸와 R⁹는 서로 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다)에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹이고, A¹은 화학식 -(CH₂)_m-의 그룹 또는 화학식 -(CH₂)_p-G-(CH₂)_q-의 그룹(여기서, G는 G¹ 또는 G²이고, G¹은 -O-, -CO-, -SO₂-, -CO-O-, -CONH-, -NHCO-, -NHCONH- 또는 -NH-SO₂-이고, G²는 -(C=NH)NH-SO₂-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NR¹⁰-, -CO-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂-, 또는 -CO-N(CH₂-CO-OCH₃)-NH-CO-이고, R¹⁰은 수소원자 또는 페닐 그룹이고, m은 0 내지 3의 정수이고, p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 또는 1이다)이다],

2) 화학식 -A²-R¹¹의 그룹[여기서, A²는 -CO- 또는 -SO₂-이고, R¹¹은

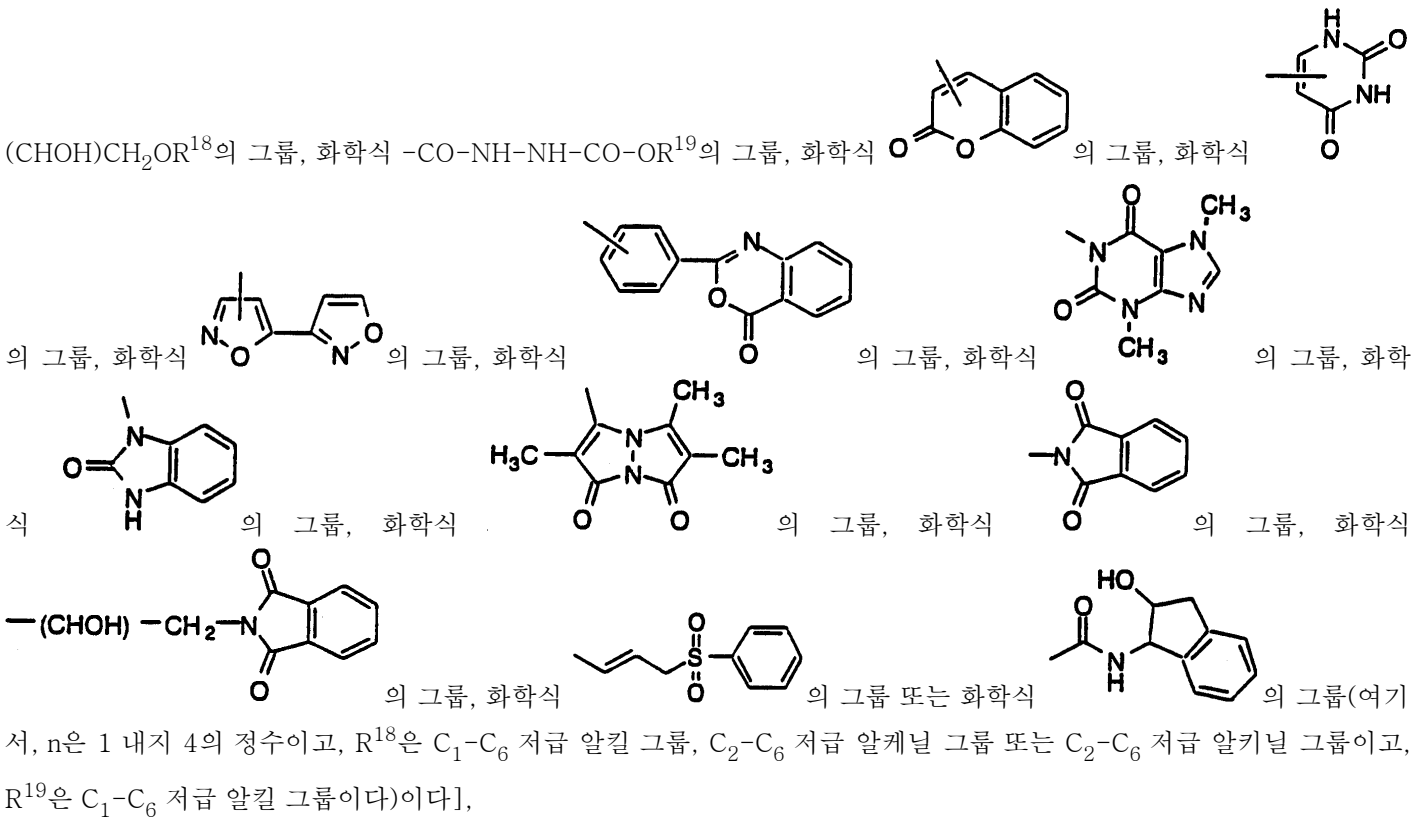
a) 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 화학식 -CH₂-NR¹²R¹³의 그

룹 또는 화학식 의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹,

b) 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖고, 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 임의로 치환된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹 또는

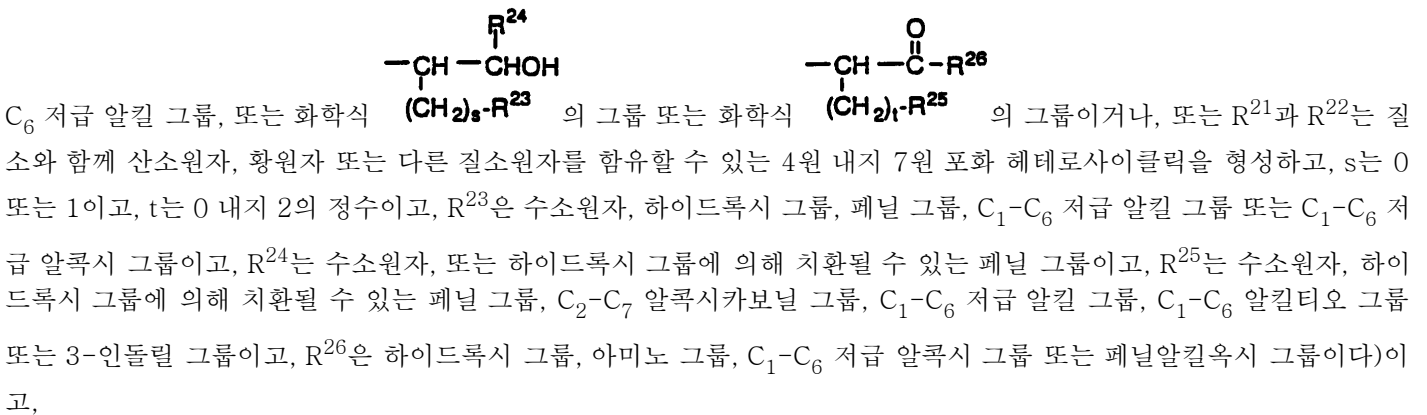
c) 화학식 -CH₂-NR¹⁵R¹⁶의 그룹(여기서, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 서로 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R¹⁶은 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹 또는 페닐알킬 그룹이다)이다],

3) 화학식 -(CH₂)_n-R¹⁷의 그룹[여기서, R¹⁷은 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 치환될 수 있는 그룹, 예를 들면, 수소원자, 시아노 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₃-C₆ 사이클로알킬 그룹, C₃-C₇ 알케노일 그룹, 화학식 -



4) 화학식 -(CH₂)_r-A³-R²⁰의 그룹[여기서, r은 0 내지 3의 정수이고, A³은 단일결합, -CO-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NH-, -CO-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂-, -(CHOH)-CH₂-, 또는 -(CHOH)-CH₂OCH₂-이고, R²⁰은 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 방향족 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 또는 피롤릴 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 벤젠 환과 축합하여 축합 환을 형성한다)이다] 또는

5) 화학식 -CH₂-CO-NR²¹R²²의 그룹(여기서, R²¹은 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R²²은 수소원자, C₁-



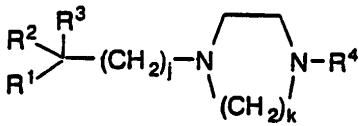
단, R³이 수소원자인 경우, j는 0이 아니고, R⁷의 치환체는 하이드록시, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹이 아니고, G¹이 -O-나 -CO-가 아니고, R¹¹이 페닐 그룹인 경우, 치환체는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이 아니고, R¹⁷은 수소원자, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹 또는 C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹이 아니고, r은 0이 아니고, A³은 단일결합 또는 -CO-가 아니고,

또한, R³이 수소원자이고 k가 2인 경우, R⁷은 치환되고, m은 0이 아니고, R¹¹은 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이 아니고,

R³이 시아노 그룹인 경우, R⁷은 치환되고, R⁷의 치환체 그룹은 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹이 아니다.

또한, 본 발명은 활성 성분으로서 화학식 II의 사이클릭 디아민 유도체 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염을 포함하는 약제학적 제형을 사용하여 케모킨이 목적 세포의 수용체에 결합하는 것을 억제하고/하거나 목적 세포에 대한 케모킨의 작용을 억제하는 방법을 제공한다(발명 2).

[화학식 II]



위의 화학식 II에서,

R¹과 R²는 서로 동일하거나 상이하고 페닐 그룹, 또는 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릭 그룹[여기서, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₉ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 페닐 그룹, 벤질 그룹, 페녹시 그룹, 메틸렌디옥시 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, 카복시 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₂-C₇ 알카노일아미노 그룹, 디옥솔아닐 그룹 또는 화학식 -NR⁵R⁶의 그룹(여기서, R⁵와 R⁶은 서로 동일하거나 상이하고 수소원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₂-C₆ 저급 알케닐 그룹이다)에 의해 치환될 수 있거나 벤젠 환과 축합되어 축합 환을 형성하고, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체 및 벤젠 환과 축합된 축합 환은 할로젠 원자, 하이드록시 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된다]이고,

R³은 수소원자, 하이드록시 그룹, 시아노 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 또는 C₂-C₇ 저급 알카노일옥시 그룹이고,

j는 0 내지 3의 정수이고,

k는 2 또는 3이고,

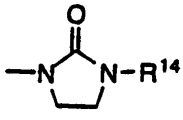
R⁴는

1) 화학식 -A¹-R⁷의 그룹[여기서, R⁷은 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, 아미노 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 시아노 그룹, 니트로 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₂-C₇ 알카노일 그룹, C₁-C₆ 알킬설포닐 그룹, 트리플루오로메틸설포닐 그룹, 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설포닐 그룹, 1-피롤릴설포닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬설포닐 그룹, C₁-C₆ 알카노일아미노 그룹, 또는 화학식 -CONR⁸R⁹의 그룹(여기서, R⁸과 R⁹는 서로 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다)에 의해 치환될 수 있는 페놀 그룹이고, A¹은 화학식 -(CH₂)_m-의 그룹 또는 화학식 -(CH₂)_p-G-(CH₂)_q-의 그룹(여기서, G는 G¹ 또는 G²이고, G¹은 -O-, -CO-, -SO₂-, -CO-O-, -CONH-, -NHCO-, -NHCONH- 또는 -NH-SO₂-이고, G²는 -

(C=NH)NH-SO₂-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NR¹⁰-, -CO-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂- 또는 -CO-N(CH₂-CO-OCH₃)-NH-CO-이고, R¹⁰은 수소원자 또는 페닐 그룹이고, m은 0 내지 3의 정수이고, p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 또는 1이다)이다],

2) 화학식 -A²-R¹¹의 그룹[여기서, A²는 -CO- 또는 -SO₂-이고, R¹¹은

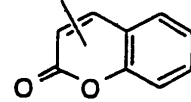
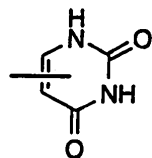
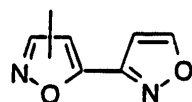
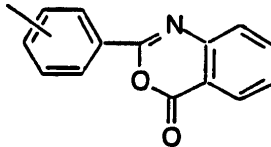
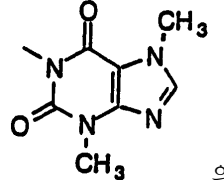
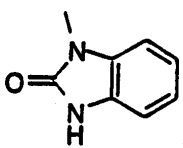
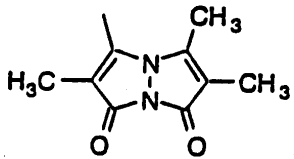
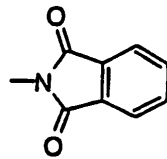
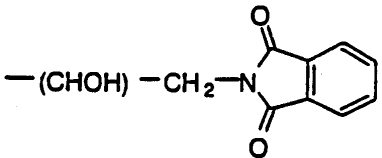
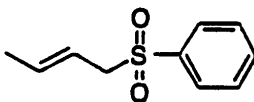
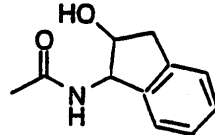
a) 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 화학식 -CH₂-NR¹²R¹³의 그

룹 또는 화학식  의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹,

b) 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖고 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 임의로 치환된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹 또는

c) 화학식 -CH₂-NR¹⁵R¹⁶의 그룹(여기서, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 서로 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R¹⁶은 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 치환될 수 있는 수 있는 페닐 그룹 또는 페닐알킬 그룹이다)이다],

3) 화학식 -(CH₂)_n-R¹⁷의 그룹[여기서, R¹⁷은 하나 이상의 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 치환될 수 있는 그룹, 예를 들면, 수소원자, 시아노 그룹, C₂-C₇ 알콕시 카보닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬닐 그룹, C₃-C₆ 사이클로알킬 그룹, C₃-C₇ 알케노일 그룹, 화

학식 -(CHOH)CH₂OR¹⁸의 그룹, 화학식 -CO-NH-NH-CO-OR¹⁹의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹, 화학식  의 그룹 또는 화학식  의 그룹이 고, n은 1 내지 4의 정수이고, R¹⁸은 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₂-C₆ 저급 알케닐 그룹 또는 C₂-C₆ 저급 알킬닐 그룹이고, R¹⁹는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다],

4) 화학식 -(CH₂)_r-A³-R²⁰의 그룹[여기서, r은 0 내지 3의 정수이고, A³은 단일결합, -CO-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NH-, -CO-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂-, -(CHOH)-CH₂-, 또는 -(CHOH)-CH₂OCH₂-이고,

R²⁰은 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 방향족 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 서로 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 또는 피롤릴 그룹 의해 치환될 수 있거나, 벤젠 환과 축합하여 축합 환을 형성한다)이다,

5) 화학식 -CH₂-CO-NR²¹R²²의 그룹(여기서, R²¹은 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R²²는 수소원자, C₁-



C₆ 저급 알킬 그룹, 또는 화학식 (CH₂)_s-R²³의 그룹 또는 화학식 (CH₂)_t-R²⁵의 그룹이거나, R²¹ 및 R²²는 질소와 함께 산소원자, 황원자 또는 다른 질소원자를 함유할 수 있는 4원 내지 7원 포화 헤테로사이클을 형성하고, s는 0 또는 1 이고, t는 0 내지 2의 정수이고, R²³은 수소원자, 하이드록시 그룹, 페닐 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹이고, R²⁴는 수소원자, 또는 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹이고, R²⁵는 수소원자, 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 알킬티오 그룹 또는 3-인돌릴 그룹이고, R²⁶은 하이드록시 그룹, 아미노 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 또는 페닐알킬옥시 그룹이다], 또는

6) 수소원자, C₁-C₆ 알카노일 그룹 또는 C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹이다)이다.

여기서, 화학식 II의 화합물은 MIP-1a 및/또는 MCP-1 등과 같은 케모킨이 목적 세포의 수용체에 결합하는 것을 억제하고, MIP-1a 및/또는 MCP-1 등과 같은 케모킨에 의해 야기되는 세포의 생리학적인 활성을 억제하는 활성을 갖는다.

본 발명의 바람직한 양태

(1) 발명 1에 대하여

화학식 I에서, R¹과 R²는 서로 동일하거나 상이하고, 페닐 그룹, 또는 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 페닐 그룹, 벤질 그룹, 페녹시 그룹, 메틸렌디옥시 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, 카복시 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₁-C₆ 알카노일아미노 그룹, 디옥솔라닐 그룹 또는 화학식 -NR⁵R⁶의 그룹에 의해 치환될 수 있거나 벤젠 환과 함께 축합되어 축합 환을 형성할 수 있다)이다. 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않은 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 예를 들면, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴 그룹 등이며, 바람직하게는 티에닐, 푸릴, 피롤릴 및 피리디닐 그룹을 포함한다.

R¹과 R²에서 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 할로젠 원자는 불소원자, 염소원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자, 적합하게는 불소 원자 및 염소 원자를 포함한다. C₁-C₈ 저급 알킬 그룹은 C₁-C₈ 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, 이소프로필, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급-펜틸, 이소헥실, 2-메틸펜틸 및 1-에틸부틸 등이며, 적합하게는 특히 메틸, 에틸 및 이소프로필 그룹을 포함한다. C₁-C₆ 저급 알킬 그룹은 상기 언급된 C₁-C₈ 저급 알킬 그룹의 C₁-C₆ 부분 및 옥시 그룹으로 이루어진 그룹, 예를 들면, 메톡시 그룹 및 에톡시 그룹이다. C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹은 상기 언급된 C₁-C₈ 저급 알킬 그룹의 C₁-C₆ 부분이 하이드록시 그룹에 의해 치환된 그룹, 바람직하게는 하이드록시메틸 그룹 및 2-하이드록시에틸 그룹이다. C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹은 상기 언급된 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 및 카보닐 그룹으로 이루어진 그룹, 바람직하게는 메톡시카보닐 그룹 및 에톡시카보닐 그룹을 의미한다. C₂-C₇ 저급 알카노일아미노 그룹은 C₂-C₇ 저급 직쇄 또는 측쇄 알카노일아미노 그룹, 예를 들면, 아세틸아미노, 프로파노일아미노, 부타노일아미노, 펜타노일아미노, 헥사노일아미노, 헵타노일아미노, 이소부티릴아미노, 3-메틸부타노일아미노, 2-메틸부타노일아미노, 피발로일아미노, 4-메틸펜타노일아미노, 3,3-디메틸부타노일아미노 및 5-메틸헥사노일아미노 그룹 등이며, 여기서 바람직한 특징에는 아세틸아미노 그룹을 포함

한다. 벤젠 환과 축합에 의해 얻어진 축합 환은 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 환 또는 페닐 그룹의 벤젠 환과 축합에 의해 수득된 환, 적합하게는 나프틸, 인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 퀴놀릴 그룹, 인돌릴 그룹, 벤즈이미다졸릴 그룹을 의미한다.

R^5 와 R^6 은 각각 독립적으로 수소원자, C_1-C_6 저급 알킬 그룹 또는 C_2-C_6 저급 알케닐 그룹이다. C_1-C_6 저급 알킬 그룹은 R^1 과 R^2 에서 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 상기 언급된 C_1-C_8 저급 알킬 그룹의 C_1-C_6 부분에서 정의한 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다. C_2-C_6 저급 알케닐 그룹은, 예를 들면, C_2-C_6 직쇄 또는 측쇄 알케닐 그룹(예: 비닐, 알릴, 2-부테닐, 3-부테닐, 4-펜테닐, 5-헥세닐 및 4-메틸-3-펜테닐 등)이며, 바람직한 특정예는 알릴, 2-부테닐 및 3-부테닐 그룹을 포함한다.

R^1 과 R^2 에서 페닐 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체 및 벤젠 환과 축합된 축합 환은 할로겐 원자, 하이드록시 그룹 또는 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된다. 할로겐 원자 및 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹은 R^1 과 R^2 에서 상기 언급한 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의한 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다.

화학식 I에서 R^3 은 수소원자, 하이드록시 그룹, 시아노 그룹, C_1-C_6 저급 알콕시 그룹 또는 C_2-C_7 저급 알카노일옥시 그룹이다. C_1-C_6 저급 알콕시 그룹은 R^1 과 R^2 에서 상기 언급한 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹에서 정의한 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다. C_2-C_7 저급 알카노일옥시 그룹은 C_2-C_7 저급 직쇄 또는 측쇄 알카노일옥시 그룹, 예를 들면 아세틸옥시, 프로파노일옥시, 부타노일옥시, 펜타노일옥시, 헥사노일옥시, 헵타노일옥시, 이소부틸옥시, 3-메틸부타노일옥시, 2-메틸부타노일옥시, 피발로일옥시, 4-메틸펜타노일옥시, 3,3-디메틸부타노일옥시 및 5-메틸헥사노일옥시 그룹 등이며, 여기서 바람직한 특정예는 아세틸옥시 그룹을 포함한다. R^3 의 바람직한 특정예는 수소원자 및 하이드록시 그룹을 포함한다.

화학식 I에서, j 는 0 내지 3의 정수이다. R^3 이 수소원자인 경우, j 는 0이 아니다. j 가 2인 것이 특히 바람직하다.

화학식 I에서, k 는 2 또는 3이고, k 가 3인 호모피페라진 유도체를 사용하는 것이 특히 바람직하다.

화학식 I에서, R^4 는 1) 화학식 $-A^1-R^7$ 의 그룹, 2) 화학식 $-A^2-R^{11}$ 의 그룹, 3) 화학식 $-(CH_2)_n-R^{17}$ 의 그룹, 4) 화학식 $-(CH_2)_r-A^3-R^{20}$ 의 그룹, 또는 5) 화학식 $-(CH_2)_r-CO-NR^{21}R^{22}$ 의 그룹이고, 여기서, $-CO-$ 는 카보닐 그룹이다. R^4 가 1) 화학식 $-A^1-R^7$ 의 그룹 또는 4) 화학식 $-(CH_2)_r-A^3-R^{20}$ 의 그룹인 것이 특히 바람직하다.

R^7 은 동일하거나 상이한 할로겐 원자, 하이드록시 그룹, 아미노 그룹, C_1-C_6 저급 알킬 그룹, C_1-C_6 저급 알콕시 그룹, 시아노 그룹, 니트로 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, C_2-C_7 알콕시카보닐 그룹, C_2-C_7 알카노일 그룹, C_1-C_6 알킬설포닐 그룹, 트리플루오로메틸설포닐 그룹, 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설포닐 그룹, 1-피롤릴설포닐 그룹, C_1-C_6 하이드록시알킬설포닐 그룹, C_1-C_6 알카노일아미노 그룹 또는 화학식 $-CONR^8R^9$ 의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹이다. 그러나, R^3 이 수소원자인 경우, R^7 에서 페닐의 치환체는 하이드록시, C_1-C_6 저급 알킬 또는 C_1-C_6 저급 알콕시가 아니고, R^3 이 수소원자이고 k 가 2인 경우, R^7 은 치환되지 않은 페닐 그룹이 아니고, R^3 이 시아노 그룹인 경우, R^7 은 치환되고, R^7 에서 페닐의 치환체는 할로겐 원자, C_1-C_6 저급 알킬 또는 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹이 아니다.

R^7 에서 페닐의 치환체로서 할로겐 원자, C_1-C_6 저급 알킬 그룹, C_1-C_6 저급 알콕시 그룹, C_2-C_7 알콕시카보닐 그룹 및 C_2-C_7 알카노일아미노 그룹은 R^1 과 R^2 에서 상기 언급된 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의된 바와 같고, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다. C_2-C_7 저급 알카노일 그룹은 C_2-C_7 저급 직쇄 또는 측쇄 알카노일 그룹, 예를 들면, 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일, 헥사노일, 헵타노일, 이소부틸릴, 3-메틸부타노일,

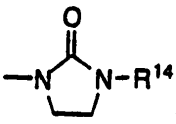
2-메틸부타노일, 피발로일, 4-메틸펜타노일, 3,3-디메틸부타노일 및 5-메틸헥사노일 그룹 등이며, 바람직한 특정예는 아세틸 그룹을 포함한다. C₁-C₆ 알킬설포닐 그룹은 상기 언급된 C₁-C₈ 저급 알킬 그룹의 C₁-C₆ 부분 및 설포닐 그룹으로 이루어진 그룹이며, 특히 바람직하게는 메틸설포닐 그룹이다. 페닐설포닐 그룹은 임의의 위치에서 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있다. C₁-C₆ 하이드록시알킬설포닐 그룹은 상기 언급된 C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹 및 설포닐 그룹으로 이루어진 그룹이며, 특히 바람직하게는 (2-하이드록시에틸)설포닐 그룹이다. R⁸과 R⁹는 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다. R⁸과 R⁹로서 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹은 R¹과 R²에서 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 상기 언급된 C₁-C₈ 저급 알킬 그룹의 C₁-C₆ 부분에서 정의한 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어진다.

A¹은 화학식 -(CH₂)_m-의 그룹 또는 화학식 -(CH₂)_p-G-(CH₂)_q-의 그룹이고, 여기서, G는 G¹ 또는 G²이고, G¹은 -O-, -CO-, -SO₂-, -CO-O-, -CONH-, -NHCO-, -NHCONH- 또는 -NH-SO₂-이고, G²는 -(C=NH)NH-SO₂-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NR¹⁰-, -CH-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂- 또는 -CO-N(CH₂-CO-OCH₃)-NH-CO-이고, R¹⁰은 수소원자 또는 페닐 그룹이고, m은 0 내지 3의 정수이고, p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 또는 1이다. 그러나, R³이 수소원자인 경우, G¹은 -O- 또는 -CO-가 아니고, R³이 수소원자이고 k가 2인 경우, m은 0이 아니다. -CO-는 카보닐 그룹이고 -SO₂-는 설포닐 그룹이다. A¹ 그룹은 특히 화학식 -(CH₂)_m-의 그룹이고, 여기서, m은 1이 바람직하다. 바람직한 A¹ 그룹은 특히 -(CH₂)_p-CO-NH-NH-CO-(CH₂)_q-, -(CH₂)_p-CO-NH-NH-CO-NH-(CH₂)_q- 또는 -(CH₂)_p-CO-NH-CH-CO-(CH₂)_q이고, 여기서, p는 1이 바람직하다.

A²는 -CO-(카보닐 그룹) 또는 -SO₂-(설포닐 그룹)이다.

R¹¹은

a) 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 화학식 -CH₂-NR¹²R¹³의 그룹 또는

화학식  의 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹,

b) 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖고 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 임의로 치환된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹 또는

c) 화학식 -CH₂-NR¹⁵R¹⁶의 그룹이다.

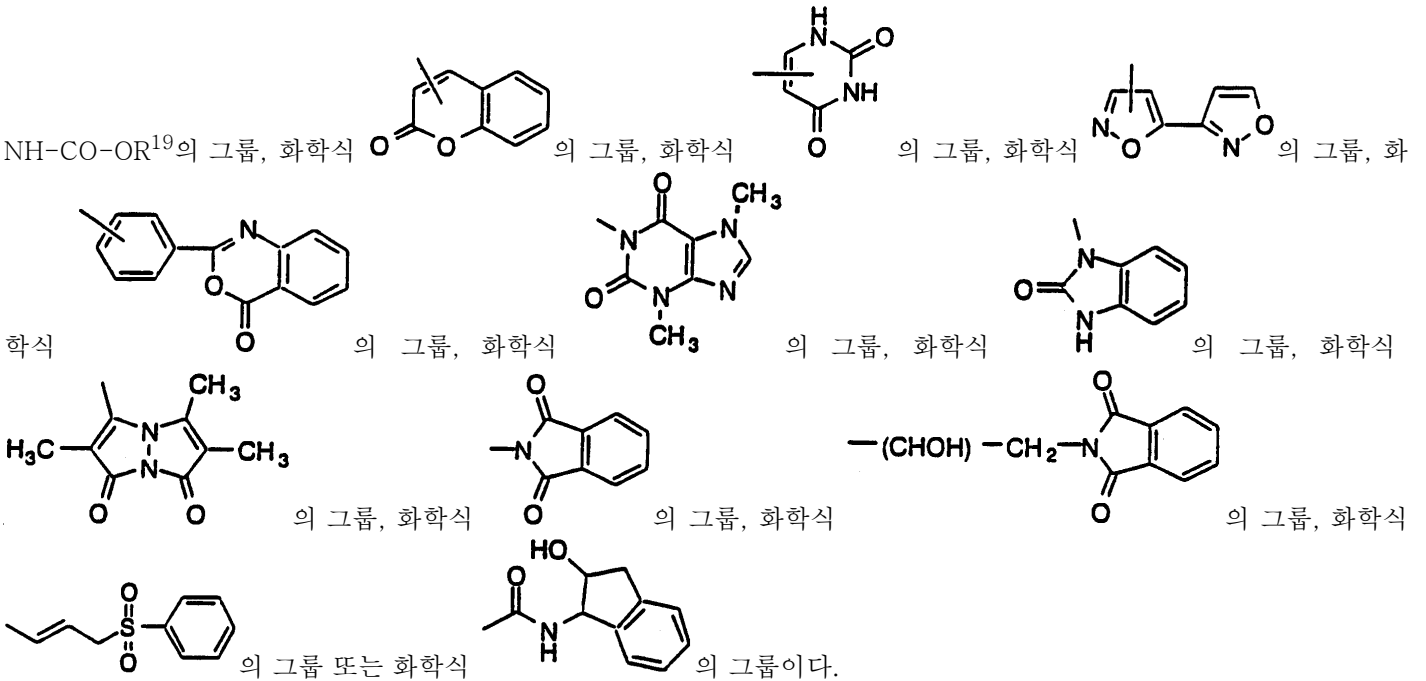
그러나, R³이 수소원자인 경우, R¹¹에서 페닐 그룹의 치환체 그룹은 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹이 아니고, R³이 수소원자이고 k가 2인 경우, R¹¹은 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹이 아니다. R¹¹에서 그룹의 치환체로서 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹은 R¹과 R²에서 상기 언급한 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의한 바와 같고, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다.

방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이 치환되지 않은 R¹¹의 특정예는 R¹과 R²에서 치환체 없는 방향족 헤테로사이클릭 그룹에 대한 특정예와 동일할 수 있다. 바람직한 예는 피리딘 그룹을 포함한다.

R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 각각 독립적으로 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다. C₁-C₆ 저급 알킬 그룹은 R¹과 R²에서 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 상기 언급된 C₁-C₈ 저급 알킬 그룹의 C₁-C₆ 부분에서 정의한 바와 같으며, 바람직한 특징에로서 동일한 예가 주어질 수 있다.

R¹⁶은 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹 또는 페닐알킬 그룹이다. 치환체로서 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹은 R¹과 R²에서 상기 언급한 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의된 바와 같으며, 바람직한 특징에로서 동일한 예가 주어질 수 있다. 페닐알킬 그룹은 페닐 그룹 및 C₁-C₆ 알킬렌 그룹으로 구성된 그룹을 의미하며, 특히 바람직하게는 벤질 그룹이다.

R¹⁷은 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹에 의해 치환될 수 있는 그룹, 예를 들면, 수소원자, 시아노 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬렌 그룹, C₃-C₆ 사이클로알킬 그룹, C₃-C₇ 알케노일 그룹, 화학식 -(CHOH)CH₂OR¹⁸의 그룹, 화학식 -CO-NH-



그러나, R³이 수소원자인 경우, R¹⁷은 수소원자, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹 또는 C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹이 아니다. R¹⁷은 임의의 위치에서 알킬렌 그룹 -(CH₂)_n-에 결합될 수 있다. C₂-C₇ 알콕시카보닐 및 C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹은 R¹과 R²에서 상기 언급된 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의한 바와 같고, 바람직한 특징에로서 동일한 예가 주어질 수 있다. C₁-C₆ 저급 알킬렌 그룹은 C₂-C₆ 직쇄 또는 측쇄 알킬렌 그룹, 예를 들면, 에틸렌, 1-프로피렌, 2-프로피렌, 2-부티렌, 3-부티렌, 4-펜티렌, 5-헥시렌 및 1-메틸-4-펜티렌 그룹 등, 특히 바람직하게는 에틸렌 그룹 및 1-프로피렌 그룹이다. C₃-C₆ 사이클로알킬 그룹은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 그룹과 같은 사이클릭 알킬 그룹이다. C₃-C₇ 저급 알케노일 그룹은 C₃-C₇ 직쇄 또는 측쇄 알케노일 그룹, 예를 들면, 프로페노일, 2-메틸프로페노일, 2-부테노일, 3-부테노일, 2-메틸-3-부테노일, 3-메틸-2-부테노일, 2-펜테노일, 4-펜테노일, 2-메틸-2-펜테노일, 2,2-디메틸-4-펜테노일, 2-헥세노일, 3-헥세노일, 6-헵테노일 등, 특히 바람직하게는 프로페노일 및 2-메틸프로페노일 그룹이다.

R¹⁷의 치환체로서 할로겐 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹은 R¹과 R²에서 상기 언급한 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의된 바와 같으며, 바람직한 특징으로서 동일한 예가 주어질 수 있다.

R¹⁸은 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₂-C₆ 저급 알케닐 그룹 또는 C₂-C₆ 저급 알키닐 그룹이다. C₁-C₆ 저급 알킬 그룹은 R¹과 R²에서 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 상기 언급한 C₁-C₈ 저급 알킬 그룹의 C₁-C₆ 부분에서 정의된 바와 같으며, 바람직한 특징으로서 동일한 예가 주어질 수 있다. C₂-C₆ 저급 알케닐 그룹은 상기 언급된 R⁵와 R⁶에서 C₂-C₆ 저급 알케닐 그룹과 동일하며, 바람직한 예는 특히 알릴, 2-부테닐 및 3-부테닐 그룹이다. C₂-C₆ 저급 알키닐 그룹은 상기 언급된 R¹⁷에서 C₂-C₆ 저급 알키닐 그룹과 동일하며, 바람직한 예는 특히 2-프로피닐 그룹 및 3-부티닐 그룹이다.

R¹⁹은 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다. 여기서, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹은 R¹과 R²에서 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 상기 언급된 C₁-C₈ 저급 알킬 그룹의 C₁-C₆ 부분에서 정의된 바와 같으며, 바람직한 특징으로서 동일한 예가 주어질 수 있다.

n은 1 내지 4의 정수이다. 특히 바람직하게는 n은 1 또는 2이다.

A³은 단일결합, -CO-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NH-, -CO-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂-, -(CHOH)-CH₂- 또는 -(CHOH)-CH₂OCH₂-이다. 그러나, R³이 수소원자인 경우, A³은 단일결합이 아니다. 여기서, -CO-는 카보닐 그룹이고, -SO₂-는 설포닐 그룹이다. A³은 바람직하게는 단일결합 또는 -CO-NH-NH-CO-이다.

R²⁰은 산소원자, 황원자 및/또는 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 방향족 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 동일하거나 상이한 할로겐 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 또는 피롤릴 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 벤젠 환과 축합하여 축합 환을 형성한다. 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹 R²⁰이 치환되지 않은 특정예에 대해서, R¹과 R²에서 방향족 헤테로사이클릭 환에 치환체를 갖지 않는 경우에서와 동일한 예가 주어질 수 있으며, 바람직한 예는 특히 피리딜 그룹 및 옥사졸릴 그룹이다.

R²⁰에서 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 할로겐 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹은 R¹과 R²에서 상기 언급된 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의된 바와 같으며, 바람직한 특징으로서 동일한 예가 주어질 수 있다. R²⁰에서 벤젠 환과 축합에 의해 얻어진 축합 환은 R¹과 R²에서 축합 환에서 정의된 바와 같으며, 적합한 특징으로서 동일한 예가 주어질 수 있다.

r은 0 내지 3의 정수이다. 그러나, R³이 수소원자인 경우, r은 0이 아니다. 특히, r이 1인 것이 바람직하다.

R²¹은 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R²²는 수소원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, 화학식 $\begin{matrix} R^{24} \\ | \\ -CH-CHOH \\ | \\ (CH_2)_s-R^{23} \end{matrix}$ 의 그

룹 또는 화학식 $\begin{matrix} O \\ || \\ -CH-C-R^{26} \\ | \\ (CH_2)_t-R^{25} \end{matrix}$ 의 그룹이거나, R²¹과 R²²는 질소와 함께 산소원자, 황원자 또는 다른 질소원자를 함유할 수 있는 4원 내지 7원 포화 헤테로사이클을 형성한다. R²¹과 R²²에서 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹은 R¹과 R²에서 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 상기 언급된 C₁-C₈ 저급 알킬 그룹의 C₁-C₆ 부분에서 정의된 바와 같으며,

바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다. R^{21} , R^{22} 및 질소로 이루어진 포화 헤테로사이클릭 환은 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피하이드로아제핀, 모르폴린, 티아모르폴린, 피페라진 및 호모피페라진 등이며, 바람직한 특정예는 피페리딘, 모르폴린 및 티아모르폴린이다.

s는 0 또는 1이고, t는 0 내지 2의 정수이다.

R^{23} 은 수소원자, 하이드록시 그룹, 페닐 그룹, C_1-C_6 저급 알킬 그룹 또는 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹이다. R^{23} 에서 C_1-C_6 저급 알킬 그룹 및 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹은 R^1 과 R^2 에서 상기 언급된 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의된 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다.

R^{24} 은 수소원자, 또는 임의의 위치에서 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹이다.

R^{25} 은 수소원자, 임의의 위치에서 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹, C_2-C_7 알콕시카보닐 그룹, C_1-C_6 저급 알킬 그룹, C_1-C_6 알킬티오 그룹 또는 3-인돌릴 그룹이다. R^{25} 에서 C_2-C_7 알콕시카보닐 그룹 및 C_1-C_6 저급 알킬 그룹은 R^1 과 R^2 에서 상기 언급된 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체에서 정의된 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다. R^{25} 에서 C_1-C_6 알킬티오 그룹은 티오 그룹 및 R^1 과 R^2 에서 치환체에 대한 상기 언급된 C_1-C_8 저급 알킬 그룹의 C_1-C_6 부분으로 이루어진 그룹이고, 특히 메틸티오 그룹 및 에틸티오 그룹이다.

R^{26} 은 하이드록시 그룹, 아미노 그룹, C_1-C_6 저급 알콕시 그룹 또는 페닐알킬옥시 그룹이다. C_1-C_6 저급 알콕시 그룹은 R^1 과 R^2 에서 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체로서 상기 언급된 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹에서 정의된 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다. 페닐알킬 그룹은 페닐 그룹, C_1-C_6 알킬렌 그룹 및 옥시 그룹으로 이루어진 그룹, 특히 바람직하게는 벤질옥시 그룹이다.

(2) 발명 2에 대하여

화학식 II에서 R^1 , R^2 , R^3 , j 및 k는 화학식 I에 대한 각 용어에서 정의한 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다. 화학식 II에서 R^4 는 화학식 I에 대한 각 용어에서 정의한 바와 같으며, 바람직한 특정예로서 동일한 예가 주어질 수 있다. 또한, 화학식 II에서 R^4 는 수소원자, C_1-C_6 알카노일 그룹 또는 C_2-C_7 알콕시카보닐 그룹이다. 그러나, 화학식 II는 R^3 이 수소원자인 경우, R^3 이 수소원자이고 k가 2인 경우, 및 R^3 이 시아노 그룹인 경우에 대해서 화학식 I에서와 동일한 제한을 갖지 않는다.

화학식 II의 사이클릭 디아민 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염은 치료학적으로 필요한 양 및 담체 및/또는 희석제를 약제학적 조성물로 제형화함으로써 본 발명의 케모킨 수용체 길항제를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 따라서, 화학식 II의 사이클릭 디아민 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염은 경구 또는 비경구, 예를 들면, 정맥내, 피하, 근육내, 피부관통 또는 직장내로 투여할 수 있다.

경구 투여는 정제, 환제, 과립제, 산제, 액제, 현탁제 및 캡슐제 등의 형태로 수행될 수 있다.

정제는, 예를 들면, 락토스, 전분 및 결정화 셀룰로스와 같은 비히클, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제, 나트륨 알기네이트, 중탄산나트륨 및 나트륨 라우릴 설페이트와 같은 붕해제 등을 사용하여 제조할 수 있다.

환제, 산제 및 과립제는 상기 언급된 비히클을 사용한 표준방법에 의해 제조할 수 있다. 액제 또는 현탁제는 트리카프릴린 및 트리아세틴과 같은 글리세린 에스테르 또는 에탄올과 같은 알코올을 사용한 표준방법에 의해 제조할 수 있다. 캡슐제는 젤라틴 안에 과립, 분말 또는 용액을 채움으로써 제조할 수 있다.

피하, 근육내 또는 정맥내 투여용 제제는 수용액 또는 비-수용액을 사용하여 주사액으로 제조할 수 있다. 수용액은, 예를 들면, 등장성 염화나트륨 용액을 포함할 수 있다. 비-수용액은, 예를 들면, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브유 및 에틸 올레이트 등을 포함할 수 있으며, 임의로 방부제 및 안정제를 가할 수 있다. 주사액의 경우, 박테리아성 필터 또는 살균제의 배합을 통해서 여과하여 멸균시킬 수 있다.

피부관통 투여는 연고제 또는 크림제의 형태일 수 있으며, 연고제는 피마자유 및 올리브유와 같은 지방유 또는 바셀린을 사용한 표준 방법으로 제조할 수 있으며, 크림제는 지방유를 사용하거나 지방산의 소르비탄 에스테르 및 디에틸렌글리콜과 같은 유화제를 사용하여 제조할 수 있다.

직장내 투여의 경우에는, 젤라틴 연질 캡슐 등을 사용한 표준 좌제를 사용할 수 있다.

본 발명의 사이클릭 디아민 유도체 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가물은 질병의 종류, 투여 경로, 환자의 연령 및 성별, 및 질병의 심한 정도 등에 따라 다양한 투여량으로 투여할 수 있으며 성인의 경우 평균 1일 1 내지 500mg이다.

(3) 발명 1 및 발명 2의 공통된 문제

화학식 I 또는 II의 사이클릭 디아민 유도체의 바람직한 특징에는 다음 표 1.1 내지 1.25에 나타낸 각 치환체를 갖는 화합물을 포함한다.



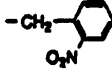





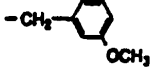


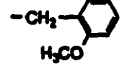








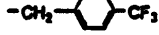











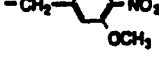


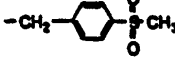
[표 1.1]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
1			CN	2	2	
2			CN	2	3	
3			CN	2	3	
4			CN	2	3	
5			H	0	3	
6			H	1	3	
7			H	2	2	
8			H	2	2	
9			H	2	2	
10			H	2	2	
11			H	2	2	
12			H	2	2	

[표 1.2]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
13			H	2	2	
14			H	2	2	
15			H	2	3	
16			H	2	3	
17			H	2	3	
18			H	2	3	
19			H	2	3	
20			H	2	3	
21			H	2	3	
22			H	2	3	
23			H	2	3	
24			H	2	3	

[표 1.3]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
25			H	2	3	
26			H	2	3	
27			H	2	3	
28			H	2	3	
29			H	2	3	
30			H	2	3	
31			H	2	3	
32			H	2	3	
33			H	2	3	
34			H	2	3	
35			H	2	3	
36			H	2	3	

[표 1.4]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
37			H	2	3	
38			H	2	3	
39			H	2	3	
40			H	2	3	
41			H	2	3	
42			H	2	3	
43			H	2	3	
44			H	2	3	
45			H	2	3	
46			H	2	3	
47			H	2	3	
48			H	2	3	

[표 1.5]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
49			H	2	3	
50			H	2	3	
51			H	2	3	
52			H	2	3	
53			H	2	3	
54			H	2	3	
55			H	2	3	
56			H	2	3	
57			H	2	3	
58			H	2	3	
59			H	2	3	
60			H	2	3	

[표 1.6]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
61			H	2	3	
62			H	2	3	
63			H	2	3	
64			H	2	3	
65			H	2	3	
66			H	2	3	
67			H	2	3	
68			H	2	3	
69			H	2	3	
70			H	2	3	
71			H	2	3	
72			H	2	3	

[표 1.7]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
73			H	2	3	
74			H	2	3	
75			H	2	3	
76			H	2	3	
77			H	2	3	
78			H	2	3	
79			H	2	3	
80			H	2	3	
81			H	2	3	
82			H	2	3	
83			H	2	3	
84			H	2	3	



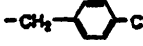

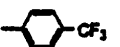
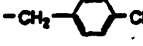
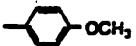
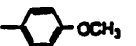
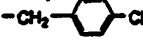
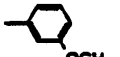

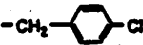
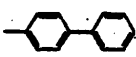
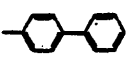
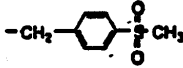


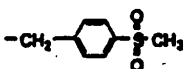


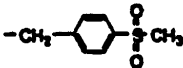
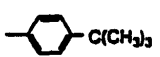
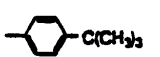
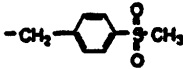
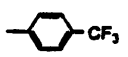
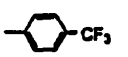
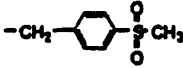


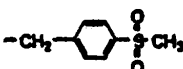
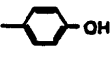
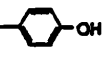
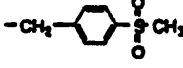


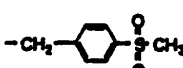
[표 1.8]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
85			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_5$
86			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$
87			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$
88			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$
89			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$
90			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)$
91			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$
92			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$
93			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$
94			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$
95			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$
96			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}(\text{O})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$

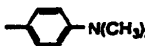
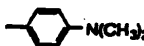
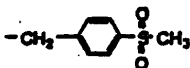


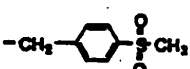
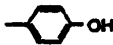

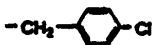


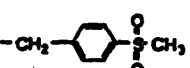


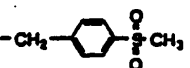


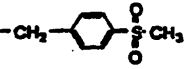


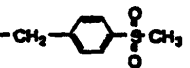


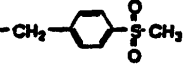


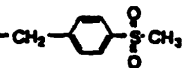


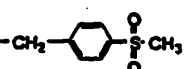


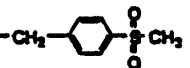


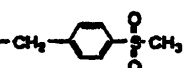
[표 1.9]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
97			H	2	3	
98			H	2	3	
99			H	2	3	
100			H	2	3	
101			H	2	3	
102			H	3	3	
103			OCH ₃	2	3	
104			OCH ₃	2	3	
105			OCOCH ₃	2	3	
106			OH	2	3	
107			OH	2	3	
108			OH	2	3	

[표 1.10]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
109			OH	2	3	
110			OH	2	3	
111			OH	2	3	
112			OH	2	3	
113			OH	2	3	
114			OH	2	3	
115			OH	2	3	
116			OH	2	3	
117			OH	2	3	
118			OH	2	3	
119			OH	2	3	
120			OH	2	3	


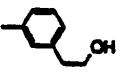
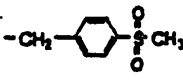

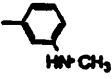
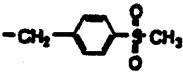

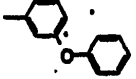
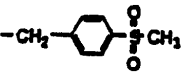

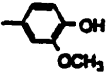
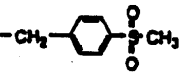

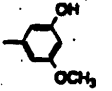
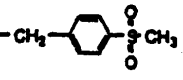

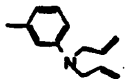
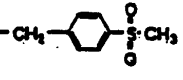

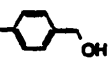
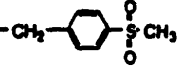


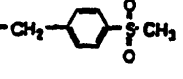


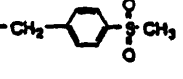

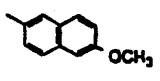
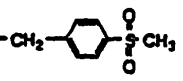

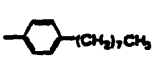
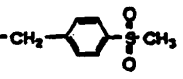


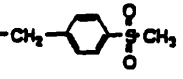
[표 1.11]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
121			OH	2	3	
122			OH	2	3	
123			OH	2	3	
124			OH	2	3	
125			OH	2	3	
126			OH	2	3	
127			OH	2	3	
128			OH	2	3	
129			OH	2	3	
130			OH	2	3	
131			OH	2	3	
132			OH	2	3	



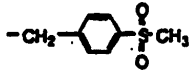


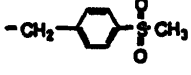


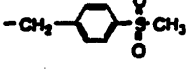


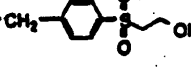


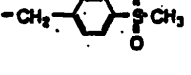


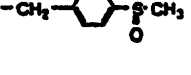


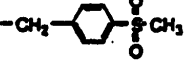


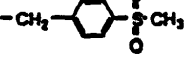


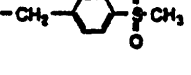


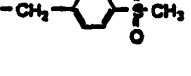






[표 1.12]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
133			OH	2	3	
134			OH	2	3	
135			OH	2	3	
136			OH	2	3	
137			OH	2	3	
138			OH	2	3	
139			OH	2	3	
140			OH	2	3	
141			OH	2	3	
142			OH	2	3	
143			OH	2	3	
144			H	2	3	

[표 1.13]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
145			OH	2	3	
146			OH	2	3	
147			OH	2	3	
148			OH	2	3	
149			OH	2	3	
150			OH	2	3	
151			OH	2	3	
152			OH	2	3	
153			OH	2	3	
154			OH	2	3	
155			OH	2	3	
156			OH	2	3	

[표 1.14]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
157			OH	2	3	
158			OH	2	3	
159			OH	2	3	
160			OH	2	3	
161			OH	2	3	
162			OH	2	3	
163			OH	2	3	
164			OH	2	3	
165			OH	2	3	
166			OH	2	3	
167			OH	2	3	
168			OH	2	3	

[표 1.15]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
169			OH	2	3	
170			OH	2	3	
171			OH	2	3	
172			OH	2	3	
173			OH	2	3	
174			OH	2	3	
175			OH	2	3	
176			OH	2	3	
177			OH	2	3	
178			OH	2	3	
179			OH	2	3	
180			OH	2	3	





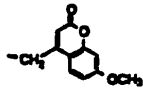


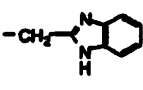


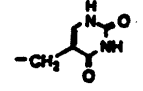









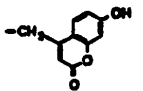








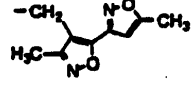
[표 1.16]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
181			OH	2	3	
182			OH	2	3	
183			OH	2	3	
184			OH	2	3	
185			OH	2	3	
186			OH	2	3	
187			OH	2	3	
188			OH	2	3	
189			OH	2	3	
190			OH	2	3	
191			OH	2	3	
192			OH	2	3	







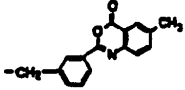




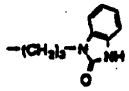




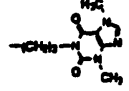














[표 1.17]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
193			OH	2	3	
194			OH	2	3	
195			OH	2	3	
196			OH	2	3	
197			OH	3	3	
198			OH	3	3	
199			H	2	3	
200			H	2	3	
201			H	2	3	
202			H	2	3	
203			H	2	3	
204			H	2	3	

[표 1.18]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
205			H	2	3	$-(CH_2)_2CH_3$
206			H	2	3	
207			H	2	3	
208			H	2	3	
209			H	2	3	$-(CH_2)_2-CO_2CH_3$
210			H	2	3	$-CH_2C\equiv CCH_3$
211			H	2	3	$-CH_2$ 
212			H	2	3	
213			H	2	3	$-(CH_2)_4-C\equiv N$
214			H	2	3	$-(CH_2)_2-C\equiv N$
215			H	2	3	$-(CH_2)_3-C\equiv N$
216			H	2	3	

[표 1.19]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
217			H	2	3	-CH ₂ -C≡N
218			H	2	3	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ OCH ₂ CH ₂ C≡CH
219			H	2	3	
220			H	2	3	-CH ₂ C≡CH
221			H	2	3	
222			H	2	3	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ OH
223			H	2	3	
224			H	2	3	-CH ₂ -C(=O)-NH-NH-C(=O)-OCH ₂ CH ₃
225			H	2	3	-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂ -N 
226			H	2	3	-CH ₂ -C(=O)-NH 
227			OH	2	3	-(CH ₂) ₃ -N 
228			OH	2	3	-(CH ₂) ₂ -N 

[표 1.20]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
229			OH	2	3	
230			OH	2	3	
231			OH	2	3	
232			OH	2	3	
233			CN	2	3	
234			CN	2	3	
235			H	2	2	
236			H	2	2	
237			H	2	3	
238			H	2	3	
239			H	2	3	
240			H	2	3	

[표 1.21]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
241			H	2	3	
242			H	2	3	
243			H	2	3	
244			H	2	3	
245			H	2	3	
246			H	2	3	
247			H	2	3	
248			H	2	3	
249			H	2	3	
250			H	2	3	
251			H	2	3	
252			H	2	3	

[표 1.22]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
253			H	2	3	
254			H	2	3	
255			H	2	3	
256			H	2	3	
257			H	2	3	
258			OH	2	3	
259			OH	2	3	
260			OH	2	3	
261			OH	2	3	
262			OH	2	3	
263			OH	2	3	
264			CN	2	3	

[표 1.23]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
265			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{matrix}$
266			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
267			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}_2\text{CH}_3$
268			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}(\text{CH}_2)_2$
269			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N} \begin{matrix} \text{S} \\ \text{S} \end{matrix}$
270			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N} \begin{matrix} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \end{matrix}$
271			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{N} \begin{matrix} (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \\ (\text{CH}_2)_2\text{CH}_3 \end{matrix}$
272			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$
273			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$
274			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}(\text{CH}_2)_3$
275			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2\text{OH}$
276			H	2	3	$-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\underset{\text{H}}{\text{N}}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_4\text{OH})$

[표 1.24]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
277			H	2	3	
278			H	2	3	
279			H	2	3	
280			H	2	3	
281			H	2	3	
282			H	2	3	
283			H	2	3	
284			H	2	3	
285			H	2	3	
286			H	2	3	
287			H	2	3	
288			H	2	3	

[표 1.25]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	j	k	R ⁴
289			H	2	3	
290			H	2	3	
291			H	2	3	
292			H	2	3	
293			OH	2	3	
294			OH	2	3	
295			OH	2	3	-H
296			OH	2	3	
297			H	2	3	
298			H	2	3	
299			H	2	3	

본 발명은 또한 사이클릭 디아민 유도체의 산 부가물을 사용할 수도 있으며, 산은, 예를 들면, 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산 및 탄산 등) 및 유기산(예: 시트르산, 말산, 타르타르산, 푸마르산, 메탄설폰산 및 트리플루오로아세트산 등)을 포함한다.

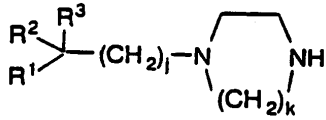
본 발명은 화학식 I 또는 II의 사이클릭 디아민 유도체의 라세미체 및 모든 가능한 광학 활성형태를 사용할 수 있다.

화학식 I 및/또는 II의 화합물은 아래 주어진 일반 제법에 의해 합성될 수 있다.

(제법 1)

화학식 III의 사이클릭 디아민 유도체 1당량을 용매의 존재 또는 부재하에 화학식 IV의 화합물 0.1 내지 10당량으로 처리하거나, 화학식 V의 사이클릭 디아민 1당량을 용매의 존재 또는 부재하에 화학식 VI의 화합물 0.1 내지 10당량으로 처리하여 제조한다.

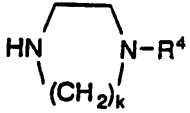
[화학식 III]



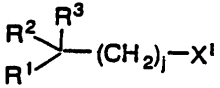
[화학식 IV]

$X^1 - R^4$

[화학식 V]



[화학식 VI]



위의 화학식 III, IV, V 및 VI에서,

R^1, R^2, R^3, j 및 k 는 각각 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같고,

화학식 IV에서, R^4 는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같으나, 화학식 $-A^2-R^{11}$ 의 그룹(여기서, A^2 와 R^{11} 은 각각 화학식 I 및 II에서 정의된 바와 같다)은 아니고,

화학식 V에서, R^4 는 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같으며,

X^1 은 할로젠 원자, 알킬설포닐옥시 그룹 또는 아릴설포닐옥시 그룹이다.

이와 같은 반응은 염기가 존재하는 경우 더욱 원활하게 진행될 수 있다. 사용될 수 있는 염기는 탄산칼륨, 탄산나트륨 및 중탄산나트륨 등의 무기염 또는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 및 피리딘 등의 아민을 포함한다. 또한, 이들 제조시 요오드화칼륨 또는 요오드화나트륨 등의 요오드화물에 의해 반응이 촉진될 수 있다.

화학식 IV 및 VI에서 X^1 은 할로젠 원자, 알킬설포닐옥시 또는 아릴설포닐옥시 그룹이다. 할로젠 원자는 바람직하게는 염소, 브롬 및 요오드 원자를 포함한다. 알킬설포닐옥시 그룹의 적합한 특징에는 메틸설포닐옥시 및 트리플루오로메틸설포닐옥시 그룹 등을 포함한다. 아릴설포닐옥시 그룹의 바람직한 특징에는 토실옥시 그룹을 포함한다.

(제법 2)

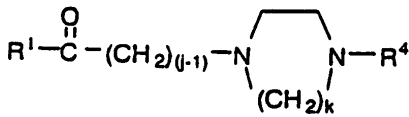
화학식 III의 사이클릭 디아민 유도체 1당량을 용매의 존재 또는 부재하에 화학식 VII의 카복실산 또는 설포산, 또는 이의 반응성 유도체 0.1 내지 10당량으로 처리하여 제조한다.

[화학식 VII]

$HO-A^2-R^{11}$

위의 화학식 VII에서,

[화학식 XI]



[화학식 XII]



위의 화학식 X, XI, XII에서,

R^1 , j , k 및 R^4 는 각각 화학식 I 또는 II에서 정의된 바와 같고,

R^{28} 은 C_1-C_6 저급 알킬 그룹이고,

R^{29} 는 화학식 I 또는 II에서 R^1 과 R^2 에서 정의한 바와 같고,

M은 금속 원자 또는 이의 할라이드 또는 착물이다.

이러한 제법에서 사용된 유기금속 시약은 그리나드 시약($M=MgX^2$), 유기리튬 시약($M=Li$), 유기 세륨 시약($M=CeX^2$)(X^2 는 할로젠 원자이다)과 같은 합성 유기 화학에서 일반적인 에스테르 및/또는 케톤을 향한 친핵반응을 일으키는 것으로 알려진 유기 금속 시약으로부터 적합하게 선택된 것이다. 이들 유기금속 시약은 상응하는 할라이드로부터 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 할라이드는 바람직하게는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드를 포함한다.

상기 제법의 각각에 제공된 물질은 합성 유기화학에서 일반적인 각 반응 조건하에서 반응하는 치환체를 포함하거나, 반응에 부작용을 일으키는 것으로 여겨지는 경우, 관능성 그룹은 공지된 적합한 보호 그룹에 의해 보호하고 상기 제법에 따라 반응시킨 다음 공지된 방법을 사용하여 탈보호하여 목적하는 화합물을 수득한다.

상기 제법의 각각은 디클로로메탄 또는 클로로포름 등 할로젠화 탄화수소, 벤젠 및 톨루엔 등의 방향족 탄화수소, 디에틸 에테르 또는 테트라하이드로푸란 등의 에테르, 에틸 아세테이트 등의 에스테르, 디메틸포름아미드, 디메틸 설펝사이드 및 아세트니트릴 등의 비양성자성 극성 용매, 메탄올, 에탄올 및 이소프로필 알콜 등의 알콜과 같은 반응 용매를 사용할 수 있다.

제법에서 반응 온도는 -78 내지 $+150^\circ C$, 바람직하게는 0 내지 $100^\circ C$ 의 범위이어야 한다. 반응이 완료된 후, 농축, 추출, 재결정화 및 크로마토그래피 등과 같은 실제 분리 및 정제 작업을 사용하여, 화학식 I 및 II의 목적하는 사이클릭 디아민 유도체를 분리할 수 있다. 이들은 통상의 방법에 의해서 약제학적으로 허용되는 산 부가물로 전환시킬 수 있다.

산업상 이용 가능성

본 발명의 사이클릭 디아민 유도체 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가 염을 함유하고 MIP-1a 및/또는 MCP-1 등의 케모킨이 목표 세포에 대해 작용하는 것을 억제하는 케모킨 수용체 길항제는 혈액 단핵 세포와 림프구 등의 조직 침투가 질병의 개시, 진행 및 유지에 중요한 역할을 하는 아테롬성 동맥경화증, 류마티스 관절염, 건선, 천식, 췌양성 대장염, 사구체 신염, 다발성 경화증, 폐동맥 섬유증 및 심근염 등의 질병의 치료제 및/또는 예방제로서 유용하다.

실시예

이제, 다음 실시예에 의해 본 발명을 설명하고자 한다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예에 설명된 화합물에만 한정되는 것은 아니다. 이들 실시예에서 화합물 번호는 표 1.1 내지 1.18에서 적합한 특정예로서 주어진 화합물에 부착된 번호를 나타낸다.

실시예 1: 1-(3,3-디페닐프로필)-4-(4-니트로벤질)호모피페라진[화합물(23)]의 합성

호모피페라진 120mg, 호모피페라진 디하이드로클로라이드 206mg 및 에탄올 3ml의 혼합물을 70°C로 가열하여 용액을 제조한다. 요오드화나트륨 375mg 및 3,3-디페닐프로필 메탄설포네이트 287mg를 용액에 가하고, 혼합물을 70°C에서 14시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 에탄올을 제거한 다음, 2N 수산화나트륨 수용액 20ml를 가하고, 에틸 아세테이트 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진을 수득한다.

생성된 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진을 아세트니트릴 3ml에 용해시키고, 4-니트로벤질 브로마이드 213mg 및 탄산칼륨 144mg을 가한다. 혼합물을 70°C에서 14시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 감압하에서 용매를 제거한다. 2N 수성 수산화나트륨 20ml를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 255mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 잔류물을 건조하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(23)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.73-1.82(\text{m}, 2\text{H}), 2.16-2.25(\text{m}, 2\text{H}), 2.40-2.46(\text{m}, 2\text{H}), 2.64-2.71(\text{m}, 8\text{H}), 3.71(\text{s}, 2\text{H}), 4.01(\text{t}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.13-7.19(\text{m}, 2\text{H}), 7.19-7.31(\text{m}, 8\text{H}), 7.50(\text{d}, J=8.6\text{Hz}, 2\text{H}), 8.16(\text{d}, J=8.6\text{Hz}, 2\text{H})$.

실시예 2: 1-벤질-4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진[화합물(15)]의 제조

호모피페라진 101mg, 호모피페라진 디하이드로클로라이드 175mg 및 에탄올 3ml의 혼합물을 70°C로 가열하여 용액을 제조한다. 벤질 클로라이드 0.115ml를 가하고, 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후, 감압하에 에탄올을 제거하고, 2N 수산화나트륨 수용액 20ml를 용액에 가한 다음, 에틸 아세테이트 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 1-벤질호모피페라진을 수득한다.

생성된 1-벤질호모피페라진을 에탄올 3ml에 용해시키고, 3,3-디페닐프로필 메탄설포네이트 296mg 및 탄산칼륨 136mg을 가한다. 혼합물을 70°C에서 15시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시킨 다음, 감압하에서 용매를 제거하고, 2N 수성 수산화나트륨 20ml를 가한 다음, 용액을 에틸 아세테이트 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 135mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 건조하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(15)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.71-1.81(\text{m}, 2\text{H}), 2.16-2.25(\text{m}, 2\text{H}), 2.39-2.45(\text{m}, 2\text{H}), 2.64-2.73(\text{m}, 8\text{H}), 3.62(\text{s}, 2\text{H}), 4.01(\text{t}, J=7.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.12-7.34(\text{m}, 15\text{H})$.

실시예 3: 1-벤조일-4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진[화합물(199)]의 제조

호모피페라진 126mg, 호모피페라진 디하이드로클로라이드 218mg 및 에탄올 3ml의 혼합물을 70°C로 가열하여 용액을 제조한다. 요오드화나트륨 378mg 및 3,3-디페닐프로필 메탄설포네이트 289mg를 용액에 가하고, 용액을 70°C에서 15시간 동안 교반한다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 에탄올을 제거한 다음, 2N 수성 수산화나트륨 20ml를 가하고, 에틸 아세테이트 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진을 수득한다.

생성된 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진을 디클로로메탄 3ml에 용해시키고, 트리에틸아민 107mg 및 벤조일 클로라이드 140mg를 가한다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반한 후, 2N 수성 수산화나트륨 20ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트로 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 4:6)에 의해 정제하여 표제 화합물 249mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 잔류물을 건조하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(199)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.69\text{--}1.79(\text{m}, 1\text{H}), 1.90\text{--}1.99(\text{m}, 1\text{H}), 2.12\text{--}2.28(\text{m}, 2\text{H}), 2.35\text{--}2.48(\text{m}, 2\text{H}), 2.54\text{--}2.61(\text{m}, 2\text{H}), 2.64\text{--}2.69(\text{m}, 1\text{H}), 2.75\text{--}2.80(\text{m}, 1\text{H}), 3.39\text{--}3.46(\text{m}, 2\text{H}), 3.73\text{--}3.78(\text{m}, 2\text{H}), 3.96\text{--}4.06(\text{m}, 1\text{H}), 7.13\text{--}7.31(\text{m}, 10\text{H}), 7.35\text{--}7.39(\text{m}, 5\text{H}).$

실시예 4: 1-[4-(디메틸아미노메틸)벤조일]-4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진[화합물(202)]의 제조

실시예 1과 같은 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진을 수득한다.

생성된 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진을 아르곤하에 톨루엔 3ml에 용해시키고, 헥산 중의 15% 트리메틸알루미늄 용액 0.65ml를 가한다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 메틸 4-(디메틸아미노메틸)벤조에이트 187mg과 혼합하고, 60°C에서 22시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 2N 염산과 혼합한 다음, 교반한다. 2N 수성 수산화나트륨 20ml를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 6:4)에 의해 정제하여 표제 화합물 234mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 잔류물을 건조하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(202)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.65\text{--}1.80(\text{m}, 1\text{H}), 1.89\text{--}2.01(\text{m}, 1\text{H}), 2.12\text{--}2.29(\text{m}, 2\text{H}), 2.24(\text{s}, 6\text{H}), 2.35\text{--}2.48(\text{m}, 2\text{H}), 2.52\text{--}2.60(\text{m}, 2\text{H}), 2.60\text{--}2.70(\text{m}, 1\text{H}), 2.74\text{--}2.79(\text{m}, 1\text{H}), 3.40\text{--}3.48(\text{m}, 2\text{H}), 3.43(\text{s}, 2\text{H}), 3.32\text{--}3.77(\text{m}, 2\text{H}), 3.96\text{--}4.06(\text{m}, 1\text{H}), 7.16\text{--}7.52(\text{m}, 14\text{H}).$

실시예 5: 1-(3,3-디페닐프로필)-4-(2-퀴놀릴메틸)호모피페라진[화합물(237)]의 제조

실시예 1과 같은 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진을 수득한다.

생성된 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진을 에탄올 3ml에 용해시키고, 2-(클로로메틸)퀴놀린 하이드로클로라이드 228mg 및 탄산칼륨 141mg과 혼합한 다음, 70°C에서 14시간 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압하에서 에탄올을 제거한 다음, 2N 수성 수산화나트륨 20ml를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 95:5)에 의해 정제하여 표제 화합물 109mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 잔류물을 건조하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(237)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.76\text{--}1.86(\text{m}, 2\text{H}), 2.18\text{--}2.27(\text{m}, 2\text{H}), 2.42\text{--}2.49(\text{m}, 2\text{H}), 2.68\text{--}2.82(\text{m}, 8\text{H}), 3.96(\text{s}, 2\text{H}), 4.02(\text{t}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.12\text{--}7.31(\text{m}, 1\text{H}), 7.50(\text{dd}, J=7.9, 7.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.65\text{--}7.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.79(\text{d}, J=7.9\text{Hz}, 1\text{H}), 8.05(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 1\text{H}), 8.11(\text{d}, J=8.6\text{Hz}, 1\text{H}).$

실시예 6: 1-(3,3-디페닐프로필)-4-(7-메톡시-2H-크로멘-2-온-4-일메틸)호모피페라진[화합물(206)]의 제조

4-(브로모메틸)-7-메톡시-2H-크로멘-2-온 70mg을 사용하고 반응 용매로서 에탄올/클로로포름을 사용하는 것만 제외하고는, 실시예 5와 같은 방법을 사용하여 표제 화합물 303mg을 수득한다. 또한, 실시예 5와 같은 방법으로 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(206)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.75\text{--}1.85(\text{m}, 2\text{H}), 2.16\text{--}2.25(\text{m}, 2\text{H}), 2.39\text{--}2.45(\text{m}, 2\text{H}), 2.62\text{--}2.79(\text{m}, 8\text{H}), 3.72(\text{s}, 2\text{H}), 3.87(\text{s}, 3\text{H}), 4.02(\text{t}, J=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 6.36(\text{s}, 1\text{H}), 6.80\text{--}6.85(\text{m}, 2\text{H}), 7.12\text{--}7.31(\text{m}, 10\text{H}), 7.75(\text{d}, J=9.6\text{Hz}, 1\text{H}).$

실시예 7: 1-(2-(벤즈이미다졸릴메틸)-4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진[화합물(207)]의 제조

반응을 촉진시키기 위해서 2-(클로로메틸)벤즈이미다졸 165mg과 요오드화나트륨 16mg을 사용하는 것만 제외하고는 실시예 5와 같은 방법을 사용하여 표제 화합물 91mg을 수득한다. 또한, 실시예 5와 같은 방법으로 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(207)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.70\text{--}1.82(\text{m}, 2\text{H}), 2.19\text{--}2.29(\text{m}, 2\text{H}), 2.43\text{--}2.50(\text{m}, 2\text{H}), 2.65\text{--}2.73(\text{m}, 4\text{H}), 2.76\text{--}2.81(\text{m}, 4\text{H}), 3.96(\text{s}, 2\text{H}), 3.99(\text{t}, \text{J}=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.14\text{--}7.31(\text{m}, 14\text{H}), 7.60\text{--}7.85(\text{m}, 1\text{H}).$

실시예 8: 1-(2,2-디페닐에틸)-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(6)]의 제조

호모피페라진 120mg, 호모피페라진 디하이드로클로라이드 216mg 및 에탄올 3ml의 혼합물을 70°C로 가열하여 용액을 제조한다. 용액에 요오드화나트륨 383mg 및 4-(메틸설포닐)벤질 브로마이드 250mg를 가하고, 70°C에서 14시간 동안 교반한다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 감압하에 에탄올을 제거한 다음, 2N 수성 수산화나트륨 20ml를 가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 20mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 20ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 1-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진 176mg을 수득한다.

생성된 1-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진을 디클로로메탄 5ml에 용해시키고, 디페닐아세트알데하이드 223mg 및 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 217mg를 가한다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 포화 수성 중탄산나트륨 30ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트 30mlx2로 추출한다. 유기 층을 합하고, 포화 수성 염화나트륨 30ml로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 173mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 잔류물을 건조하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(6)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.64\text{--}1.77(\text{m}, 2\text{H}), 2.51\text{--}2.64(\text{m}, 4\text{H}), 2.67\text{--}2.83(\text{m}, 4\text{H}), 3.04(\text{s}, 3\text{H}), 3.15(\text{d}, \text{J}=7.6\text{Hz}, 2\text{H}), 3.61(\text{s}, 2\text{H}), 4.14(\text{t}, \text{J}=7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.13\text{--}7.35(\text{m}, 10\text{H}), 7.45(\text{d}, \text{J}=8.2\text{Hz}, 2\text{H}), 7.84(\text{d}, \text{J}=8.2, 2\text{H}).$

실시예 9: 1-(3-하이드록시-3,3-디페닐프로필)-4-(4-클로로벤질)호모피페라진[화합물(107)]의 제조

에테르 10ml 중의 메틸 3-[4-(4-클로로벤질)호모피페라지닐]프로피오네이트 54mg의 용액을 질소하에서 1M 페닐 마그네슘 브로마이드 4ml와 혼합한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄과 혼합한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트 50ml로 추출한다. 추출물을 포화 수성 염화나트륨 50ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 65mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 잔류물을 건조하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(107)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.77\text{--}1.86(\text{m}, 2\text{H}), 2.36\text{--}2.40(\text{m}, 2\text{H}), 2.54\text{--}2.71(\text{m}, 10\text{H}), 3.58(\text{s}, 2\text{H}), 7.15\text{--}7.20(\text{m}, 2\text{H}), 7.26\text{--}7.32(\text{m}, 8\text{H}), 7.44\text{--}7.48(\text{m}, 4\text{H}).$

실시예 10: 1-(3,3-디페닐프로필)-4-(4-카바모일벤질)호모피페라진[화합물(55)]의 제조

3급-부틸 알콜 20ml 중의 화합물(30) 175mg의 용액 20ml를 연마된 수산화칼륨 570mg과 혼합하고, 혼합물을 2.5시간 동안 환류시킨다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 물 50ml 및 에틸 아세테이트 100ml와 혼합한다. 유기 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 50ml로 추출한다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸아세테이트/메탄올 4:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 91mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 잔류물을 건조하여 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(55)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 0.86-0.91(\text{m}, 1\text{H}), 1.23-1.28(\text{m}, 2\text{H}), 1.73-1.82(\text{m}, 2\text{H}), 2.18-2.26(\text{m}, 2\text{H}), 2.42-2.47(\text{m}, 2\text{H}), 2.65-2.73(\text{m}, 6\text{H}), 3.67(\text{s}, 2\text{H}), 5.6-6.2(\text{brs}, 2\text{H}), 7.13-7.30(\text{m}, 10\text{H}), 7.41(\text{d}, 2\text{H}, J=8.25\text{Hz}), 7.75(\text{d}, 2\text{H}, J=8.25\text{Hz}).$

실시예 11: 1-[(3,3-디(2-푸틸)-3-하이드록시프로필)-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(129)]의 제조

푸란 3ml 및 1.63M n-부틸리튬 2ml를 사용하여 THF 50ml에서 제조된 2-푸틸 리튬의 용액에 0°C에서 THF 중의 메틸 3-[4-{4-(메틸설포닐)벤질}호모피페라지닐] 프로피오네이트 99mg의 용액 10ml를 적가한다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 수성 염화암모늄 50ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트 50mlx2로 추출한다. 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 62mg을 수득한다.

화합물(129): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.80-1.89(\text{m}, 2\text{H}), 2.32-2.36(\text{m}, 2\text{H}), 2.56-2.60(\text{m}, 2\text{H}), 2.74-2.78(\text{m}, 2\text{H}), 2.66-2.70(\text{m}, 6\text{H}), 3.05(\text{s}, 3\text{H}), 3.70(\text{s}, 2\text{H}), 6.30-6.34(\text{m}, 4\text{H}), 7.36-7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.55(\text{d}, 2\text{H}, J=8.25\text{Hz}), 7.86(\text{d}, 2\text{H}, J=8.25\text{Hz}).$

실시예 12: 1-[(3,3-비스(4-하이드록시페닐)-3-하이드록시프로필)-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(119)]의 제조

메틸 3-[4-(4-클로로벤질)호모피페라지닐]프로피오네이트 120mg의 무수 THF 용액 2.0ml에 질소하에서 THF 중의 4-(3급-부틸디메틸실릴옥시)페닐 마그네슘 브로마이드 1.5mmol의 용액 2.0ml을 가한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄을 가한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트 20mlx3로 추출한다. 추출물을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 1:1)에 의해 정제하여 표제 화합물의 실릴 보호된 형태 33mg을 수득한다. 생성된 오일상 생성물을 THF 3ml에 용해시키고, 트리부틸암모늄 플루오라이드의 1N THF 용액 0.8ml와 혼합한다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄과 혼합한 다음, 에틸 아세테이트 20mlx3로 추출한다. 추출물을 포화 수성 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물 5mg을 수득한다.

화합물(119): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.81-1.94(\text{m}, 2\text{H}), 2.35(\text{broad s}, 3\text{H}), 2.55-2.82(\text{m}, 1\text{H}), 3.08(\text{s}, 3\text{H}), 3.70(\text{s}, 2\text{H}), 6.67(\text{d}, J=8.6\text{Hz}, 4\text{H}), 7.14(\text{d}, J=8.9\text{Hz}, 4\text{H}), 7.48(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 2\text{H}), 7.81(\text{d}, J=8.3\text{Hz}, 2\text{H}).$

실시예 13: 1-[3-하이드록시-3-(1-메틸-2-피롤릴)-3-페닐프로필]-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(136)]의 제조

메틸 3-[4-{4-(메틸설포닐)벤질}호모피페라지닐]프로피오네이트 121mg의 무수 THF 용액 1.0ml를 질소하에서 -78°C에서 1-메틸-2-피롤릴 세륨 디클로라이드 1.5mmol의 THF 용액 6ml에 가한다. -78°C에서 3시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 20ml와 혼합하고, 셀라이트를 사용하여 불용성 물질로부터 여과한 다음, 여액을 에틸 아세테이트 30mlx2로 추출한다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트, 에틸 아세테이트/메탄올 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 7mg을 수득한다.

화합물(136): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 7.88(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.56(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 2\text{H}), 7.32-7.16(\text{m}, 5\text{H}), 6.48-6.47(\text{m}, 1\text{H}), 6.22-6.20(\text{m}, 1\text{H}), 6.06-6.04(\text{m}, 1\text{H}), 3.72(\text{s}, 2\text{H}), 3.26(\text{s}, 3\text{H}), 3.06(\text{s}, 3\text{H}), 2.87-2.39(\text{m}, 11\text{H}), 2.05-1.83(\text{m}, 3\text{H}).$

실시예 14: 1-[3,3-비스(1-메틸-2-피롤릴)-3-하이드록시프로필]-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(127)]의 제조

1-[4-(메틸설포닐)벤질]-4-(3-옥소-3-페닐프로필)호모피페라진 160mg의 무수 THF 용액 2.0ml를 질소하에서 -78°C에서 1-메틸-2-피롤릴 세륨 디클로라이드 0.8mmol의 THF 용액 3ml에 가한다. 혼합물을 -78°C에서 3시간 동안 교

반한 후, 혼합물을 물 20ml와 혼합하고, 셀라이트를 사용하여 불용성 물질로부터 여과한 다음, 여액을 에틸 아세테이트 30mlx2로 추출한다. 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과한 다음, 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산/에틸 아세테이트 1:3, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 18mg을 수득한다.

화합물(127): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 7.88(\text{d}, \text{J}=8.3\text{Hz}, 2\text{H}), 7.56(\text{d}, \text{J}=8.3\text{Hz}, 2\text{H}), 6.50\text{--}6.48(\text{m}, 2\text{H}), 6.24\text{--}6.22(\text{m}, 2\text{H}), 6.03\text{--}6.00(\text{m}, 2\text{H}), 3.71(\text{s}, 2\text{H}), 3.21(\text{s}, 6\text{H}), 3.05(\text{s}, 3\text{H}), 2.8\text{--}2.62(\text{m}, 10\text{H}), 2.36\text{--}2.32(\text{m}, 2\text{H}), 1.88\text{--}1.83(\text{m}, 2\text{H}).$

실시에 15: 1-(3,5-디플루오로페닐)-3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)프로필-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(138)]의 제조

1-[4-(메틸설포닐)벤질]-4-(3-옥소-3-{3-(3급-부틸디메틸실릴옥시)페닐}프로필)호모피페라진 263mg의 무수 THF 용액 1.0ml에 질소하에서 0°C에서 3,5-디플루오로페닐 마그네슘 브로마이드 2.5mmol의 THF 용액 3ml에 가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 포화 수성 염화암모늄을 가한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트 40mlx2로 추출한다. 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트, 에틸아세테이트/메탄올 10:1)에 의해 정제하여 표제 화합물의 실릴 보호된 형태 11mg을 수득한다.

생성된 오일을 THF 5ml에 용해시키고, 1M 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 THF 용액 0.07ml와 혼합한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 물 20ml와 혼합한 다음, 에틸 아세테이트 30mlx3로 추출한다. 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축한 다음, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 11mg을 수득한다.

화합물(138): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 7.88(\text{d}, \text{J}=8.3\text{Hz}, 2\text{H}), 7.54(\text{d}, \text{J}=8.3\text{Hz}, 2\text{H}), 7.18(\text{t}, \text{J}=7.9\text{Hz}, 1\text{H}), 7.02\text{--}6.93(\text{m}, 4\text{H}), 6.70\text{--}6.58(\text{m}, 1\text{H}), 3.68(\text{s}, 2\text{H}), 3.06(\text{s}, 3\text{H}), 2.72\text{--}2.60(\text{m}, 10\text{H}), 2.33\text{--}2.28(\text{m}, 2\text{H}), 1.85\text{--}1.76(\text{m}, 2\text{H}).$

실시에 16: 1-[3-(4-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(42)]의 제조

디클로로메탄 중의 1-(3-(4-메톡시페닐)3-페닐프로필)-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진 33mg의 용액 5.0ml를 질소하에서 -78°C로 냉각시키고, 삼브롬화 붕소 0.022ml를 가한다. 혼합물을 서서히 실온으로 가온시키고, 이 온도에서 혼합물을 3시간 동안 교반시킨 다음, 포화 중탄산나트륨 수용액 3ml를 가하고, 에틸 아세테이트로 50mlx2로 추출한다. 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 다음, 여과하고, 농축시킨 다음, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 9:1)에 의해 정제하여 표제 화합물 12mg을 수득한다. 이를 에테르 중의 염화수소 용액으로 처리하고, 감압하에 용매를 제거한 다음, 잔류물을 건조시켜 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득한다.

화합물(42)(유리 염기): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.75\text{--}1.8(\text{m}, 2\text{H}), 2.15\text{--}2.3(\text{m}, 2\text{H}), 2.4\text{--}2.9(\text{m}, 10\text{H}), 3.04(\text{s}, 3\text{H}), 3.68(\text{s}, 2\text{H}), 3.82(\text{t}, \text{J}=7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 6.59(\text{d}, \text{J}=8.6\text{Hz}, 2\text{H}), 7.1\text{--}7.3(\text{m}, 5\text{H}), 7.51(\text{d}, \text{J}=8.2\text{Hz}, 2\text{H}), 7.86(\text{d}, \text{J}=8.2\text{Hz}, 2\text{H}).$

실시에 17: 1-[3-하이드록시-3-(3-메틸아미노페닐)-3-페닐프로필]-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(146)]의 제조

아세트니트릴 1.2ml 및 물 0.3ml 중의 화합물(143) 34mg의 용액에 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ 14mg을 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 2일 동안 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 아세트니트릴을 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트)에 의해 표제 화합물 9.0mg을 수득한다,

화합물(146): $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 270\text{MHz}) \delta(\text{ppm}): 1.79\text{--}1.91(\text{m}, 2\text{H}), 2.34\text{--}2.41(\text{m}, 2\text{H}), 2.55\text{--}2.75(\text{m}, 11\text{H}), 2.80(\text{s}, 3\text{H}), 3.05(\text{s}, 3\text{H}), 3.70(\text{s}, 2\text{H}), 5.40(\text{broad s}, 1\text{H}), 6.39\text{--}6.44(\text{m}, 1\text{H}), 6.70\text{--}6.80(\text{m}, 2\text{H}), 7.05\text{--}7.20(\text{m}, 2\text{H}), 7.21\text{--}7.31(\text{m}, 3\text{H}), 7.41\text{--}7.48(\text{m}, 2\text{H}), 7.55(\text{d}, \text{J}=8.1\text{Hz}, 2\text{H}), 7.78(\text{d}, \text{J}=8.1\text{Hz}, 2\text{H}).$

실시예 18: 1-[3-(3-아세틸아미노페닐)-3-하이드록시-3-페닐프로필]-4-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진[화합물(162)]의 제조

디클로로메탄 5ml 중의 화합물(159) 352mg의 용액에 트리에틸아민 190 μ l과 아세트산 무수물 130 μ l을 가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물 3ml를 가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/메탄올 7:3)에 의해 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 224mg을 수득한다.

화합물(162): ^1H NMR(CDCl_3 , 270MHz) δ (ppm): 7.88(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.57-7.45(m, 5H), 7.22-7.16(m, 6H), 3.70(s, 2H), 3.05(s, 3H), 2.73-2.60(m, 10H), 2.40-2.37(m, 2H), 1.88-1.81(m, 2H).

실시예 19 내지 151

각각 상응하는 반응물을 사용하여 실시예 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 15 또는 16의 방법에 따라 본 발명의 화합물을 합성한다. ^1H NMR 데이터, 수율 및 합성법은 표 2a 내지 2v에 요약되어 있다.

[표 2a]

	화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수분 (%)	합성법
실시예 19	5	1.69-1.02 (m, 2 H), 2.58-2.70 (m, 4 H), 2.69 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 2.76 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.73 (s, 2 H), 4.61 (s, 1 H), 7.11-7.21 (m, 2 H), 7.26 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 4 H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 4 H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).	47	실시예 2와 유사
실시예 20	7	2.15-2.35 (m, 4 H), 2.35-2.60 (m, 8 H), 3.04 (s, 3 H), 3.57 (s, 2 H), 3.97 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.10-7.34 (m, 10 H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	44	실시예 1과 유사
실시예 21	8	2.15-2.33 (m, 4 H), 2.33-2.55 (m, 8 H), 3.45 (s, 2 H), 3.96 (t, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.10-7.33 (m, 14 H).	54	실시예 1과 유사
실시예 22	16	1.70-1.88 (m, 2 H), 2.18-2.27 (m, 2 H), 2.42-2.49 (m, 2 H), 2.66-2.74 (m, 4 H), 2.78-2.87 (m, 4 H), 3.26 (s, 2 H), 4.03 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.07-7.37 (m, 13 H), 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 9.31 (br.s, 1 H).	33	실시예 1과 유사
실시예 23	17	1.61-1.71 (m, 2 H), 2.14-2.23 (m, 2 H), 2.35-2.41 (m, 2 H), 2.45-2.65 (m, 10 H), 2.93 (t, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.99 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 7.13-7.31 (m, 10 H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).	21	실시예 1과 유사
실시예 24	18	1.67-1.77 (m, 2 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 2.35-2.41 (m, 2 H), 2.55-2.64 (m, 4 H), 2.69-2.77 (m, 4 H), 3.19 (s, 2 H), 3.98 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.47 (d, J = 5.9 Hz, 2 H), 7.13-7.35 (m, 10 H), 7.63 (br, 1 H).	43	실시예 1과 유사

[표 2b]

	화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수율 (%)	합성법
실시예 25	19	1.76-1.05 (m, 2 H), 2.19-2.20 (m, 2 H), 2.41-2.48 (m, 2 H), 2.65-2.75 (m, 4 H), 2.81-2.87 (m, 4 H), 2.96 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.06 (t, J = 5.9 Hz, 2 H), 6.88-6.97 (m, 3 H), 7.12-7.21 (m, 2 H), 7.21-7.31 (m, 10 H).	51	실시예 1과 유사
실시예 26	20	1.60-1.70 (m, 2 H), 2.16-2.25 (m, 2 H), 2.36-2.43 (m, 2 H), 2.55-2.71 (m, 10 H), 3.20 (dt, J = 5.9, 5.0 Hz, 2 H), 3.97 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.35 (br, 1 H), 6.99-7.09 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 7.34 Hz, 15 H).	13	실시예 1과 유사
실시예 27	21	1.02-1.93 (m, 2 H), 2.19-2.20 (m, 2 H), 2.43-2.50 (m, 2 H), 2.68-2.81 (m, 10 H), 3.52 (dt, J = 5.6, 5.0 Hz, 2 H), 3.99 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.00 (br, 1 H), 7.14-7.31 (m, 10 H), 7.38-7.53 (m, 3 H), 7.81 (d, J = 6.6 Hz, 2 H).	19	실시예 1과 유사
실시예 28	22	1.78-1.87 (m, 2 H), 2.21-2.30 (m, 2 H), 2.43-2.50 (m, 2 H), 2.68-2.74 (m, 4 H), 2.81-2.88 (m, 4 H), 3.44 (s, 2 H), 3.99 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 7.12-7.40 (m, 15 H).	25	실시예 1과 유사
실시예 29	24	1.73-1.83 (m, 2 H), 2.17-2.26 (m, 2 H), 2.41-2.47 (m, 2 H), 2.63-2.73 (m, 8 H), 3.72 (s, 2 H), 4.02 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 7.20-7.31 (m, 8 H), 7.46 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 8.09 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H).	50	실시예 1과 유사
실시예 30	25	1.70-1.74 (m, 2 H), 2.16-2.21 (m, 2 H), 2.37-2.41 (m, 2 H), 2.54-2.57 (m, 2 H), 2.89-2.86 (m, 6 H), 3.89 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.13-7.17 (m, 2 H), 7.23-7.28 (m, 8 H), 7.36-7.37 (m, 1 H), 7.48-7.51 (m, 1 H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J = 8.1, 1.1 Hz, 1 H).	50	실시예 1과 유사

[표 2c]

	화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수율 (%)	합성법
실시예 31	26	1.73-1.00 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 2 H), 2.41-2.45 (m, 2 H), 2.64-2.71 (m, 0 H), 3.57 (s, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.00 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.04 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.13-7.10 (m, 2 H), 7.21-7.20 (m, 10 H).	31	실시예 1과 유사
실시예 32	27	1.74-1.00 (m, 2 H), 2.10-2.24 (m, 2 H), 2.40-2.45 (m, 2 H), 2.62-2.71 (m, 0 H), 3.61 (s, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 4.01 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1 H), 6.80-6.91 (m, 2 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 7.20-7.29 (m, 9 H).	37	실시예 1과 유사
실시예 33	28	1.70-1.07 (m, 2 H), 2.10-2.27 (m, 2 H), 2.30-2.40 (m, 2 H), 2.63-2.67 (m, 0 H), 3.71 (s, 2 H), 3.01 (s, 3 H), 4.01 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.93 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1 H), 7.13-7.10 (m, 2 H), 7.19-7.29 (m, 9 H), 7.40 (d, J = 7.0 Hz, 1 H).	43	실시예 1과 유사
실시예 34	29	1.07-1.94 (m, 2 H), 2.17-2.25 (m, 2 H), 2.37-2.42 (m, 2 H), 2.60-2.65 (m, 2 H), 2.70-3.75 (m, 2 H), 3.28-3.34 (m, 2 H), 3.35-3.40 (m, 2 H), 3.99 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.77 (ddd, J = 8.3, 6.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1 H), 7.14-7.19 (m, 2 H), 7.20-7.29 (m, 0 H), 7.35 (ddd, J = 8.0, 6.0, 1.5 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1 H).	45	실시예 1과 유사
실시예 35	30	1.7-1.05 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 2 H), 2.4-2.5 (m, 2 H), 2.6-2.75 (m, 0 H), 3.67 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.1-7.35 (m, 10 H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	38	실시예 1과 유사
실시예 36	31	1.7-1.05 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 2 H), 2.4-2.5 (m, 2 H), 2.6-2.75 (m, 0 H), 3.66 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.1-7.35 (m, 10 H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2 H).	30	실시예 1과 유사

[표 2d]

	화합물 번호	¹³ C NMR 데이터 (CDCl ₃ , 100 MHz)	수신 (s)	합성법
실시예 37	32	1.75-1.08 (m, 2 H), 2.20-2.32 (m, 2 H), 2.39-2.50 (m, 2 H), 2.62-2.90 (m, 12 H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11-7.25 (m, 10 H), 7.34 (d, J = 0.6 Hz, 2 H), 8.13 (d, J = 0.6 Hz, 2 H).	53	실시예 1과 유사
실시예 38	33	1.73-1.09 (m, 4 H), 2.16-2.27 (m, 2 H), 2.39-2.47 (m, 2 H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.50-2.70 (m, 8 H), 2.73 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 7.20-7.30 (m, 8 H), 7.33 (d, J = 0.6 Hz, 2 H), 8.13 (d, J = 0.6 Hz, 2 H).	55	실시예 1과 유사
실시예 39	34	1.75-1.05 (m, 2 H), 2.2-2.35 (m, 2 H), 2.45-2.55 (m, 2 H), 2.6-2.8 (m, 4 H), 3.58 (s, 2 H), 3.99 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.1-7.35 (m, 14 H).	26	실시예 1과 유사
실시예 40	35	1.7-1.05 (m, 2 H), 2.15-2.3 (m, 2 H), 2.4-2.5 (m, 2 H), 2.6-2.75 (m, 8 H), 3.66 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.02 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 6.96 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 7.1-7.35 (m, 11 H), 7.01 (d, J = 0.2 Hz, 1 H).	48	실시예 1과 유사
실시예 41	36	1.73-1.06 (m, 2 H), 2.15-2.29 (m, 2 H), 2.40-2.51 (m, 2 H), 2.55-2.71 (m, 8 H), 3.04 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11-7.32 (m, 10 H), 7.54 (d, J = 0.2 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 0.2 Hz, 2 H).	57	실시예 1과 유사
실시예 42	37	1.72-1.04 (m, 2 H), 2.16-2.28 (m, 2 H), 2.39-2.48 (m, 2 H), 2.61-2.74 (m, 8 H), 3.74 (s, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.11-7.20 (m, 2 H), 7.20-7.31 (m, 8 H), 7.40 (d, J = 0.3 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 0.3 Hz, 2 H).	37	실시예 1과 유사

[표 2e]

	시험물 번호	시험 데이터 (COC2), δ (ppm)	수용 (%)	합성법
실시예 43	38	1.7-1.75 (m, 2 H), 2.15-2.25 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.4-2.5 (m, 2 H), 2.6-2.77 (m, 8 H), 3.05 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.97 (t, 2 = 7.6 Hz, 1 H), 7.03-7.33 (m, 9 H), 7.54 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H), 7.66 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H).	10	실시예 1과 유사
실시예 44	39	1.7-1.75 (m, 2 H), 2.15-2.25 (m, 2 H), 2.30 (s, 3 H), 2.4-2.5 (m, 2 H), 2.6-2.8 (m, 8 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.96 (t, 2 = 7.6 Hz, 1 H), 6.9-7.3 (m, 9 H), 7.54 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H), 7.66 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H).	26	실시예 1과 유사
실시예 45	40	1.75-1.80 (m, 2 H), 2.13-2.22 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.4-2.6 (m, 2 H), 2.6-2.85 (m, 8 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 4.23 (t, 2 = 7.6 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 8 H), 7.35 (d, 2 = 7.5 Hz, 1 H), 7.54 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H), 7.68 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H).	26	실시예 1과 유사
실시예 46	41	1.7-1.85 (m, 2 H), 2.1-2.25 (m, 2 H), 2.35-2.5 (m, 2 H), 2.55-2.75 (m, 8 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.95 (t, 2 = 7.7 Hz, 1 H), 6.01 (d, 2 = 8.6 Hz, 1 H), 7.1-7.3 (m, 7 H), 7.54 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H), 7.67 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H).	19	실시예 1과 유사
실시예 47	43	1.75-1.85 (m, 2 H), 2.13-2.15 (m, 2 H), 2.41 (t, 2 = 7.3 Hz, 2 H), 2.58-2.74 (m, 8 H), 3.05 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 4.00 (t, 2 = 7.7 Hz, 1 H), 7.12-7.31 (m, 9 H), 7.54 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H), 7.67 (d, 2 = 8.2 Hz, 2 H).	40	실시예 1과 유사
실시예 48	44	1.7-1.85 (m, 2 H), 2.12-2.25 (m, 2 H), 2.44 (t, 2 = 7.8 Hz, 2 H), 2.55-2.75 (m, 8 H), 3.00 (s, 2 H), 3.76 (s, 3 H), 3.95 (t, 2 = 7.7 Hz, 1 H), 6.01 (d, 2 = 8.8 Hz, 2 H), 7.15 (d, 2 = 8.7 Hz, 2 H), 7.15-7.31 (m, 9 H).	15	실시예 1과 유사

[표 2f]

	파함물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃), δ (ppm)	수율 (%)	합성법
실시예 49	45	1.74-1.04 (m, 2 H), 2.12-2.23 (m, 2 H), 2.37-2.45 (m, 2 H), 2.60-2.71 (m, 0 H), 3.02 (m, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 4.03 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.89 (dt, J = 6.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.94 (td, J = 10.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.14-7.21 (m, 6 H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).	35	실시예 1과 유사
실시예 50	46	1.72-1.88 (m, 2 H), 2.15-2.30 (m, 2 H), 2.46-2.60 (m, 2 H), 2.60-2.90 (m, 0 H), 3.95 (s, 2 H), 3.70 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.53 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 6.98 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.1 - 7.3 (m, 9 H).	39	실시예 16과 유사
실시예 51	47	1.75-1.05 (m, 2 H), 2.12-2.21 (m, 2 H), 2.39-2.45 (m, 2 H), 2.65-2.77 (m, 0 H), 3.04 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.90-6.98 (m, 4 H), 7.12-7.26 (m, 4 H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).	36	실시예 1과 유사
실시예 52	48	1.75-1.05 (m, 2 H), 2.10-2.26 (m, 2 H), 2.42-2.52 (m, 2 H), 2.62-2.76 (m, 0 H), 3.04 (s, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.91-6.99 (m, 2 H), 7.13-7.21 (m, 7 H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).	19	실시예 1과 유사
실시예 53	49	1.74-1.05 (m, 2 H), 2.17-2.28 (m, 2 H), 2.45-2.52 (m, 2 H), 2.63-2.72 (m, 0 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 4.30 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.94-7.21 (m, 4 H), 7.25-7.31 (m, 5 H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).	45	실시예 1과 유사
실시예 54	50	1.72-1.05 (m, 2 H), 2.14-2.28 (m, 2 H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.60-2.76 (m, 0 H), 3.55 (s, 2 H), 4.00 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.10 - 7.21 (m, 13 H).	14	실시예 1과 유사

[표 2g]

실험물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수준 (s)	합성법
실시예 55	1.74-1.05 (m, 2 H), 2.15-2.28 (m, 2 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 8 H), 3.03 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 4.60 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.06-7.39 (m, 9 H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).	8	실시예 1과 유사
실시예 56	1.69-1.77 (m, 2 H), 2.15-2.30 (m, 2 H), 2.37-2.45 (m, 2 H), 2.60-2.69 (m, 8 H), 3.57 (s, 2 H), 4.00 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.97 (t, J _{app} = 0.9 Hz, 2 H), 7.11-7.18 (m, 2 H), 7.21-7.30 (m, 10 H).	21	실시예 1과 유사
실시예 57	1.71-1.79 (m, 2 H), 2.10-2.20 (m, 2 H), 2.33-2.40 (m, 2 H), 2.57-2.69 (m, 8 H), 3.97 (s, 2 H), 3.99 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.10-7.15 (m, 4 H), 7.20-7.25 (m, 8 H).	23	실시예 1과 유사
실시예 58	1.70-1.79 (m, 2 H), 2.11-2.17 (m, 2 H), 2.33-2.41 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 8 H), 3.58 (s, 2 H), 4.00 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.90-6.99 (m, 4 H), 7.12-7.20 (m, 4 H), 7.26 (s, 4 H).	15	실시예 1과 유사
실시예 59	1.06-1.93 (m, 2 H), 2.25-2.37 (m, 2 H), 2.54-2.60 (m, 2 H), 2.67-2.95 (m, 8 H), 3.09 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 4.00 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.11-7.19 (m, 4 H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).	10	실시예 1과 유사
실시예 60	1.73-1.06 (m, 2 H), 2.22-2.31 (m, 2 H), 2.43-2.52 (m, 2 H), 2.65-2.80 (m, 8 H), 3.95 (s, 2 H), 3.91 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.3 (broad s, 1 H), 6.61 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.08-7.32 (m, 12 H).	29	실시예 1과 유사

[표 2h]

	화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃ , δ (ppm))	수용 (%)	합성법
실시예 61	58	1.70-1.05 (m, 2 H), 2.15-2.20 (m, 2 H), 2.40-2.54 (m, 2 H), 2.57-2.80 (m, 8 H), 3.05 (s, 3 H), 3.69 (s, 2 H), 3.90 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 6.60-6.68 (m, 2 H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.00-7.32 (m, 6 H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2 H).	48	실시예 1과 유사
실시예 62	59	1.90-2.10 (m, 2 H), 2.40-2.97 (m, 12 H), 3.05 (s, 3 H), 3.75 (s, 2 H), 4.40-4.50 (m, 1 H), 6.65-6.77 (m, 2 H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.00-7.10 (m, 1 H), 7.18-7.35 (m, 5 H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	44	실시예 1과 유사
실시예 63	60	1.73-1.79 (m, 2 H), 2.15-2.26 (m, 2 H), 2.37-2.47 (m, 2 H), 2.60-2.75 (m, 8 H), 2.98 (broad s, 3 H), 3.10 (broad s, 3 H), 3.64 (s, 2 H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.15-7.33 (m, 10 H), 7.35 (s, 4 H).	29	실시예 1과 유사
실시예 64	61	1.70-1.76 (m, 2 H), 2.10-2.24 (m, 2 H), 2.35-2.45 (m, 2 H), 2.50-2.70 (m, 8 H), 3.64 (s, 2 H), 3.97 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.90 (broad s, 2 H), 7.10-7.30 (m, 10 H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2 H).	10	실시예 1과 유사
실시예 65	62	7.54 (d, J = 8.1 Hz, 4 H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 4 H), 7.26 (s, 4 H), 4.20 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 2.69-2.61 (m, 8 H), 2.42-2.37 (m, 2 H), 2.25-2.17 (m, 2 H), 1.81-1.72 (m, 2 H).	72	실시예 1과 유사
실시예 66	63	1.05-1.80 (m, 2 H), 2.10-2.25 (m, 2 H), 2.40-2.51 (m, 2 H), 2.51-2.74 (m, 8 H), 3.53 (s, 2 H), 3.84 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.53 (s, 1 H), 6.60 (dd, J = 1.6, 7.9 Hz, 1 H), 6.76 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.06-7.33 (m, 10 H).	19	실시예 1과 유사

[표 2i]

실시예 번호	화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수일 (h)	합성법
실시예 67	64	1.05-2.10 (m, 2H), 2.30-2.90 (m, 12H), 3.61 (s, 2H), 4.40-4.50 (m, 1H), 6.64-6.75 (m, 2H), 6.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 9H).	39	실시예 1과 유사
실시예 68	65	1.72-1.81 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 8H), 3.50 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 6.80 (d, 4H, J = 8.91 Hz), 7.13 (d, 4H, J = 8.91 Hz), 7.26 (s, 4H).	49	실시예 1과 유사
실시예 69	66	1.83-1.85 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 2.59-2.72 (m, 6H), 2.84-2.94 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 6.69 (d, 4H, J = 8.98 Hz), 7.05 (d, 4H, J = 8.58 Hz), 7.30 (s, 4H).	19	실시예 1과 유사
실시예 70	67	1.01-1.85 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 2H), 2.68-2.72 (m, 4H), 2.81-2.91 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.73-3.78 (m, 3H), 6.68 (d, 4H, J = 8.58 Hz), 7.05 (d, 4H, J = 8.58 Hz), 7.59 (d, 2H, J = 8.58 Hz), 7.89 (d, 2H, J = 8.58 Hz).	3	실시예 1과 유사
실시예 71	68	1.74-1.80 (m, 2H), 1.90 (broad s, 2H), 2.12-2.20 (m, 2H), 2.40-2.76 (m, 10H), 2.91 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 6.84-6.88 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 6H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H).	1	실시예 1과 유사
실시예 72	102	1.30-1.52 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H), 1.90-2.12 (m, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.50-2.75 (m, 8H), 3.05 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.89 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11-7.31 (m, 10H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 2H).	59	실시예 1과 유사

[표 2]

화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수율 (%)	합성법
실시예 73	1.71-1.77 (m, 2 H), 2.33-2.39 (m, 2 H), 2.49-2.55 (m, 2 H), 2.57-2.71 (m, 8 H), 3.05 (s, 3 H), 3.07 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 7.15-7.36 (m, 10 H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 4 H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	4	실시예 1과 유사
실시예 74	1.63-1.80 (m, 2 H), 2.10-2.20 (m, 2 H), 2.35-2.75 (m, 13 H), 3.01 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 6.55-6.67 (m, 4 H), 6.88-6.90 (m, 2 H), 7.03-7.13 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 2 H).	20	실시예 1과 유사
실시예 75	1.79-1.88 (m, 2 H), 2.37-2.41 (m, 2 H), 2.56-2.71 (m, 10 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.26-7.32 (m, 4 H), 7.45-7.48 (m, 4 H), 7.56 (d, 2 H, J = 8.25 Hz), 7.88 (d, 2 H, J = 8.58 Hz).	69	실시예 9와 유사
실시예 76	1.75-1.86 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.33-2.36 (m, 2 H), 2.53-2.71 (m, 10 H), 3.57 (m, 2 H), 7.09 (d, 2 H, J = 8.24 Hz), 7.26 (s, 4 H), 7.33 (d, 2 H, J = 8.25 Hz).	26	실시예 9와 유사
실시예 77	1.57-1.61 (m, 2 H), 2.12-2.24 (m, 2 H), 2.32-2.57 (m, 10 H), 3.45 (s, 2 H), 4.75 (broad s, 3 H), 6.48-6.51 (m, 2 H), 6.67-6.77 (m, 4 H), 6.88-7.00 (m, 2 H), 7.09-7.20 (m, 4 H). (용액: CD ₂ CO)	75	실시예 12와 유사
실시예 78	1.80-1.84 (m, 2 H), 2.38-2.42 (m, 2 H), 2.58-2.72 (m, 10 H), 3.58 (s, 2 H), 7.27 (s, 4 H), 7.54-7.62 (m, 8 H).	84	실시예 9와 유사

[표 2k]

실시예	회합물 번호	'11년 12월 데이터 (CO2) δ (ppm)	수합 (s)	합성법
실시예 79	111	7.35 (d, J = 8.9Hz, 4 H), 7.26 (m, 4 H), 6.62 (d, J = 8.9Hz, 4 H), 3.76 (m, 6H), 3.56 (m, 2 H), 2.70-2.53 (m, 10 H), 2.33-2.29 (m, 2 H), 1.93-1.79 (m, 2 H).	38	실시예 9와 유사
실시예 80	112	7.26 (m, 4 H), 7.26-7.70 (m, 6 H), 6.36 (dd, J = 7.9, 2.0Hz, 2 H), 3.77 (m, 6 H), 3.57 (m, 2 H), 2.71-2.55 (m, 10 H), 2.36-2.32 (m, 2 H), 1.93-1.79 (m, 2 H).	22	실시예 9와 유사
실시예 81	113	1.84-1.88 (m, 2 H), 2.46-2.48 (m, 2 H), 2.66-2.76 (m, 10 H), 3.04 (m, 3 H), 3.72 (m, 2 H), 7.23-7.43 (m, 6 H), 7.56-7.68 (m, 10 H), 7.88 (d, 2 H, J = 8.58 Hz).	89	실시예 9와 유사
실시예 82	114	1.65-1.78 (m, 2 H), 2.27-2.38 (m, 2 H), 2.45-2.68 (m, 11 H), 3.04 (m, 3 H), 3.59 (m, 2 H), 6.62 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.90-7.13 (m, 6 H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.81 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	52	실시예 12와 유사
실시예 83	115	7.87 (d, J = 8.2Hz, 2 H), 7.66 (d, J = 7.6Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.2Hz, 2 H), 7.18 (t, J = 7.6Hz, 2 H), 6.97 (t, J = 7.6Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 7.7Hz, 2H), 3.69 (m, 2 H), 3.42 (m, 6 H), 3.05 (m, 2 H), 2.78-2.59 (m, 12 H), 1.86-1.81 (m, 2 H).	83	실시예 9와 유사
실시예 84	116	1.28 (m, 18 H), 1.84-1.86 (m, 2 H), 2.34-2.38 (m, 2 H), 2.54-2.72 (m, 10 H), 3.05 (m, 3 H), 3.71 (m, 2 H), 7.27-7.31 (m, 4 H), 7.36-7.39 (m, 4 H), 7.56 (d, 2 H, J = 8.58 Hz), 7.88 (d, 2 H, J = 8.25 Hz).	83	실시예 9와 유사

[표 21]

	과함물 번호	'88년 데이터 (COCl ₂) ₁ θ (ppm)	수 값 (θ)	합성 법
실시예 85	117	7.89 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.58-7.84 (m, 10H), 3.72 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.72-2.59 (m, 10H), 2.43-2.39 (m, 2H), 1.84-1.80 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H).	61	실시예 9와 유사
실시예 86	118	1.88-1.98 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 2.45-2.52 (m, 4H), 2.65-2.80 (m, 8H), 3.05 (s, 3H), 3.10 (broad s, 1H), 3.72 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H). (순제: COCl ₂ , CD ₂ O).	13	실시예 9와 유사
실시예 87	120	1.85-1.97 (m, 2H), 2.35-2.49 (m, 4H), 2.67-2.85 (m, 9H), 2.85-2.95 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 7.05-7.15 (m, 2H), 7.18-7.27 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.67-7.88 (m, 4H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.17-8.31 (m, 4H).	10	실시예 9와 유사
실시예 88	121	1.75-1.89 (m, 2H), 2.28-2.33 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 2.58-2.75 (m, 9H), 2.89 (s, 12H), 3.04 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H).	33	실시예 9와 유사
실시예 89	122	1.81-1.86 (m, 2H), 2.26-2.30 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 10H), 3.06 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 5.91 (s, 4H), 6.72-6.75 (m, 2H), 6.91-6.94 (m, 4H), 7.56 (d, 2H, J = 8.23 Hz), 7.88 (d, 2H, J = 8.23 Hz).	84	실시예 9와 유사
실시예 90	123	1.73-1.81 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 2H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.56-2.78 (m, 8H), 3.54 (s, 2H), 4.48 (broad s, 3H), 6.72 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33-7.35 (m, 4H). (순제: COCl ₂ , CD ₂ O)	36	실시예 12와 유사

[표 2m]

	파형물 번호	'88년 데이터 (COC1) δ (ppm)	수문 (δ)	합성법
실시예 91	125	7.00 (d, J = 8.3Hz, 2 H), 7.63-7.55 (m, 3 H), 7.40-7.04 (m, 8 H), 6.60 (s, 1H), 3.73 (s, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.80-2.55 (m, 11 H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.92-1.05 (m, 2 H).	24	실시예 14와 유사
실시예 92	126	1.70-1.91 (m, 2 H), 2.33-2.41 (m, 2 H), 2.62-2.80 (m, 10 H), 3.05 (m, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 6.91-6.90 (m, 4 H), 7.19 (dd, J = 3.3, 3.3 Hz, 2 H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).	74	실시예 9와 유사
실시예 93	120	1.70-1.91 (m, 2 H), 2.25-2.35 (m, 2 H), 2.55-2.70 (m, 10 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 7.00 (dd, J = 3.3, 3.3 Hz, 2 H), 7.20-7.30 (m, 4 H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).	19	실시예 11과 유사
실시예 94	130	1.00-1.95 (m, 2 H), 1.91 (s, 6 H), 2.45-2.53 (m, 2 H), 2.63-2.77 (m, 8 H), 2.81 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.06 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 6.77 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	23	실시예 9와 유사
실시예 95	131	7.00 (d, J = 8.3Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 8.3Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 6.9Hz, 2 H), 7.31-7.13 (m, 4 H), 7.03-6.96 (m, 2 H), 6.60-6.05 (m, 1 H), 3.69 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.74-2.50 (m, 10 H), 1.8 (br s, 1 H), 2.39-2.35 (m, 2 H), 1.85-1.81 (m, 2 H).	8	실시예 15와 유사
실시예 96	132	1.77-1.00 (m, 2 H), 2.35-2.30 (m, 2 H), 2.49-2.50 (m, 2 H), 2.50-2.07 (m, 10H), 3.05 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.77 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.50-6.72 (m, 6 H), 7.03-7.12 (m, 6 H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	30	실시예 15와 유사

[표 2n]

	화학물 번호	¹³ C NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수용 (g)	합성법
실시예 97	133	1.79-1.09 (m, 2 H), 2.35-2.40 (m, 2 H), 2.55-2.76 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.70-6.75 (m, 1 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.13-7.31 (m, 4 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).	30	실시예 15와 유사
실시예 98	134	1.06-1.75 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.19-2.26 (m, 2 H), 2.40-2.76 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.49 (s, 2 H), 6.04-6.08 (m, 1 H), 7.00-7.20 (m, 6 H), 7.30-7.35 (m, 2 H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).	21	실시예 15와 유사
실시예 99	135	1.79-1.08 (m, 2 H), 2.35-2.41 (m, 2 H), 2.54-2.78 (m, 1 H), 3.03 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 7.10-7.48 (m, 8 H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	11	실시예 15와 유사
실시예 100	136	1.77-1.08 (m, 2 H), 2.35-2.40 (m, 2 H), 2.55-2.76 (m, 1 H), 3.05 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.77 (s, 3 H), 6.70-6.75 (m, 1 H), 6.99-7.03 (m, 1 H), 7.13-7.31 (m, 4 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2 H).	7	실시예 15와 유사
실시예 101	137	7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.42-7.37 (m, 2 H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.07-6.09 (m, 7 H), 6.09-6.05-6.47 (m, 1 H), 3.65 (s, 2H), 3.05 (s, 3 H), 2.75-2.89 (m, 10 H), 2.39-2.32 (m, 2 H), 1.85-1.74 (m, 2 H).	12	실시예 15와 유사
실시예 102	139	7.07 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.60-6.94 (m, 9 H), 6.67-6.63 (m, 1 H), 5.75 (s, 1 H), 4.11-3.97 (m, 4 H), 3.60 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.85-2.58 (m, 10 H), 2.42-2.33 (m, 2 H), 1.88-1.72 (m, 2 H).	6	실시예 15와 유사

[표 2o]

구분	시험물 번호	시험 방법 (CCCI) 및 (mm)	수준 (σ)	합성법
실시예 103	140	1.65-1.78 (m, 3 M), 2.20-2.29 (m, 2 M), 2.41-2.61 (m, 10 M), 2.77 (m, 3 M), 2.90 (m, 3 M), 3.97 (m, 2 M), 3.72-3.79 (m, 2 M), 4.91-9.04 (m, 2 M), 9.39-9.75 (m, 1 M), 6.39-6.44 (m, 1 M), 6.58-6.62 (m, 1 M), 6.80-6.83 (m, 1 M), 6.96-7.00 (m, 3 M), 7.10-7.18 (m, 2 M), 7.30-7.39 (m, 2 M), 7.43 (m, 3 = 0.2 M, 2 M), 7.76 (m, 2 = 0.2 M, 2 M).	17	실시예 15와 유사
		1.79-1.09(m, 2 M), 2.25-2.40 (m, 2 M), 2.48-2.89 (m, 11 M), 2.03 (m, 3 M), 3.46 (m, 2 M), 3.60 (m, 2 M), 3.70 (m, 3 M), 6.30 (m, 3 = 2.3 M, 1 M), 6.53 (m, 3 = 0.6, 2.3 M, 1 M), 7.09-7.17 (m, 10), 7.10-7.21 (m, 2 M), 7.29-7.49 (m, 2 M), 7.59 (m, 2 = 0.1 M, 2M), 7.00 (m, 2 = 0.6 M, 1 M), 7.07 (m, 2 = 0.1 M, 2 M).		
실시예 104	141	1.79-1.09(m, 2 M), 2.25-2.40 (m, 2 M), 2.48-2.89 (m, 11 M), 2.03 (m, 3 M), 3.46 (m, 2 M), 3.60 (m, 2 M), 3.70 (m, 3 M), 6.30 (m, 3 = 2.3 M, 1 M), 6.53 (m, 3 = 0.6, 2.3 M, 1 M), 7.09-7.17 (m, 10), 7.10-7.21 (m, 2 M), 7.29-7.49 (m, 2 M), 7.59 (m, 2 = 0.1 M, 2M), 7.00 (m, 2 = 0.6 M, 1 M), 7.07 (m, 2 = 0.1 M, 2 M).	20	실시예 15와 유사
		1.79-1.09(m, 2 M), 2.25-2.40 (m, 2 M), 2.48-2.89 (m, 11 M), 2.03 (m, 3 M), 3.46 (m, 2 M), 3.79 (m, 6 M), 6.30 (m, 3 = 2.2 M, 1 M), 6.66 (m, 2 = 2.2 M, 2 M), 7.13-7.20 (m, 1 M), 7.22-7.32 (m, 2M), 7.46 (m, 3 = 0.4 M, 2 M), 7.59 (m, 3 = 0.4 M, 2 M).		
실시예 105	142	1.79-1.09(m, 2 M), 2.25-2.40 (m, 2 M), 2.48-2.89 (m, 11 M), 2.03 (m, 3 M), 3.46 (m, 2 M), 3.79 (m, 6 M), 6.30 (m, 3 = 2.2 M, 1 M), 6.66 (m, 2 = 2.2 M, 2 M), 7.13-7.20 (m, 1 M), 7.22-7.32 (m, 2M), 7.46 (m, 3 = 0.4 M, 2 M), 7.59 (m, 3 = 0.4 M, 2 M).	25	실시예 15와 유사
		1.65-1.78(m, 2 M), 2.20-2.29 (m, 2 M), 2.41-2.61 (m, 10 M), 2.77 (m, 3 M), 2.90 (m, 3 M), 3.97 (m, 2 M), 3.72-3.79 (m, 2 M), 4.91-9.04 (m, 2 M), 9.39-9.75 (m, 1 M), 6.39-6.44 (m, 1 M), 6.58-6.62 (m, 1 M), 6.80-6.83 (m, 1 M), 6.96-7.00 (m, 3 M), 7.10-7.18 (m, 2 M), 7.30-7.39 (m, 2 M), 7.43 (m, 3 = 0.2 M, 2 M), 7.76 (m, 2 = 0.2 M, 2 M).		
실시예 106	143	1.65-1.78(m, 2 M), 2.20-2.29 (m, 2 M), 2.41-2.61 (m, 10 M), 2.77 (m, 3 M), 2.90 (m, 3 M), 3.97 (m, 2 M), 3.72-3.79 (m, 2 M), 4.91-9.04 (m, 2 M), 9.39-9.75 (m, 1 M), 6.39-6.44 (m, 1 M), 6.58-6.62 (m, 1 M), 6.80-6.83 (m, 1 M), 6.96-7.00 (m, 3 M), 7.10-7.18 (m, 2 M), 7.30-7.39 (m, 2 M), 7.43 (m, 3 = 0.2 M, 2 M), 7.76 (m, 2 = 0.2 M, 2 M).	17	실시예 15와 유사
		1.70-1.02 (m, 3 M), 2.19-2.27 (m, 2 M), 2.43-2.48 (m, 3 M), 2.67-2.82 (m, 6 M), 2.40-2.48 (m, 1 M), 3.76 (m, 2 M), 3.99-4.05 (m, 2 M), 7.14-7.30 (m, 10 M), 7.46 (m, 2 M, 3 = 0.25 M), 7.06 (m, 2 M, 3 = 0.25 M).		
실시예 107	144	1.70-1.02 (m, 3 M), 2.19-2.27 (m, 2 M), 2.43-2.48 (m, 3 M), 2.67-2.82 (m, 6 M), 2.40-2.48 (m, 1 M), 3.76 (m, 2 M), 3.99-4.05 (m, 2 M), 7.14-7.30 (m, 10 M), 7.46 (m, 2 M, 3 = 0.25 M), 7.06 (m, 2 M, 3 = 0.25 M).	21	실시예 1와 유사
		7.07 (m, 3 = 0.2 M, 2 M), 7.34 (m, 3 = 0.2 M, 2 M), 7.36-6.94 (m, 7 M), 6.60-6.64 (m, 1 M), 3.79 (m, 3 = 6.4 M, 2 M), 3.67 (m, 2 M), 3.08 (m, 3 M), 2.81 (m, 3 = 6.4 M, 2 M), 2.71-2.90 (m, 10 M), 2.64-2.71 (m, 2 M), 1.07-1.02 (m, 2 M).		
실시예 108	145	6.4 M, 2 M, 2.71-2.90 (m, 10 M), 2.64-2.71 (m, 2 M), 1.07-1.02 (m, 2 M).	10	실시예 15와 유사

[표 2p]

실시예	번호	발명물 번호	특정 데이터 (코드)의 수 (mm)	수용 (g)	판정명
실시예 109	147		1.70-1.90 (m, 2 M), 2.30-2.41 (m, 2 M), 2.50-2.70 (m, 11 M), 3.04 (m, 3 M), 3.64 (m, 2 M), 6.48-6.71 (m, 1 M), 6.83-7.00 (m, 5 M), 7.02-7.20 (m, 3 M), 7.25-7.35 (m, 2 M), 7.35-7.45 (m, 2 M), 7.52 (m, 3 = 0.3 Hz, 2 M), 7.66 (m, 3 = 0.3 Hz, 2 M).	26	실시예 15의 유사
실시예 110	148		1.70-1.90 (m, 2 M), 2.30-2.40 (m, 2 M), 2.53-2.70 (m, 11 M), 3.05 (m, 3 M), 3.71 (m, 2 M), 3.83 (m, 3 M), 5.50 (second m, 1 M), 6.44 (m, 3 = 0.3 Hz, 1 M), 6.90 (m, 3 = 0.3 Hz, 2.0 Hz, 1 M), 7.04 (m, 3 = 2.0 Hz, 1 M), 7.14-7.32 (m, 1 M), 7.24-7.37 (m, 2 M), 7.40-7.50 (m, 2 M), 7.56 (m, 3 = 0.2 Hz, 2 M), 7.80 (m, 3 = 0.2 Hz, 2 M).	24	실시예 15의 유사
실시예 111	149		1.77-1.90 (m, 2 M), 2.20-2.30 (m, 2 M), 2.50-2.73 (m, 12 M), 3.08 (m, 3 M), 3.69 (m, 2 M), 3.74 (m, 3 M), 6.23-6.35 (m, 1 M), 6.59-6.56 (m, 1 M), 6.61-6.64 (m, 1 M), 7.14-7.20 (m, 1 M), 7.22-7.33 (m, 2 M), 7.42-7.49 (m, 2 M), 7.59 (m, 3 = 0.3 Hz, 2 M), 7.88 (m, 3 = 0.3 Hz, 2 M).	12	실시예 15의 유사
실시예 112	150		7.66 (m, 3 = 0.3 Hz, 2 M), 7.59 (m, 3 = 0.3 Hz, 2 M), 7.47 (m, 3 = 7.9 Hz, 2 M), 7.30-7.40 (m, 7 M), 7.07 (m, 1 M), 6.90-6.71 (m, 1 M), 5.88-5.75 (m, 2 M), 5.16-5.00 (m, 4 M), 3.95-3.80 (m, 4 M), 3.70 (m, 2 M), 3.09 (m, 3 M), 2.73-2.56 (m, 10 M), 2.37-2.33 (m, 2 M), 1.88-1.77 (m, 2 M).	67	실시예 15의 유사
실시예 113	151		1.82-1.86 (m, 2 M), 2.37-2.41 (m, 2 M), 2.57-2.73 (m, 10 M), 3.08 (m, 3 M), 3.71 (m, 2 M), 4.64 (m, 2 M), 7.15-7.21 (m, 4 M), 7.24-7.32 (m, 4 M), 7.56 (m, 2 M, 3 = 0.25 Hz), 7.80 (m, 3 = 0.25 Hz).	33	실시예 15의 유사
실시예 114	152		7.80 (m, 3 = 0.6 Hz, 2 M), 7.56 (m, 3 = 0.6 Hz, 2 M), 7.30-7.16 (m, 8 M), 7.07 (m, 1 M), 4.39 (m, 3 = 11.8 Hz, 1 M), 4.01 (m, 3 = 11.8Hz, 1 M), 3.72 (m, 2 M), 3.06 (m, 3 = 13.3 Hz, 1M) 2.90-2.48 (m, 11 M), 2.35-2.14 (m, 1 M), 1.90-1.77 (m, 2 M).	2	실시예 15의 유사 (a)

[표 2q]

시험번호	시험명	수용량 (g)	합성법
실시예 115	153 'B' 그룹 데이터 (COCl ₂) ₂ 6 (ppm) 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 4 H), 7.76-7.72 (m, 2 H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.36-7.19 (m, 3 H), 3.72 (s, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.82-2.56 (m, 11 H), 2.39-2.30 (m, 1 H), 1.89-1.81 (m, 2 H).	24	실시예 14와 유사
실시예 116	154 1.00-1.04 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 2.59-2.49 (m, 10 H), 3.04 (s, 3 H), 3.67 (s, 2 H), 3.09 (s, 3 H), 6.64-6.67 (m, 1 H), 7.00-7.19 (m, 5 H), 7.41-7.44 (m, 1 H), 7.53 (d, 2 H, J = 7.25 Hz), 7.61-7.72 (m, 2 H), 7.85-7.91 (m, 3 H).	50	실시예 15와 유사
실시예 117	155 0.04-0.09 (m, 3 H), 1.23-1.37 (m, 12 H), 1.55-1.58 (m, 2 H), 1.70-1.79 (m, 2 H), 2.33 (m, 1 H), 2.50-2.76 (m, 12 H), 3.04 (s, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 6.63-6.67 (m, 1 H), 6.95 (d, 1 H, J = 7.59 Hz), 7.00-7.17 (m, 4 H), 7.33 (d, 2 H, J = 8.25 Hz), 7.52 (d, 2 H, J = 8.25 Hz), 7.66 (d, 2 H, J = 8.58 Hz).	51	실시예 15와 유사
실시예 118	156 0.48 (DC 8, 1 H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.50-7.47 (m, 2 H), 7.33-7.17 (m, 3 H), 6.60-6.66 (m, 1 H), 6.17-6.06 (m, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.03 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 2.80-2.58 (m, 10 H), 2.39-2.28 (m, 1 H), 2.13-2.13 (m, 1 H), 1.88-1.79 (m, 2 H).	16	실시예 14와 유사 ... (m)
실시예 119	157 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.66-7.62 (m, 2 H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.34-7.18 (m, 3 H), 7.00 (s, 2 H), 3.71 (s, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 3.06 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 2.79-2.51 (m, 11 H), 2.30-2.17 (m, 1 H), 1.87-1.78 (m, 2 H).	21	실시예 14와 유사 ... (m)
실시예 120	158 1.73-1.03 (m, 2 H), 2.26-2.44 (m, 2 H), 2.45-2.75 (m, 11 H), 3.05 (s, 3 H), 3.62 (s, 2 H), 6.66-6.68 (m, 1 H), 6.88-6.99 (m, 1 H), 7.00-7.02 (m, 1 H), 7.07-7.15 (m, 1 H), 7.31-7.58 (m, 5 H), 7.78-7.88 (m, 3 H).	31	실시예 15와 유사

(a) 2-(트리메틸실릴)에폭시메틸 그룹이 보호 그룹으로서 사용된다.

[표 2r]

	회합물 번호	'81년 회합 데이터 (CO2)의 δ (ppm)	수용량 (t)	활성법
실시예 121	159	7.88 (d, J = 0.3 Hz, 2 H), 7.55 (d, J = 0.3 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 0.6 Hz, 2 H), 7.32-7.05 (m, 4 H), 6.84-6.82 (m, 2 H), 6.54-6.50 (m, 1 H), 3.71 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 3.03 (d, J = 13.3 Hz, 1 H), 2.86-2.53 (m, 10 H), 2.46-2.33 (m, 2 H), 1.90-1.77 (m, 3 H).	39	실시예 17과 유사
실시예 122	160	7.80 (d, J = 0.3 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 0.3 Hz, 2 H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.33-7.17 (m, 3 H), 6.89-6.66 (m, 1 H), 6.17-6.07 (m, 2 H), 3.97 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 3.33 (d, J = 5.3 Hz, 2 H), 2.79-2.50 (m, 10 H), 2.38-2.14 (m, 2 H), 1.89-1.80 (m, 2 H).	12	실시예 14와 유사 (a), (b)
실시예 123	161	1.76 - 1.78 (m, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 2.60 - 2.67 (m, 10 H), 3.02 (s, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 5.75 (s, 1 H), 6.62 - 6.65 (m, 1 H), 6.90 - 6.93 (m, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.09 - 7.13 (m, 1 H), 7.23 - 7.39 (m, 9 H), 7.49 (d, 2 H, J = 8.25 Hz), 7.83 (d, 2 H, J = 8.25 Hz).	58	실시예 15와 유사
실시예 124	163	ESI/MS m/e 315.5 (M ⁺ , C ₁₆ H ₁₅ F ₃ O ₂)	12	실시예 9와 유사
실시예 125	164	1.77-1.90 (m, 2 H), 2.29-2.38 (m, 2 H), 2.53-2.80 (m, 10 H), 3.05 (s, 3 H), 3.71 (s, 2 H), 6.38 (broad s, 1 H), 6.90-7.05 (m, 4 H), 7.35-7.45 (m, 4 H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	9	실시예 9와 유사
실시예 126	165	ESI/MS m/e 547.5 (M ⁺ , C ₂₆ H ₂₁ F ₅ O ₂)	10	실시예 9와 유사

(a) 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 그룹이 보호 그룹으로서 사용된다.
 (b) 회합물(160)이 회합물(156)의 제조에서 부산물로서 수득된다.

[표 2s]

실시예	화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수율 (%)	합성법
실시예 127	166	ESI/MS m/e 541.5 (M ⁺ H, C ₂₀ H ₂₁ O ₂):	6	실시예 9와 유사
실시예 128	167	1.70-1.89 (m, 2 H), 2.30-2.38 (m, 2 H), 2.56-2.76 (m, 11 H), 3.05 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 3.77 (s, 6 H), 6.09-6.75 (m, 2 H), 6.97-7.03 (m, 2 H), 7.07-7.10 (m, 2 H), 7.15-7.24 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	12	실시예 9와 유사
실시예 129	168	ESI/MS m/e 539.5 (M ⁺ H, C ₂₀ H ₂₁ O ₂):	67	실시예 12와 유사
실시예 130	169	1.76-1.92 (m, 2 H), 2.28-2.40 (m, 2 H), 2.62-2.77 (m, 10 H), 3.06 (s, 3 H), 3.78 (s, 2 H), 6.88 (dd, J = 7.9 및 1.7 Hz, 1 H), 6.82-6.93 (m, 1 H), 6.95-7.03 (m, 2 H), 7.13-7.31 (m, 4 H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).	52	실시예 15와 유사
실시예 131	170	1.77-1.90 (m, 2 H), 2.25-2.39 (m, 2 H), 2.62-2.78 (m, 10 H), 3.06 (s, 3 H), 3.70 (s, 2 H), 6.88 (dd, J = 7.9 및 2.3 Hz, 1 H), 6.92-7.02 (m, 2 H), 7.13-7.35 (m, 4 H), 7.49 (s, 1 H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	62	실시예 15와 유사
실시예 132	171	1.75-1.89 (m, 2 H), 2.28-2.40 (m, 2 H), 2.51-2.75 (m, 10 H), 3.05 (s, 3 H), 3.59 (s, 2 H), 6.87 (dd, J = 7.9 및 2.3 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 6.25 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J = 7.9 및 7.9 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2 H).	60	실시예 15와 유사

[표 2t]

		*실 측정 데이터 (CO2,1) & (ppm)			
실시예	회합물 번호			수준 (%)	결정법
실시예 133	172	1.70 - 1.81 (m, 2H), 2.25 - 2.34 (m, 2H), 2.50 - 2.72 (m, 12H), 3.03 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.69 (s, 6H), 6.23 - 6.27 (m, 1H), 6.59 - 6.68 (m, 3H), 6.88 - 6.95 (m, 1H), 7.07 - 7.17 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H).		22	실시예 15와 유사
실시예 134	173	1.70 - 1.81 (m, 2H), 2.26 - 2.37 (m, 2H), 2.50 - 2.70 (m, 12H), 3.03 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 6.60 - 6.72 (m, 2H), 6.90 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 7.00 (m, 1H), 7.01 - 7.19 (m, 4H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.3 Hz, 2H).		33	실시예 15와 유사
실시예 135	197	7.08 (d, J = 8.3Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 8.3Hz, 2 H), 7.51-7.47 (m, 4 H), 7.30-7.13 (m, 6 H), 3.71 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.73-2.46 (m, 8 H), 1.85-1.76 (m, 4 H), 1.62-1.58 (m, 2 H).		41	실시예 9와 유사
실시예 136	198	7.03 (d, J = 8.3Hz, 2 H), 7.43 (d, J = 8.4Hz, 2 H), 7.17-7.07 (m, 4 H), 6.91 (d, J = 7.6Hz, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 2.62-2.42 (m, 12 H), 1.8 (br s), 1.75-1.58 (m, 4 H).		11	실시예 12와 유사
실시예 137	200	1.74-1.84 (m, 2 H), 2.11-2.21 (m, 2 H), 2.36-2.43 (m, 2 H), 2.58-2.67 (m, 4 H), 3.31-3.37 (m, 4 H), 3.97 (s, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.30 (m, 10 H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).		70	실시예 3과 유사
실시예 138	201	1.69-1.79 (m, 1 H), 1.89-1.99 (m, 1 H), 2.13-2.28 (m, 2 H), 2.37-2.48 (m, 2 H), 2.84-2.82 (m, 2 H), 2.64-2.69 (m, 1 H), 2.75-2.80 (m, 1 H), 3.33-3.39 (m, 2 H), 3.73-3.78 (m, 2 H), 4.01 (dd, J = 17.5, 7.6 Hz, 1 H), 7.13-7.32 (m, 12 H), 8.63-8.69 (m, 2 H).		57	실시예 3과 유사

[표 2u]

	화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수준 (s)	합성법
실시예 139	203	1.70-1.85 (m, 2 H), 2.14-2.25 (m, 2 H), 2.30 (d, J = 2.0 Hz, 3 H), 2.34-2.45 (m, 2 H), 2.49-2.57 (m, 2 H), 2.60-2.68 (m, 2 H), 3.15 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 3.48-3.60 (m, 6 H), 3.99 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.32 (m, 18 H).	38	실시예 4와 유사
실시예 140	205	0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 1.40-1.55 (m, 2 H), 1.71-1.81 (m, 2 H), 2.16-2.25 (m, 2 H), 2.37-2.45 (m, 4 H), 2.52-2.71 (m, 8 H), 4.00 (t, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 7.20-7.31 (m, 8 H).	25	실시예 5와 유사
실시예 141	208	1.74-1.83 (m, 2 H), 2.17-2.26 (m, 2 H), 2.40-2.47 (m, 2 H), 2.63-2.75 (m, 8 H), 3.44 (s, 2 H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.51 (s, 1 H), 7.13-7.32 (m, 10 H).	30	실시예 6과 유사
실시예 142	209	1.72-1.81 (m, 2 H), 2.17-2.27 (m, 2 H), 2.39-2.49 (m, 2 H), 2.47 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 2.63-2.73 (m, 8 H), 2.84 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 3.67 (s, 3 H), 3.99 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.12-7.20 (m, 2 H), 7.22-7.31 (m, 8 H).	64	실시예 1과 유사
실시예 143	235	2.17-2.35 (m, 4 H), 2.35-2.60 (m, 8 H), 3.50 (s, 2 H), 3.97 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.11-7.35 (m, 12 H), 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 2 H).	17	실시예 8과 유사
실시예 144	238	1.77-1.86 (m, 2 H), 2.10-2.27 (m, 2 H), 2.40-2.46 (m, 2 H), 2.66-2.72 (m, 4 H), 2.76-2.88 (m, 6 H), 2.91-2.98 (m, 2 H), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 7.01-7.31 (m, 12 H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.94 (br, 1 H).	11	실시예 5와 유사

[표 2v]

실시예 번호	화합물 번호	¹ H NMR 데이터 (CDCl ₃) δ (ppm)	수용 (g)	합성법
실시예 145	239	1.66-1.70 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.36-2.43 (m, 2H), 2.53-2.67 (m, 8H), 3.30 (s, 2H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.21-7.56 (m, 8H).	28	실시예 7과 유사
실시예 146	240	1.75-1.82 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 2H), 2.43-2.47 (m, 2H), 2.65-2.73 (m, 8H), 3.63 (m, 2H), 4.01 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 10H), 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 2H).	50	실시예 1과 유사
실시예 147	241	1.74-1.83 (m, 2H), 2.16-2.27 (m, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 2.66-2.74 (m, 8H), 3.63 (m, 2H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.30 (m, 11H), 7.66 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.7 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 4.6, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	44	실시예 1과 유사
실시예 148	242	1.70-2.00 (m, 2H), 2.20-2.31 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 8H), 3.60 (m, 2H), 4.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12-7.30 (m, 11H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 7.9, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (ddd, J = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H).	57	실시예 1과 유사
실시예 149	243	1.7-1.83 (m, 2H), 2.1-2.25 (m, 2H), 2.43 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.4-2.74 (m, 8H), 3.69 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.2-7.35 (m, 7H), 8.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H).	32	실시예 1과 유사
실시예 150	245	1.70-1.85 (m, 2H), 2.12-2.22 (m, 2H), 2.37-2.45 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 8H), 3.63 (s, 2H), 4.00 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 11H), 7.87 (d, J = 4.6 Hz, 2H).	8	실시예 1과 유사
실시예 151	256	1.80-1.86 (dc, J = 12.3, 5.9 Hz, 2 H), 2.40 (dd, J = 6.0, 5.2 Hz, 2 H), 2.57-2.74 (m, 10 H), 3.63 (s, 2 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.26-7.32 (m, 6 H), 7.45-7.48 (m, 4 H), 8.52 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 2 H).	8	실시예 1과 유사

실시예 152 내지 162의 1-(3-하이드록시-3,3-디페닐프로필)호모피페라진의 일반적인 알킬화 방법

아세트니트릴 0.5ml 중의 1-(3-하이드록시-3,3-디페닐프로필)호모피페라진 (0.12mmol)의 용액을 알킬화제 (0.10mmol) 및 탄산칼륨(0.15mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열한다. 폴리스티렌-결합된 벤질 이소시아네이트 수지(0.65mmol/g, 0.05mmol) 및 디클로로메탄(0.5ml)을 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 디클로로메탄(0.5ml)로 세척한다. 여액과 세척액을 합하고, 감압하에 용매를 제거하여 N,N-디알킬화된 물질을 수득한다.

실시예 152:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(174)(65mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 493.0(M⁺ + H, C₂₉H₃₆N₂O₃S).

실시예 153:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(175)(51mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 507.5(M⁺ + H, C₃₀H₃₈N₂O₃S).

실시예 154:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(176)(48mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 507.5(M⁺ + H, C₃₀H₃₈N₂O₃S).

실시예 155:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(177)(51mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 521.5($M^+ + H$, $C_{31}H_{40}N_2O_3S$).

실시예 156:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(178)(56mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 541.5($M^+ + H$, $C_{32}H_{36}N_2O_3S$).

실시예 157:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(179)(41mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 479.0($M^+ + 1$, $C_{28}H_{34}N_2O_3S$).

실시예 158:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(180)(42mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 493.0($M^+ + 1$, $C_{39}H_{36}N_2O_3S$).

실시예 159:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(181)(42mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 507.5($M^+ + 1$, $C_{30}H_{38}N_2O_3S$).

실시예 160:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(182)(53mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 507.5($M^+ + 1$, $C_{30}H_{38}N_2O_3S$).

실시예 161:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(183)(40mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 521.5($M^+ + 1$, $C_{31}H_{40}N_2O_3S$).

실시예 162:

상기 일반적인 알킬화 방법에 의해서 화합물(184)(52mg)을 제조한다. ESI/MS m/e 541.5($M^+ + 1$, $C_{33}H_{36}N_2O_3S$).

1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진의 제조

에탄올 중의 호모피페라진 2.9g(28.9mmol)과 호모피페라진 디하이드로클로라이드 5.0g(28.9mmol)의 현탁액을 70°C로 2시간 동안 가열하여, 모노하이드로클로라이드 염의 균질한 용액(2.5당량)을 수득한다. 반응 혼합물을 3,3-디페닐프로필 메탄설포네이트 6.7g(23.1mmol, 1당량) 및 NaI(8.65g, 57.7mmol, 2.5당량)으로 처리하고, 16시간 동안 가열 환류시킨다. 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 진공 중에서 용매를 제거한다. 조 생성물을 2N 수성 NaOH(100ml)와 EtOAc(100ml) 사이에 분배시키고, 수성 층을 EtOAc 50mlx3로 추출한다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl 100mlx1로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조한 다음, 농축시키고, 크로마토그래피(SiO_2 , 4x20cm, 10% CH_3OH -5% Et_3N - CH_2Cl_2)에 의해 호박색 오일로서 모노알킬화된 생성물 6.44g(이론치 6.79g의 95%)을 수득한다.

실시예 163 내지 194의 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진의 일반적인 알킬화

1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 132mg(0.449mmol)의 용액을 알킬화제(0.492mmol, 1.1당량) 및 Et_3N 75ml(0.54mmol, 1.2당량)으로 처리하고, 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 가열한다. 진공하에 용매를 제거한다. 크로마토그래피(SiO_2 , 2x20cm, 20% CH_3OH -EtOAc)에 의해 N,N-디알킬화된 물질(10-95%)을 수득한다.

크로마토그래피 방법

다음과 같은 방법으로 HPLC 분석을 수행한다.

1. 방법 A 및 B

칼럼

방법 A: Micra 분석 칼럼(4.6mm × 3.3cm)

방법 B: 모니터 C18 칼럼(50mm × 4.6mm)

방법 A 및 B의 완충제

완충제 A: 물 중의 0.05% TFA

방법 B: 10% 물/CH₃CN 중의 0.035% TFA

구배 1(10-11분)

0.5분 동안 1% 완충제 B

5.0분 동안 1 내지 31% 완충제 B

2.0분 동안 31 내지 51% 완충제 B

0.5분 동안 51% 완충제 B

0.5분 동안 51 내지 1% 완충제 B

1% 완충제 B 유지

구배 2(4분)

0.5분 동안 10% 완충제 B

1.8분 동안 61% 완충제 B

1.5분 동안 91% 완충제 B

0.8분 동안 91% 완충제 B

0.4분 동안 91 내지 10% 완충제 B

10% 완충제 B 유지

2. 방법 C

칼럼

C18 칼럼 4.6mm

구배

3분 동안 1% 완충제 B

20분 동안 1 내지 61% 완충제 B

4분 동안 61% 완충제 B

1분 동안 61 내지 1% 완충제 B

5분 동안 1% 완충제 B - 유지

실시예 163:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 151.7mg(0.513mmol) 및 N,N-디에틸아세트아미드 78ml(0.567mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(265)(82mg, 39%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.93분(90%), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 408.4(M^+ + H, $C_{26}H_{37}N_3O$).

실시예 164:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 131mg(0.446mmol) 및 1-브로모-2-부탄 42ml(0.479mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(210)(53mg, 34%)을 제조한다.

RPLC t_R = 18.18분(90% 초과), 220nm(방법 C), ESI/MS m/e 347.2(M^+ + H, $C_{24}H_{30}N_2$).

실시예 165:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 115mg(0.391mmol) 및 (브로모메틸)사이클로프로판 42ml(0.433mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(211)(102mg, 75%)을 제조한다.

RPLC t_R = 17.91분(90% 초과), 220nm(방법 C), ESI/MS m/e 349.4(M^+ + H, $C_{24}H_{32}N_2$).

실시예 166:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 132mg(0.449mmol) 및 2-브로모아세트아미드 68mg(0.492mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(266)(150mg, 95%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.10분(90%), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 352.2(M^+ + H, $C_{22}H_{29}N_3O$).

실시예 167:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 151mg(0.513mmol) 및 7-아세톡시-4-(브로모메틸)코우마린 168mg(0.565mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(212)(21mg, 9%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.73분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 469.4(M^+ + H, $C_{30}H_{32}N_2O_3$).

실시예 168:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 136.6mg(0.465mmol) 및 5-브로모발레로니트릴 60ml(0.511mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(213)(164mg, 94%)을 제조한다.

RPLC t_R = 17.75분(90% 초과), 220nm(방법 C), ESI/MS m/e 376.4(M⁺ + H, C₂₆H₃₃N₃).

실시예 169:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 2-클로로-N-(2,6-디에틸페닐)아세트아미드 70mg(0.310mmol, 0.9당량)으로부터 화합물(70)(132mg, 89%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.97분(88%), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 484.4(M⁺ + H, C₃₂H₄₁N₃O).

실시예 170:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 3-브로모프로피오니트릴 31ml(0.374mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(214)(49mg, 42%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.36분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 348.2(M⁺ + H, C₂₃H₂₉N₃).

실시예 171:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 4-브로모부티로니트릴 37ml(0.374mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(215)(71mg, 58%)을 제조한다.

RPLC t_R = 3.91분(86%), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 362.2(M⁺ + H, C₂₄H₃₁N₃).

실시예 172:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 N-에틸클로로아세트아미드 45mg(0.374mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(267)(31mg, 24%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.07분(91%), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 380.4(M⁺ + H, C₂₄H₃₃N₃O).

실시예 173:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 105.4mg(0.359mmol) 및 메틸 2-[3-(2-클로로에틸)우레이도]벤조에이트 110mg(0.394mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(204)(29mg, 17%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.95분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 483.4(M⁺ + H, C₃₀H₃₅N₄O₂).

실시예 174:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 136.7mg(0.465mmol) 및 Maybridge SPB03660(108.8mg, 0.511mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(216)(79mg, 36%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.83분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 471.4(M⁺ + H, C₂₉H₃₄N₄O₂).

실시예 175:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 Maybridge GK02253(87mg, 0.374mmol)으로부터 화합물(246)(59mg, 33%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.11분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 491.4(M^+ + H, $C_{28}H_{34}N_4O_2S$).

실시예 176:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 브로모아세토니트릴 26ml(0.374mmol)으로부터 화합물(217)(66mg, 58%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.21분(95% 초과), 220nm, ESI/MS m/e 334.4(M^+ + H, $C_{22}H_{27}N_3$).

실시예 177:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 Maybridge CD08063(100mg, 0.374mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(71)(59mg, 33%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.23분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 525.2(M^+ + H, $C_{28}H_{33}ClN_4O_2S$).

실시예 178:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 Maybridge SEW03081(63mg, 0.374mmol)으로부터 화합물(247)(35mg, 22%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.20분(90%), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 427.4(M^+ + H, $C_{22}H_{27}ClN_4S$).

실시예 179:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 Maybridge S52956(85mg, 0.374mmol)으로부터 화합물(74)(42mg, 23%)을 제조한다.

RPLC t_R = 21분(90%), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 486.4(M^+ + H, $C_{31}H_{39}N_3O_2$).

실시예 180:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 133.5mg(0.454mmol) 및 Maybridge GK1350(149mg, 0.500mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(248)(105mg, 41%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.60분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 556.4(M^+ + H, $C_{32}H_{37}N_5O_2S$).

실시예 181:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 126.7mg(0.430mmol) 및 Maybridge RF00404(134mg, 0.474mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(249)(80mg, 34%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.96분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 540.4(M^+ + H, $C_{28}H_{31}Cl_2N_5O_2$).

실시예 182:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 Maybridge S07335(117mg, 0.408mmol, 1.2당량)으로부터 화합물(219)(69mg, 38%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.68분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 526.4 가수분해 생성물($M^+ + H$, $C_{36}H_{37}N_3O_2$).

실시예 183:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 Maybridge CD07922(67mg, 0.374mmol, 1.1당량)으로부터 화합물(269)(20mg, 13%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.65분(90%), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 438.3($M^+ + H$, $C_{26}H_{36}N_3OS$).

실시예 184:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 Maybridge SEW00285(89mg)로부터 화합물(250)(24mg, 19%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.70분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 377.3($M^+ + H$, $C_{23}H_{28}N_4O$).

실시예 185:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 프로파르길 브로마이드 38mg(0.32mmol) 및 요오드화칼륨 0.037g(0.22mmol)로부터 화합물(220)(67mg, 63%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.29(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 4.21분 (85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 333.3($M^+ + H$, $C_{23}H_{38}N_2$).

실시예 186:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(3-클로로프로필)-1,3-디하이드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 85mg(0.408mmol)으로부터 화합물(221)(51mg, 32%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.70분(97% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 469.3($M^+ + H$, $C_{30}H_{36}N_4O$).

실시예 187:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 200mg(0.680mmol) 및 2-(3급-부틸디페닐실릴)-3-브로모-2-메틸-1-프로판올 125mg(0.32mmol)으로부터 화합물(222)을 합성한다. R_f = 0.53(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$). 정제한 중간체를 무수 THF에 용해시키고, 3급-부틸암모늄 플루오라이드 0.35ml(0.35mmol, 1.1당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하고 농축시켰다. 크로마토그래피(SiO_2 , 40g, 20% $CH_3OH-EtOAc$)에 의해 목적하는 화합물 30mg(30%, 2단계)을 수득한다.

TLC R_f = 0.17(조건), RPLC t_R = 4.16분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 367.3($M^+ + H$, $C_{24}H_{34}N_2O$).

실시예 188:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.339mmol) 및 α -브로모- p -톨루니트릴 80mg(0.406mmol)로부터 화합물(75)(91mg, 65%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.52분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 410.3($M^+ + H$, $C_{28}H_{31}N_3$).

실시에 189:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.339mmol) 및 2-브로모아세트아미도-4-니트로페놀 111mg(0.406mmol)로부터 화합물(76)(63mg, 37%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.55분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 489.3($M^+ + H$, $C_{28}H_{32}N_4O_4$).

실시에 190:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.339mmol) 및 에틸 4-(2-클로로아세트아미도)벤조에이트 98mg(0.406mmol)로부터 화합물(77) 103mg(61%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.52분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 500.3($M^+ + H$, $C_{31}H_{37}N_4O_3$).

실시에 191:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.339mmol) 및 1-(3-클로로프로필)테오브롬 104mg(0.406mmol)으로부터 화합물(223)(84mg, 49%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.25분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 515.3($M^+ + H$, $C_{30}H_{38}N_6O_2$).

실시에 192:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.339mmol) 및 4-니트로벤질 브로모아세테이트 111mg(0.406mmol)으로부터 화합물(80)(81mg, 47%)을 제조한다.

RPLC t_R = 7.35분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 488.3($M^+ + H$, $C_{29}H_{33}N_3O_4$).

실시에 193:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.339mmol) 및 2-하이드록시-5-니트로벤질 브로마이드 90mg(0.406mmol)으로부터 화합물(81)(139mg, 92%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.90분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 446.3($M^+ + H$, $C_{27}H_{31}N_3O_3$).

실시에 194:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 N-(클로로아세틸)이소프로필아민 51mg(0.374mmol)으로부터 화합물(268)(34mg, 25%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.47분(90% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 394.4($M^+ + H$, $C_{25}H_{35}N_3O$).

실시에 195 내지 197의 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진의 일반적인 에폭사이드 개환

CH₃CN 1.8ml 중의 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol)의 용액을 에폭사이드 0.374mmol(1.1당량) 및 ¹Pr₂NEt(71ml, 0.41mmol, 1.2당량)으로 처리하고, 반응 혼합물을 70°C로 16시간 동안 가열한다. 감압하에 용매를 제거한다. 크로마토그래피(SiO₂, 2x20cm, 20% CH₃OH-EtOAc)에 의해 N,N-디알킬화된 물질(23-83%)을 수득한다.

실시에 195:

일반적인 에폭사이드 개환 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.340mmol) 및 Maybridge NRB00767(42mg, 0.375mmol)로부터 화합물(218)(114mg, 83%)을 제조한다.

RPLC t_R = 3.77분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 407.4(M⁺ + H, C₂₇H₃₆N₂O₂).

실시에 196:

일반적인 에폭사이드 개환 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.339mmol) 및 푸르푸릴 글리시딜 에테르 63mg(0.406mmol)으로부터 화합물(253)(35mg, 23%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.70분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 449.3(M⁺ + H, C₂₈H₃₆N₄O₃).

실시에 197:

일반적인 에폭사이드 개환 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 40.3mg(0.137mmol) 및 N-(2,3-에폭시프로필)프탈이미드 42.6mg(0.150mmol)로부터 화합물(225)(69mg, 70%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.40(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 5.96분(85% 초과), 220nm(방법 B-10분), ESI/MS m/e 498.3(M⁺ + H, C₃₁H₃₅N₃O₃).

N,N-디에틸-(1-호모피페라지닐)아세트아미드의 제조

아세트릴 클로라이드 3.90ml(54.9mmol)을 에탄올 166ml에 용해시키고, 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물에 에탄올 20ml 중의 호모피페라진 5.0g(50mmol, 1당량)의 용액을 가한다. 플라스크에 CaCl₂ 건조 튜브를 갖는 환류 응축기를 장착하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시킨다. N,N-디에틸클로로아세트아미드 3.37g(0.5당량)을 가하고, 반응물을 16시간 추가로 가열 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공하에 용매를 제거한다. 생성물을 EtOAc 150ml와 포화 수성 NaHCO₃ 100ml 사이에 분배시킨다. 수성 상을 EtOAc 1x100ml로 추출한다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 대칭적으로 디알킬화된 물질 0.950g(17%)을 수득한다. 수성 상을 1M NaOH 100ml로 염기화시키고, CH₂Cl₂(150mlx1, 100mlx2)로 추출한다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음, 농축시켜 순수한 모노알킬화된 호모피페라진 2.4g(45%)을 수득한다.

1-(4-시아노벤질)호모피페라진의 제조

에탄올 115ml 중의 호모피페라진 9.2g(92mmol, 2당량)의 용액에 1M HCl-EtOH 92ml를 1시간에 걸쳐 적가한다. 현탁액을 70°C로 1시간 동안 가열하여 모노하이드로클로라이드 염의 균질한 용액을 수득한다. α-브로모-p-톨루이트릴 9.0g(46mmol, 1당량)을 가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 가열 환류시킨다. 냉각시킨 후, 회전 증발에 의해 용매를 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 100ml와 2N 수성 KOH 100ml 사이에서 분배시킨다. 수성 층을 CH₂Cl₂(50mlx5)로 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl 1x150ml로 세척한 다음, MgSO₄로 건조한다. 크로마토그래피(SiO₂, 4x20cm, 20% CH₃OH-5% Et₃N-CH₂Cl₂)에 의해 호박색 오일로서 목적하는 모노알킬화된 물질 6.78g(이론치 10.1g의 67%)을 수득한다.

1-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진의 제조

무수 에탄올 800ml를 함유하고 기계적 교반기와 응축기가 장착된 2ℓ 들이 2구 환저 플라스크에 아세틸 클로라이드 20.2ml(0.267mol, 1.1 당량)을 가한다. 용액을 0.5시간 동안 교반한 다음, 호모피페라진 24.3g(0.243mol)을 가한다. 혼합물을 2시간 동안 가열 환류시킨다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 4-(메틸설포닐)벤질 클로라이드 25g(0.122mol, 0.5당량)을 가한 다음, 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시킨다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 진공하에 용매를 제거한다. 잔류물을 EtOAc 500ml로 희석시키고, 2N KOH 500mlx2로 세척한다. 수성 층을 EtOAc 500ml × 1로 추출한다. 유기 상을 합하고, 2N KOH 300mlx1로 세척한 다음, MgSO₄로 건조하고, 농축시킨다. 조약한 고체를 뜨거운 EtOAc로 세척하여 희백색 고체로서 순수한 목적하는 화합물 8.03g(이론치 32.7g의 25%)을 수득한다.

TLC R_f = 0.04(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 9.82(br s, 1H), 7.92(d, J=8.0Hz, 2H), 7.60(d, J=7.7Hz, 2H), 3.80(br s, 2H), 3.36(br m, 2H), 3.07(s, 3H), 2.93(br s, 2H), 2.80(br s, 2H), 2.12(br m, 2H).

1-(4-피콜릴)호모피페라진의 제조

무수 에탄올 50ml에 용해된 아세틸 클로라이드 6.34ml(0.084mol, 4당량)의 용액을 0.5시간 동안 교반하고, 에탄올 250ml 중의 호모피페라진 10.4g(0.1mol, 5당량)의 용액에 가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 가열 환류시키고, 25℃로 냉각시키고, 에탄올 40ml 중의 4-피콜릴 클로라이드 하이드로클로라이드 93.44g(0.021mol)의 용액을 가한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시키고, 25℃로 냉각시키고, 진공하에 용매를 제거한다. 잔류물을 CH₂Cl₂ 300ml로 희석시키고, 2N KOH 300mlx1로 세척한다. 수성 층을 CH₂Cl₂ 300mlx1로 추출한다. 유기 상을 2N KOH 150ml로 세척한 다음, MgSO₄로 건조하고, 농축시킨다. 크로마토그래피(SiO₂, 5% H₂O-5% NH₄OH-¹PrOH)에 의해 황색 오일로서 목적하는 화합물 2.88g(이론치 4.01g의 72%)을 수득한다.

TLC R_f = 0.45(5% H₂O-5% NH₄OH-¹PrOH), ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 8.77((d, J=5.9Hz, 2H), 7.53(d, J=5.7Hz, 2H), 3.91(s, 2H), 3.19(m, 4H), 2.92(m, 4H), 2.04(m, 2H).

1-(4-클로로벤질)호모피페라진의 제조

무수 에탄올 500ml에 아세틸 클로라이드 11.7ml(0.165mol)을 가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반한다. 호모피페라진 15.0g(0.150mol)을 가하고, 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시킨다. 4-클로로벤질 클로라이드 13.96g(0.087mol)을 가하고, 반응 혼합물을 농축시키기 전에 16시간 동안 가열 환류시킨다. 잔류물을 EtOAc 500ml에 용해시키고, 1N 수성 KOH 50ml로 세척한다. 수성 층을 EtOAc 200ml로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO₄로 건조한 다음, 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 크로마토그래피(이중 분리, SiO₂, 20x7cm, ¹PrOH-H₂O-NH₄OH, 80:12:6 내지 70:20:10의 구배로 용출)에 의해 목적하는 화합물 10.6g(53.4%) 및 디알킬화된 호모피페라진 2.36g(16.5%)을 수득한다.

GC/MS m/e 224(M⁺, C₁₂H₁₇N₂Cl, 10% 메탄올-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 5.96분(85% 초과), 220nm(Mm, (방법 B), ESI/MS m/e 498.3(M⁺ + H, C₃₁H₃₅N₃O₃).

1-(4-메틸-2-티에닐)-2-(1-호모피페라지닐아세틸)하이드라진의 제조

CH₃CN 25ml 중의 1-(3급-부틸옥시카보닐)호모피페라진 1.0g(5.0mmol)을 Maybridge GK 02253(1.2g, 5.0mmol) 및 ¹Pr₂NEt(1.04ml, 6.0mmol, 1.2당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 70℃로 16시간 동안 가열한다. 냉각시킨 후, 감압하에 용매를 제거하고, 잔류물을 크로마토그래피(SiO₂, 4x20cm, 5% CH₃OH-CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 백색 발포체로서 Boc-보호된 모노알킬화된 물질 1.33g(67%)을 수득한다.

RPLC t_R = 5.20분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 397.0($M^+ + H$, $C_{18}H_{38}N_4O_4S$). 생성물 1.1g(2.8mmol)을 3M HCl-메탄올 14ml에 용해시키고, 25°C에서 30분 동안 교반한다. 회전 증발에 의해서 용매를 제거하고, 탈보호된 호모피페라진 HCl 염을 t BuOH-물(3:1, 25ml)에 용해시킨다. Dowex 음이온 교환 수지를 사용하여 pH가 9가 되게 한다. 여과 및 증발에 의해 수지를 제거하여 순수한 모노알킬화된 생성물 703mg(86%)을 수득한다.

RPLC t_R = 0.78분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 297.1($M^+ + H$, $C_{14}H_{30}N_4O_2S$).

실시에 198 내지 203의 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴을 사용한 일반적인 알킬화

CH_3CN 3ml 중의 일치환된 호모피페라진 100mg(0.468mmol, 1.0당량)을 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴 168mg(0.561mmol, 1.2당량)으로 처리하고, 1Pr_2NEt (60mg, 0.468mmol, 1.2당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하면서 70°C로 가열한다. 혼합물을 냉각하고, 용매를 진공하에 제거한다. 생성물을 크로마토그래피(SiO_2 , 3x5cm, 20% $CH_3OH-EtOAc$)에 의해 목적하는 디알킬화된 물질 48mg(24%)을 수득한다.

실시에 198:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 N,N-디에틸-(1-호모피페라지닐)아세트아미드 100mg(0.468mmol) 및 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴 168mg(0.561mmol)로부터 화합물(264)(48mg, 24%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.30(20% $CH_3OH-EtOAc$), RPLC t_R = 4.58분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 433.3($M^+ + H$, $C_{27}H_{36}N_4O$).

실시에 199:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(4-피콜릴)호모피페라진 200mg(1.05mmol) 및 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴 225mg(0.75mmol)로부터 화합물(233)(225mg, 73%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.33(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 4.27분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 411.3($M^+ + H$, $C_{27}H_{30}N_4$).

실시에 200:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(4-시아노벤질)호모피페라진 150mg(0.684mmol) 및 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴 226mg(0.752mmol, 1.1당량)로부터 화합물(2)(155mg, 52%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.93분(85.1%), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 435.3($M^+ + H$, $C_{29}H_{30}N_4$).

실시에 201:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(4-클로로벤질)호모피페라진 68mg(0.30mmol) 및 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴 100mg(0.33mmol)로부터 화합물(3)(16mg, 12%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.32(5% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 5.27분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 444.3($M^+ + H$, $C_{20}H_{30}ClN_2$).

실시에 202:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진 200mg(0.75mmol) 및 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴 270mg(0.9mmol)로부터 화합물(4)(251mg, 69%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.53(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 4.73분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 488.3(M⁺ + H, C₂₉H₃₃N₂O₂S).

실시예 203:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(4-메틸-2-티에닐)-2-(1-호모피페라지닐아세틸)하이드라진 95mg(0.32mmol) 및 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴 96mg(0.32mmol)로부터 화합물(234)(9mg, 5%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.03분(90% 초과), 220nm(방법 B-10분), ESI/MS m/e 516.3(M⁺ + H, C₂₉H₃₃N₅O₂S).

1-(4-시아노벤질)피페라진의 제조

에탄올 40ml 중의 피페라진 5.17g(60mmol, 2당량)의 용액에 1M HCl-EtOH 60ml를 1시간에 걸쳐 적가한다. 현탁액을 70°C로 1시간 동안 가열한다. α-브로모-p-톨루니트릴 5.88g(30mmol, 1당량)을 가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시킨다. 냉각시킨 후, 회전 증발에 의해 용매를 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 70ml와 2N 수성 KOH 70ml 사이에서 분배시킨다. 합한 유기 상을 포화 수성 NaCl 100ml로 세척하고, MgSO₄로 건조한다. 크로마토그래피(SiO₂, 20% CH₃OH-5% Et₃N-CH₂Cl₂)에 의해 호박색 오일로서 모노알킬화된 물질 2.6g(이론치 6.0g의 43%)을 수득한다.

실시예 204 및 205의 1-(4-시아노벤질)피페라진의 일반적인 알킬화

1-(4-시아노벤질)피페라진 150mg(0.745mmol)의 용액을 알킬화제(0.745mmol, 1당량) 및 ¹Pr₂NEt 156ml(0.894mmol, 1.2당량)으로 처리하고, 반응 혼합물을 70°C로 가열한 다음, 16시간 동안 와동 교반한다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 크로마토그래피(SiO₂, 3-7% CH₃OH-CH₂Cl₂, 구배 용출)에 의해 목적하는 N,N-디알킬화된 피페라진(11-77%)을 수득한다.

실시예 204:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(4-시아노벤질)피페라진 150mg(0.745mmol) 및 3,3-디페닐프로필 메탄설포네이트 216mg(0.745mmol, 1당량)로부터 화합물(9)(142mg, 48%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.47분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 396.2(M⁺ + H, C₂₇H₂₉N₃).

실시예 205:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(4-시아노벤질)호모피페라진 150mg(0.745mmol) 및 4-브로모-2,2-디페닐부티로니트릴 224mg(0.745mmol)로부터 화합물(1)(166mg, 53%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.82분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 422.3(M⁺ + H, C₂₈H₂₈N₄).

하이드라지드 알킬화제의 일반적인 제법

하이드라지드 출발물질 7.93mmol을 CH₃CN 20ml에 용해시키고, 클로로아세틸 클로라이드 0.95ml(11.93mmol, 1.5당량)과 Et₃N(1.11ml, 7.96mmol, 1.02당량)으로 처리한다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 농축시킨다. 잔류물

을 EtOAc 300ml에 용해시키고, 1N 수성 HCl(10ml) 및 포화 수성 NaCl(20ml)로 세척한 다음, MgSO₄로 건조하고, 진공하에 농축시킨다. EtOAc로 연마한 다음, 헥산으로 세척하거나 크로마토그래피(SiO₂)에 의해 목적하는 화합물을 분리한다. 실시예 163 내지 194의 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 목적하는 호모피페라진 유사체를 수득한다.

실시예 206:

일반적인 방법을 사용하여 벤즈하이드라지드 1.00g(7.34mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.58ml(7.34mmol, 1당량)로부터 1-벤조일-2-(클로로아세틸)하이드라진 850mg(54%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-벤조일-2-(클로로아세틸)하이드라진 80mg(0.38mmol)로부터 화합물(78)(300mg, 51%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.44(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 5.85분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 471.3(M⁺+H, C₂₉H₃₄N₄O₂).

실시예 207:

일반적인 방법을 사용하여 페닐아세토하이드라지드 1.00g(6.66mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.53ml(6.66mmol, 1당량)로부터 1-(클로로아세틸)-2-(페닐아세틸)하이드라진 1.24g(82%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(클로로아세틸)-2-(페닐아세틸)하이드라진 85mg(0.38mmol)로부터 화합물(79)(71mg, 43%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.40(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 6.02분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 485.5(M⁺+H, C₃₀H₃₆N₄O₂).

실시예 208:

일반적인 방법을 사용하여 2-푸로산 하이드라지드 1.06g(7.93mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.95ml(11.9mmol, 1.5당량)으로부터 1-(2-푸로일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 1.21g(75%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(2-푸로일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 76mg(0.38mmol)로부터 화합물(251)(63mg, 40%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.42(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 5.60분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 461.3(M⁺+H, C₂₇H₃₂N₄O₃).

실시예 209:

일반적인 방법을 사용하여 2-티오펜카보하이드라지드 1.00g(7.03mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.86ml(10.6mmol, 1.5당량)으로부터 1-(2-티오펜카보닐)-2-(클로로아세틸)하이드라진 1.14g(74%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(2-티오펜카보닐)-2-(클로로아세틸)하이드라진 82mg(0.38mmol)로부터 화합물(252)(88mg, 54%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.47(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 5.92분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 477.3(M⁺+H, C₂₇H₃₂N₄O₂S).

실시예 210:

일반적인 방법을 사용하여 4,4-디페닐세미카바지드 1.5g(6.60mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.79ml(9.92mmol, 1.5당량)으로부터 1-(디페닐카바모일)-4-(2-클로로아세틸)세미카바지드 1.30g(65%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(디페닐카바모일)-4-(2-클로로아세틸)세미카바지드 114mg(0.38mmol)로부터 화합물(297)(46mg, 24%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.44$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.55$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 562.5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2$).

실시예 211:

일반적인 방법을 사용하여 4-페닐세미카바지드 1.00g(6.62mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.79ml(9.92mmol)으로부터 1-(페닐카바모일)-4-(2-클로로아세틸)세미카바지드 1.19g(67%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(페닐카바모일)-4-(2-클로로아세틸)세미카바지드 85mg(0.37mmol)로부터 화합물(82)(33mg, 20%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.41$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.96$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 486.4$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$).

실시예 212:

일반적인 방법을 사용하여 에틸 카바제이트 1.00g(9.61mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 1.15ml(10.16mmol, 1당량)으로부터 1-(에틸카바모일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 1.31g(76%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(에틸카바모일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 68mg(0.37mmol)로부터 화합물(224)(81mg, 54%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.44$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.91$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 439.3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3$).

실시예 213:

일반적인 방법을 사용하여 4-니트로벤즈하이드라지드 1.00g(5.52mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.66ml(8.29mmol)으로부터 1-(4-니트로벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진을 제조한다. EtOAc로부터 연마하여 정량 수율로 하이드라진을 수득하고, 추가 정제없이 사용한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(4-니트로벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 96mg(0.37mmol)로부터 화합물(86)(56mg, 32%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.46$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.56$ 분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS $m/e = 516.3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_4$).

실시예 214:

일반적인 방법을 사용하여 4-톨루익 하이드라지드 1.00g(6.66mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.80ml(9.99mmol)으로부터 1-(톨루오일)-2-(클로로아세틸)하이드라진을 제조한다. EtOAc로부터 연마하여 정량 수율로 하이드라진을 수득하고, 추가 정제없이 사용한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필) 호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(톨루오일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 74mg(0.37mmol)로부터 화합물(87)(61mg, 37%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.44$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.51$ 분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS $m/e = 485.4$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_2$).

실시예 215:

일반적인 방법을 사용하여 4-하이드록시벤즈하이드라지드 1.00g(6.57mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.79ml(9.92mmol)으로부터 1-(4-하이드록시벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진을 제조한다. EtOAc로부터 연마하여 정량 수율로 하이드라진을 수득하고, 추가 정제없이 사용한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(4-하이드록시벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 85mg(0.37mmol)로부터 화합물(89)(71mg, 43%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.21분(85% 초과), 220nm(방법 B-10분), ESI/MS m/e 487.3($M^+ + H$, $C_{29}H_{34}N_4O_3$).

실시예 216:

일반적인 방법을 사용하여 2-니트로벤즈하이드라지드 1.00g(5.52mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.66ml(8.83mmol)으로부터 1-(2-니트로벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 0.579g(41%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(2-니트로벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 96mg(0.37mmol)로부터 화합물(90)(82mg, 47%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.40(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 6.04분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 516.1($M^+ + H$, $C_{29}H_{33}N_5O_4$).

실시예 217:

일반적인 방법을 사용하여 4-메톡시벤즈하이드라지드 1.00g(6.00mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.72ml(9.00mmol)으로부터 1-(4-메톡시벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 1.783g(54%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(4-메톡시벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 91mg(0.37mmol)로부터 화합물(92)(63mg, 51%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.52(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 5.46분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 501.1($M^+ + H$, $C_{30}H_{36}N_4O_3$).

실시예 218:

일반적인 방법을 사용하여 니코티노하이드라지드 1.00g(7.29mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.87ml(10.94mmol)으로부터 1-(니코티노일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 1.29g(83%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(니코티노일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 87mg(0.41mmol)로부터 화합물(254)(100mg, 66%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.12(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 5.61분(93% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 472.3($M^+ + H$, $C_{28}H_{33}N_5O_2$).

실시예 219:

일반적인 방법을 사용하여 (2-벤조[b]티오펜카보닐)하이드라진 0.50g(2.60mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.50ml(3.90mmol)으로부터 1-(2-벤조[b]티오펜카보닐)-2-(클로로아세틸)하이드라진 0.578g(94%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(2-벤조[b]티오펜카보닐)-2-(클로로아세틸)하이드라진 88mg(0.37mmol)로부터 화합물(255)(73mg, 41%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.26(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 6.96분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 527.3($M^+ + H$, $C_{31}H_{34}N_4O_2S$).

실시예 220:

일반적인 방법을 사용하여 4-브로모벤즈하이드라지드 1.00g(4.64mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드 0.55ml(6.90mmol)으로부터 1-(4-브로모벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 0.886g(73%)을 제조한다. 일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 100mg(0.34mmol) 및 1-(4-브로모벤조일)-2-(클로로아세틸)하이드라진 98mg(0.37mmol)로부터 화합물(98)(143mg, 76%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.50(10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC t_R = 6.76분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 551.0($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{Br}$).

나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트의 제조

1-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진 2.0g(6.79mmol)을 CH_3CN 60ml에 용해시키고, 메틸 브로모아세테이트 1.56g(10.18mmol) 및 Et_3N (1.42ml, 10.18mmol)으로 처리한다. 혼합물을 18시간 동안 환류시키고, 진공하에 농축시킨다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출제, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 96/4, v/v)에 의해 메틸 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 1.93g을 78% 수율로 수득한다.

TLC R_f = 0.53(10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC t_R = 4.71분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 367.1($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$).

메틸 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 0.327g(0.89mmol)을 디옥산(3.1ml), 메탄올(1.1ml) 및 4N NaOH(0.22ml)의 혼합물에 용해시켰다. 30분 동안 교반시킨 후, 4N NaOH를 5방울 이상 가하고, 메틸 에스테르의 가수분해가 완료될 때까지 계속 교반한다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔류물을 플래시 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출제, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 1/1, v/v)에 의해 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 0.278g을 88% 수율로 수득한다.

TLC R_f = 0.22(10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC t_R = 1.98분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 353.3($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$).

실시에 221 내지 253의 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트의 일반적인 커플링 방법

무수 CH_2Cl_2 (1ml) 및 HOBt(12mg, 0.089mmol)에 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol)을 현탁시키고, 아민, 하이드라지드 또는 아미노산 0.88mmol을 가한다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, EDCI(30mg, 0.10mmol)을 가한다. Et_3N 을 사용하여 pH를 7 내지 8로 조절하고, 혼합물을 0°C에서 15분 동안 및 실온에서 16시간 교반한다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 잔류물을 수득하고, 후처리 없이 HPLC에 의해 직접 정제한다.

실시에 221:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 53.6mg(0.15mmol) 및 디헥실아민 39ml(0.167mmol)로부터 화합물(270)(55.6mg, 70%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.46(10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC t_R = 8.27분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 520.6($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}$).

실시에 222:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 60.2mg(0.17mmol) 및 벤질하이드라진 디히드로클로라이드 40mg(0.205mmol)로부터 화합물(83)(30mg, 39%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.39$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.16$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 457.3($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}$).

실시예 223:

일반적인 방법을 사용하여 벤즈하이드라지드 1.00g(7.34mmol) 및 메틸 브로모아세테이트 0.76ml(80.3mmol)로부터 메틸 2-벤조일하이드라지노아세테이트 0.418g(27%)을 제조한다. 일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 56mg(0.158mmol) 및 메틸 2-벤조일하이드라지노아세테이트 36mg(0.17mmol)로부터 화합물(84)(37mg, 44%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.49$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.21$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 543.1($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$).

실시예 224:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 62mg(0.166mmol) 및 2-아미노아세트페논 하이드로클로라이드 33mg(0.195mmol)로부터 화합물(85)(59mg, 75%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.40$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.51$ 분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 470.3($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_2$).

실시예 225:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 50mg(0.14mmol) 및 4-클로로벤즈하이드라지드 27mg(0.156mmol)로부터 화합물(88)(41mg, 58%)을 제조한다.

RPLC $t_R = 5.71$ 분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 505.2($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}$).

실시예 226:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 60mg(0.16mmol) 및 2-아미노-4'-메톡시아세트페논 하이드로클로라이드 36mg(0.176mmol)로부터 화합물(91)(55mg, 68%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.55$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.50$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 500.2($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$).

실시예 227:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 60mg(0.16mmol) 및 디프로필아민 24ml(0.176mmol)로부터 화합물(271)(51mg, 73%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.56$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.51$ 분(85% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 436.3($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}$).

실시예 228:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 100mg(0.267mmol) 및 벤젠설포노하이드라지드 54mg(0.31mmol)로부터 화합물(186)(34mg, 23%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.47$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.31$ 분(87% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 507.5$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$).

실시예 229:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 75mg(0.20mmol) 및 4-아미노벤즈하이드라지드 34mg(0.22mmol)로부터 화합물(93)(79mg, 81%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.26$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.61$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 486.3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2$).

실시예 230:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 100mg(0.267mmol) 및 4-메톡시벤젠설포노하이드라지드 59.4mg(0.29mmol)로부터 화합물(94)(24.4mg, 17%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.45$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.71$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 537.3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$).

실시예 231:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 100mg(0.267mmol) 및 p-톨루엔설포노하이드라지드 55mg(0.295mmol)로부터 화합물(95)(27.9mg, 20%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.52$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.91$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 521.3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$).

실시예 232:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 글리신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 10.6mg(0.084mmol)로부터 화합물(272)(34mg, 65%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.42$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.96$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 424.3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3$).

실시예 233:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 글리신아미드 하이드로클로라이드 9.3mg(0.084mmol)로부터 화합물(273)(37mg, 72%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.32$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.76$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS $m/e = 409.3$ ($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2$).

실시예 234:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 글리신 3급-부틸 에스테르 하이드로클로라이드 14.1mg(0.084mmol)로부터 화합물(274)(24mg, 47%)을 제조한다. 화합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, NaHCO_3 , 염수로 세척한 다음, MgSO_4 로 건조하고, 여과한 다음, 진공하에 용매를 증발시켜 정제한다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 최종 정제한다.

TLC $R_f = 0.41$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.56$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 466.5($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$).

실시예 235:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 (D)-(-)-2-페닐글리시놀 13.2mg(0.096mmol)로부터 화합물(275)(26.9mg, 43%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.42$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.21$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 472.0($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$).

실시예 236:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 (1S,2R)-(-)-시스-1-아미노-2-인단올 14.3mg(0.096mmol)로부터 화합물(226)(27.0mg, 43%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.42$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.36$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 484.0($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$).

실시예 237:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 (1R,2S)-(+)-시스-1-아미노-2-인단올 14.3mg(0.096mmol)로부터 화합물(276)(24.9mg, 20%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.42$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 6.26$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 484.0($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$).

실시예 238:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 *d,l*-옥토파민 하이드로클로라이드 18.2mg(0.096mmol)로부터 화합물(277)(29.9mg, 43%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.24$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.76$ 분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 488.0($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2$).

실시예 239:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 *d,l*-노르페닐에프린 하이드로클로라이드 18.2mg(0.38mmol)로부터 화합물(278)(28.3mg, 43%)을 제조한다.

TLC $R_f = 0.24$ (10% $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$), RPLC $t_R = 5.91$ 분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 488.0($\text{M}^+ + \text{H}$, $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$).

실시예 240:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 (1S,2S)-(+)-2-아미노-3-메톡시-1-페닐-1-프로판올 17.4mg(0.096mmol)로부터 화합물(279)(27.7mg, 43%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.46(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 6.36분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 516.0(M⁺ + H, C₃₂H₄₁N₃O₃).

실시예 241:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 노르에페드린 하이드로클로라이드 18.0mg(0.096mmol)로부터 화합물(280)(29.9mg, 43%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.46(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 6.06분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 486.3(M⁺ + H, C₃₁H₃₉N₃O₂).

실시예 242:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 2-아미노-1-페닐에탄올 16.2mg(0.118mmol)로부터 화합물(281)(22.4mg, 20%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.53(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 6.11분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 472.3(M⁺ + H, C₃₀H₃₇N₃O₂).

실시예 243:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 2-아미노-1,3-프로판디올 11.0mg(0.121mmol)로부터 화합물(298)(26.9mg, 43%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.16(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 5.51분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 426.0(M⁺ + H, C₂₅H₃₅N₃O₃).

실시예 244:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 L-페닐알라닌올 17.8mg(0.118mmol)로부터 화합물(282)(26.9mg, 43%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.53(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 6.31분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 486.3(M⁺ + H, C₃₁H₃₉N₃O₂).

실시예 245:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 DL-페닐알라닌아미드 하이드로클로라이드 19.3mg(0.096mmol)로부터 화합물(283)(27.0mg, 46%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.26(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 2.16분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 499.4(M⁺ + H, C₃₁H₃₈N₄O₂).

실시예 246:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 DL-아스파르트산 디메틸 에스테르 하이드로클로라이드 19.0mg(0.096mmol)로부터 화합물(284)(24mg, 42%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.46(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 2.16분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 496.4(M⁺ + H, C₂₈H₃₇N₃O₅).

실시예 247:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 DL-페닐알라닌 벤질 에스테르 p-톨루엔설포산 염 34.3mg(0.08mmol)로부터 화합물(285)(32.4mg, 49%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.53(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 2.53분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 590.6(M⁺ + H, C₃₈H₄₃N₃O₃).

실시예 248:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 DL-로이신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 17.5mg(0.096mmol)로부터 화합물(286)(22.5mg, 40%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.53(10% CH₃OH-CH₂Cl₂), RPLC t_R = 2.21분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 480.5(M⁺ + H, C₂₉H₄₁N₃O₃).

실시예 249:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 DL-티로신 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 22.3mg(0.096mmol)로부터 화합물(287)(23mg, 20%)을 제조한다.

RPLC t_R = 2.01분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 530.2(M⁺ + H, C₃₂H₃₉N₃O₄).

실시예 250:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 DL-메티오닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 19.2mg(0.096mmol)로부터 화합물(288)(23.8mg, 43%)을 제조한다.

RPLC t_R = 2.01분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 498.2(M⁺ + H, C₂₈H₃₉N₃O₃S).

실시예 251:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 DL-트립토판 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 24.5mg(0.096mmol)로부터 화합물(289)(21.6mg, 30%)을 제조한다.

RPLC t_R = 2.27분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 553.4(M⁺ + H, C₃₄H₄₀N₄O₃).

실시예 252:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 (1S,2R)-(+) -2-아미노-1,2-디페닐에탄올 20.5mg(0.096mmol)로부터 화합물(299)(20.9mg, 43%)을 제조한다.

RPLC t_R = 2.12분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 548.4(M^+ + H, $C_{36}H_{41}N_3O_2$).

실시예 253:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 나트륨 [4-(3,3-디페닐프로필)호모피페라진-1-일]아세테이트 30mg(0.08mmol) 및 DL-메티오닌 메틸 에스테르 하이드로클로라이드 19.2mg(0.096mmol)로부터 화합물(291)(23.8mg, 41%)을 제조한다.

RPLC t_R = 2.21분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 484.4(M^+ + H, $C_{27}H_{37}N_3O_3S$).

[4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세토하이드라지드의 제조

에탄올 20ml에 메틸 [4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세테이트 0.607g(1.66mmol)을 용해시키고, 하이드라진 수화물 1ml를 가한다. 혼합물을 19시간 동안 환류시키고, 진공하에서 농축시킨다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 염수로 세척한 다음, $MgSO_4$ 로 건조하고, 진공하에 농축시켜 오일로서 표제 화합물 0.547g을 90% 수율로 수득한다.

TLC R_f = 0.35(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 1.93분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 367.1(M^+ + H, $C_{22}H_{30}N_4O$).

실시예 254 내지 256의 [4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세토하이드라지드의 일반적인 커플링 방법

무수 CH_2Cl_2 (2ml)와 CH_3CN 0.5ml에 [4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세토하이드라지드 60.5mg(0.165mmol)을 용해시킨다. 피리딘 19ml(0.23mmol)과 염화설포닐 0.195mmol을 가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 진공 중에서 혼합물을 농축시킨 후, 플래시 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 목적 생성물을 분리한다.

실시예 254:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 [4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세토하이드라지드 65mg(0.177mmol) 및 N-아세틸술파닐릴 클로라이드 46mg(0.195mmol)로부터 화합물(96)(69mg, 70%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.35(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 6.36분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 564.3(M^+ + H, $C_{30}H_{37}N_5O_4S$).

실시예 255:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 [4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세토하이드라지드 60.5mg(0.165mmol) 및 4-클로로벤젠설포닐 클로라이드 38.3mg(0.181mmol)로부터 화합물(97)(63.5mg, 71%)을 제조한다.

RPLC t_R = 7.01분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 541.3(M^+ + H, $C_{28}H_{33}N_4O_3S$).

실시예 256:

일반적인 커플링 방법을 사용하여 [4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세토하이드라지드 55mg(0.15mmol) 및 4-티오펜설포닐 클로라이드 30mg(0.164mmol)로부터 화합물(256)(40mg, 53%)을 제조한다.

RPLC t_R = 6.61분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 513.3($M^+ + H$, $C_{25}H_{32}N_4O_3S_2$).

실시에 257:

[4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세트하이드라지드 51mg(0.139mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (2ml)에 용해시키고, HOBt(21mg, 0.155mmol) 및 4-(메틸설포닐)벤조산 29mg(0.146mmol)을 가함으로써 화합물(99)(55mg, 64%)을 제조한다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, EDCI(45mg, 0.151mmol)로 처리하고, Et_3N 으로 처리하여, pH가 8 정도 되게 한다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 로 세척한 다음, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조한 다음, 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출제: 96/4 내지 94/6 CH_2Cl_2 /메탄올(v/v)의 구배)에 의해 목적하는 화합물을 수득한다.

TLC R_f = 0.45(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 6.06분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 549.3($M^+ + H$, $C_{30}H_{36}N_4O_4S$).

실시에 258:

[4-(3,3-디페닐프로필)-1-호모피페라지닐]아세트하이드라지드 49mg(0.134mmol)을 무수 CH_2Cl_2 (2ml)에 용해시키고, HOBt(20mg, 0.148mmol) 및 4-아세틸벤조산 23mg(0.14mmol)을 가함으로써 화합물(100)(45mg, 64%)을 제조한다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, EDCI(44mg, 0.148mmol)로 처리하고, Et_3N 으로 처리하여, pH가 8 정도 되게 한다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 로 세척한 다음, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조한 다음, 여과하고, 진공하에 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(용출제: 96/4 내지 94/6 CH_2Cl_2 /메탄올(v/v)의 구배)에 의해 목적하는 화합물을 수득한다.

TLC R_f = 0.46(10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 6.26분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 513.3($M^+ + H$, $C_{31}H_{36}N_4O_3$).

실시에 259:

화합물(286)(10.5mg, 0.015mmol)을 실온에서 16시간 동안 0.25N LiOH 0.44ml($MeOH/H_2O$, 3/1, v/v)로 처리하여 화합물(290)(6.6mg, 64%)을 제조한다. 반응 혼합물을 TFA로 산성화시키고, 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 소형 C-18 칼럼(용출제: 물에 이어 MeOH)에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 2.28분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 466.4($M^+ + H$, $C_{28}H_{39}N_3O_3$).

실시에 260:

화합물(289)(9.6mg, 0.0123mmol)을 실온에서 16시간 동안 0.25N LiOH 0.35ml($MeOH/H_2O$, 3/1, v/v)로 처리하여 화합물(292)(6.0mg, 64%)을 제조한다. 반응 혼합물을 TFA로 산성화시키고, 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 소형 C-18 칼럼(용출제: 물에 이어 MeOH)에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 2.41분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 539.3($M^+ + H$, $C_{33}H_{38}N_4O_3$).

실시에 261: 화합물(69)의 제조

CH₃CN 50ml 중의 1-[4-(메틸설포닐)벤질]호모피페라진 314mg(1.17mmol)의 용액을 3-[4-(3급-부틸옥시카보닐)페닐]-3-페닐프로필 메탄설포네이트 456mg(1.17mmol, 1 당량)에 이어 Na₂CO₃(124mg, 1.17mmol, 1당량)로 처리한다. 반응 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 가열하고, 25°C로 냉각시킨 다음, 여과하고, 농축시킨다. 크로마토그래피(SiO₂, 2x20cm, 5% CH₃OH-CH₂Cl₂)에 의해 목적 물질 346mg(53%)을 수득한다.

RPLC t_R = 7.63분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 563.2(M⁺ + H, C₃₃H₄₂N₂O₄S).

실시에 262: 화합물(72 및 73)의 제조

메탄올 2ml 중의 화합물(69)(278mg, 0.494mmol)의 용액을 HCl-Et₂O의 1.0M 용액(5ml)로 처리하고, 1시간 동안 25°C에서 교반한다. 농축시키고, 크로마토그래피(SiO₂, 2x20cm, 5% CH₃OH-CH₂Cl₂ 내지 메탄올, 구배 용출)에 의해 화합물(72)(132mg, 51%) 및 화합물(73)(88mg, 35%)을 수득한다.

화합물(72): RPLC t_R = 4.78분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 521.2(M⁺ + H, C₃₀H₃₆N₂O₄S).

화합물(73): RPLC t_R = 4.08분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 507.2(M⁺ + H, C₂₉H₃₄N₂O₄S).

실시에 263: 1-(3급-부틸옥시카보닐)-4-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진 [화합물(294)]의 제조

1. CH₂Cl₂(100ml) 중의 디-3급-부틸 디카보네이트 25g(115mmol)의 용액을 CH₂Cl₂(200ml) 중의 호모피페라진 57g(5.0당량)의 용액에 20분에 걸쳐 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하고, 반응 혼합물에 물 150ml를 가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂ 100mlx2로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조한다. 용매를 감압하에 제거하여 오일을 수득하고, 단순 증류에 의해 정제하여 1-(3급-부틸옥시카보닐)호모피페라진 13.68g을 59% 수율로 수득한다. GC/MS에 의해 순도를 측정한다(95%).

m/e 200.1(M⁺, C₁₀H₂₀N₂O₂).

2. CH₃CN 60ml 중의 1-(3급-부틸옥시카보닐)호모피페라진 8.486g(42.4mmol)의 용액에 3-클로로프로피오페논 7.14g(24.4mmol), K₂CO₃(8.79g, 1.50당량) 및 KI(1.41mg, 0.2당량)를 가한다. 반응 혼합물을 70°C에서 17시간 동안 교반한 다음, 냉각된 혼합물에 AcOEt(200ml)를 가한다. 침전된 고체를 여과하여 제거하고, AcOEt(50ml)로 세척한다. 합한 여액을 증발시켜 오일을 수득하고, 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 0%-20% CH₃CN-AcOEt)에 의해 정제하여 1-(3급-부틸옥시카보닐)-4-(3-페닐-3-옥소프로필)호모피페라진(11.27g, 80% 수율, 연황색 오일)을 수득한다.

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 1.40-1.65(m, 9H), 1.80-1.95(m, 2H), 2.65-2.85(m, 4H), 3.01(t, 2H, J=6.9Hz), 3.19(t, 2H, J=6.9Hz), 3.35-3.55(m, 4H), 7.47(t, 2H, J=7.7Hz), 7.55-7.65(m, 1H), 7.90-8.02(m, 2H).

순도는 RPLC/MS(방법 B)에 의해 측정한다.

RPLC t_R = 5.53분(95%), 220nm, ESI/MS m/e 333.4(M⁺ + H, C₁₉H₂₉N₂O₃).

3. 무수 THF(150ml) 중의 정제된 1-(3급-부틸옥시카보닐)-4-(3-페닐-3-옥소프로필)호모피페라진(11.25g, 33.8mmol)의 용액에 0°C에서 [Et₂O 65ml 중의 (3-3급-부틸디메틸실릴옥시)브로모벤젠 28.5g(99.2mmol) 및 마그네슘 가루 2.30g(94.5mmol)로부터 제조된] 3-(3급-부틸디메틸실릴옥시)페닐마그네슘 브로마이드의 용액을 가한다. 혼합물을 교반하면서 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 계속 교반한다. 반응 혼합물에 포화 수성 NH₄Cl 300ml를 가하고, 혼합물

을 15분 동안 교반한 다음, AcOEt 150mlx3로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조한다. 감압하에 용매를 제거하여 오일 31.00g을 수득하고, 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 3%-25% AcOEt/헥산)에 의해 정제하여 1-(3급-부틸옥시카보닐)-4-[3-{3-(3급-부틸디메틸실릴옥시)페닐}-3-하이드록시-3-페닐프로필]호모피페라진(9.00g, 49% 수율, 연황색 오일)을 수득한다.

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ : 0.00(s, 6H), 0.81(s, 9H), 1.32(s, 9H), 1.4-1.5(m, 2H), 1.7-1.8(m, 2H), 2.2-2.3(m, 2H), 2.4-2.55(m, 4H), 3.25-3.45(m, 4H), 6.50-6.56(m, 1H), 6.80-6.92(m, 2H), 6.99-7.10(m, 2H), 7.11-7.20(m, 2H), 7.28-7.34(m, 2H).

순도는 RPLC/MS(방법 A)에 의해 측정한다.

RPLC t_R = 7.13분(95% 초과), 220nm, ESI/MS m/e 541.3(M⁺ + H, C₃₁H₄₉N₂O₂Si).

4. THF(35ml) 중의 정제한 1-(3급-부틸옥시카보닐)-4-[3-{3-(3급-부틸디메틸실릴옥시)페닐}-3-하이드록시-3-페닐프로필]호모피페라진 2.11(3.90mmol)의 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액(THF중의 1.0M 용액, 4.0ml, 4.0mmol, 1.03당량)을 가한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다. 반응 혼합물에 물 100ml를 가하고, 혼합물을 AcOEt 100mlx3로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조한다. 감압하에 용매를 제거하여 오일 3.11g을 수득하고, 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 50% AcOEt/헥산)에 의해 정제하여 1-(3급-부틸옥시카보닐)-4-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진(화합물(294))(1.381g, 83% 수율, 무색 오일)을 수득한다.

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.47(s, 3H), 1.50(s, 6H), 1.9-2.1(m, 2H), 2.45-2.9(m, 8H), 3.3-3.8(m, 4H), 6.7-7.0(m, 2H), 7.05-7.28(m, 2H), 7.3-7.38(m, 2H), 7.42-7.50(m, 2H).

순도는 RPLC/MS(방법 A)에 의해 측정한다.

RPLC t_R = 5.30분(95% 초과), 220nm, ESI/MS m/e 427.3(M⁺ + H, C₂₅H₃₅N₂O₄).

실시예 264: 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)]의 제조

CH₃CN 15ml 중의 정제한 1-(3급-부틸옥시카보닐)-4-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(294)] 1.066g(2.50mmol)의 용액에 p-톨루엔설포산 1수화물 1.90g(10.0mmol, 4.0당량)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2.0시간 동안 교반한 다음 물 50ml와 메탄올 20ml를 가한다. 음이온 교환 수지(11.5g, DOWEX 1x2-200, 수성 NaOH로 세척)를 가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 천천히 진탕시킨다. 여과하여 수지를 제거하고, 메탄올 300ml로 세척한다. 합한 여액을 증발시켜 오일 1.35g을 수득하고, 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 5%→10% 메탄올, 5% TEA/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](657mg, 81% 수율, 무색 오일)을 수득한다.

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ 1.8-2.0(m, 2H), 2.35-2.45(m, 2H), 2.55-2.80(m, 6H), 3.0-3.15(m, 4H), 6.68-6.75(m, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 7.10-7.38(m, 5H), 7.42-7.52(m, 2H).

순도는 RPLC/MS(방법 B)에 의해 측정한다.

RPLC t_R = 4.27분(99% 초과), 220nm, ESI/MS m/e 327.3(M⁺ + H, C₂₀H₂₇N₂O₂).

실시예 265: 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진의 일반적인 알킬화[화합물(185)]의 제조

CH₃CN 2.0ml 중의 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](100mg, 0.306mmol)의 용액에 1-벤조일-2-(클로로아세틸)하이드라진 60mg(0.281mmol, 1.2당량) 및 Et₃N(118mg, 1.17mmol, 5당량)을 가한다. 반응 혼합물을 60 내지 70°C에서 13시간 동안 교반한다. 용매를 증발시켜 오일을 수득하고, 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 10% 메탄올/CH₂Cl₂)에 의해 정제하여 화합물(185)(71mg, 46% 수율, 무색 오일)을 수득한다.

¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) δ 1.85-2.00(m, 2H), 2.45-2.55(m, 2H), 2.65-2.75(m, 2H), 2.78-3.00(m, 8H), 3.36(s, 2H), 6.62-6.65(m, 1H), 6.90-6.98(m, 2H), 7.10-7.35(m, 4H), 7.40-7.65(m, 5H), 7.88(d, 2H, J=5.4Hz).

순도는 RPLC/MS(방법 B)에 의해 측정한다.

RPLC t_R = 5.08분(98% 초과), 220nm, ESI/MS m/e 503.2(M⁺ + H, C₂₉H₃₅N₄O₄).

실시에 266:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](158mg, 0.486mmol) 및 Maybridge GK02253(136mg, 1.2당량)으로부터 화합물(259)의 디-TFA 염(54.8mg, 15%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 4.60분(98% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 523.2(M⁺ + H, C₂₈H₃₅N₄O₂S).

실시에 267:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](36mg, 0.11mmol) 및 N-(3-브로모프로필)프탈이미드(32mg, 1.1당량)으로부터 화합물(227)(20mg, 35%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.23분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 514.3(M⁺ + H, C₃₁H₃₆N₃O₄).

실시에 268:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[(화합물(295)](100mg, 0.306mmol) 및 1-(클로로아세틸)-2-(2-티오펜카보닐)하이드라진(61mg, 1.2당량)으로부터 화합물(260)(105mg, 67%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.95분(98% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 509.2(M⁺ + H, C₂₇H₃₃N₄O₄S).

실시에 269:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](100mg, 0.306mmol) 및 Maybridge RF00404(79mg, 1.2당량)으로부터 화합물(261)(94mg, 53%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.52분(98% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 572.2(M⁺ + H, C₂₈H₃₂Cl₂N₅O₄).

실시에 270:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](100mg, 0.306mmol) 및 N,N-디에틸아세트아미드(150mg, 4.3당량)으로부터 화합물(293)(65mg, 48%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.68분(89%), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 440.2(M^+ + H, $C_{26}H_{38}N_3O_3$).

실시예 271:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](100mg, 0.306mmol) 및 1-(3-클로로프로필)-1,3-디히드로-2H-벤즈이미다졸-2-온 230mg(4.6당량)으로부터 화합물(228)(97mg, 63%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.98분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 501.1(M^+ + H, $C_{36}H_{37}N_4O_3$).

실시예 272:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](59mg, 0.182mmol) 및 4-브로모-2-부테닐 페닐 설펜(50mg, 1.0당량)으로부터 화합물(229)(60mg, 63%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.20분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 521.3(M^+ + H, $C_{30}H_{37}N_2O_4S$).

실시예 273:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](80mg, 0.245mmol) 및 1-(클로로아세틸)-2-(5-메틸티오펜카보닐)하이드라진 68mg(1.2당량)으로부터 화합물(262)의 디-TFA 염(88mg, 48%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 5.23분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 523.3(M^+ + H, $C_{28}H_{35}N_4O_4S$).

실시예 274:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](80mg, 0.245mmol) 및 Salor S2,688-4(88mg, 1.2당량)으로부터 화합물(187)의 디-TFA 염(19mg, 9.5%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 5.22분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 589.0(M^+ + H, $C_{33}H_{37}N_2O_6S$).

실시예 275:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](40mg, 0.123mmol) 및 N-(펜아실)클로로아세트아미드 32mg(1.2당량)으로부터 화합물(189)(26mg, 42%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.73분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 502.3(M^+ + H, $C_{30}H_{36}N_3O_4$).

1-[4-(브로모메틸)벤젠설포닐]피롤의 제조

THF(2.0ml) 중의 피롤 67mg(1.0mmol)의 용액에 NaH(광물유 중의 60% 분산액, 40mg, 1.0mmol)을 가하고, 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한다. 혼합물에 4-(브로모메틸)벤젠설포닐 클로라이드 269mg(1.0mmol)를 가한다. 실온에서 추가의 10분동안 교반한 후, 염수 15ml를 가하고, 혼합물을 AcOEt로 40mlx2로 추출한다. 합한 추출물을 MgSO₄로 건조한다. 감압하에 용매를 제거하여 오일을 수득하고, 칼럼 크로마토그래피(SiO₂, 10% AcOEt/헥산)에 의해 정제하여 1-[4-(브로모메틸)벤젠설포닐]피롤 46mg(15% 수율, 무색 오일)을 수득한다. 순도는 GC/MS를 사용하여 측정한다(95% 초과).

m/e 299(M⁺ + H, C₁₁H₁₀NO₂BrS).

실시예 276:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](40mg, 0.123mmol) 및 1-[4-(브로모메틸)벤젠설포닐]피롤 46mg(1.24당량)으로부터 화합물(190)(27mg, 40%)을 제조한다.

RPLC t_R = 5.85분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 546.3(M⁺ + H, C₃₁H₃₆N₃O₄S).

실시예 277:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](40mg, 0.123mmol) 및 1-(클로로아세틸)-2-(4-하이드록시벤조일)하이드라진 28mg(1.0당량)으로부터 화합물(191)(39mg, 61%)을 제조한다.

RPLC t_R = 4.72분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 519.3(M⁺ + H, C₂₉H₃₅N₄O₅).

실시예 278:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](40mg, 0.123mmol) 및 1-(클로로아세틸)-2-(4-클로로벤조일)하이드라진 31mg(1.0당량)으로부터 화합물(194)의 디-TFA 염(39mg, 42%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 5.48분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 537.3(M⁺ + H, C₂₉H₃₄ClN₄O₅).

실시예 279:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](40mg, 0.123mmol) 및 1-(클로로아세틸)-4-페닐세미카바지드 28mg(1.0당량)으로부터 화합물(195)의 디-TFA 염(30mg, 33%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 5.18분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 518.3(M⁺ + H, C₂₉H₃₆N₅O₄).

실시예 280:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](30mg, 0.092mmol) 및 브로모비멘 28mg(1.0당량)으로부터 화합물(231)의 디-TFA 염(29mg, 42%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 1.87분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 517.4(M⁺ + H, C₃₀H₃₇N₄O₄).

실시예 281:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](30mg, 0.092mmol) 및 Maybridge CD08063(29mg, 1.2당량)으로부터 화합물(196)의 디-TFA 염(33mg, 46%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해 정제한다.

RPLC t_R = 2.07분(98% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 557.2($M^+ + H$, $C_{28}H_{34}ClN_4O_4S$).

실시예 282:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](30mg, 0.092mmol) 및 Maybridge BTB12299(18mg, 1.2당량)으로부터 화합물(232)의 트리-TFA 염(6.6mg, 9.1%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해서 정제한다.

RPLC t_R = 1.48분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 451.2($M^+ + H$, $C_{25}H_{31}N_4O_4$).

실시예 283:

1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](78mg, 0.24mmol) 및 아세틸 클로라이드(19mg, 1.0당량)으로부터 화합물(296)(16mg, 18%)을 제조한다. CH_3CN 2.0ml 중의 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)]의 용액에 아세틸 클로라이드 및 Et_3N (121mg, 1.2mmol, 5.0당량)을 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 반응 혼합물에 포화 수성 중탄산나트륨 10ml를 가한다. 혼합물을 $AcOEt$ 15mlx3로 추출한다. 합한 추출물을 $MgSO_4$ 로 건조한다. 감압하에 용매를 제거하여 오일을 수득하고, 칼럼 크로마토그래피(SiO_2 , 3-10% 메탄올/ CH_2Cl_2)에 의해 정제하여 1-아세틸-4-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(296)] 16mg(18% 수율, 무색 오일)을 수득한다.

RPLC t_R = 4.75분(89%), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 369.3($M^+ + H$, $C_{22}H_{29}N_2O_3$).

실시예 284:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](80mg, 0.25mmol), 2-(4-클로로부틸)티오펜 70mg(0.3mmol) 및 트리에틸아민 174ml(1.25mmol)로부터 화합물(263)의 TFA 염(40mg, 23%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.58(5% Et_3N -10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 4.98분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 479.3($M^+ + H$, $C_{28}H_{34}N_2O_3S$).

실시예 285:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](80mg, 0.25mmol), 3-클로로프로필 p-톨릴 설펜 70mg(0.3mmol) 및 트리에틸아민 174ml(1.25mmol)로부터 화합물(188)의 TFA 염(31mg, 17%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.62(5% Et_3N -10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$), RPLC t_R = 5.25분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 523.3($M^+ + H$, $C_{30}H_{38}N_2O_4S$).

실시예 286:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](80mg, 0.25mmol), 4-(클로로아세틸)카테콜 56mg(0.3mmol) 및 트리에틸아민 174ml(1.25mmol)로부터 화합물(192)의 TFA 염(34mg, 19%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.62(5% Et_3N -10% CH_3OH - CH_2Cl_2), RPLC t_R = 4.68분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 477.3(M^+ + H, $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$).

실시에 287:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](80mg, 0.25mmol), 글리시딜 메타크릴레이트 43mg(0.3mmol) 및 트리에틸아민 174ml(1.25mmol)로부터 화합물(230)의 TFA 염(30mg, 17%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.6(5% Et_3N -10% CH_3OH - CH_2Cl_2), RPLC t_R = 4.95분(90% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 469.0(M^+ + H, $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$).

실시에 288:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](50mg, 0.15mmol), 2-클로로-4'-플루오로-3'-니트로아세트아닐라이드 50mg(0.12mmol) 및 트리에틸아민 104ml(0.75mmol)로부터 화합물(193)의 TFA 염(44mg, 49%)을 제조한다.

TLC R_f = 0.6(5% Et_3N -10% CH_3OH - CH_2Cl_2), RPLC t_R = 5.78분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 523.0(M^+ + H, $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5\text{F}$).

1-[3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진의 제조

1. CH_2Cl_2 (0.25ml) 중의 1-[3-하이드록시-3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진[화합물(295)](60mg, 0.184mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 4.75ml를 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반한다. 트리플루오로아세트산을 증발시켜 무색 오일로서 1-[3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐-2-프로페닐]호모피페라진을 수득하고, 추가 정제없이 사용한다.

2. 에탄올 6ml 중의 1-[3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐-2-프로페닐]호모피페라진의 용액을 실온에서 5% 목탄상 팔라듐(60mg)의 존재하에 1atm에서 1.5시간 동안 수소화시킨다. 셀라이트를 통해서 여과하여 촉매를 제거하고, 에탄올 30ml로 세척한다. 합한 여액을 증발시켜 백색 고체로서 1-[3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진(디-TFA 염, 100mg, 정량)을 수득하고, 추가 정제없이 사용한다.

RPLC t_R = 1.62분(방법 B), ESI/MS m/e 311.2(M^+ + H, $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$).

실시에 298: 1-[3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진의 일반적인 알킬화[화합물(257)의 제조]

CH_3CN 2.0ml 중의 1-[3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진 디-TFA 염(33mg, 0.061mmol)의 용액에 Maybridge GK02253(17mg, 0.074mmol, 1.2당량) 및 Et_3N (37mg, 0.37mmol, 6.0당량)을 가한다. 반응 혼합물을 70°C에서 15시간 동안 교반한다. 용매를 증발시켜 오일을 수득하고, 예비 RPLC에 의해 정제하여 화합물(257)의 디-TFA 염 8.0mg을 수득한다(18% 수율, 무색 오일). 순도는 RPLC/MS에 의해서 측정한다.

RPLC t_R = 1.90분(95% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 507.2(M^+ + H, $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$).

실시예 290:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-[3-(3-하이드록시페닐)-3-페닐프로필]호모피페라진 디-TFA 염 33mg(0.061mmol) 및 N-(펜아실)클로로아세트아미드 16mg(1.2당량)으로부터 화합물(101)의 디-TFA 염(6.0mg, 14%)을 제조한다. 생성물을 예비 RPLC에 의해서 정제한다.

RPLC t_R = 1.92분(85% 초과), 220nm(방법 B), ESI/MS m/e 486.2(M^+ + H, $C_{30}H_{36}N_3O_3$).

1-(3,3-디페닐프로필)피페라진의 제조

1-(3급-부틸옥시카보닐)피페라진 1.00g(5.4mmol)을 CH_3CN 27ml에 용해시키고, 3,3-디페닐프로필 메실레이트 1.6g(5.6mmol, 1.05당량) 및 1PrNEt (1.40ml, 8.05mmol, 1.5당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 70°C로 가열하고, 냉각시킨 다음, 농축시킨다. 잔류물을 크로마토그래피(SiO_2 , 1% $CH_3OH-CH_2Cl_2$)에 의해 정제하여 목적하는 Boc-보호된 물질 988mg(48%)을 수득한다. 생성물을 3M HCl-메탄올(26ml)로 처리하고, 25°C에서 1시간 동안 교반한다. 진공하에 용매를 제거하고, 잔류물을 $^1BuOH-H_2O$ (26ml)에 용해시킨다. pH가 9가 될 때까지 Dowex 500 음이온 교환 수지를 가한다. 수지를 여과하고, 용액을 농축시켜 목적 생성물 702mg(98%)을 수득한다.

1-(3,3-디페닐프로필)피페라진의 일반적인 알킬화

CH_3CN 1ml에 1-(3,3-디페닐프로필)피페라진 50mg(0.178mmol)을 용해시키고, 알킬화제 0.196mmol(1.1 당량) 및 1PrNEt (40 μ l, 0.232mmol, 1.3당량)으로 처리한다. 반응 혼합물을 16시간 동안 70°C로 가열한다. 용매를 제거하고, 통상의 칼럼 크로마토그래피 또는 예비 RPLC에 의해 샘플을 정제한다.

실시예 291:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)피페라진 50mg(0.178mmol) 및 Maybridge GK 02253(46mg, 0.196mmol)로부터 화합물(236)의 디-TFA 염(72mg, 53%)을 제조한다.

RPLC t_R = 2.12분(90% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 477.2(M^+ + H, $C_{27}H_{32}N_4O_2S$).

실시예 292:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)피페라진 50mg(0.178mmol) 및 N-(펜아실)클로로아세트아미드(42mg, 0.196mmol)로부터 화합물(10)의 디-TFA 염(36mg, 27%)을 제조한다.

RPLC t_R = 2.41분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 456.5(M^+ + H, $C_{29}H_{33}N_3O_2$).

실시예 293:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)피페라진 50mg(0.178mmol) 및 1-벤조일-2-(클로로아세틸)하이드라진(42mg, 0.196mmol)로부터 화합물(11)의 디-TFA 염(76mg, 57%)을 제조한다.

RPLC t_R = 2.26분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 457.4(M^+ + H, $C_{29}H_{32}N_4O_2$).

실시예 294:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)피페라진 50mg(0.178mmol) 및 2-하이드록시-5-니트로벤질브로마이드 46mg(0.196mmol)로부터 화합물(12)의 디-TFA 염(54mg, 46%)을 제조한다.

RPLC $t_R = 2.20$ 분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 432.2($M^+ + H$, $C_{26}H_{29}N_3O_3$).

실시에 295:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)피페라진 50mg(0.178mmol) 및 N-(4-메톡시-2-니트로페닐)-2-브로모아세트아미드 46mg(0.196mmol)로부터 화합물(13)(43mg, 49%)을 제조한다.

RPLC $t_R = 2.66$ 분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 489.2($M^+ + H$, $C_{28}H_{32}N_4O_4$).

실시에 296:

일반적인 알킬화 방법을 사용하여 1-(3,3-디페닐프로필)피페라진 50mg(0.178mmol) 및 N-(4-아세트아미도-3-메톡시페닐)-2-브로모아세트아미드 46mg(0.196mmol)로부터 화합물(14)(55mg, 62%)을 제조한다.

RPLC $t_R = 2.27$ 분(95% 초과), 220nm(방법 A), ESI/MS m/e 501.2($M^+ + H$, $C_{30}H_{36}N_4O_3$).

실시에 297: 시험 화합물에 의한 MIP-1a의 THP-1 세포 결합의 억제 측정

사람 단핵 세포 백혈병 세포 라인 THP-1을 분석 완충제(pH 7.4로 조절된 25mM HEPES 및 0.1% BSA를 함유하는 RPMI-1640(Gibco-BRL Co.))에 현탁시켜 1×10^7 개의 세포/ml 농도의 세포 현탁액을 수득한다. 시험 화합물을 분석 완충제로 희석하고, 시험 화합물 용액으로서 사용한다. 요오드로 처리한 인간 MIP-1a(DuPont NEN Co.)를 분석 완충제로 희석시켜 250 nCi/ml로 만들고, 리간드 용액으로서 사용한다. 96웰 필터 플레이트(Millipore Co.)에서, 시험 화합물 용액 25 μ l, 표지된 리간드 용액 25 μ l 및 세포 현탁액 50 μ l의 순서로 각각 웰에 나누어 넣고, 교반하고(총 반응 용적 100 μ l), 18°C에서 1시간 동안 항온처리한다.

반응후, 반응 용액을 여과하고, 필터를 냉 PBS 200 μ l로 2회 세척한다(냉 PBS 200 μ l를 가하고, 여과한다). 필터를 제거하고, RIA 튜브(Iuchi Seieido Co.) 안에 넣고, 감마 계수기(Aloka Co.)를 사용하여 필터 위에 세포에 의해 보유된 방사능을 측정한다.

시험 화합물의 사람 MIP-1a의 THP-1 세포 결합 억제능을 계산하기 위해, 시험 화합물 대신에 표지되지 않은 사람 MIP-1a (Peptrotech Co.) 100ng을 가함으로써 측정된 비특이 결합을 빼는 반면 시험 화합물을 가하지 않은 것을 100%로 취한다.

$$\text{억제율(\%)} = \{1 - (A - B)/(C - B)\} \times 100$$

여기서,

A는 시험 화합물을 가하여 얻은 값이고,

B는 표지되지 않은 사람 MIP-1a 100ng을 가하여 얻은 값이고,

C는 [125 I]-표지된 사람 MIP-1a를 가하여 얻은 값이다.

본 발명의 사이클릭 디아민 유도체에 의한 억제율을 측정하는 경우, 예를 들면, 다음 화합물은 100 μ M에서 20% 초과 억제 활성을 나타낸다. 이러한 화합물은 화합물(1, 2, 3, 9, 34, 50, 52, 53, 54, 57, 59, 63, 64, 65, 66, 71, 75, 76, 78, 79, 80, 81, 82, 106, 107, 108, 109, 111, 112, 123, 197, 204, 210, 211, 212, 213, 215, 216, 218, 220, 221, 222, 223, 233, 246, 250, 252, 253, 258, 264, 265, 269, 270 및 297)이다.

실시에 298: MCP-1의 THP-1 세포 결합의 억제 측정

1. 사람 MCP-1 유전자를 운반하는 재조합체 바콜로바이러스의 작제

이미 공개된 사람 MCP-1 유전자 서열에 기초해서(참조: T. Yoshimura et al., Febs Letters, 1989, 244, 487-493), 제한 효소 부위에 의해 플랭킹된 2개의 합성 DNA 프라이머(5'-CACTCTAGACTCCAGCATGA-3' 및 5'-TAGCTGCAGATTCTTGGGTG-3')를 사용하여, 사람 내부 세포(Kurabow Co.로부터 입수)으로부터 유도된 cDNA로부터 DNA 단편을 증폭시키고, 증폭된 단편을 제한 효소(PstI 및 XbaI)로 절단하고, 전이 벡터 pVL1393(Invitrogen Co.)로 절찰하고, 생성되는 벡터를 감염성 바콜로바이러스를 따라 Sf-9 곤충 세포에 공-감염시키고, 상청액을 플라크 분석하여 사람 MCP-1 유전자 바콜로바이러스 재조합체를 수득한다.

2. 바콜로바이러스에서 발현된 [125I]-표지된 사람 MCP-1의 합성

문헌[참조: K. Ishii et al., Biochem Biophys Research Communications 1995, 206 955-961]의 방법을 사용하여, 5×10^6 개의 Sf-6 곤충세포를 사람 MCP-1 재조합체 바콜로바이러스 5×10^7 개의 PFU(plaque forming unit, 플라크 형성 단위)로 감염시키고, Ex-Cell 401 배지에서 7일 동안 배양한다. 배양 상청액을 헤파린 세포라스 칼럼(Pharmacia Co.)을 사용하여 친화성 정제하고, 역상 HPLC(Vydac C18 칼럼)을 사용하여 추가 정제하여 정제된 사람 MCP-1을 제조한다. 정제된 사람 MCP-1은 볼톤 헌터 방법을 사용하여 Amersham Co.에 의해 단백질 표지하여, [¹²⁵I]-표지된 바콜로바이러스 발현된 인간 MCP-1(특이 활성 2000 Ci/mmol)을 수득한다.

3. [¹²⁵I]-표지된 바콜로바이러스 발현된 사람 MCP-1의 THP-1 세포 결합의 억제 측정

사람 단핵 세포 백혈병 세포 라인 THP-1을 분석 완충제(pH 7.4로 조절한 25mM HEPES 및 0.1% BSA를 함유하는 RPMI-1640(Gibco-BRL Co.))에 현탁시켜 1×10^7 개의 세포/ml 농도의 세포 현탁액을 수득한다. 시험 화합물을 분석 완충제로 희석하고, 시험 화합물 용액으로서 사용한다. 요오드로 처리한 사람 MCP-1을 분석 완충제로 희석시켜 1 nCi/ml로 만들고, 리간드 용액으로서 사용한다. 96웰 필터 플레이트(Millipore Co.)에서, 시험 화합물 용액 25 μ l, 표지된 리간드 용액 25 μ l 및 세포 현탁액 50 μ l의 순서로 각각 웰에 나누어 넣고, 교반하고(총 반응 용적 100 μ l), 18 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 항온 처리한다.

반응후, 반응 용액을 여과하고, 필터를 냉 PBS 200 μ l로 2회 세척한다(냉 PBS 200 μ l를 가하고, 여과한다). 필터를 제거하고, RIA 튜브(Iuchi Seieido Co.) 안에 넣고, 감마 계수기(Aloka Co.)를 사용하여 필터 위에 세포에 의해 보유된 방사능을 측정한다.

시험 화합물의 사람 MCP-1의 THP-1 세포 결합 억제능을 계산하기 위해, 시험 화합물 대신에 표지되지 않은 사람 MCP-1 100ng을 가함으로써 측정된 비특이 결합을 빼는 반면 시험 화합물을 가하지 않은 것을 100%로 취한다.

$$\text{억제율(\%)} = \{1 - (A - B)/(C - B)\} \times 100$$

여기서,

A는 시험 화합물을 가하여 얻은 값이고,

B는 표지되지 않은 사람 MCP-1 100ng을 가하여 얻은 값이고,

C는 [¹²⁵I]-표지된 사람 MCP-1을 가하여 얻은 값이다.

본 발명의 사이클릭 디아민 유도체에 의한 억제율을 측정하면, 예를 들면, 다음 화합물은 100 μ M에서 20% 초과 억제 활성을 나타낸다. 이러한 화합물은 화합물(1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 36, 50, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 61, 63, 64, 65, 67, 68, 69, 72, 73, 75, 76, 78, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 114, 116, 117, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 145, 146, 147, 148, 149, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 213, 214, 215, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226,

227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 236, 246, 248, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 267, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 284, 287, 288, 293, 294, 295, 296, 298 및 299)이다.

실시예 299: [¹²⁵I]-표지된 사람 MCP-1의 MCP-1 수용체를 발현하는 세포 결합의 억제 측정

1. MCP-1 수용체를 발현하는 세포의 유도

문헌[참조: S. Yamagami et al., Biochemical Biophysical Research Communication 1994, 202, 1156-1162]에 의해 보고된 MCP-1 수용체를 함유하는 cDNA 단편을 NotI 부위에서 발현 플라스미드 pCEP4(Invitrogen Co.)로 클로닝하고, 얻어진 플라스미드를 리포펙타인 제제(Gibco-BRL Co.)을 사용하여 사람 신장 상피 세포 라인 293-EBNA로 감염시킨다. 세포들을 선택제(하이그로마이신)의 존재하에 배양시키고, 안전하게 발현된 감염 라인을 수득한다. [¹²⁵I]-표지된 사람 MCP-1의 결합에 의해 수용체의 발현을 확인한다.

2. [¹²⁵I]-표지된 바쿨로바이러스 발현된 사람 MCP-1의 MCP-1 수용체를 발현 세포 결합의 억제 측정

세포 스크레이퍼를 사용하여 조직 배양 접시 위에 MCP-1 수용체 발현 세포를 스크래핑하고, pH 7.4로 조절된 25mM HEPES 및 0.1% BSA를 함유하는 분석 완충제 D-MEM(Gibco-BRL Co.)에 현탁시켜 6x10⁶개의 세포/ml 농도의 세포 현탁액을 수득한다. 시험 화합물을 0.16, 0.8, 4, 20 및 100μM의 농도로 분석 완충제로 희석한다. 나머지 방법은 실시예 163에서 설명한 바와 같다.

본 발명의 사이클릭 디아민 유도체에 의한 억제율을 측정하는 경우, 예를 들면, 화합물(36)은 17μM의 50% 억제 농도(IC₅₀)의 용량 의존 억제율을 보여준다.

실시예 300: 세포 주화성(chemotaxis)의 측정

본 발명의 화합물에 의한 세포 주화성 억제를 측정하기 위해서, 본 발명자들은 문헌[참조: Fall et al., J. Immunol. Methods, 190, 33, 239-247]의 방법에 따라 주화성 세포로서 사람 단핵 세포 백혈병 세포 라인 THP-1을 사용하여 단핵 세포 주화성 인자 MCP-1에 의해 발생된 세포 주화성을 측정하였다. 96웰 미세-주화성 챔버(등록상표, Neuroprobe)의 상부 챔버(200μl) 안에 2x10⁶개의 세포/ml의 THP-1 세포[RPMI-1640(Flow Laboratories Co.) + 10% FCS에 현탁]를 넣고, 하부 챔버에 20ng/ml의 최종 농도에서 동일한 용액(Peprotech Co.) 중의 사람 재조합체 MCP-1을 넣고, 2개의 챔버 사이에 폴리카보네이트 필터(PVP-유리, Neuroprobe, 등록 상표)가 있다. 이들을 5% CO₂ 중에서 37°C에서 2시간 동안 항온처리한다.

필터를 제거하고, 필터의 아래쪽으로 이동된 세포를 고정시키고, Diff Quick(Kokusai Shiyaku Co.)를 사용하여 착색시키고, 550nm의 파장에서 플레이트 판독기(Molecular Device Co.)를 사용하여 정량하여, 3웰의 평균으로서 세포 이동 지수를 측정한다. 또한, 시험 화합물을 THP-1과 함께 상부 챔버 안에 넣고, 세포 이동의 억제율(억제율 IC₅₀(μM))을 측정한다.

억제율(%) = {(상부 챔버 중 시험 화합물 부재하의 MCP-1 유도 세포 이동)-(하부 챔버중 MCP-1을 가하지 않은 경우의 세포 이동)} × 100

50% 억제율을 나타내는 시험 화합물의 농도는 IC₅₀으로 나타낸다.

본 발명의 사이클릭 디아민 유도체의 억제율을 측정하는 경우, 화합물(36)의 50% 억제 농도(IC₅₀)는 9μM이고, 화합물(240)의 50% 억제 농도(IC₅₀)는 30μM이다.

실시예 301: 마우스 DNFB 유도 접촉 과민증 모델에서 지연형의 과민증 반응의 억제

생후 7주된 스폿 Balb/c 마우스(Charles River Co.)를 1주일 동안 유지한 후, 복부로부터 가슴까지 전기 면도기를 사용하여 털을 깎는다. 1일 후 및 2일 후, 면도한 부위에 아세톤:올리브유(4:1) 중의 0.5% 디니트로플루오로벤젠(DNFB)(Wako Pure Chemicals Co.) 25 μ l로 2회 페인팅한다. 6일째, 우측 귀의 양측을 아세톤:올리브유(4:1) 중의 0.2% 디니트로플루오로벤젠(DNFB)(Wako Pure Chemicals Co.) 10 μ l로 페인팅하여 유도하고, 좌측 귀는 DNFB를 함유하지 않는 아세톤:올리브유(4:1) 10 μ l로 페인팅한다. 시험제로서, 화합물(36) 또는 화합물(240)을 아세톤에 용해시켜 20mg/ml로 만들고, DNFB 유도 30분 전후에 2회 도포한다(25 μ l/귀/용량).

대조 그룹(약물 투여하지 않은 그룹)에서, 어떠한 시험 화합물도 함유하지 않은 아세톤 용액을 도포한다. 대조 그룹과 실험 그룹 모두에서 그룹 당 마우스는 8마리이다. DNFB와 시험 화합물이 소실되지 않게하기 위해서, 연구하는 동안 마우스용 목걸이(Natsume Seisakujo Co.)를 사용한다. DNFB 유도 48시간 후에 스프링 부하된 마이크로미터(Ozaki Seisakujo Co.)를 사용하여 컷볼을 샘플링한다. 다음 식에 따라 컷볼 두께의 변화를 계산한다.

$$\text{증가율(\%)} = 100 \times \{(\text{감응후 우측 컷볼 두께} - \text{감응전 우측 컷볼 두께}) / \text{감응전 우측 컷볼 두께} - (\text{감응후 좌측 컷볼 두께} - \text{감응전 좌측 컷볼 두께}) / \text{감응전 좌측 컷볼 두께}\}$$

그 다음, 분리된 귀를 포르말린으로 고정시키고, 화상 분석을 위해 헤마톡실린-에오신 착색된 조직병리학적 부분을 준비한다. 직립 현미경에 설치된 디지털 카메라(Fuji Color Service, HC-1000)와, 개인용 컴퓨터(Macintosh 8100/100AV, 포토샵 소프트웨어 사용)를 사용하여, 컬러 화상을 디지털화하고, 제2 화상 분석 소프트웨어(NIH Image)를 사용하여 분석한다. 측정된 파라미터는 상피 비후화, 부종(피부조직과 피하조직 영역) 및 조직의 세포 침윤(피부조직과 피하조직 안의 핵의 수)이다.

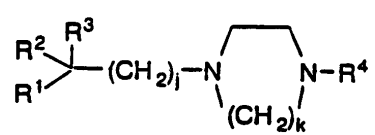
두가지 화합물 모두 상당한 억제 활성을 보여준다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 사이클릭 디아민 및 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R¹과 R²는 서로 동일하거나 상이하고, 치환되지 않거나 치환된 페닐 그룹, 또는 산소원자, 황원자 및 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 치환된 방향족 헤테로사이클릭 그룹[여기서, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 할로겐 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₉ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 페닐 그룹, 벤질 그룹, 페녹시 그룹, 메틸렌디옥시 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, 카복시 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₂-C₇ 알카노일아미노 그룹, 디옥솔라닐 그룹 및 화학식 -NR⁵R⁶의 그룹(여기서, R⁵와 R⁶은 서로 동일하거나 상이하고, 수소원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₂-C₆ 저급 알케닐 그룹이다)으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 벤젠 환과 축합되어 축합 환을 형성하고, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체 및 벤젠 환과 축합된 축합 환은 할로겐 원자, 하이드록시 그룹 또는 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환된다]이고,

R³은 수소원자, 하이드록시 그룹, 시아노 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 또는 C₂-C₇ 저급 알카노일옥시 그룹이고,

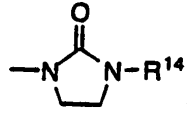
j는 0 내지 3의 정수이고,

k는 2 또는 3이고,

R⁴는

1) 화학식 -A¹-R⁷의 그룹(여기서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 페닐 그룹[여기서, 페닐 그룹은 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, 아미노 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 시아노 그룹, 니트로 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₂-C₇ 알카노일 그룹, C₁-C₆ 알킬설포닐 그룹, 트리플루오로메틸설포닐 그룹, 치환되지 않은 페닐설포닐 그룹, 하이드록시 그룹에 의해 치환된 페닐설포닐 그룹, 1-피롤릴설포닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬설포닐 그룹, C₁-C₆ 알카노일아미노 그룹 및 화학식 -CONR⁸R⁹의 그룹(여기서, R⁸와 R⁹는 서로 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다)으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있다]이고, A¹은 화학식 -(CH₂)_m-의 그룹 또는 화학식 -(CH₂)_p-G-(CH₂)_q-의 그룹(여기서, G는 G¹ 또는 G²이고, G¹은 -O-, -CO-, -SO₂-, -CO-O-, -CONH-, -NHCO-, -NHCONH- 또는 -NH-SO₂-이고, G²는 -(C=NH)NH-SO₂-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NR¹⁰-, -CO-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂- 또는 -CO-N(CH₂-CO-OCH₃)-NH-CO-이고, R¹⁰은 수소원자 또는 페닐 그룹이고, m은 0 내지 3의 정수이고, p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 또는 1이다)이다),

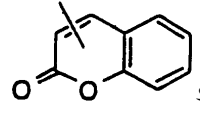
2) 화학식 -A²-R¹¹의 그룹(여기서, A²는 -CO- 또는 -SO₂-이고, R¹¹은

a) 치환되지 않거나 치환된 페닐 그룹(여기서, 치환체는 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 화학식 -CH₂-NR¹²R¹³의 그룹 및 화학식 의 그룹으로부터 선택된 이상의 그룹이다),

b) 산소원자, 황원자 및 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 치환된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 치환체는 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 및 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹이다) 또는

c) 화학식 -CH₂-NR¹⁵R¹⁶의 그룹[여기서, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R¹⁶은 치환되지 않거나 치환된 페닐 그룹 또는 페닐알킬 그룹(여기서, 치환체는 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 및 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹이다)이다]이다),

3) 화학식 -(CH₂)_n-R¹⁷의 그룹(여기서, R¹⁷은 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 및 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있는 그룹이고 수소원자, 시아노 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₃-C₆ 사이클로알킬 그룹, C₃-C₇ 알

케노일 그룹, 화학식 -(CHOH)CH₂OR¹⁸의 그룹, 화학식 -CO-NH-NH-CO-OR¹⁹의 그룹, 화학식 의 그

R^3 이 시아노 그룹인 경우, R^7 은 치환되고, R^7 의 치환체 그룹은 할로젠 원자, C_1-C_6 저급 알킬 그룹 또는 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹이 아니다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 화학식 I에서 k 가 3인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 화학식 I에서 j 가 2인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 화학식 I에서 R^3 이 수소원자인 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 화학식 I에서 R^3 이 하이드록시 그룹인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, 화학식 I에서 R^1 과 R^2 가 서로 동일하거나 상이하고 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹인 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, 화학식 I에서 R^4 가 화학식 $-CH_2-R^7$ 의 그룹(여기서, R^7 은 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

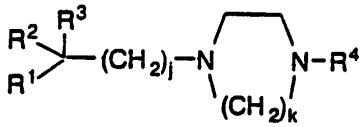
청구항 8.

제1항에 있어서, 화학식 I에서 R^4 가 $-CH_2-CO-NH-NH-CO-R^7$, $-CH_2-CO-NH-NH-CO-CH_2-R^7$, $-CH_2-CO-NH-NH-CO-NH-R^7$, $-CH_2-CO-NH-CH_2-CO-R^7$, $-CH_2-CO-NH-NH-CO-R^{20}$, $-CH_2-CO-NH-NH-CO-NH-R^{20}$ 또는 $-CH_2-CO-NH-CH_2-CO-R^{20}$ (여기서, R^7 과 R^{20} 은 제1항에서 정의한 바와 같다)인 화합물.

청구항 9.

화학식 II의 사이클릭 디아민 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염을 유효 성분으로서 함유하는, 아테롬성 동맥경화증, 류마티스 관절염, 건선, 천식, 궤양성 대장염, 사구체 신염, 다발성 경화증, 폐동맥 섬유증 또는 심근염을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

R¹과 R²는 서로 동일하거나 상이하고, 페닐 그룹, 또는 산소원자, 황원자 및 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 방향족 헤테로사이클릭 그룹[여기서, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₉ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 페닐 그룹, 벤질 그룹, 페녹시 그룹, 메틸렌디옥시 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, 카복시 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₂-C₇ 알카노일아미노 그룹, 디옥솔라닐 그룹 및 화학식 -NR⁵R⁶의 그룹(여기서, R⁵와 R⁶은 서로 동일하거나 상이하고 수소원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 또는 C₂-C₆ 저급 알케닐 그룹이다)으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 벤젠 환과 축합되어 축합 환을 형성하고, 페닐 그룹 또는 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 치환체 및 벤젠 환과 축합된 축합 환은 치환되지 않거나 할로젠 원자, 하이드록시 그룹 및 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환체에 의해 치환된다]이고,

R³은 수소원자, 하이드록시 그룹, 시아노 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 또는 C₂-C₇ 저급 알카노일옥시 그룹이고,

j는 0 내지 3의 정수이고,

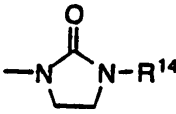
k는 2 또는 3이고,

R⁴는

1) 화학식 -A¹-R⁷의 그룹(여기서, R⁷은 치환되지 않거나 치환된 페닐 그룹[여기서, 페닐 그룹은 동일하거나 상이한 할로젠 원자, 하이드록시 그룹, 아미노 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹, 시아노 그룹, 니트로 그룹, 트리플루오로메틸 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₂-C₇ 알카노일 그룹, C₁-C₆ 알킬설포닐 그룹, 트리플루오로메틸설포닐 그룹, 치환되지 않은 페닐설포닐 그룹, 하이드록시 그룹에 의해 치환된 페닐설포닐 그룹, 1-피롤릴설포닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬설포닐 그룹, C₁-C₆ 알카노일아미노 그룹 및 화학식 -CONR⁸R⁹의 그룹(여기서, R⁸과 R⁹는 서로 동일하거나 상이하고 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다)으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있다]이고, A¹은 화학식 -(CH₂)_m-의 그룹 또는 화학식 -(CH₂)_p-G-(CH₂)_q-의 그룹(여기서, G는 G¹ 또는 G²이고 G¹은 -O-, -CO-, -SO₂-, -CO-O-, -CONH-, -NHCO-, -NHCONH- 또는 -NH-SO₂-이고, G²는 -(C=NH)NH-SO₂-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NR¹⁰-, -CO-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂- 또는 -CO-N(CH₂-CO-OCH₃)-NH-CO-이고, R¹⁰은 수소원자 또는 페닐 그룹이고, m은 0 내지 3의 정수이고, p는 1 내지 3의 정수이고, q는 0 또는 1이다)이다),

2) 화학식 -A²-R¹¹의 그룹[여기서, A²는 -CO- 또는 -SO₂-이고, R¹¹은

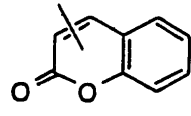
a) 치환되지 않거나 치환된 페닐 그룹(여기서, 페닐 그룹은 동일하거나 상이한 할로젠 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-

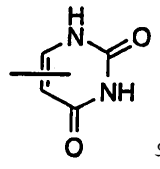
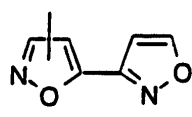
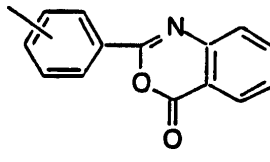
C₆ 저급 알콕시 그룹, 화학식 -CH₂-NR¹²R¹³의 그룹 및 화학식 의 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환된다),

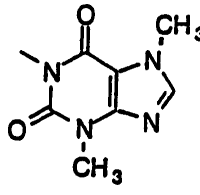
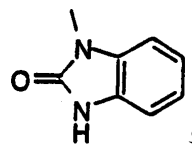
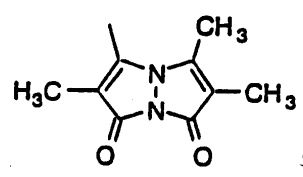
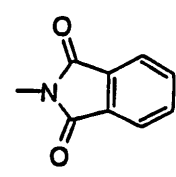
b) 산소원자, 황원자 및 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 동일한하거나 상이한 할로겐 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 및 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있다) 또는

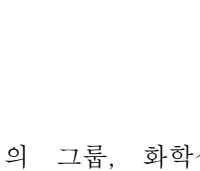
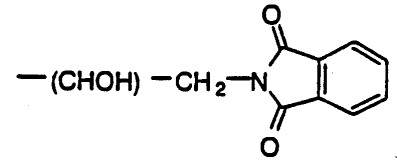
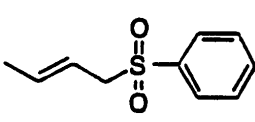
c) 화학식 -CH₂-NR¹⁵R¹⁶의 그룹(여기서, R¹², R¹³, R¹⁴ 및 R¹⁵는 동일하거나 상이하며 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R¹⁶은 페닐 그룹 또는 페닐알킬 그룹(여기서, 페닐 그룹 또는 페닐 알킬 그룹은 동일하거나 상이한 할로겐 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 및 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있다)이다),

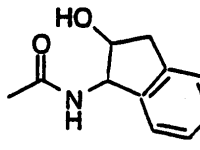
3) 화학식 -(CH₂)-R¹⁷의 그룹[여기서, R¹⁷은 동일하거나 상이한 할로겐 원자, 하이드록시 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹 및 C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있는 그룹이고, 수소원자, 시아노 그룹, C₂-C₇ 알콕시카보닐 그룹, C₁-C₆ 하이드록시알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₃-C₆ 사이클로알킬 그룹, C₃-C₇ 알

케노일 그룹, 화학식 -(CHOH)CH₂OR¹⁸의 그룹, 화학식 -CO-NH-NH-CO-OR¹⁹의 그룹, 화학식 의 그

룹, 화학식 의 그룹, 화학식 의 그룹, 화학식 의 그룹, 화학식

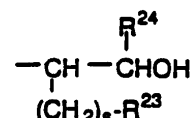
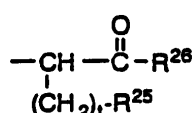
의 그룹, 화학식 의 그룹, 화학식 의 그룹, 화학식 의 그룹, 화학식

의 그룹, 화학식 의 그룹, 화학식 의 그룹 또는 화학식

의 그룹(여기서, n은 1 내지 4의 정수이고, R¹⁸은 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₂-C₆ 저급 알케닐 그룹 또는 C₂-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R¹⁹는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이다)이다],

4) 화학식 -(CH₂)_r-A³-R²⁰의 그룹[여기서, r은 0 내지 3의 정수이고, A³은 단일결합, -CO-, -CO-NH-NH-CO-, -CO-NH-NH-CO-NH-, -CO-NH-CH₂-CO-, -CO-NH-NH-SO₂-, -(CHOH)-CH₂- 또는 -(CHOH)-CH₂OCH₂-이고, R²⁰은 산소원자, 황원자 및 질소원자로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 방향족 헤테로사이클릭 그룹(여기서, 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 동일하거나 상이한 할로겐 원자, C₁-C₆ 저급 알킬 그룹, C₁-C₆ 저급 알콕시 그룹 및 피롤릴 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있거나, 벤젠 환과 축합하여 축합 환을 형성한다)이다],

5) 화학식 -CH₂-CO-NR²¹R²²의 그룹(여기서, R²¹은 수소원자 또는 C₁-C₆ 저급 알킬 그룹이고, R²²는 수소원자, C₁-

C₆ 저급 알킬 그룹, 화학식 의 그룹 또는 화학식 의 그룹이거나, R²¹과 R²²는 이들에 결합된 질소와 함께 산소원자, 황원자 또는 다른 질소원자를 함유할 수 있는 4원 내지 7원 포화 헤테로사이클을 형성하고, s는

0 또는 1이고, t 는 0 내지 2의 정수이고, R^{23} 은 수소원자, 하이드록시 그룹, 페닐 그룹, C_1-C_6 저급 알킬 그룹 또는 C_1-C_6 저급 알콕시 그룹이고, R^{24} 는 수소원자, 또는 하이드록시에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹이고, R^{25} 는 수소원자, 하이드록시에 의해 치환될 수 있는 페닐 그룹, C_2-C_7 알콕시카보닐 그룹, C_1-C_6 저급 알킬 그룹, C_1-C_6 알킬티오 그룹 또는 3-인 돌릴 그룹이고, R^{26} 은 하이드록시 그룹, 아미노 그룹, C_1-C_6 저급 알콕시 그룹 또는 페닐알킬옥시 그룹이다) 또는

6) 수소원자, C_1-C_6 알카노일 그룹 또는 C_2-C_7 알콕시카보닐 그룹이다.

청구항 10.

제9항에 있어서, 화학식 II 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염에서 k 가 3인 약제학적 조성물.

청구항 11.

제9항에 있어서, 화학식 II 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염에서 j 가 2인 약제학적 조성물.

청구항 12.

제9항에 있어서, 화학식 II 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염에서 R^3 이 수소원자인 약제학적 조성물.

청구항 13.

제9항에 있어서, 화학식 II 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염에서 R^3 이 하이드록시 그룹인 약제학적 조성물.

청구항 14.

제9항에 있어서, 화학식 II 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염에서 R^1 과 R^2 가 서로 동일하거나 상이하고 치환되거나 치환되지 않은 페닐 그룹인 약제학적 조성물.

청구항 15.

제9항에 있어서, 화학식 II 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염에서 R^4 가 화학식 $-CH_2-R^7$ 의 그룹(여기서, R^7 은 제9항에서 정의한 바와 같다)인 약제학적 조성물.

청구항 16.

제9항에 있어서, 화학식 II 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염에서 R^4 가 화학식 $-CH_2-R^{20}$ 의 그룹(여기서, R^{20} 은 제9항에서 정의한 바와 같다)인 약제학적 조성물.

청구항 17.

제9항에 있어서, 화학식 II 또는 약리학적으로 허용되는 이의 산부가염에서 R⁴가 -CH₂-CO-NH-NH-CO-R⁷, -CH₂-CO-NH-NH-CO-CH₂-R⁷, -CH₂-CO-NH-NH-CO-NH-R⁷, -CH₂-CO-NH-CH₂-CO-R⁷, -CH₂-CO-NH-NH-CO-R²⁰, -CH₂-CO-NH-NH-CO-NH-R²⁰ 또는 -CH₂-CO-NH-CH₂-CO-R²⁰(여기서, R⁷과 R²⁰은 제9항에서 정의한 바와 같다)인 약제학적 조성물.