(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. [7]
C07D 401/06

(11) 공개번호 특2002-0027498
(43) 공개일자 2002년04월13일

(21) 출원번호 10-2002-7000797
(22) 출원일자 2002년01월19일
번역문 제출일자 2002년01월19일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2000/02756
(86) 국제출원출원일자 2000년07월18일
(87) 국제공개번호 WO 2001/05782
(87) 국제공개일자 2001년01월25일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그레나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 유고슬라비아, 남아프리카, 짐바브웨, 안티구아바부다, 알제리,
AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨, 모잠비크,
EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,
EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴,
OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 9902765-8 1999년07월21일 스웨덴(SE)

(71) 출원인 아스트라제네카 유케이 리미티드
데이비드 이 자일즈
영국 런던 더블유1와이 6엘엔 스탠호프 게이트 15

(72) 발명자 박스터,앤드류,존,길비
영국엘이115알에이치레이세스터셔록스보록스베이크웰로드
브로그,스테판,존
영국엘이115알에이치레이세스터셔록스보록스베이크웰로드
매키날리,토마스
영국엘이115알에이치레이세스터셔록스보록스베이크웰로드

(74) 대리인 주성민
김영

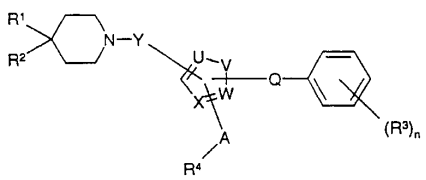
심사청구 : 없음

(54) 신규 디페닐-피페리딘 유도체

요약

본 발명은 화학식 I의 화합물, 그 제조 방법, 이를 포함하는 제약 조성물 및 치료용 용도, 특히 케모카인 수용체 관련 질환 및 질병의 치료용 용도를 제공한다.

< 화학식 I>



상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, A, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 명세서에서 정의된 바와 같음.

색인어
케모카인, 염증성 질환, 디페닐피페리딘.

명세서

기술분야

본 발명은 신규 화합물, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 제약 조성물 및 치료 용도에 관한 것이다.

배경기술

케모카인(chemokine)은 천식 및 알레르기성 질환 뿐만 아니라 류마티스성 관절염 및 죽상경화증과 같은 자가 면역 병리를 포함하는 다양한 질병 및 장애에서 면역 및 염증 반응에 중요한 역할을 한다. 이들 작은 분비 분자는 보존된 4 개의 시스테인 모티프를 특징으로 하는 8-14 kDa 단백질의 성장하는 상위 과(superfamily)이다. 케모카인 상위 과는 특징적인 구조 모티프를 나타내는 2 개의 주요 군, 즉 Cys-X-Cys (C-X-C) 및 Cys-Cys (C-C) 과로 분류될 수 있다. 이들은 시스테인 잔기의 NH-인접쌍 간의 단일 아미노산 삽입 및 서열 유사성에 기초하여 구별된다.

C-X-C 케모카인은 인터루킨-8 (IL-8) 및 호중구 활성화 펩티드 2 (NAP-2)와 같은 다수의 잠재적 화학유인물질 및 호중구 활성화제를 포함한다.

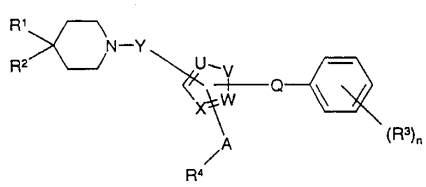
C-C 케모카인은 단핵구 및 림프구의 잠재적 화학유인물질을 포함하나, 인간 단핵구 주화 단백질 1-3 (MCP-1, MCP-2 및 MCP-3), RANTES (활성화 정상 T 발현 및 분비 조절), 에오탁신(eotaxin) 및 대식세포 염증성 단백질 1 ㄱ 및 1 ㄴ (MIP-1 ㄱ 및 MIP-1 ㄴ)와 같은 호중구는 포함하지 않는다.

연구는 케모카인의 작용이 G 단백질 커플링된 단백질, 그 중에서도 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CXCR1, CXCR2, CXCR3 및 CXCR4로 지칭되는 수용체의 하위 과(subfamily)에 의해 매개된다는 것을 증명하였다. 이들 수용체는 이들 수용체를 조정하는 물질은 상기에 언급한 바와 같은 장애 및 질병의 치료에 유용할 수 있으므로 약물 개발에 대한 훌륭한 표적을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 제공한다.

화학식 I



상기 식에서,

R^1 및 R^2는 독립적으로 할로겐, C1 내지 C6 알킬, 니트로, 시아노, 히드록시, 메틸렌디옥시, C1 내지 6 알콕시, C1 내지 6 할로알킬, C1 내지 6 할로알콕시 또는 C1 내지 6 알킬술포닐로 임의로 치환된 페닐을 나타내고,

각각의 R^3는 독립적으로 할로겐, 니트로, C1 내지 6 알킬, 시아노, C1 내지 6 할로알킬, 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시를 나타내고, 여기서 각 알콕시기는 임의로 할로겐, NR^5R^6, CO_2R^7, $CONR^8R^9$, 피라졸리디논, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자가 삽입된 5 원 헤테로방향족 고리에 의해 더 치환된 것으로서, 여기서 헤테로방향족 고리는 임의로 1 이상의 C1 내지 4 알킬기에 의해 더 치환되는 것이고,

n은 0 내지 3의 정수를 나타내고,

R^4는 수소, 히드록시 또는 $NR^{10}R^{11}$을 나타내고,

A는 -CO, $-CH_2-$ 또는 결합을 나타내고,

Q는 C 1 내지 4 알킬렌을 나타내고,

U, W 및 X는 독립적으로 C1 내지 4 알킬에 의해 임의로 치환된 탄소, 또는 질소를 나타내고,

V는 C1 내지 4 알킬에 의해 임의로 치환된 질소, 또는 산소를 나타내고,

Y는 C1 내지 4 알킬렌 또는 -CO-를 나타내고,

R^5, R^6, R^7, R^8, R^9는 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내고,

R^{10} 및 R^{11}은 독립적으로 수소, C2 내지 6 불포화 알킬 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내고, 여기서 각 알킬기는 임의로 CO_2R^{12}, 히드록시, C1 내지 6 알콕시, $CONH_2$, $NR^{13}R^{14}$, OCH_2CH_2OH, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6 원환 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리에 의해 더 치환되는 것으로, 여기서 헤테로시클릭 고리는 임의로 카르보닐기를 형성하는 1 개의 고리 탄소 원자를 포함하며, 고리는 임으로 C1 내지 4 알킬에 의해 더 치환되는 것이거나;

또는 $NR^{10}R^{11}$ 이 함께 4원 내지 8 원 포화 아자시클릭 고리계를 나타내고, 여기서 고리는 임의로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 개의 추가 고리 헤테로원자를 포함하고, 고리는 임의로 카르보닐기를 형성하는 1 개의 고리 탄소 원자를 포함하며, 고리는 임의로 C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 히드록시알킬, 히드록시, CO_2R^{15}, $CONH_2$, CHO 또는 $COCH_3$에 의해 더 치환되고,

R^{12} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 C1 내지 4 알킬을 나타내며,

R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C1 내지 4 알킬 또는 C1 내지 4 알카노일을 나타낸다.

한 바람직한 실시태양에서, V는 질소를 나타낸다.

바람직하게는, R^3는 할로겐을 나타낸다. 더욱 바람직하게는, R^3는 염소를 나타낸다.

" C1 내지 6 알킬" 이라는 용어는 본원에서 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및(또는) 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸, 시클로펜틸, 메틸시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.

" C1 내지 4 알킬" 이라는 용어는 유사하게 해석되어야 한다.

" C2 내지 6 불포화 알킬" 이라는 용어는 본원에서 2 내지 6 개의 탄소 원자를 갖고, 1 개의 이중 결합 또는 1 개의 삼중 결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 또는 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖고, 1 개의 이중 결합을 포함하는 시클릭 알킬기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 에테닐, 에티닐, 1- 및 2-프로페닐, 1- 및 2-프로피닐, 2-메틸-2-프로페닐, 2-부테닐, 2-부티닐, 시클로펜테닐 및 시클로헥세닐을 포함한다.

" C1 내지 6 알콕시" 라는 용어는 본원에서 1 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기에 결합된 산소 원자, 또는 3 내지 6 개의 탄소 원자를 갖는 시클릭 알킬기에 결합된 산소 원자를 지칭한다. 이러한 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, i-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, 시클로프로필옥시 및 시클로헥실옥시를 포함한다.

" 할로겐" 이라는 용어는 본원에서 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 지칭한다.

" C1 내지 6 할로알킬" (예를 들면, 클로로메틸, 2-플로오로에틸 및 트리플루오로메틸), " C1 내지 6 할로알킬" (예를 들면, 트리플루오로메톡시) 및 " C1 내지 6 히드록시알킬" (예를 들면, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸 또는 2-히드록시에틸)이라는 용어는 유사하게 해석되어야 한다.

유사하게, " C1 내지 6 알킬술포닐" 이라는 용어는 메틸술포닐, t-부틸술포닐 및 시클로헥실술포닐과 같은 기를 나타낸다.

" C1 내지 4 알카노일" 이라는 용어는 본원에서 1 내지 3 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기에 결합된 카르보닐기를 지칭한다. 이러한 기의 예는 아세틸 및 프로피오닐을 포함한다.

" N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자가 삽입된 5 원 헤테로방향족 고리" 의 예는 푸란, 티오펜, 이미다졸, 이속사졸, 티아졸 및 트리아졸을 포함한다.

" N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6 원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리 (여기서, 헤테로시클릭 고리는 임의로 카르보닐기를 형성하는 1 개의 고리 탄소를 포함함)" 의 예는 모르폴린, 피롤리딘, 피리딘, 테트라히드로푸란, 이미다졸, 피롤리돈, 피페리돈 및 피페라진을 포함한다.

" N, O 및 S로부터 선택되는 1 개의 추가 헤테로원자가 임의로 삽입된 4원 내지 8 원환 포화 아자시클릭 고리계" 의 예는 피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린, 피페라진, 피라졸리딘, 이미다졸리딘 및 퍼히드로아제핀을 포함한다.

본 발명은 염, 특히 산부가염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함한다. 적합한 염은 유기 및 무기산 모두와 형성되는 것을 포함한다. 제약적으로 허용가능하지 않는 산이 제제 및 문제의 화합물의 정제에 유용할 수 있을지라도, 이러한 산부가염은 통상적으로 제약적으로 허용가능할 수 있다. 따라서, 바람직한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 시트르산, 타르타르산, 젖산, 피루브산, 아세트산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 메탄술폰산 및 벤젠술폰산으로부터 형성되는 것을 포함한다.

본 발명의 특정 화합물의 예는 하기의 화합물 및 제약적으로 허용가능한 이의 염 및 용매화물을 포함한다:

1-[(1-벤질-1H-피라졸-3-일)메틸]-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(3,4-디메틸벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-메틸벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

4,4-디페닐-1-({1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-1H-피라졸-3-일}메틸)피페리딘,

1-{[1-(2,4-디클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(3,4-디클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(3,4-디플루오로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-클로로-2-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐}메틸]-1H-피라졸-1일}메틸)페놀,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸아세트아미드,

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-카르브알데히드,

{1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메탄올,

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복실산,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-{[2-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[2-(4-클로로벤질)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{2[2-(4-클로로벤질)-3-메틸-3H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

[2-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-5-일](4,4-디페닐-1-피페리디닐)메타논,

2-[4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라지닐]-1-에탄올,

4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라진카르브알데히드,

1-[4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라지닐]-1-에타논,

N^1-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-N^1,N^2,N^2-트리메틸-1,2-에탄디아민,

N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(4-모르폴리닐)-1-에탄아민,

1-{[4-(1-아제티디닐메틸)-1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(1-피롤리디닐)-1-에탄아민,

N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-베타-알라닌,

2-[({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)아미노]아세트산,

N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(2-피리디닐)-1-에탄아민,

{1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}-N-(4-피리디닐메틸)메탄아민,

2-[1-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-4-피페리디닐]-1-에탄올,

1-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-4-메틸-1,4-디아제판,

3-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸-1-프로판아민,

2-[5-클로로-2-({3-[((4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세트산,

2-[5-클로로-2-({3-[4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세트아미드,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸아세트아미드,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디에틸아세트아미드,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]프로판아미드,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N-메틸아세트아미드,

1-{2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세틸}-3-피라졸리디논,

1-[(1-{4-클로로-2-[(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)메톡시]벤질}-1H-피라졸-3-일)메틸]-4,4-디페닐피페리딘,

5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페닐 (1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸 에테르,

5-클로로-2-([3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페닐 (2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸 에테르,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(4-모르폴리닐)메타논,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N,N-디메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(4-히드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(테트라히드로-2-푸라닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[2-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]메타논,

1-(4-클로로벤질)-N-[3-(디에틸아미노)프로필]]-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]메타논,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일](1-피롤리디닐)메타논,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(3-히드록시-1-피롤리디닐)메타논,

1-[4-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-1-피페라지닐]-1-에타논,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일} (1-피페리디닐)메타논,

1-(4-클로로벤질)-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-에틸-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(4-에틸-1-피페라지닐)메타논,

N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-N-(2,3-디히드록시프로필)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[(1-에틸-2-피롤리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

에틸 1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸 -5-일}카르보닐)-4-피페리딘카르복실레이트,

에틸 1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸 -5-일}카르보닐)-3-피페리딘카르복실레이트,

메틸 3-[({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)아미노]프로파노에이트,

메틸 2-[({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)아미노]아세테이트,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-피리디닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(3-피리디닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시-1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

N-[2-(아세틸아미노)에틸]-1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)시클로펜틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(3-메톡시프로필)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피롤리딘카르복스아미드,

1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피롤리딘카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[4-(2-히드록시에틸)-1-피페리디닐]메타논,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-프로피닐)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

4-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피페라지논,

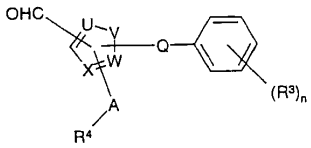
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-{3-(4-클로로벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸}-4,4-디페닐피페리딘.

본 발명은 또한

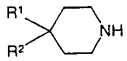
(i) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 환원적 아민화하여 화학식 I의 화합물 중 Y가 CH_2를 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

화학식 II



(상기 식에서, R^3, R^4, A, Q, U, V, W, X 및 n은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

화학식 III

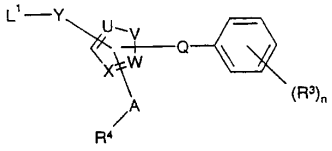


(상기 식에서, R^1 및 R^2는 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

또는

(ii) 하기 화학식 IV의 화합물을 상기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 상기 화학식 I의 화합물 중 Y가 C1 내지 4 알킬을 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

화학식 IV

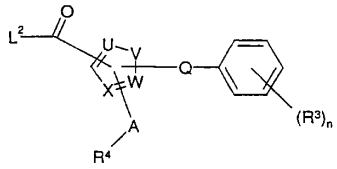


(상기 식에서, R^3, R^4, A, Q, U, V, W, X 및 n은 화학식 I에서 정의한 바와 같으며, L^1은 이탈기임)

또는

(iii) 하기 화학식 V의 화합물을 상기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물 중 Y가 CO를 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

화학식 V

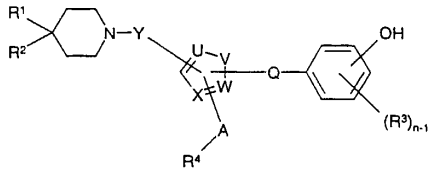


(상기 식에서, R^3, R^4, A, Q, U, V, X, X 및 n은 화학식 I에서 정의한 바와 같으며, L^2는 이탈기임)

또는

(iv) 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물 중 1 이상의 R^3기가 임의로 치환된 C1 내지 6 알콕시를 나타내는 화합물을 제조하는 방법,

화학식 VI



(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, A, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

화학식 VII

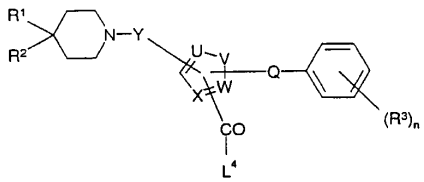
$R-L^3$

(상기 식에서, R은 결과적으로 얻어지는 OR기가 화학식 I에서 R^3에 대해 정의한 바와 같이 임의로 치환된 C1 내지 6 알콕시기를 나타내도록 하는 것이고, L^3는 이탈기임)

또는

(v) 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물 중 A가 CO를 나타내고, R^4가 $NR^{10}R^{11}$을 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

화학식 VIII



(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 화학식 I에서 정의한 바와 같으며, L^4는 이탈기임)

화학식 IX

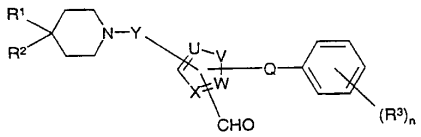
$HNR^{10}R^{11}$

(상기 식에서, R^{10} 및 R^{11} 은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

또는

(vi) 하기 화학식 X의 화합물을 하학식 IX의 화합물과 환원적 아민화시켜 화학식 I의 화합물 중 A가 CH_2를 나타낼고, R^4가 $NR^{10}R^{11}$ 을 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

화학식 X



(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)

< 화학식 IX>

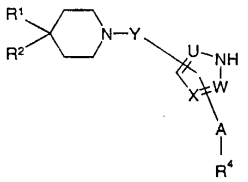
$HNR^{10}R^{11}$

(상기 식에서, R^{10} 및 R^{11} 은 화학식 I에서 정의된 바와 같음)

또는

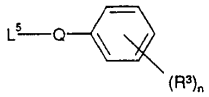
(vii) 하기 화학식 XI의 화합물을 하기 하학식 XII의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물 중 Q가 V에 결합되어 있고, V가 질소를 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

화학식 XI



(상기 식에서, R^1, R^2, R^4, A, U, W, X 및 Y는 화학식 I에서 정의된 바와 같음)

화학식 XII



(상기 식에서, R^3, Q 및 n은 화학식 I에서 정의된 바와 같으며, L^5는 이탈기임)

(i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) 또는 (vii) 후에 임의로 화학식 I의 화합물을 그 이상의 화학식 I의 화합물로 전환시키고(시키거나) 화학식 I의 화합물의 제약적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 형성시키는 것을 포함하는 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

화학식 I의 화합물의 염은 유리 염기 또는 다른 이의 염을 적합한 산의 등가물 1 이상과 반응시키는 것에 의해 형성될 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매에서, 또는 염이 가용성인 용매에서 수행되고, 이어서 용매를 진공에서 제거하거나, 또는 동결 건조하는 것에 의해 수행될 수 있다. 적합한 용매는 예를 들면, 물, 디옥산, 에탄올, 2-프로판올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 반응은 또한 이온 교환 수지에서 수행될 수 있다.

과정 (i) 및 (vi)에서, 환원적 아민화 반응은 일반적으로 당업자들에게 공지되어 있을 수 있는 조건 하에서 일어난다. 예를 들면, 알데히드를 불활성 용매 중의 환원제의 존재하에서 아민으로 처리할 수 있다. 적합한 환원 시스템은 촉매적 수소화 또는 보란 및 이의 유도체를 포함한다. 이러한 시약의 부분적 리스트는 문헌[" Advanced Organic Chemistry" , J. March (1985) 3rd Edition on page 799]에서 발견할 수 있다.

과정 (ii) 및 (vii)에서, 반응은 화학식 III 또는 XI의 아민을 각각 불활성 용매 중의 화학식 IV 또는 XII의 친전자체(electrophile)와 반응시키는 것에 의해 수행된다. 적합한 이탈기 L^1 및 L^5는 술포네이트, 트리플루오로술포네이트, 메실레이트, 토실레이트, 및 염소, 브롬 또는 요오드 군으로부터 선택되는 할라이드를 포함한다. 반응은 일반적으로 염기 존재하에서 수행된다. 상기 염기는 과량의 아민 친핵체 초과일 수 있거나, 또는 반응 혼합물의 첨가물일 수 있다. 잠재적 염기성 첨가물은 금속 카르보네이트, 특히 알칼리 금속 카르보네이트 (예를 들면, 세슘 카르보네이트), 금속 옥사이드 및 히드록시드, 및 3급 아민 염기를 포함한다. 적합한 유기 용매는 아세토니트릴, 디옥산, N, N-디메틸포름아미드, N-메틸-2-피롤리디논, 테트라히드로푸란, 디메틸술폭시드, 술포란 및 C1 내지 4 알콜과 같은 것이다 바람직한 실시태양에서, 이탈기는 염소이다.

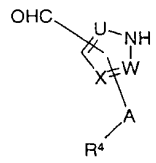
상기 과정 (iii) 및 (v)에서, 반응은 적합한 온도 (일반적으로 0℃ 내지 용매의 비등점)에서 적합한 용매 중의 반응물의 혼합물을 교반하는 상에서 일어날 수있다. 반응은 그 중에서도 특히 사용되는 용매, 반응 온도 및 이탈기의 성질에 의존할 수 있다. 반응은 염기의 첨가에 의해 촉매될 수 있고, 사용될 수 있는 염기는 유기 아민 (예를 들면, 트리에틸아민 또는 피리딘) 및 알칼리 금속 히드록시드, 알콕시드, 카르보네이트 또는 히드리드를 포함한다. 적합한 이탈기 L^2 및 L^4는 할로겐 (특히, 염소) 및 히드록실을 포함한다. 이탈기가 OH일 때, 화학식 V의 화합물과 화학식 III의 화합물 간의 반응, 또는 화학식 VIII의 화합물과 화학식 IX의 화합물 간의 반응은 또한 CDI (1,1'-카르보닐디이미다졸), DCC (1,3-디시클로헥실카르보디이미드) 또는 HOBt (1-히드록시벤조트리아졸)과 같은 적합한 커플링 시약을 사용하여 달성될 수 있다.

과정 (iv)에서, 반응은 일반적으로 과정 (ii) 및 (vii)에 대해 상기 기술된 것과 유사한 조건 하에서 일어날 수 있다.

일반적으로, 화학식 II, IV, V, VI, VIII, X 및 XI의 화합물은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 기술된 것과 유사한 유형의 반응을 사용하여 제조될 수 있다.

Q가 V에 결합되고, V가 질소인 화학식 II의 화합물은 과정 (ii) 및 (vii)에 대해 상기 기술된 것과 유사한 조건을 사용하여 하기 화학식 XIII의 화합물을 화학식 XII의 화합물과 반응시키는 것에 의해 제조될 수 있다.

화학식 XIII



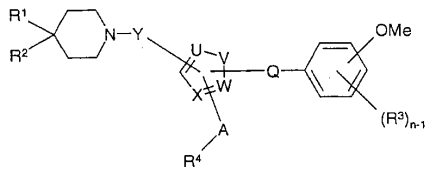
(상기 식에서, A, U, W, X 및 R^4는 화학식 I에서 정의된 바와 같음)

L^1, L^2 및 L^4 각각이 이탈기인 화학식 IV, V 또는 VIII의 화합물은 당업자들에게 이미 명백할 수 있는 반응을 사용하여 L^1, L^2 및 L^4가 OH인 상응하는 화합물로부터 제조될 수 있다. 따라서, 예를 들면 적합한 염기 (예를 들면, 트리에틸아민)의 존재하에서 티오닐 클로라이드 또는 메탄술포닐 클로라이드를 사용하는 것이다.

L^1 및 L^2가 OH이고, Q가 V에 결합되고, V가 질소인 화학식 IV 또는 V의 화합물은 화학식 II의 화합물에 대해 상기 기술된 바와 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.

화학식 VI의 화합물은 예를 들면, 보론 트리브로마이드를 사용하여 상응하는 하기 화학식 XIV의 화합물의 탈메틸화에 의해 제조될 수 있다.

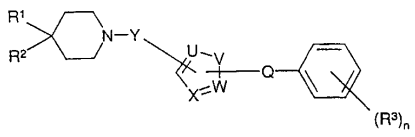
화학식 XIV



(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, A, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

화학식 X의 화합물은 예를 들면, N, N-디메틸포름아미드 중의 포스포러스 옥시클로라이드를 사용하여 상응하는 하기 화학식 XV의 화합물의 포름화에 의해 제조될 수 있다.

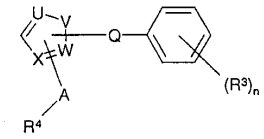
화학식 XV



(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 화학식 I에서 정의한 바와 같음)

화학식 II의 화합물은 상응하는 하기 화학식 XVI의 화합물의 포름화에 의해 유사하게 제조될 수 있다.

화학식 XVI



화학식 II, IV, V, VI, VIII, X, XI, XV 및 XVI의 어떤 신규 중간체는 본 발명의 다른 측면을 형성한다.

화학식 III, VII, IX, XII 및 XIII의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 문헌에 공지되어 있거나, 또는 공지의 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

당업자들은 본 발명의 과정에서 출발 시약 또는 중간 화합물 중의 히드록실 또는 아미노기와 같은 어떤 관능기는 보호기에 의해 보호되는 것이 필요할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 제조는 적합한 단계에서, 1 이상의 보호기를 첨가하고 이어서 제거하는 것을 포함할 수 있다.

관능기의 보호 및 탈보호는 문헌[" Protective Groups in Organic Chemistry" , edited by J.W.F. McOmie, Pleum Press (1973) 및 " Protective Groups in Organic Synthesis" , 2nd edition, T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, W iley - Interscience (1991)]에 기술되어 있다.

화학식 I의 어떤 화합물은 입체이성질체 형태로 존재하는 것이 가능하다. 본 발명은 화학식 I의 화합물의 모든 기하 및 광학 이성질체, 및 라세메이트를 포함하는 이의 혼합물의 사용을 포함한다는 것이 이해될 것이다. 토토머 및 이의 혼합물의 사용 또한 본 발명의 한 측면을 형성한다.

본 발명의 화합물 및 중간체는 표준 기술을 사용하여 그 반응 혼합물로부터 단리되고, 필요하다면 더 정제될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 약제, 구체적으로 케모카인 수용체 활성의 조절제로서의 활성을 갖는다. 더욱 구체적으로는, 화합물은 케모카인 수용체 CCR1 및(또는) CCR3의 활성의 조절제로서의 용도를 갖는다.

본 발명의 다른 측면은 케모카인 수용체 활성의 조절이 유익한 질병 또는 질환의 치료에 화학식 I의 화합물을 사용하는 것을 포함한다.

따라서, 화학식 I의 화합물은 이식 기관 또는 조직의 거부반응 및 후천성 면역 결핍증 (AIDS)을 포함하여 자가면역, 염증성, 증식성 및 과다증식성 질환 및 면역적으로 매개되는 질환에 사용될 수 있다.

이들 질환의 예는 다음을 포함한다:

(1) (호흡기) 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)를 포함하는 폐쇄성 기도 질환; 기관지, 알레르기성, 내인성, 외인성 및 먼지 천식, 특히 만성 또는 난치성 천식 (예를 들면, 말기 천식 및 기도 과반응)과 같은 천식; 기관지염; 급성, 알레르기성, 위축성 비염, 및 건락성 비염, 비후성 비염, 화농성 비염, 건성 비염 및 약물성 비염을 포함하는 만성 비염; 크루우프성, 섬유성 및 가막성 비염을 포함하는 막성 비염, 및 스크로포울루스(scrofoulous) 비염; 신경성비염 (고초열) 및 혈관운동성 비염을 포함하는 계절성 비염; 농부폐(farmer's lung) 및 관련 질환, 폐섬유종 및 특발성 간질성 폐렴;

(2) (골 및 관절) 류마티스성 관절염, 골관절염, 혈청반응음성 척추관절증 (강직성 척추관절염, 건선성 관절염 및 라이터병을 포함), 베케트병, 쇼그렌 증후군 및 전신성 경활증;

(3) (피부) 건선, 아토피 피부염, 접촉성 피부염 및 다른 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평 태선, 천포창, 수포성 천포창, 수포성 표피박리증, 담마진, 피부혈관염, 혈관염, 홍반, 피부 호산구 증가증, 포도막염, 원형 탈모증 및 춘계 결막염;

(4) (위장관) 복강 질환, 직장염, 호산구성 위-장염, 비만세포증, 크론병, 염증성 대장 질환, 과민성 대장 증후군, 궤양성 대장염, 장관으로부터 떨어져서 효과를 나타내는 식품 관련 알레르기 (예를 들면, 편두통, 비염 및 습진);

(5) (기타 조직 및 전신성 질환) 다발성 경화증, 죽상경화증, 후천성 면역결핍증 (AIDS), 홍반성 루푸스, 전신성 홍반성 루푸스, 하시모토 갑상선염, 중증 근무력증, 제1형 당뇨병, 신증후군, 호산구성 근막염, 과 IgE 증후군, 나종나(lepromatous leprosy), 세자리 증후군 및 특발성 혈소판감소성 자반증; 및

(6) (동종이식 거부반응) 예를 들면, 신장, 심장, 폐, 골수, 피부 및 각막 이식 후의 급성 및 만성 거부반응; 및 숙주 질환에 대한 만성 이식.

따라서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 치료 용도에 사용하는 화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 제공한다.

다른 측면에서, 본 발명은 상기 정의된 바와 같은 치료용 약제를 제조하는데 사용되는 화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 제공한다.

본 명세서와 관련하여, 용어 " 치료" 는 또한 달리 반대로 명시하지 않는 한 " 예방" 을 포함한다. " 치료적" 및 " 치료학적으로" 라는 용어도 상응하여 해석되어야 한다.

예방은 문제의 질환 또는 질병의 병력이 있거나, 위험이 증가되었다고 달리 여겨지는 사람의 치료에 특히 관련된 것으로 예상된다. 특정 질환 또는 질병을 일으킬 위험이 있는 사람은 일반적으로 질환 또는 질병의 가족력이 있는 사람, 또는 유전적 시험 또는 스크리닝에 의하여 질환 또는 질병에 특히 감수성이라 확인된 사람을 포함한다.

본 발명은 또한 치료적으로 유효한 양의 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 상기 질환에 걸렸거나, 걸릴 위험이 있는 사람의 염증성 질환의 치료 방법을 제공한다.

상기 언급한 치료 용도에 대하여, 투여 용량은 물론 사용되는 화합물, 투여 양식, 요망되는 치료 및 나타난 질병에 따라 달라질 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 제약적으로 허용가능한 이의 염 및 용매화물은 자체적으로 사용될 수 있으나, 일반적으로 화학식 I의 화합물/염/용매화물 (활성 성분)이 제약적으로 허용가능한 보강제(adjuvant), 희석제 또는 담체와 함께 제약 조성물의 형태로 투여될 수있다. 투여 양식에 따라서, 제약 조성물은 바람직하게는 0.05 내지 99%w (중량 퍼센트), 더욱 바람직하게는 0.05 내지 80%w, 더더욱 바람직하게는 0.10 내지 70 %w, 더더욱 바람직하게는 0.10 내지 50 %w의 활성 성분 (모든 중량 퍼센트는 총 조성물에 기초함)을 포함할 수 있다.

본 발명은 또한 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 제약적으로 허용가능한 보강제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

본 발명은 상기 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 제약적으로 허용가능한 보강제, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 본 발명의 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다.

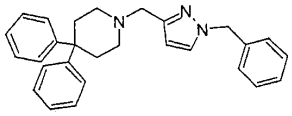
제약 조성물은 용액, 현탁액, 헵타플루오로알칸 에어로솔 및 건조 분말 제제의 형태로 국소적 (예를 들면, 폐 및(또는) 기도 또는 피부에) 투여되거나; 또는 예를 들면 정제, 캡슐, 시럽제, 산제 또는 과립제의 현태로 경구 투여에 의해, 용액, 현탁액의 형태로 비경구 투여에 의해, 피하 투여에 의해, 또는 좌제 형태로 직장 투여에 의해 전신 투여되거나, 또는 경피 투여될 수 있다.

본 발명은 하기의 예시적인 실시예를 참고하여 더 설명될 수 있다.

실시예

실시예 1

1-[(1-벤질-1H-피라졸-3-일)메틸]-4,4-디페닐피페리딘



(a) 1-벤질-1H-피라졸-3-카르브알데히드

N,N-디메틸포름아미드 9 ml 중의 벤질 브로마이드 0.29g의 용액에 1H-피라졸-3-카르복스알데히드 0.15 g 및 칼륨 카르보네이트 0.24 g을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하고, 실리카겔을 첨가하였으며, 용매를 증발에 의해 제거하고, 조 물질을 크로마토그래피 (이소헥산:에테르, 2:1)에 의해 정제하여 오일로 조 생성물 0.18 g을 얻었다.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 10.0 (s, 1H), 7.5-7.2 (m, 5H), 6.8 (d, 1H), 5.4 (s, 2H).

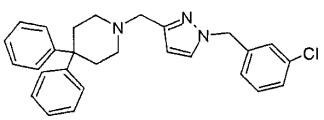
(b) 1-[(1-벤질-1H-피라졸-3-일)메틸]-4,4-디페닐피페리딘

단계 (a)에서 얻은 생성물 0.17 g을 에탄올 3 ml에 용해하고, 에탄올 1 ml 중의 4,4-디페닐피페리딘 0.118 g의 용액을 첨가하였다. 나트륨 시아노보로히드리드 (테트라히드로푸란 중 1.0 M)의 용액 3.0 ml을 가하고, 용액을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 실리카겔을 가하고, 용매를 증발에 의해 제거하고, 조 물질을 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올, 100:0 내지 95:5)에 의해 정제하여 오일로 생성물을 얻었다. 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 더 정제하여 고체로 생성물 0.010 g을 얻었다. m.p. 167-168℃.

MS: APCI(+ve) 400 (M+H);
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.4-7.0 (m, 16H), 6.64 (d, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.6-2.6 (m, 8H).

실시예 2

1-{[1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘



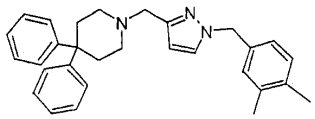
단계 (a)에서 3-클로로벤질 브로마이드를 사용하여 실시예 1의 방법에 의해 제조하여 고체 생성물 0.011 g을 얻었다. m.p. 136-137℃.

MS: APCI(+ve) 442/44 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.42 (d, 1H), 7.4-7.0 (m, 14H), 6.6 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.4-2.6 (m, 8H).

실시예 3

1-{[1-(3,4-디메틸벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘



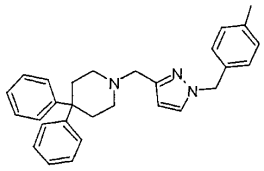
단계 (a)에서 3,4-디메틸벤질 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법에 의해 제조하여 고체 생성물 0.015 g을 얻었다 m.p. 139-140℃.

MS: APCI(+ve) 436 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.45-6.8 (m, 14H), 6.6 (d, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.4-2.6 (m, 8H), 2.2 (m, 6H).

실시예 4

1-{[1-(4-메틸벤질)-1H-피라졸-3일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 디히드로클로라이드



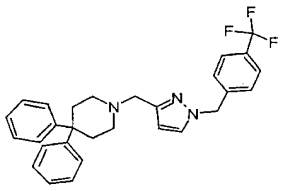
단계 (a)에서 4-메틸벤질 브로마이드를 사용하여 실시예 1의 방법에 의해 제조하여 오일로 생성물을 얻었다. 1.0 M 에테르성 염화수소로 처리하여 고체로 생성물 0.010 g을 얻었다. m.p. 147-148℃.

MS: APCI(+ve) 422 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.4-6.8 (m, 16H), 5.2 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.6-2.6 (m, 8H), 2.0 (s, 3H).

실시예 5

4,4-디페닐-1-({1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-1H-피라졸-3-일}메틸)피페리딘 디히드로클로라이드

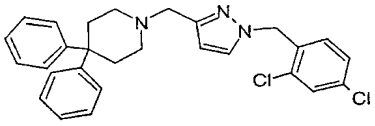


단계 (a)에서 4-트리플루오로메틸벤질 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법에 의해 제조하여 오일로 생성물을 얻었다. 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.022 g을 얻었다. m.p. 66-67℃.

MS: APCI(+ve) 476/78 (M+H);
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.6 (d, 2H), 7.5-7.1 (m, 13H), 6.9 (bs, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.6-2.6 (m, 8H).

실시예 6

1-{[1-(2,4-디클로로벤질)-1H-피라졸-3-일메틸]-4,4-디페닐피페리딘 디히드로클로라이드

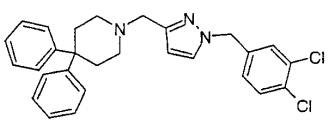


단계 (a)에서 2,4-디클로로벤질 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법에 의해 제조하여 오일로 생성물을 얻었다. 1,0 M 에테르성 염화수소로 처리하여 고체로 생성물 0.022 g을 얻었다 m.p. 101-102℃.

MS: APCI(+ve) 476/78 (M+H);
^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.6-6.8 (m, 15H), 5.3 (bs, 2H), 4.1 (bs, 2H), 3.6-2.4 (m, 8H).

실시예 7

1-{[1-(3,4-디클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 디히드로클로라이드



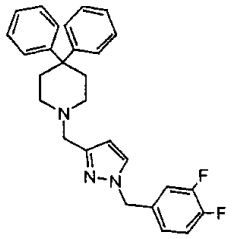
단계 (a)에서 3,4-디클로로벤질 클로라이드를 사용하여 실시예 1의 방법에 의해 제조하여 오일로 생성물을 얻었다. 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.022 g을 얻었다. m.p. 191-192℃.

MS: APCI(+ve) 476/78 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.5-6.9 (m, 15H), 5.2 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.6-2.6 (m, 8H).

실시예 8

1-{[1-(3,4-디플루오로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘



(a) 1-(3,4-디플루오로벤질)-1H-피라졸-3-카르브알데히드

3,4-디플루오로벤질 브로마이드를 사용하여 실시예 1 단계 (a)의 방법에 의해 제조하여 오일로 생성물 1.2 g을 얻었다.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 10.0 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.3-6.9 (m, 3H), 6.82 (d, 1H), 5.35 (s, 2H).

(b) 1-{[1-(3,4-디플루오로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 히드로클로라이드

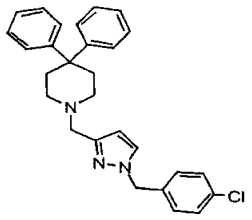
단계 (a)의 생성물 0.23 g을 에테르 10 ml에 용해시키고, 4,4-디페닐피페리딘 0.25 g을 가하였으며, 용액을 0℃로 냉각하였다. 티타늄 테트라이소프로폭시드 0.34 ml을 가하고, 용액을 1 시간 동안 교반하고, 티타늄 테트라클로라이드 0.13 ml을 가하였다. 0℃에서 추가로 30 분 후, $BH_3.SMe_2$ (테트라히드로푸란 중 2.0 M)의 용액 0.5 ml을 가하고, 혼합물을 20 시간에 걸쳐서 실온으로 가온하였다. 2.0 M 수산화나트륨 수용액, 및 이어서 에틸 아세테이트를 가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 불용성 고체를 키셀거겔 (Kiesselgur gel)을 통한 여과에 의해 제거하였다 여과물의 액상을 분리시키고, 에틸 아세테이트를 가하였으며, 유기상을 합치고, 염수로 세척하였으며, 건조시키고, 용매를 제거하여 검을 얻었다. 크로마토그래피 (디클로로메탄: 메탄올, 10;1)에 의해 정제하여 오일을 얻었다. 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.20 g을 얻었다. m.p. 236-237℃.

MS: APCI(+ve) 476/78 (M+H);

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 10.6 (bs, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.5-7.0 (m, 13H), 6.5 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.5-2.3 (m, 8H).

실시예 9

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 디히드로클로라이드



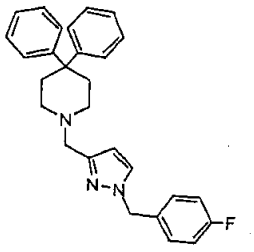
단계 (a)에서 4-클로로벤질 클로라이드를 사용하여 실시예 8의 방법에 의해 제조하여 오일로 생성물을 얻었다. 1.0 M 에테르성 염화수소로 처리하여 고체로 생성물 0.09 g을 얻었다. m.p. 137-138℃.

MS: APCI(+ve) 442/44 (M+H);

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 7.88 (d, 1H), 7.5-7.1 (m, 14H), 6.5 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.5-2.5 (m, 8H).

실시예 10

1-{[1-(4-플로오로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 히드로클로라이드



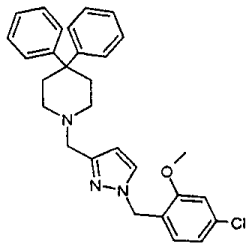
단계 (a)에서 4-플로오로벤질 클로라이드를 사용하여 실시예 8의 방법에 의해 제조하여 오일로 생성물을 얻었다. 1.0 M 에테르성 염화수소로 처리하여 고체로 생성물 0.085 g을 얻었다. m.p. 192-193℃.

MS: APCI(+ve) 426 (M+H);

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 11.0 (bs, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.5-7.1 (m, 14H), 6.5 (d, 1H), 5.3 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.5-2.4 (m, 8H).

실시예 11

1-{[1-(4-클로로-2-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 히드로클로라이드



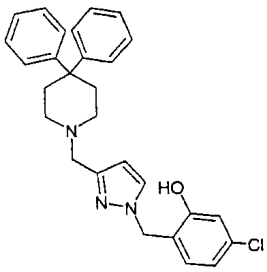
단계 (a)에서 4-클로로-2-메톡시벤질을 사용하여 실시예 8의 방법에 의해 제조하여 오일로 생성물을 얻었다. 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.025 g을 얻었다. m.p. 73-74℃.

MS: ESI(+ve) 472.21 (M+H);

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 12.6 (bs, 1H), 7.4-6.8 (m, 15H), 5.2 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.6-2.4 (m, 8H).

실시예 12

5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페놀 디히드로클로라이드



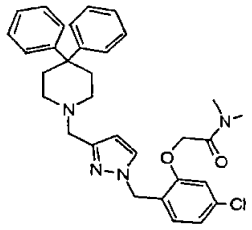
실시예 11의 생성물 0.4 g을 디클로로메탄 8.5 ml에 용해시키고, 0℃로 냉각하였으며, 보론 트리브로마이드의 용액 (디클로로메탄 중 1.0 M) 8.5 ml을 가하였다. 24 시간 후, 용매를 증발에 의해 제거한 결과 잔류물이 남았으며, 이 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고, 용매를 제거하고, 잔류물을 2.0 M 염화수소 수용액에 용해시켰다. 24 시간 후, 생성물을 고체로 0.39 g 얻었다. m.p. 260-261℃.

MS: ESI(+ve) 458.19 (M+H);

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 10.4 (bs, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.5 -6.8 (m, 13H), 6.42 (d, 1H), 5.2 (s, 2H), 4.2 (d, 2H), 3.5-2.2 (m, 8H).

실시예 13

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸아세트아미드 히드로클로라이드



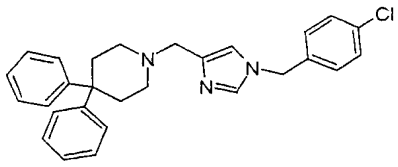
실시예 12의 생성물 0.1 g을 10 ml 위톤(Wheaton) 바이알 중의 N,N-디메틸포름아미드 5 ml에 용해시키고, 세슘 카르보네이트 0.2 g 및 2-클로로-N,N-디메틸아세트아미드 0.05 g을 가하고, 혼합물을 70℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 유기상을 분리하였으며, 건조시키고 농축하여 잔류물을 얻었다. 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올:0.880 암모니아 용액, 90:10:1)에 의해 정제하여 검을 얻었다. 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.016 g을 얻었다. m.p. 181-182℃.

MS: ESI(+ve) 543.25 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.7-6.8 (m, 15H), 5.26 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.0 (s, 2H), 3.6-2.4 (m, 14H).

실시예 14

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 디히드로클로라이드



(a) [1-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-4-일]메탄올

4-클로로벤질클로라이드 1.2 g을 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 용해시키고, 4(5)-히드록시메틸이미다졸 히드로클로라이드 1.0 g 및 칼륨 카르보네이트 4 g을 가하고, 혼합물을 90℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 유기상을 분리시키고, 염수로 세척하고, 건조시켰으며, 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올, 9:1)에 의해 정제하여 위치이성질체(regioisomer)의 혼합물로 생성물 0.5 g을 얻었다. 물질을 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

(b) 1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘

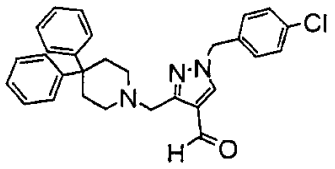
단계 (a)의 생성물 0.39 g을 톨루엔 10 ml에 용해시키고, 트리에틸아민 0.26 ml 및 티오닐 클로라이드 0.13 ml을 가하고, 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발에 의해 제거하고, 디메틸술폭시드 10 ml 및 트리에틸아민 0.65 ml 중의 4,4-디페닐피페리딘 히드로클로라이드 0.478 g의 용액을 가하였다. 2 시간 후, 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 유기상을 분리하였으며, 염수로 세척하고, 건조하였으며, 용매를 제거하여 검을 얻었다. 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체를 얻고, 이를 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.02 g을 얻었다. m.p. 254-255℃.

MS: APCI(+ve) 442/44 (M+H);

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 9.2 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.7-7.0 (m, 15H), 5.4 (s, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.6-2.6 (m, 8H).

실시예 15

1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-카르브알데히드



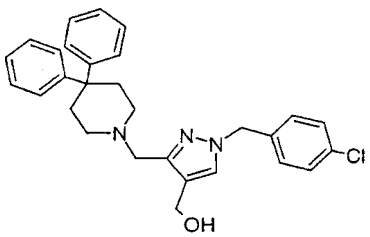
실시예 9의 생성물 0.11 g을 N,N-디메틸포름아미드 1 ml에 용해하고, 포스포러스 옥시클로라이드 0.023 ml을 가하고, 용액을 70℃에서 16 시간 및 이어서 100℃에서 20 시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각하고, 얼음, 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 유기상을 분리시키고, 건조하였다. 용매를 증발에 의해 제거하여 잔류물을 얻었으며, 이를 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올, 8:2)에 의해 정제하여 고체로 생성물 0.03 g을 얻었다. m.p. 133-134℃.

MS: APCI(+ve) 470 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 10.0 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.4-7.0 (m, 14H), 5.2 (s, 2H), 3.7 (s, 2H), 2.7-2.4 (m, 8H).

실시예 16

{1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메탄올



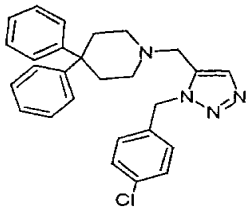
실시예 15의 생성물 0.05 g을 디클로로메탄 5 ml에 용해시키고, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 0.068 g을 가하였다. 실온에서 20 시간 후, 염수 및 디클로로메탄을 가하였고, 유기상을 분리시키고, 건조하였으며, 용매를 증발에 의해 제거하여 잔류물을 얻었다. 에테르하에서 트리튜레이션하여 고체로 생성물 0.028 g을 얻었다. m.p. 104-105℃.

MS: ESI(+ve) 472.21 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.5-7.0 (m, 15H), 5.34 (bs, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.7 (s, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.8-2.6 (m, 8H).

실시예 17

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘



(a) [1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]메탄올 및 [1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메탄올

1-아지도메틸-4-클로로벤젠 5.6 g을 디옥산 100 ml에 용해하고, 프로파질 알콜 1.67 g을 가하였으며, 용액을 환류하에서 72 시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가하고, 유기상을 분리하였으며, 오일로 농축하였다. 크로마토그래피 (디클로로메탄:에틸 아세테이트, 1:1 내지 0:1)에 의해 정제하여 오일로 생성물을 얻었다.

1차 용리 이성질체: [1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]메탄올 1.66 g; ^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 7.68 (s, 1H), 7.4-7.2 (dd, 4H), 5.59 (s, 2H), 5.52 (s, 1H), 4.53 (d, 2H).

2차 용리 이성질체: [1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메탄올 1.76 g; ^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 8.0 (s, 1H), 7.46-7.34 (dd, 4H), 5.57 (s, 2H), 5.15 (t, 1H), 4.51 (d, 2H).

(b) 1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]메틴}-4,4-디페닐피페리딘

단계 (a)의 1차 용리 이성질체 0.1 g을 디클로로메탄 2 ml에 용해시키고, 메탄술포닐 클로라이드 0.035 ml 및 트리에틸아민 0.062 ml을 가하였으며, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 1 ml 및 트리에틸아민 0.062 ml 중의 4,4-디페닐피페리딘 히드로클로라이드 0.122 g의 용액을 가하였으며, 혼합물을 48 시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 염수를 가하고, 유기상을 분리시키고, 검으로 농축하였으며, 이를 크로마토그래피 (디클로로메탄:에틸 아세테이트, 4:1)에 의해 정제하여 고체 생성물을 얻었으며, 이를 아세토니트릴로부터 재결정화하여

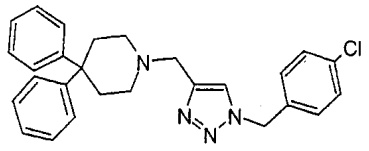
고체로 생성물 0.060 g을 얻었다. m.p. 195℃.

MS: APCI(+ve) 443/5 (M+H);

^{1}H NMR δ (CDCl3) 7.6 (s, 1H), 7.35-7.1(m, 14H), 5.65 (s, 2H), 3.2 (s, 2H), 2.36 (bs, 8H).

실시예 18

1 - {[1 - (4 - 클로로벤질) - 1H - 1,2,3 - 트리아졸 - 4 - 일]메틸} - 4,4 - 디페닐피페리딘



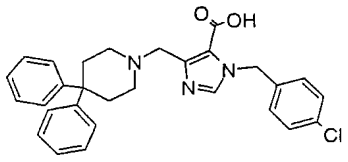
실시예 17 단계 (a) 2차 용리 이성질체의 생성물을 사용하여 실시예 17 (b)의 방법에 의해 제조하여 고체를 얻었다. HPLC에 의해 정제하여 고체로 생성물 0.036 g을 얻었다. m.p. 148℃.

MS: ESI(+ve) 443.19 (M+H);

^{1}H NMR δ (CDCl3) 7.4-7.1 (m, 15H), 5.46 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.42 (m,4H).

실시예 19

1 - (4 - 클로로벤질) - 4 - [(4,4 - 디페닐 - 1 - 피페리디닐)메틸] - 1H - 이미다졸 - 5 - 카르복실산



(a) 메틸 1 - (4 - 클로로벤질) - 4 - (히드록시메틸) - 1H - 이미다졸 - 5 - 카르복실레이트

메틸 4 - 히드록시메틸 - 1H - 이미다졸카르복실레이트 3.69 g을 사용하여 실시예 14 단계 (a)의 방법에 의해 제조하여 위치이성질체의 혼합물로 생성물 1.8 g을 얻었다. 혼합물을 추가 정제없이 직접 다음 단계에 사용하였다.

(b) 메틸 1 - (4 - 클로로벤질) - 4 - [(4,4 - 디페닐 - 1 - 피페리디닐)메틸] - 1H - 이미다졸 - 5 - 카르복실레이트

실시예 14 단계 (b)의 방법에 의해 제조하여 오일을 얻었고, 이를 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:트리에틸아민, 95:5)에 의해 정제하여 고체로 생성물 0.9 g을 얻었다.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.6 (s, 1H), 7.35-7.0 (m, 14H), 5.4 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.7 (s, 2H), 2.62 (bm, 4H), 2.45 (m, 4H).

(c) 1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복실산

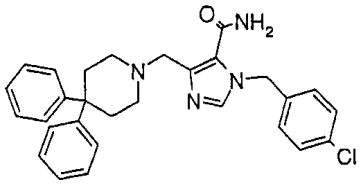
단계 (b)의 생성물 0.5 g을 메탄올 20 ml에 용해시키고, 2 N 수산화나트륨 수용액 10 ml을 가하였다. 16 시간 후, 2 M 염산 수용액을 가하고, 나트륨 비카르보네이트 수용액을 첨가하는 것에 의해 pH를 pH 6으로 조정하였다. 에틸 아세테이트를 가하였고, 수상을 분리시키고, 건조하였으며, 용매를 증발에 의해 제거하여 고체로 생성물 0.35 g을 얻었다. m.p. 135-136℃.

MS: APCI(+ve) 486/88 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.5-7.0 (m, 15H), 5.65 (s, 2H), 3.9 (s, 2H), 3.3 (d, 2H), 2.8 (m, 4H), 2.5 (m, 2H).

실시예 20

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드

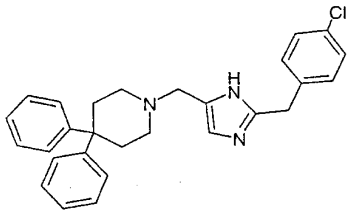


실시예 19의 생성물 0.03 g을 N,N-디메틸포름아미드 2 ml에 용해시키고, N,N-카르보닐디이미다졸 0.020 g을 가하였으며, 용액을 60℃에서 2 시간 동안 가열하고, 냉각하였다. 암모니아 수용액 1 ml을 가하고, 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 염수 및 에틸 아세테이트를 가하고, 유기상을 분리하였고, 건조시키고, 용매를 증발에 의해 제거하여 고체를 얻었다. 에테르하에서 트리튜레이션하여 고체로 생성물 0.014 g을 얻었다. m.p. 227-228℃.

MS: APCI(+ve) 485/87 (M+H);
^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 10.4 (bs, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.39-7.1 (m, 14H), 5.5 (s, 2H), 5.4 (bs, 2H), 3.6 (s, 2H), 2.7-2.2 (bm, 8H).

실시예 21

1-{[2-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 디히드로클로라이드



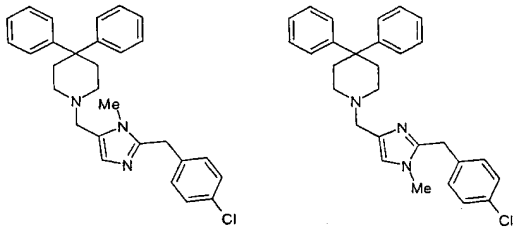
2-(4-클로로벤질)-4-(히드록시메틸)이미다졸 1.0 g 및 4,4-디페닐피페리딘 1.23 g을 사용하여 실시예 14의 방법에 의해 제조하여 잔류물을 얻었으며, 이를 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:메탄올, 95:5)에 의해 정제하여 고체를 얻었다. 이 물질을 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올:암모니아 수용액, 97:3:0.1)에 의해 더 정제하여 고체를 얻었으며, 이를 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.07 g을 얻었다. m.p. 186-187℃.

MS: ESI(+ve) 442.2 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.6-7.0 (m, 15H), 4.4 (bs, 2H), 3.6-1.6 (bm, 10H).

실시예 22

1-{[2-(4-클로로벤질)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 디히드로클로라이드 및 1-{[2-(4-클로로벤질)-3-메틸-3H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 디히드로클로라이드



(a) [2-(4-클로로벤질)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일]메탄올 및 [2-(4-클로로벤질)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일]메탄올

2-(4-클로로벤질)-4-(히드록시메틸)이미다졸 1.0 g을 N,N-디메틸포름아미드 20 ml에 용해시키고, 나트륨 히드리드 (오일 중 60% 분산액) 0.18 g을 가하였다. 실온에서 1 시간 후, 메틸 요오다이드 0.28 ml을 가하고, 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 가하고 유기상을 분리시켰으며, 용매를 제거하여 검을 얻었다. 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올, 97:3)에 의해 정제하여 고체로 위치이성질체의 혼합물로 생성물 0.5 g을 얻었다. 혼합물을 추가 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

(b) 1-{[2-(4-클로로벤질)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘 및 1-{[2-(4-클로로벤질)-3-메틸-3H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘

실시예 14 단계 (b)의 방법에 의해 제조하여 위치이성질체의 혼합물로 생성물을 얻었다. 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 정제하여 오일로 분리된 생성물을 얻었다.

1차 용리 오일을 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.01 g을 얻었다. m.p. 252 - 253℃.

MS: APCI(+ve) 456 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.3-7.0 (m, 14H), 6.75 (s, 1H), 4.0 (s, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 2.4 (m, 8H).

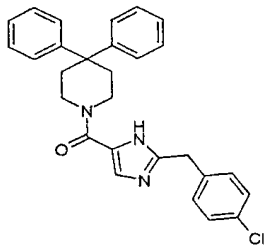
2차 용리 오일을 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 생성물 0.01 g을 얻었다. m.p. 248 - 249℃.

MS: APCI(+ve) 456 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.3-7.0 (m, 14H), 6.70 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.7-2.4 (m, 8H).

실시예 23

[2 - (4 - 클로로벤질) - 1H - 이미다졸 - 5 - 일](4,4 - 디페닐 - 1 - 피페리디닐)메타논



(a) 에틸 2 - (4 - 클로로벤질) - 1H - 이미다졸 - 5 - 카르복실레이트

4 - 클로로 - N - 히드록시 - 벤젠에탄이미다미드 1.0 g 및 에틸 프로피오네이트 0.53 g을 메탄올 20 ml에 용해시키고, 환류하에서 20 시간 동안 가열하였으며, 실온으로 냉각하였다. 잔류물을 디페닐에테르에 용해시키고, 환류하에서 1 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하였으며, 이소 - 헥산 300 ml을 가하였다. 고체를 제조하고, 여과에 의해 수집하였으며, 에테르하에서 트리튜레이션하고 건조하여 고체로 생성물 0.1 g을 얻었다.

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.6 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 4.3 (q, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.4 (t, 3H).

(b) [2 - (4 - 클로로벤질) - 1H - 이미다졸 - 5 - 일](4,4 - 디페닐 - 1 - 피페리디닐)메타논

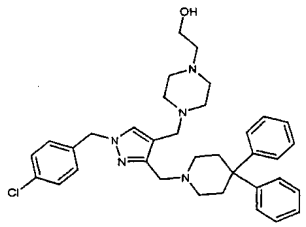
단계 (a)의 생성물 0.07 g을 메탄올 5 ml에 용해시키고, 2 N 수산화나트륨 수용액을 가하고, 용액을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 용매를 증발에 의해 제거하고, 2 N 염산 수용액을 가하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 티오닐 클로라이드 10 ml에 용해시키고, 용액을 환류하에서 2 시간 동안 가열하였으며, 냉각하고 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 5 ml에 용해시키고, 4,4-디페닐피페리딘 0.073 g 및 트리에틸아민 1 ml을 가하고, 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 염수를 가하고, 유기상을 분리시키고, 용매를 제거하여 잔류물을 얻었으며, 이를 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 정제하여 고체로 생성물 0.03 g을 얻었다. m.p. 105-106℃.

MS: ESI 456.18 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.4 7.0 (m, 15H), 4.05 (s, 2H), 3.9 (bm, 3H), 2.95 (bt, 1H), 2.45 (m, 4H), 1.6 (m, 4H).

실시예 24

2-[4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라지닐]-1-에탄올



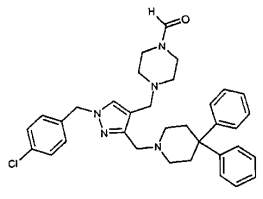
실시예 15의 생성물 0.001 g을 N,N-디메틸포름아미드 0.2 ml에 용해시키고, N-(2-히드록시에틸)피페라진 0.0008 g 및 1 방울의 아세트산을 가하였다. 1 시간 후, N,N-디메틸포름아미드 0.1 ml 중의 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 0.0013 g의 용액을 가하고, 용액을 실온에서 24 시간 동안 흔들었다. 용매를 제거하여 오일로 생성물을 얻었다.

MS: APCI (+ve) 기준 피크 583.

실시예 24의 일반적 방법을 따르고, 적합한 아민을 사용하여, 실시예 25 내지 36의 화합물을 제조하였다.

실시예 25

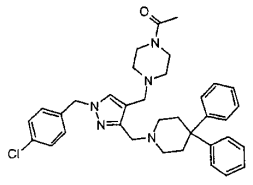
4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라진카르브알데히드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 568.

실시예 26

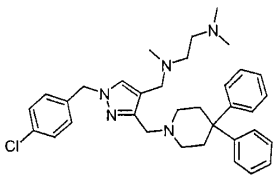
1-[4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라지닐]-1-에타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 582.

실시예 27

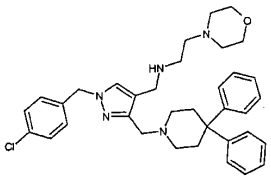
N1[1]-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-N1[1],N2[2],N2[2]-트리메틸-1,2-에탄디아민



MS: APCI(+ve) 기준 피크 556.

실시예 28

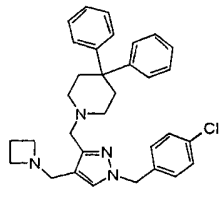
N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(4-모르폴리닐)-1-에탄아민



MS: APCI (+ve) 기준 피크 584.

실시예 29

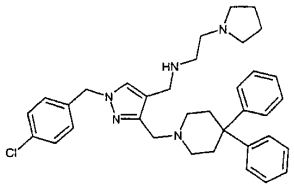
1-{[4-(1-아제티디닐메틸)-1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘



MS: APCI (+ve) 기준 피크 511.

실시예 30

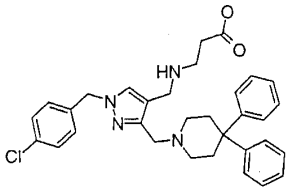
N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(1-피롤리디닐)-1-에탄아민



MS: APCI (+ve) 기준 피크 568.

실시예 31

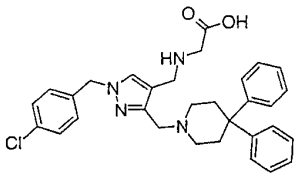
N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-베타-알라닌



MS: APCI (+ve) 기준 피크 543.

실시예 32

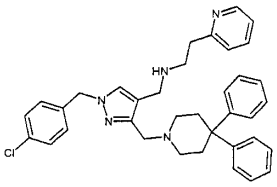
2-[({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)아미노]아세트산



MS: APCI (+ve) 기준 피크 529.

실시예 33

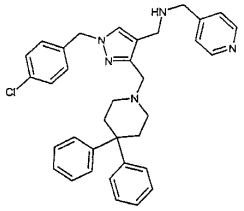
N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(2-피리디닐)-1-에탄아민



MS: APCI (+ve) 기준 피크 576.

실시예 34

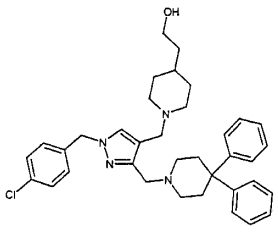
{1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}-N-(4-피리디닐메틸)메탄아민



MS: APCI (+ve) 기준 피크 562.

실시예 35

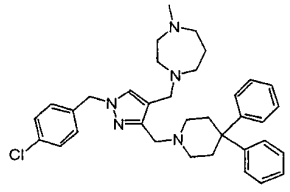
2-[1-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-4-피페리디닐]-1H-에탄올



MS: APCI (+ve) 기준 피크 583.

실시예 36

1-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-4-메틸-1,4-디아제판

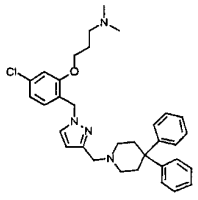


MS: APCI (+ve) 기준 피크 568.

실시예 13의 일반적 방법에 따라서, 실시예 37 내지 47의 화합물을 제조하였다.

실시예 37

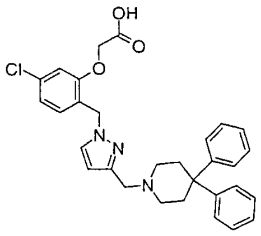
3-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸-1-프로판아민



MS: APCI (+ve) 기준 피크 543.

실시예 38

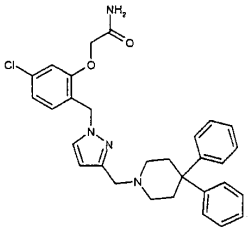
2-[5-클로로-2-([3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세트산



MS: APCI (+ve) 기준 피크 516.

실시예 39

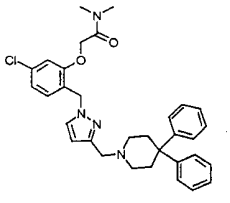
2-[5-클로로-2-({3-[4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세트아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 515.

실시예 40

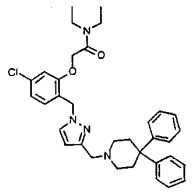
2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸아세트아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 543.

실시예 41

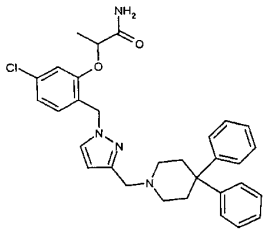
2-[5-클로로-2-({3-[4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디에틸아세트아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 571.

실시예 42

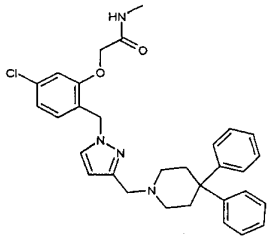
2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]프로판아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 529.

실시예 43

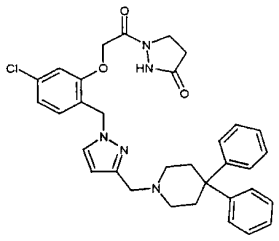
2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N-메틸아세트아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 529.

실시예 44

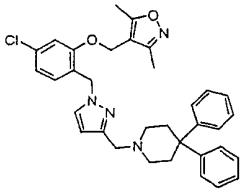
1-{2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세틸}-3-피라졸리디논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 584.

실시예 45

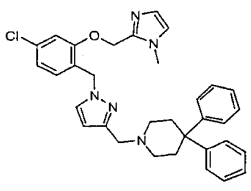
1-[(1-{4-클로로-2-[(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)메톡시]벤질}-1H-피라졸-3-일)메틸]-4,4-디페닐피페리딘



MS: APCI (+ve) 기준 피크 567.

실시예 46

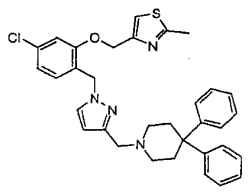
5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페닐 (1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸 에테르



MS: APCI (+ve) 기준 피크 552.

실시예 47

5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페닐 (2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸 에테르

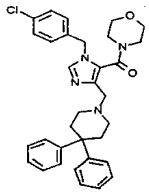


MS: APCI (+ve) 기준 피크 569.

실시예 20의 일반적 방법에 따르고, 적합한 아민을 사용하여, 실시예 48 내지 94의 화합물을 제조하였다.

실시예 48

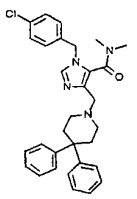
{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일} (4-모르폴리닐)메타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 555.

실시예 49

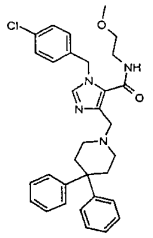
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N,N-디메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 513

실시예 50

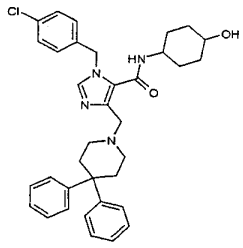
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 552.

실시예 51

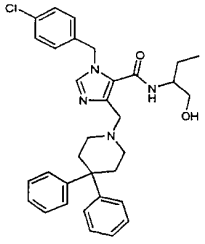
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(4-히드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 543.

실시예 52

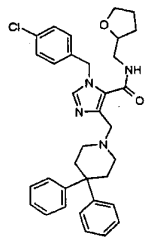
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 557.

실시예 53

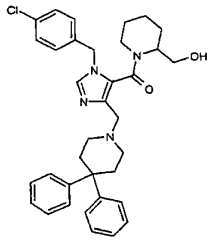
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(테트라히드로-2-푸라닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 569.

실시예 54

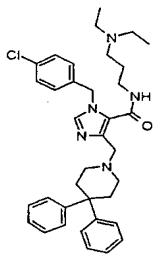
{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[2-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]메타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 583.

실시예 55

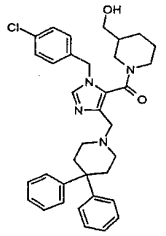
1-(4-클로로벤질)-N-[3-(디에틸아미노)프로필]-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 598.

실시예 56

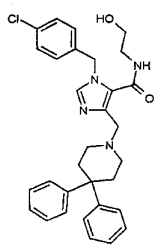
{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]메타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 583.

실시예 57

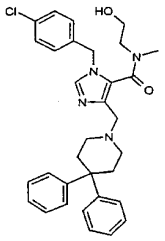
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 529.

실시예 58

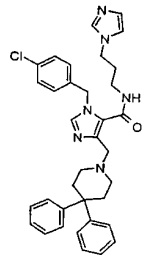
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 543.

실시예 59

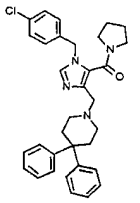
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 593.

실시예 60

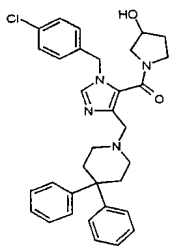
{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(1-피롤리디닐)메타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 539.

실시예 61

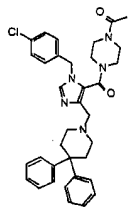
{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(3-히드록시-1-피롤리디닐)메타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 555.

실시예 62

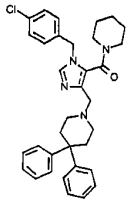
1-[4-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-1-피페라지닐]-1-에타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 596.

실시예 63

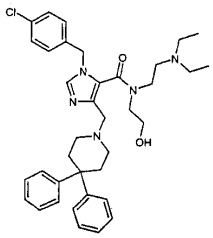
{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(1-피페리디닐)메타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 553.

실시예 64

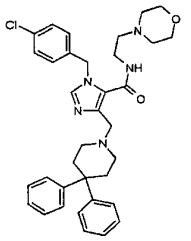
1-(4-클로로벤질)-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 628.

실시예 65

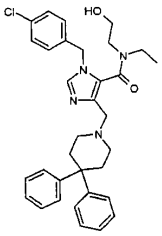
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 598.

실시예 66

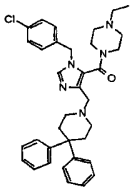
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-에틸-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 587.

실시예 67

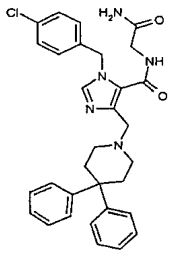
{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(4-에틸-1-피페라지닐)메타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 582

실시예 68

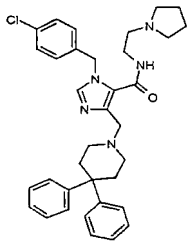
N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 542.

실시예 69

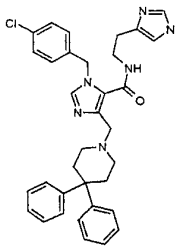
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 582.

실시예 70

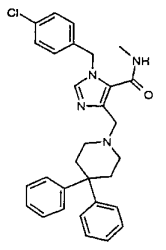
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 579.

실시예 71

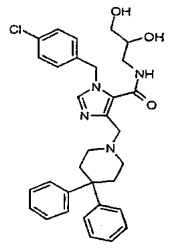
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 499.

실시예 72

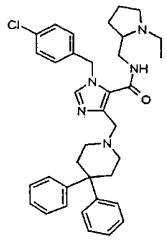
1-(4-클로로벤질)-N-(2,3-디히드록시프로필)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 559.

실시예 73

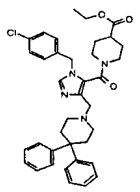
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[(1-에틸-2-피롤리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 596

실시예 74

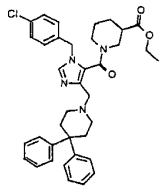
에틸 1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-4-피페리딘카르복실레이트



MS: APCI (+ve) 기준 피크 625.

실시예 75

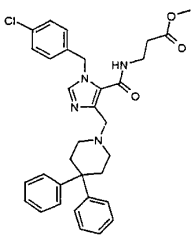
에틸 1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-3-피페리딘카르복실레이트



MS: APCI (+ve) 기준 피크 625.

실시예 76

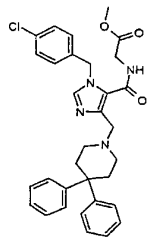
메틸 3-[({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)아미노]프로파노에이트



MS: APCI (+ve) 기준 피크 571.

실시예 77

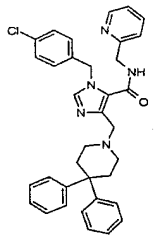
메틸 2-[({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)아미노]아세테이트



MS: APCI (+ve) 기준 피크 557.

실시예 78

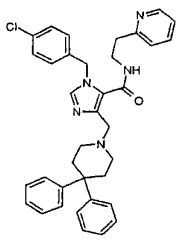
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-피리디닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 576.

실시예 79

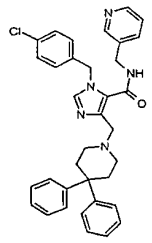
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 590.

실시예 80

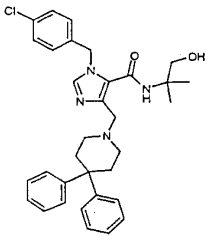
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(3-피리디닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 576

실시예 81

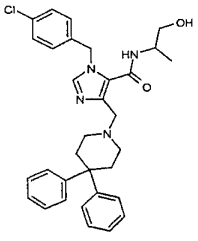
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 557.

실시예 82

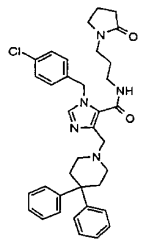
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시-1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 543.

실시예 83

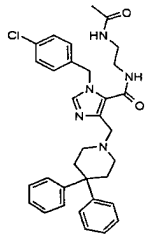
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 610.

실시예 84

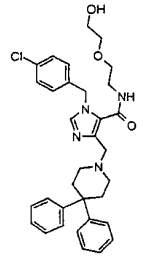
N-[2-(아세틸아미노)에틸]-1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 570.

실시예 85

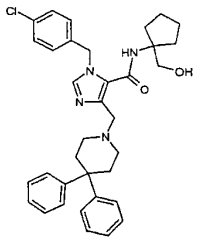
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 573.

실시예 86

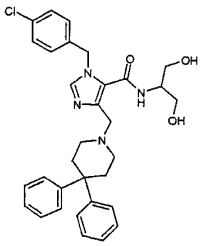
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)시클로펜틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 583.

실시예 87

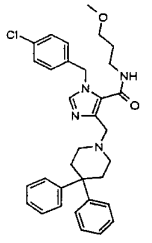
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 559.

실시예 88

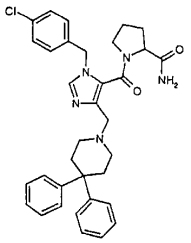
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(3-메톡시프로필)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 557.

실시예 89

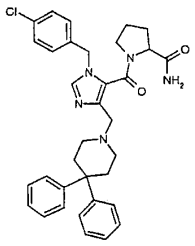
1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피롤리딘카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 582

실시예 90

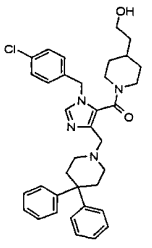
1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피롤리딘카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 582.

실시예 91

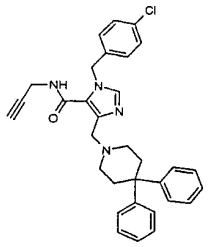
{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[4-(2-히드록시에틸)-1-피페리디닐]메타논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 597.

실시예 92

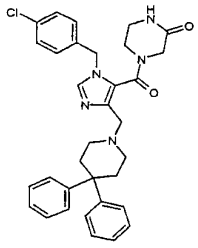
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-프로피닐)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 523.

실시예 93

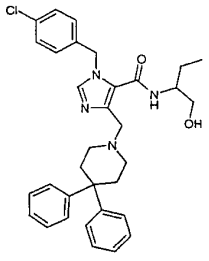
4-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피페라지논



MS: APCI (+ve) 기준 피크 513.

실시예 94

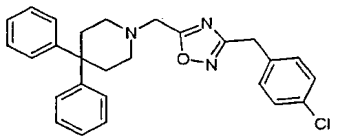
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드



MS: APCI (+ve) 기준 피크 557.

실시예 95

1-{3-(4-클로로벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸}-4,4-디페닐피페리딘 히드로클로라이드



(a) 3-(4-클로로벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-메탄올

0℃에서 아세톤 60 ml 중의 4-클로로-N-히드록시-벤젠에탄이미다미드 3.0 g 및 칼륨 카르보네이트 2.46 g의 교반 현탁액에 아세톡시아세틸클로라이드 1.75 ml의 용액을 가하였다. 2 시간 후, 용액을 실온으로 승온시키고, 물 및 디클로로메탄을 가하였으며, 유기상을 분리시키고, 농축하였다. 잔류물을 톨루엔 100 ml에 용해시키고, 용액을 환류하에서 20 시간 동안 가열하고, 냉각시켰으며, 오일로 농축하였다. 크로마토그래피 (이소헥산:에틸 아세테이트, 6;1)에 의해 정제하여 오일 2.2 g을 얻었으며, 이를 메탄올 20 ml에 용해시키고, 칼륨 카르보네이트 1.15 g을 가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반시키고, 물 및 에틸 아세테이트를 가하였으며, 유기상을 분리시키고, 용매를 제거하여 오일 1.6 g을 얻었다.

MS: APCI(+ve) 225/227 (M+H);

^{1}H NMR δ ($CDCl_3$) 7.3-7.2 (m, 4H), 4.8 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.9 (s, 1H).

(b) 1-{3-(4-클로로벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸}-4,4-디페닐-피페리딘 히드로클로라이드

실시예 17(b)의 방법을 사용하여, 실시예 95(a)의 생성물 0.5 g으로 오일로 조생성물을 얻었다. 크로마토그래피 (이소헥산:에틸아세테이트, 3;1)에 의해 정제하여 거품을 얻었으며, 이를 1.0 M 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 고체로 표제 화합물 0.15 g을 얻었다. m.p. 161-162℃.

MS: ESI(+ve) 448.18 (M+H);

^{1}H NMR δ (d_6-DMSO) 7.6-7.2 (m, 15H), 4.76 (s, 2H), 4.13(s, 2H), 3.05 (sb, 4H), 2.5 (sb, 4H).

약리학적 분석

칼슘 플럭스 [Ca2+$^{2+}$]i_i검정

a) 인간 호산구

인간 호산구를 EDTA 항응고시킨 말초혈액으로부터 앞서 기술된 바와 같이(한셀(Hansel) 등의 문헌[J. Immunol. Methods, 1991,145,105-110]) 단리하였다. 세포를 재현탁시키고 ($5\times10^{6}ml^{-1}$), 저칼륨 용액 (LKS; NaCl 118 mM, $MgSO_4$ 0.8 mM, 글루코스 5.5 mM, Na_2CO_3 8.5 mM, KCl 5 mM, HEPES 20 mM, $CaCl_2$ 1.8 mM, BSA 0.1%, pH 7.4) 중의 5 μM FLUO-3/AM + 플루로닉(Pluronic) F127 2.2 μℓ/ml (Molecular Probes)로 1 시간 동안 실온에서 로딩시켰다. 로딩 후, 세포를 200 g에서 5 분 동안 원심분리하고, $2.5\times10^{6}ml^{-1}$ 로 LKS에 재현탁하였다. 이어서,세포를 96 웰 FLIPr 플레이트로 (2 시간 동안 5 μM 피브로넥틴으로 미리 인큐베이션한 Becton Dickinson의 폴리-D-리신 플레이트) 웰 당 100 ml씩 전달하였다. 플레이트를 200 g에서 5 시간 동안 원심분리하고, 세포를 LKS (200 μℓ; 실온)으로 2회 세척하였다.

실시예의 화합물을 디메틸술폭시드에 미리 용해시키고, 최종 농도 0.1% (v/v)의 디메틸술폭시드에 가하였다. 검정은 에오탁신(eotaxin) A_{50} 농도의 첨가에 의해 개시하였고, FLIRP (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.)를 사용하여 모니터링하는 플루오-3 형광 (I_{Ex} = 490 nm 및 I_{Em} = 520 nm)에서 일시적으로 증가시켰다.

b) 인간 단핵구

인간 단핵구를 EDTA 항응고시킨 말초혈액으로부터 앞서 기술된 바와 같이(한셀(Hansel) 등의 문헌[Cunoosamy & Holbrook, J. Leukocyte Biology, 1998, S2, 13]) 단리하였다. 세포를 LKS 중에 재현탁시키고 ($5\times10^{6}ml^{-1}$), 5 μM FLUO-3/AM + 플루로닉(Pluronic) F127 2.2 μℓ/ml (Molecular Probes)로 1 시간 동안 실온에서 로딩시켰다. 로딩 후, 세포를 200 g에서 5 분 동안 원심분리하고, $0.5\times10^{6}ml^{-1}$ 로 LKS에 재현탁하였다. 이어서, 세포를 96 웰 FLIPr 플레이트 (Costar)로 전달하였다. 각 웰에 100 μℓ의 세포를 $0.5\times10^{6}ml^{-1}$ 의 농도로 가하였다. 플레이트를 원심분리하여 (200 g; 5 분; 실온) 세포가 부착되게 하였다. 원심분리 후 세포를 LKS (200 μℓ; 실온)으로 2회 세척하였다.

실시예의 화합물을 디메틸술폭시드에 미리 용해시키고, 최종 농도 0.1% (v/v)의 디메틸술폭시드에 가하였다. 검정은 MIP-1ㄱ A_{50} 농도의 첨가에 의해 개시하였고, FLIRP (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, U.S.A.)를 사용하여 모니터링하는 플루오-3 형광 (I_{Ex} = 490 nm 및 I_{Em} = 520 nm)에서 일시적으로 증가시켰다.

실시예의 화합물은 인간 호산구에서 에오탁신 매개 $[Ca^{2+}]_i$의 길항제 및(또는) 인간 단핵구에서 MIP-1ㄱ 매개 $[Ca^{2+}]_i$의 길항제임을 발견하였다.

인간 호산구 주화성

인간 호산구를 EDTA 항응고시킨 말초혈액으로부터 앞서 기술된 바와 같이(한셀(Hansel) 등의 문헌[J. Immunol. Methods, 1991,145,105-110]) 단리하였다. 세포를 실온에서 200 IU/ml 페니실린, 200 μg/ml 스트렙토마이신 술페이트를 포함하는 RPMI 중에 $10\times10^{6}ml^{-1}$ 로 재현탁시키고, 10% HIFCS로 보충하였다.

호산구 700 μℓ은 비히클 또는 화합물 (10% 디메틸술폭시드 중의 필요한 최종 농도의 100 배) 7 μℓ와 37℃에서 15 분 동안 미리 인큐베이션하였다. 주화성 플레이트 (ChemoTx, 3 ㎛ 포어, Neuroprobe)을 실시예에 따른 화합물 일정 농도를 포함하는 일정 농도의 에오탁신 (0.1 내지 100 nM) 또는 용매 28 μℓ를 주화성 플레이트의 낮은 웰에 가하여 로딩하였다. 이어서, 필터를 웰에 걸쳐 놓고, 25 μℓ의 호산구 현탁액을 필터의 상부에 가하였다. 플레이트를 95% 공기/5% CO_2 대기로 적신 인큐베이터에서 37℃에서 1 시간 동안 인큐베이션하여 주화를 유도하였다.

이동하지 않은 세포를 포함하는 배지를 조심스럽게 필터 상부로부터 흡인하고 버렸다. 필터를 5 mM EDTA를 포함하

는 인산 완충 식염수 (PBS)로 1회 세척하여 모든 부착 세포를 제거하였다. 필터를 통해 이동한 세포는 원심분리 (300 xg 5 분, 실온)에 의해 펠렛화하고, 필터를 제거하였으며, 상층액을 96-웰 플레이트 (Costar)의 각 웰에 전달하였다. 펠렛화 세포를 0.5% 트리톤(Triton) ×100을 포함하는 PBS 28 μℓ의 첨가, 및 이어서 2 사이클의 동결/해동에 의해 용균하였다. 이어서, 세포 용균물을 상층액에 가하였다. 호산구 이동 갯수는 상층액 중의 호산구 퍼옥시다제 활성을 측정하는 것에 의해 스트라트(Strath) 등의 문헌[J. Immunol. Methods, 1985, 83, 209]의 방법에 따라서 정량화하였다.

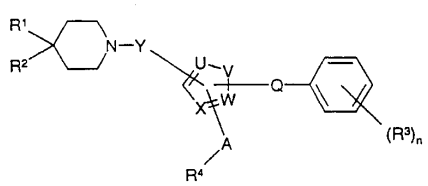
실시예의 일정 화합물은 에오탁신 매개 인간 호산구 주화성의 길항제임이 발견되었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물.

< 화학식 I>



상기 식에서,

R^1 및 R^2는 독립적으로 할로겐, C1 내지 6 알킬, 니트로, 시아노, 히드록시, 메틸렌디옥시, C1 내지 6 알콕시, C1 내지 6 할로알킬, C1 내지 6 할로알콕시 또는 C1 내지 6 알킬술포닐로 임의로 치환된 페닐을 나타내고,

각각의 R^3는 독립적으로 할로겐, 니트로, C1 내지 6 알킬, 시아노, C1 내지 6 할로알킬, 히드록시 또는 C1 내지 6 알콕시를 나타내고, 여기서 각 알콕시기는 임의로 할로겐, NR^5R^6, CO_2R^7, $CONR^8R^9$, 피라졸리디논, 또는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 헤테로원자가 삽입된 5 원 헤테로방향족 고리에 의해 더 치환된 것으로서, 여기서 헤테로방향족 고리는 임의로 1 이상의 C1 내지 4 알킬기에 의해 더 치환되는 것이고,

n은 0 내지 3의 정수를 나타내고,

R^4는 수소, 히드록시 또는 $NR^{10}R^{11}$을 나타내고,

A는 -CO, $-CH_2-$ 또는 결합을 나타내고,

Q는 C 1 내지 4 알킬렌을 나타내고,

U, W 및 X는 독립적으로 C1 내지 4 알킬에 의해 임의로 치환된 탄소, 또는 질소를 나타내고,

V는 C1 내지 4 알킬에 의해 임의로 치환된 질소, 또는 산소를 나타내고,

Y는 C1 내지 4 알킬렌 또는 -CO-를 나타내고,

R^5, R^6, R^7, R^8, R^9는 독립적으로 수소 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내고,

R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, C2 내지 6 불포화 알킬 또는 C1 내지 6 알킬을 나타내고, 여기서 각 알킬기는 임의로 CO_2R^{12}, 히드록시, C1 내지 6 알콕시, $CONH_2$, $NR^{13}R^{14}$, OCH_2CH_2OH, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1 또는 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6 원 포화 또는 불포화 헤테로시클릭 고리에 의해 더 치환되는 것으로, 여기서 헤테로시클릭 고리는 임의로 카르보닐기를 형성하는 1 개의 고리 탄소 원자를 포함하며, 고리는 임의로 C1 내지 4 알킬에 의해 더 치환되는 것이거나;

또는 $NR^{10}R^{11}$ 이 함께 4원 내지 8 원 포화 아자시클릭 고리계를 나타내고, 여기서 고리는 임의로 N, O 및 S로부터 선택되는 1 개의 추가 고리 헤테로원자를 포함하고, 고리는 임의로 카르보닐기를 형성하는 1 개의 고리 탄소 원자를 포함하며, 고리는 임의로 C1 내지 6 알킬, C1 내지 6 히드록시알킬, 히드록시, CO_2R^{15}, $CONH_2$, CHO 또는 $COCH_3$에 의해 더 치환되고,

R^{12} 및 R^{15} 는 독립적으로 수소 또는 C1 내지 4 알킬을 나타내며,

R^{13} 및 R^{14} 는 독립적으로 수소, C1 내지 4 알킬 또는 C1 내지 4 알카노일을 나타낸다.

청구항 2.

제1항에 있어서, V가 질소를 나타내는 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^3가 할로겐을 나타내는 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R^3가 염소를 나타내는 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, 하기의 화합물로부터 선택되는 화학식 I의 화합물, 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물.

1-[(1-벤질-1H-피라졸-3-일)메틸]-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(3-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(3,4-디메틸벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-메틸벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

4,4-디페닐-1-({1-[4-(트리플루오로메틸)벤질]-1H-피라졸-3-일}메틸)피페리딘,

1-{[1-(2,4-디클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(3,4-디클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(3,4-디플루오로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-플루오로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-클로로-2-메톡시벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐}메틸]-1H-피라졸-1일}메틸)페놀,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸아세트아미드,

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-4-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-카르브알데히드,

{1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메탄올,

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[1-(4-클로로벤질)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복실산,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-{[2-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{[2-(4-클로로벤질)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

1-{(2-(4-클로로벤질)-3-메틸-1H-이미다졸-5-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

[2-(4-클로로벤질)-1H-이미다졸-5-일](4,4-디페닐-1-피페리디닐)메타논,

2-[4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라지닐]-1-에탄올,

4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라진카르브알데히드,

1-[4-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-1-피페라지닐]-1-에타논,

N^1-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-N^1,N^2,N^2-트리메틸-1,2-에탄디아민,

N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(4-모르폴리닐)-1-에탄아민,

1-{[4-(1-아제티디닐메틸)-1-(4-클로로벤질)-1H-피라졸-3-일]메틸}-4,4-디페닐피페리딘,

N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(1-피롤리디닐)-1-에탄아민,

N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-베타-알라닌,

2-[({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)아미노]아세트산,

N-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-2-(2-피리디닐)-1-에탄아민,

{1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}-N-(4-피리디닐메틸)메탄아민,

2-[1-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-4-피페리디닐]-1-에탄올,

1-({1-(4-클로로벤질)-3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-4-일}메틸)-4-메틸-1,4-디아제판,

3-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸-1-프로판아민,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세트산,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세트아미드,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디메틸아세트아미드,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N,N-디에틸아세트아미드,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]프로판아미드,

2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]-N-메틸아세트아미드,

1-{2-[5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페녹시]아세틸}-3-피라졸리디논,

1-[(1-{4-클로로-2-[(3,5-디메틸-4-이속사졸릴)메톡시]벤질}-1H-피라졸-3-일)메틸]-4,4-디페닐피페리딘,

5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페닐 (1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸 에테르,

5-클로로-2-({3-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-피라졸-1-일}메틸)페닐 (2-메틸-1,3-티아졸-4-일)메틸 에테르,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(4-모르폴리닐)메타논,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N,N-디메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-메톡시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(4-히드록시시클로헥실)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(테트라히드로-2-푸라닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[2-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]메타논,

1-(4-클로로벤질)-N-[3-(디에틸아미노)프로필]]-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[3-(히드록시메틸)-1-피페리디닐]메타논,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-N-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[3-(1H-이미다졸-1-일)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일](1-피롤리디닐)메타논,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(3-히드록시-1-피롤리디닐)메타논,

1-[4-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-1-피페라지닐]-1-에타논,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(1-피페리디닐)메타논,

1-(4-클로로벤질)-N-[2-(디에틸아미노)에틸]-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-에틸-N-(2-히드록시에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}(4-에틸-1-피페라지닐)메타논,

N-(2-아미노-2-옥소에틸)-1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(1H-이미다졸-4-일)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-메틸-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-N-(2,3-디히드록시프로필)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[(1-에틸-2-피롤리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

에틸 1-({[1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-4-피페리딘카르복실레이트,

에틸 1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-3-피페리딘카르복실레이트,

메틸 3-[({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)아미노]프로파노에이트,

메틸 2-[({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)아미노]아세테이트,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-피리디닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(2-피리디닐)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(3-피리디닐메틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시-1,1-디메틸에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-히드록시-1-메틸에틸)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[3-(2-옥소-1-피롤리디닐)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

N-[2-(아세틸아미노)에틸]-1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-(2-히드록시에톡시)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)시클로펜틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[2-히드록시-1-(히드록시메틸)에틸]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(3-메톡시프로필)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피롤리딘카르복스아미드,

1-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피롤리딘카르복스아미드,

{1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}[4-(2-히드록시에틸)-1-피페리디닐]메타논,

1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-(2-프로피닐)-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

4-({1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-1H-이미다졸-5-일}카르보닐)-2-피페라지논,

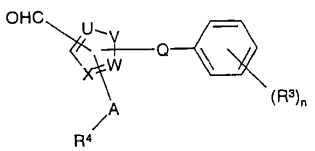
1-(4-클로로벤질)-4-[(4,4-디페닐-1-피페리디닐)메틸]-N-[1-(히드록시메틸)프로필]-1H-이미다졸-5-카르복스아미드,

1-{3-(4-클로로벤질)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸}-4,4-디페닐피페리딘.

청구항 6.

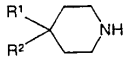
(i) 하기 화학식 II의 화합물을 하기 화학식 III의 화합물과 환원적 아민화하여 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 중 Y가 CH_2를 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

< 화학식 II>



(상기 식에서, R^3, R^4, A, Q, U, V, W, X 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같음)

< 화학식 III>

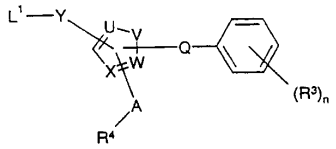


(상기 식에서, R^1 및 R^2 는 제1항에서 정의한 바와 같음)

또는

(ii) 하기 화학식 IV의 화합물을 상기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 중 Y가 C1 내지 4 알킬을 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

< 화학식 IV>

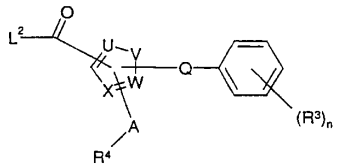


(상기 식에서, R^3, R^4, A, Q, U, V, W, X 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같으며, L^1 은 이탈기임)

또는

(iii) 하기 화학식 V의 화합물을 상기 화학식 III의 화합물과 반응시켜 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 중 Y가 CO를 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

< 화학식 V>

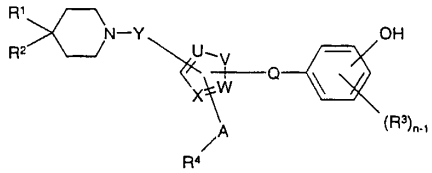


(상기 식에서, R^3, R^4, A, Q, U, V, X, X 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같으며, L^2 는 이탈기임)

또는

(iv) 하기 화학식 VI의 화합물을 하기 화학식 VII의 화합물과 반응시켜 제1항에 정의된 화학시 I의 화합물 중 1 이상의 R^3 기가 임의로 치환된 C1 내지 6 알콕시를 나타내는 화합물을 제조하는 방법,

< 화학식 VI>



(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, A, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같음)

< 화학식 VII>

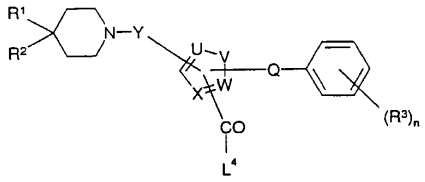
$R-L^3$

(상기 식에서, R은 결과적으로 얻어지는 OR기가 제1항에서 R^3에 대해 정의한 바와 같이 임의로 치환된 C1 내지 6 알콕시기를 나타내도록 하는 것이고, L^3는 이탈기임)

또는

(v) 하기 화학식 VIII의 화합물을 하기 화학식 IX의 화합물과 반응시켜 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 중 A가 CO를 나타내고, R^4가 NR^{10} R^{11} 을 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

< 화학식 VIII>



(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같으며, L^4는 이탈기임)

< 화학식 IX>

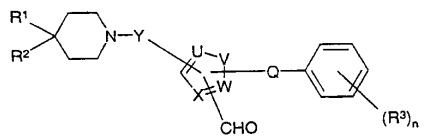
HNR^{10} R^{11}

(상기 식에서, R^{10} 및 R^{11} 은 제1항에서 정의한 바와 같음)

또는

(vi) 하기 화학식 X의 화합물을 하학식 IX의 화합물과 환원적 아민화시켜 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 중 A가 CH_2를 나타내고, R^4가 NR^{10} R^{11} 을 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

< 화학식 X>



(상기 식에서, R^1, R^2, R^3, Q, U, V, W, X, Y 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같음)

< 화학식 IX>

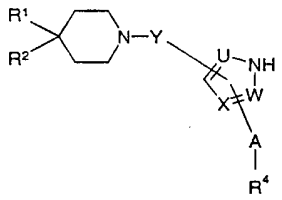
HNR^{10} R^{11}

(상기 식에서, R^{10} 및 R^{11} 은 제1항에서 정의된 바와 같음)

또는

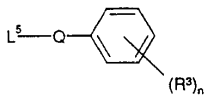
(vii) Q하기 화학식 XI의 화합물을 하기 하학식 XII의 화합물과 반응시켜 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 중 Q가 V에 결합되어 있고, V가 질소를 나타낼 때의 화합물을 제조하는 방법,

< 화학식 XI>



(상기 식에서, R^1, R^2, R^4, A, U, W, X 및 Y는 제1항에서 정의된 바와 같음)

< 화학식 XII>



(상기 식에서, R^3, Q 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같으며, L^5는 이탈기임)

(i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) 또는 (vii) 후에 임의로 화학식 I의 화합물을 그 이상의 화학식 I의 화합물로 전환시키고(시키거나) 화학식 I의 화합물의 제약적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 형성시키는 것을 포함하는 제1항에서 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 7.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 제약적으로 허용가능한 보강제(adjuvant), 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 8.

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 제약적으로 허용가능한 보강제, 희석제 또는 담체와 혼합하는 것을 포함하는, 제7항의 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 9.

치료에 사용하기 위한 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물.

청구항 10.

치료에 사용하기 위한 약물의 제조에서의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 11.

케모카인(chemokine) 수용체 활성의 조절이 유익한 인간 질환 또는 질병의 치료용 약물의 제조에서의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 12.

만성 폐쇄성 폐질환의 치료에 사용하기 위한 약물의 제조에서의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 13.

류마티스성 관절염의 치료에 사용하기 위한 약물의 제조에서의 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물의 용도.

청구항 14.

치료적으로 유효한 양의 제1항 내지 5항 중 어느 한 항의 화학식 I의 화합물 또는 제약적으로 허용가능한 이의 염 또는 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 염증성 질환에 걸린 사람 또는 염증성 질환에 걸릴 위험이 있는 사람의 염증성 질환 치료 방법.