(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 401/06

(45) 공고일자 1996년06월05일
(11) 공고번호 96-007524

(21) 출원번호	특1988-0004550	(65) 공개번호	특1988-0012589
(22) 출원일자	1988년04월22일	(43) 공개일자	1988년11월28일
(30) 우선권주장	42181 1987년04월24일 미국(US)		

신텍스 파마슈티칼스 엘티디. 씨. 비. 맥파레인
영국 버어크셔 에스엘6 1알디 메이든헤드 세인트 이브스 로드 신텍스 하우스

(72) 발명자 장-끌로드 빠스깔
프랑스공화국 까샹 94230 알리 데 오떼 브뤼에레 23-25
치-호 리
미합중국 94306 캘리포니아주 팔토 알토 라돈나 스트리트 3758
브라이언 제이. 알프스
영국 스코틀랜드 린리트고우 세인트 니니안스 애비뉴 2
앙리 삐나
프랑스공화국 파리 75017 뤼 트리포 39
로저 엘. 화이팅
미합중국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 폴린리프 레인 1848
세트쥬 베랑게
프랑스공화국 브레띠니-수트-오트그 91120 알리 데세드트 12

(74) 대리인 장수길

심사관 : 민만호 (책자공보 제4497호)

(54) 치환된 이미다졸릴-알킬-피페라진 및 -디아제핀 유도체

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

치환된 이미다졸릴-알킬-피페라진 및-디아제핀유도체

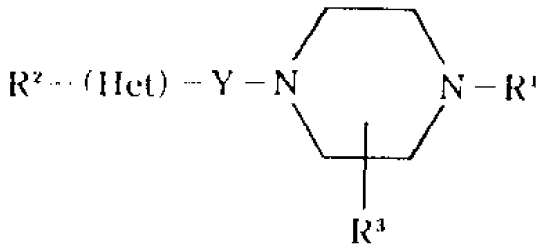
[발명의상세한 설명]

본 발명은 치환된 이미다졸릴-알킬-피페라진 및 디아제핀 유도체, 그의 제약상 허용되는 염, 그의 제조 방법, 및 그를 함유하는 제약 조성물 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 대뇌 혈관에 대해 선택성을 갖는 칼슘 유입 차단제이고, 대뇌 허혈을 유발시키는 유해 효과에 대한 보호 작용을 갖는다. 그러므로 본 발명의 화합물은 각종 질병, 즉 발작, 발작, 간질 또는 간질성 정신병 증세, 고혈압, 앙기나(angina), 편두통, 부정맥, 혈전증, 색전증, 급성 심기능부전증, 과민성 장 증세, 신경변성 질환[예, 알쯔하이머 무도병(Alzheimer's chorea) 또는 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea)], 이뇨증, 허혈증(예, 병소 및 안구 허혈증 또는 코카인 남용으로 인한 뇌혈관성 허혈)을 갖는 포유 동물의 치료에 유용하고, 또한 척수 척수 손상의 치료에도 유용하다.

치환된 피페라진은 여러 가지 약제학적 작용을 갖는 것으로서 공지되어 있다. 예를 들면, 미합중국 특허 제3,362,956호 및 그의 일부 계속 특허 출원(CIP) 제 3,491,098호에 정신안정제, 진정체, 항아드레날린성제, 체온강하제, 진경제, 혈압 강하제 및 심장혈관제로서 유용한 치환된 피페라진 화합물들이 기재되어 있다.

예를 들어, 상기 미합중국 특허 제3,362,956호에 하기 일반식의 화합물이 기재되어 있다.

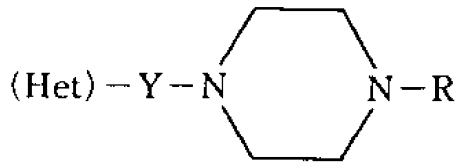
화학식 1



상기 식중, R^1은 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 페닐 또는 치환 페닐, 페닐-저급 알킬, 또는 치환 페닐-저급 알킬, 벤즈히드릴 또는 치환 벤즈히드릴, 페닐-저급 알케닐 또는 치환페닐-저급 알케닐, 피는 피리딜기이고, R^2는 수소 원자, 또는 1 또는 2개의 저급 알킬기이고, Y는 1내지 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬렌기이고, Het는 헤테로시클릭기이고, 이 헤테로시클릭기는 융합된 5 및 6원의 고리를 갖고, 2개의 고리중 임의의 위치에 존재할 수 있는 2내지 3개의 고리 질소 원자를 갖는기, 예를 들면, 인다졸(예,2-아자인돌, 4-아자인돌, 5-아자인돌, 6-아자인돌, 7-아자인돌), 피롤로[2,3-d]-피리미딘, 벤즈이미다졸 및 피리도[2,1-c]-s-트리아졸로 부터 유도된 기 중에서 선택된 비시클릭 방향족 질소 헤테로시클릭기, 벤즈[g]-3-인돌릴기, 4(5)-이미다졸릴기, 3-티아나프테닐기, 3-퀴놀릴기, 3,4-디히드로-1-이소퀴놀릴기, 또는 1,2,3,4-테트라히도로-1-이소퀴놀릴기로 이루어진 군 중에서 선택된 헤테로 시클릭기 또는 R^2에서 정의한 치환제(예, 메틸, 에틸, 프로필, 및 이소부틸기), 저급 알콕시기(예, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 부록시기), 할로겐 원자(예, 불소, 염소, 브롬, 및 요오드 원자), 저급 알킬메르캅토기(예, 메틸메르캅토, 에틸메르캅토, 프로필메르캅토, 및 이소부틸메르캅토기), 저급 알킬술피닐기(예, 메틸술피닐, 에틸술피틸, 프로필술피닐, 및 이소부틸술피틸기), 저급 알킬술포틸기(예, 메틸술포틸, 에틸술피닐, 프로필술피닐, 및 이소프로필술포닐기), 트리플 루오로메틸, 히드록시, 메틸렌디옥시, 또는 에틸렌디옥시기 (여기에서, 상기 치환체의 저급 알킬 부분은 1내지 4개의 탄소 원자를 가짐) 중 1내지 3개의 치환체들에 의해서 임의의 치환가능 위치에서 치환된 헤테로시클릭기이다.

상기 일부 계속 특허출원 제3,491,098호에 하기 일반식의 화합물이 기재되어 있다.

화학식 2

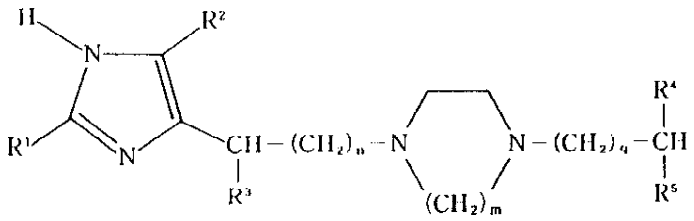


상기 식중, R은 수소 원자 또는 저급 알킬, 히드록시 저급 알킬, 페닐, 페닐 저급 알킬, 벤즈 히드릴, 페닐-저급알케닐, 시클로알킬-저급 알킬, 또는 피리딜기이고, Y는 1내지 6개의 탄소원자를 갖는 저급 알킬렌기이고, Het는 4(5)-이미다졸릴기임.

각종 질병, 즉 발작, 간질 또는 간질성 정신병 증세, 고혈압, 앙기나, 편도통, 부정맥, 혈전증, 색전증, 급성 심기능부전증, 과민성 장 증세, 신경변성 질환(예, 알쯔하이머 무도병 또는 헌팅톤 무도병), 이뇨증, 허혈증(예, 병소 및 안구 허혈증 또는 코카인 남용으로 인한 노혈관성 허혈)을 갖는 포유 동물의 치료, 및 또한 척수 손상의 치료에 유용한, 본 발명의 방법에 의해 치환된 4(5)-이미다졸릴 치환 피페라진 또는 디아제핀유도체에 대해 교시한 선행 기술은 없다.

본 발명의 제일면은 하기 일반식 (A)의 구조를 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 3



(A)

상기 식중, R^1은 아릴기이고, R^2는 아릴, 저급 알킬기, 또는 수소 원자이고, R^3는 저급 알킬, 히드록시기, 또는 수소 원자이고, R^4는 아릴기이고, R^5는 아릴기이고, m은 2 또는 3이고, n은 0,1 또는 2이고, 단 R^3가 히드록시인 경우, n은 1 또는 2이고, q는 0,1,2 또는 3임.

본 발명의 다른면은

(a)하기 일반식 (B)의 화합물과 하기 일반식 (C)의 화합물을 축합시키거나,

(b)하기 일반식 (D)의 화합물을 환원시켜 R^3가 히드록시기인 일반식 (A)의 화합물을 형성하거나, 또는

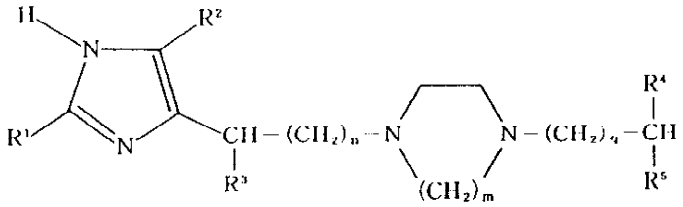
(c)하기 일반식 (E)의 화합물을 하기 일반식(F)의 화합물 및 하기 일반식 (G)의 화합물과 반응시키고,

(d)이렇게 하여 얻은 일반식 (A)의 유리 염기 화합물을 그의 산 부가염으로 전환시키거나,

(e)일반식 (A)의 화합물의 산 부가염을 일반식 (A)의 유리 염기 화합물로 전환시키거나, 또는

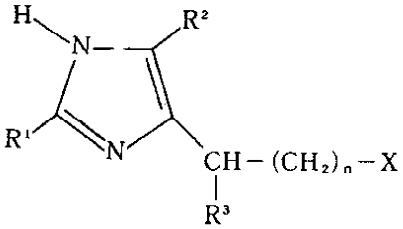
(f)일반식 (A)의 화합물의 산 부가염을 일반식(A)의 화합물의 다른 산 부기염으로 전한시키는 단계를 포함하는 하기 일반식(A)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법에 관한 것이다.

[화학식 3]



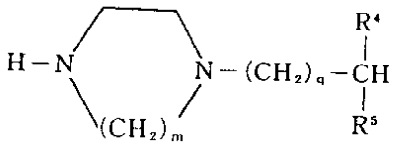
(A)

화학식 4



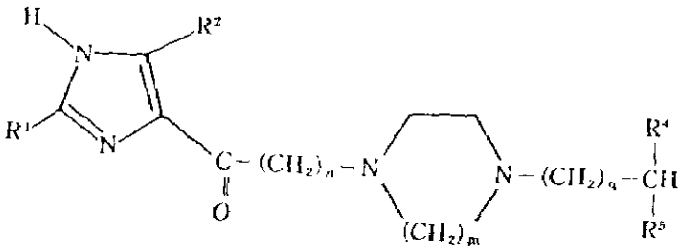
(B)

화학식 5



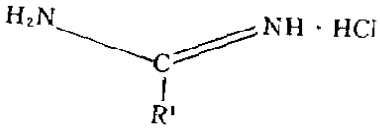
(C)

화학식 6



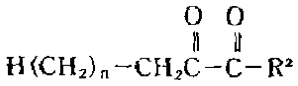
(D)

화학식 7



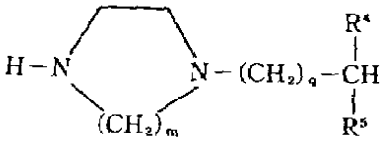
(E)

화학식 8



(F)

화학식 9



(G)

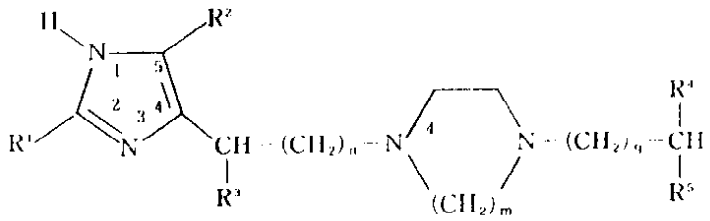
상기 식중, R^1은 아릴기이고, R^2는 아릴, 저급 알킬기, 또는 수소 원자이고, R^3는 저급 알킬, 히드록시기, 또는 수소 원자이나, 단 일반식 (B)의 화합물에서 R^3는 수소 원자 또는 저급 알킬기이고, R^4는 아릴기이고, R^5는 아릴기이고, m은 2 또는 3이고, n은 0,1 또는 2이고, 단 R^3가 히드록시기인 경우, n은 1 또는 2이고, 일반식 (D)의 화합물에서 n은 1 또는 2이고, q는 0,1,2 또는 3이고, X는 할로겐 원자임.

본 발명의 또 다른 면은 포유동물에 일반식(A)의 화합물의 치료학적 유효량을 투여시킴으로 되는, 각종 질병, 즉 발작, 간질 또는 간질성 정신병 증세, 고혈압, 앙기나, 편두통, 부정맥, 혈전증, 색전증, 급성 심기능 부전증, 과민성 장 증세, 신경변성 질환(예, 알쯔 하이머 무도병 또는 헌팅톤 무도병), 이뇨증, 허혈증(예, 병소 및 안구 허혈증 또는 코카인 남용으로 인한 뇌혈관성 허혈)을 갖는 포유동물의 치료, 및 또한 척수 질환의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 면은 일반식(A)의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제로 되는 제약 제제이다.

본 발명의 피페라진 및 디아제핀 화합물의 번호를 매기는 방법은 다음과 같다.

화학식 10



상기 번호 매기는 방식을 사용하여, 본 발명의 화합물을 1-[디-아릴]-알킬-4-[(2-및(또는 5-치환-이미다졸릴)-임의 치환 알킬]-피페라진 및 -디아제핀으로 명명할 수 있다. 몇가지 대표적인 화합물들을 다음과 같이 명명할 수 있다.

R^1은 4-멜틸페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 수소 원자이고, R^4가 페닐기이고, R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 0이고, q가 0인 일반식(A)의 화합물은 1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메티페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진이라고 명명하고,

R^1이 4-메틸페닐기이고, R^2가 수소 원자이고, R^3가 수소 원자이고, R^4가 페닐기이고, R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 0이고, q가 0인 일반식(A)의 화합물은 1-티페닐메틸-4[2-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진이라고 명명하고.

R^1이 페닐기이고 R^2가 메틸기이고, R^3가 메틸기이고, R^4가 페닐기이고, R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 0이고, q가 0인 일반식 (A)의 화합물은 1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진이라고 명명하고,

R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 히드록시기이고, R^4가 페닐기이고, R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 1이고, q가 0인 일반식 (A)의 화합물은 명명하고,

R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 수소 원자이고, R^4가 4-프루오로페닐기이고, R^5가 4-플루오로페닐기이고, m이 2이고, n이 0이고 q가 3인 일반식(A)의 화합물은 명명하고,

R^1이 2,4-디히드로시페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 수소 원자이고, R^4가 페닐기이고, R^5가 페닐기이고, m이 3이고, n이 0이고, q가 0일 일반식 (A)의 화합물은 명명한다.

R^3이 저급 알킬 또는 히드록시기, 및(또는) R^4 및 R^5가 서로 상이한 본 발명의 화합물은 1 또는 2개의 키랄 중심으로 갖고 광학 활성을 나타낼 수 있다. 광학 이성 질체는 통상적인 방법을 사용하여 분리할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 광학 활성을 갖는 임의의 화합물은 각 개별적인 이성질체 뿐아니라 그의 혼합물을 포함한다.

본 명세서에 기재된 알킬이라는 용어는 1내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소기를 의미한다. 예를 들면, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, n-헥실 등이다.

본 명세서에 기재된 알콕시라는 용어는 R이 상기 정의한 알킬기인 -OR기를 의미한다. 예를 들면, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, n-펜틸옥시, n-헥실옥시 등이다.

본 명세서에 기재된 저급이라는 용어는 4개 이하의 탄소 원자를 갖는 변형된 알킬 및 알콕시기를 의미한다.

본 맹서서에 기재된 할로라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 및(또는) 요오드 원자를 의미한다.

본 명세서에 기재된 아릴이라는 용어는 패닐기 및 임의로 일-, 이-, 및 삼-치환된 페닐기(임의 치환제는 저급 알킬, 저급 알콕시, 히드록시, 트리플루오로메틸기, 또는 할로 원자임)이다. 예를 들면, 3-클로로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-히드록시페닐, 4-메틸페닐, 3-t-부틸페닐, 4-핵실페닐 등이다.

본 명세서에 기재된 치료 또는 치료암이라는 용어는, 포유 동물에서의 질병의 치료를 의미하는 것으로서 다음과 같은 경우를 의미한다.

(ⅰ)질병의 예방, 즉, 질병의 임상적인 증세가 나타나지 않게 하는 것,

(ii)질병의 억제, 즉, 질병의 임상적 증세의 발현을 저지하는 것, 또는

(iii)질병을 경감시키는 것, 즉, 질병의 임상적 증세를 퇴화시키는 것.

본 명세서에 기재된 제약상 허용되는 염이라는 용어는 생물학적 유효성 및 중성 모 화합물의 특성을 갖고 비생물학적이거나, 그렇지 않으면 목적하지 않은 염을 의미한다. 제약상 허용되는 산 부가염은 무기산(예, 염산, 브롬화수소산, 화산, 질산, 인산 등) 및 유기산(예, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 파라-톨루엔술폰산, 살리실산 등)을 사용하여 제조할 수 있다. 이 염은 1 이상의 음이온의 단일염 또는 복염, 예를 들면, 상기 산의 일-,이-, 또는

삼-염일 수 있다.

본 발명의 적합한 화합물은 R^1이 아릴기인 일반식 (A)의 화합물이고, 더욱 적합한 화합물은 R^1이 아릴기이고, m이 2이고, q가 0이고, n이 0이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 수소 원자인 일반식 (A)의 화합물이다. 또한, 이 화합물의 제약상 허용되는 염으로서 적합한 것은, 특히 일-, 이- 및 삼-염산염, 푸마르산염, 및 락트산염이다.

본 발명의 특히 적합한 화합물은 R^1이 4-메틸페닐 또는 페닐기이고, R^4 및 R^5가 동일한 기(예, 모두 페닐기)인 화합물, 즉 1-(디페닐메틸)-4-[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-메틸]피페라진 및 1-(디페닐메틸)-4-[(2-페닐-5메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진임)과 이들의 산염산염 또는 삼락트산염이다.

다른 적합한 화합물은 R^1이 아릴기인 화합물, 특히 R^3가 저급 알킬기, 특히 메틸 및 이소프로필기이고, m이 2이고, q가 0이고, n이 0이고, R^1,R^4 및 R^5가 모두 페닐기인 화합물이다.

또 다른 적합한 화합물을 q가 3이고, n이 0이고, R^1이 페닐기이고, R^3가 수소원자이고, R^4 및 R^5가 모두 4-플루오로페닐기인 화합물이다.

다른 적합한 화합물은 m이 3이고, q가 0이고, n이 0이고, R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3이 수소원자이고, R^4 및 R^5가 모두 페닐기인 화합물이다.

투여의 유용성 및 방법

일반적 유용성

본 발명의 화합물은 각종 혈관성 질병을 갖는 포유 동물의 치료에 유용하고, 대뇌 허혈을 유발시키는 몇가지 유해 효과에 대해 보호 작용을 갖는다. 치료할 수 있는 질병은 발작, 편두통, 간질 또는 간질성 정신병 증세, 고혈압, 앙기나, 부정맥, 혈전증, 색전증, 급성 심기능 부전증, 신경과민성 장 증세, 신경변성 질환(예, 알쯔 하이머 무도병 또는 헌팅톤 무도병), 이뇨증, 허혈증(예, 병소 및 안구 허혈증 또는 코카인 남용으로 인한 뇌혈관성 허혈)이다. 또한, 본 발명이 화합물은 척수 질환 치료에 유용하고, 특히 뇌혈관성 질병 예를 들면 발작 치료에 유용하다.

일반적으로, 혈관성 질병은 시판용 가축, 즉 말, 소, 양 및 돼지, 애완 동물, 즉 개, 고양이 등, 및 특히 사람을 포함하는 표유 동물에서 발견할 수 있다.

활성시험

발작, 편두통, 간질 또는 간질성 정신병 증세, 고혈압, 앙기나, 부정맥, 혈전증, 색전증, 급성 심기능 부전증, 과민성 장 증세, 신경변성 질환(예, 알쯔 하이머 무도병 또는 헌팅톤 무도병), 이뇨증, 허혈증(예, 병소 및 안구 허혈증 또는 코카인 남용으로 인한 뇌혈관성 허혈), 또는 척수 질환 치료를 위한 활성 검사는, 물헌에 공지된 분석 방법을 사용하여 시험관 내 및(또는) 생체 내에서 행할 수 있다. 이러한 분석 방법의 예를 하기에 기재하였다.

혈관성 질병 치료에 대한 활성은, 시험관 내에서는 선택적인 혈관 이완 활성을 측정하고, 생체 내에서는 일반적인 심장 혈관의 활성을 측정함으로써 결정할 수 있다.

본 발명의 화합물의 시험관 내 칼슘 길항 작용은 문헌[(Federation Proceedings, 제40호, 제 724페이지(1981년)]에 기재된 알. 켄트(R. Kent)등의 방법을 변형시켜, 쥐의 대동맥의 조직을 분석함으로써 결정할 수 있다.

혈관 심장의 작용 선택성은 문헌[Arzneim, Forsh, 제32(Ⅰ)호, 제338-346페이지(1982년)]에 기재된 알, 토위트(R. Towart)등의 방법을 변형시켜, 토끼의 기저 동맥과 토끼의 귀동맥에 대한 효능을 비교함으로써 결정할 수 있다.

생체 내에서 대뇌 허혈의 유해 효과에 대한 본 발명 화합물의 보호 효과는, 표준 게르빌루스쥐(gerbil)뇌 허혈형을 사용함으로써 측정할 수 있다. 이 분석법은 문헌[Brain Res, 제239호, 제57-69페이지(1982년)]에 기재된 티. 키리노(T. Kirino)의 방법의 변형이다.

일반적 투여 방법

본 발명의 화합물은 치료학적 유효량, 즉, 상기 기재된 질병의 치료를 위해 충분한 양으로 투여할 수 있다. 본 명세서에 기재된 유효 화합물 및 염의 투여는, 유사한 유용성을 갖는 약재에 대해 임의의 허용된 투여 방식을 이용할 수 있다.

일반적으로, 1일 투여량은 일반식(A)의 유효 화합물 0.02 내지 500㎎/㎏(체중)이다. 대부분의 질병은 0.1내지 4㎎/㎏(체중)/일의 투여량 농도로 되는 치료에 반응하게 된다. 그리하여, 체중이 70㎏인 사람에 투여할 경우, 투여량 범의는 1일 약 1.4 내지 3500㎎, 적합하기로는 1일 약 7.0 내지 280㎎이다.

구체적인 질병 상태에 따라서, 투여는 고상, 반고상 또는 액상의 투여 형태, 예를 들면, 정제, 좌약, 환제, 캡슐제, 분제, 액제, 현탁액제, 에어로졸제, 유제등, 적합하기로는 정확한 투여량의 단일 투여를 위해 적합한 단위 투여량의 형태로, 임의의 허용된 전신 경로, 예를 들면, 비경구, 경구, 정맥내, 또는 코를 통하여 행할 수 있다. 조성물은 통상적인 제약 담체 또는 부형제 및 일반식(A)의 유효 화합물을 함유하고, 그 외에, 다른 의약품, 약제, 담체, 보조약제 등을 함유할 수 있다.

필요에 따라서, 투여되는 제약 조성물은 또한 소량의 비독성 보조제, 즉 습윤제 또는 유화제, pH 완충제등(예, 아세트산 나트륨, 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올 아민 올레이트 등)을 함유할 수

있다.

본 발명의 화합물은, 일반적으로 일반식 (A)의 화합물과 혼합시킨 제약 부형제로 되는 약제로 투여할 수 있다. 제제물 중 약품의 양은 당 업계의 기술자들에 의해서 사용되는 전 범위(예, 전체 제제물에 기초해서 약품 약 0.01 중량% 내지 약 99.99중량% 및 부형제 약 0.01중량% 내지 99.99중량%)내에서 다양하게 변화시킬 수 있다.

경구투여

상기 질병에 대한 적합한 투여 방법은 질병의 정도에 따라 조정할 수 있는 편리한 1일 투여 섭생을 사용하여 경구적으로 행한다. 이러한 경우 투여를 위해서, 제약상 허용되는 비독성 조성물은 일반석(A)의 화합물을 통상적으로 사용되는 임의의 부형제, 예를 들면 제약상 적당한 만니롤, 락토오즈, 전분, 스테아르산 마그네슘, 나트륨 사카린, 활석, 셀루로오즈, 클루코오즈, 젤라틴, 슈크로오즈, 탄산 마그네슘 등과 혼합해서 형성할 수 있다. 이러한 조성물들은 용액제, 현탁액제, 정제, 환제, 캡슐제, 분제, 서방형 제재 등의 형태를 갖느다. 이러한 조성물들은 일반식(A)의 화합물0.01% 및 99.99중량%, 적합하기로는 25중량% 및 약 80중량%를 함유할 수 있다.

적합하기로는, 이 조성물은 환제 또는 정제의 형태일 수 있고, 그리하여 이 조성물은 유효 성분과 함께, 희석제(예, 락토오즈, 슈크로오즈, 인산 이칼슘 등), 붕해제(예, 전분 또는 그의 유도체), 윤활제(예, 스테아르산 마그네슘 등), 및 결합제(예, 전분, 폴리비닐피롤리돈, 아라비아 고무, 젤라틴, 셀룰로오즈 및 그의 유도체)등을 함유할 수 있다.

좌 약

좌약을 통한 전신 투여에 있어서, 통상적인 결합제 및 담체로, 예를 들면, 폴리알킬린 글리콜 또는 트리글리세리드(예, PEG 1000(96%) 및 PEG 4000(4%)를 포함한다. 이러한 좌약은 유효 성분을 약 0.5중량%, 적합하기로는 약 1중량% 내지 약 2중량%로 함유하는 혼합물로 제제할 수 있다.

액 제

약제학적으로 투여할 수 있는 액제는, 예를 들면 상기한 바와 같은 유효 화합물(약0.5% 내지 약 20%)와 임의의 제약 보조제를 담체(예, 물, 염수, 수성 덱스트로오스, 글리세롤, 에탄올, 등)중에 용해, 분산시켜서 액제 또는 현탁액제를 얻어서 제제할 수 있다.

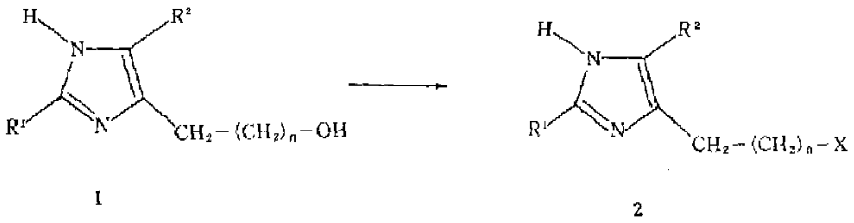
이러한 투여 형태를 제제하는 실제적인 방법은 공지되어 있거나, 또는 당 업계의 기술자들에게 명백한 것이다.(예, 펜실베니아주, 이스톤 소재, Remington's Pharmaceutical Sciences, 매크 퍼블리싱 회사(Mack Publishing Company)출판, 제 16판 1980년 참조). 투여되는 조성물은 본 발명의 방법에 의해 치료되는 특정질병을 경감시키기 위해서 제약상 유효량의 유효 화합물을 함유하여야 한다.

제조방법

$R^{1,}$ R^{2}, R^{3}, R^{4} 및 R^{5}가 상기 정의한 바와 같고, X가 할로 원자인 본 발명의 화합물은, 반응식 I 내지 VI의 방법으로 제조할 수 있다.

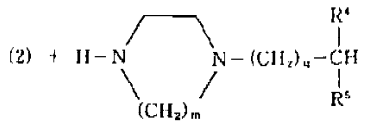
반응식 1

반응식 I

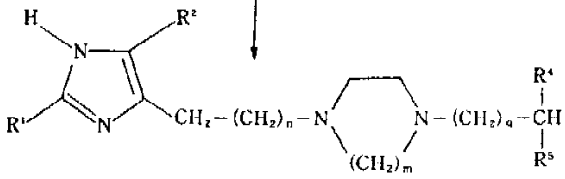


I 2

단계 I-A



3



단계 I-B

I. R^3가 수소원자인 일반식 (A)의 화합물의 제조

반응식 I의 단계 I-A에서, 일반식 1의 화합물과 불활성 탄화수소 용매(예, 벤젠, 톨루엔, 클로로포름 등)의 혼합물을, 약간 과량의 할로겐화제, 예를 들면 티오닐 할로겐화물(즉, 티오닐 클로라이드)과 함계 환류시켜 대응하는 알킬 할로겐화물 유도체인 일반식 2의 화합물을 얻었다. 일반식 (I)의 화합물은 드지우론 및 슈낙(Dziuron and Schunack)의 Arch, Pharm, 제 306호, 제 347페이지 (1973년) 및 Arch, Pharm, 제307호, 제46페이지(1973), 암바흐 등(Imbach, et al.)의 Bull. Soc. Chim. France, 제3호, 제1059페이지(1971년), 콘포르트 및 후앙(Cornforth and Huang)의 J. Chem. Soc., (1948년) 제 731-735페이지, 어윈스(Ewins)의 J.Chem. Soc., 제99호, 제2052페이지 (1911년), 또는 미합중국 특허 제4,107,307호에 기재된 방법으로 적절한 아미딘을 적절한 디온과 반응시켜서 얻었다. 이 반응은 약 0° 내지 용매의 환류 온도, 적합하기로는 약 40내지 65℃에서 행하였다.

단계 I-B에서, 일반식 2의 화합물을 예를 들면 약 25 내지 85℃, 적합하기로는 사용되는 용매계의 환류 온도에서, 일반식 3의 화합물과 축합시켰다.

일반식 3의 1-치환 피페라진은 시판품으로 입수하거나, 또는 함림(Hamlin)등의 J. Am. Chem. Soc., 제71호, 제2731페이지(1949년) 또는 치즈맨(Cheeseman)의 J. Chem. Soc., (1975년), 제115-123페이지에 기재된 방법으로 제조할 수 있다. 디아제핀 동족체(즉, m이 3인 화합물)는 이 방법에 의하여 출발 물질로서 피페라진 대신 디아제핀을 사용하여 제조할 수 있다. 알칼리성 용액은 일반식 3의 화합물을, 극성 용매(예, 메타올, 에타올, 또는 그의 혼합물, 즉, 약 10:90 내지 90:10, 적합하기로는 약 60:40의 비로 혼합시킨 에탄올 및 물, 메탄올 및 물, 물 중의 아세톤, 물 중의 디메틸포름아키드, 물 중의 이소프로판을, 물 중의 테트라히드로푸란)중에 용해시키고, 염기(예, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨 등)를 첨가함으로써 제조할 수 있다. 알칼리성 용액을 가열하여 환류시켰다.

동일한 극성 용매중에 용해시킨 일반식 2의 화합물의 용액을 일반식 3의 화합물의 환류 용액에 적가하였다. 약 1내지 24시간, 적합하기로는 약 2 내지 5시간 후, 일반식 A^1의 축합 생성물을 석출시키거나 또는 감압하에서 증발시킴으로써 반응 혼합물로부터 분리하였다. 반응 혼합물을 실온에서, 예를 들면 약 8 내지 24시간 동안, 적합하기로는 일야 방치하였다. 생성물이 석출되면, 생성된 결정을 여과시켜서 분리하고, 알콜, 적합하기로는 메탄올 또는 에탄올 중에서 재결정시킴으로써 일반식 A^1의 유리 염기를 얻었다. 생성물이 오일인 경우, 이 오일을 물로 세척하고, 디에틸 에테르 중에 용해시켰다. 이 용액에 산을 첨가하고, 생성물을 에탄올을 사용하여 산부가염으로 석출시켰다.

유리 염기를 적합한 유기 용매, 즉 에탄올 또는 에테르 중에서 용해시키고, 산성 수용액으로 추출시

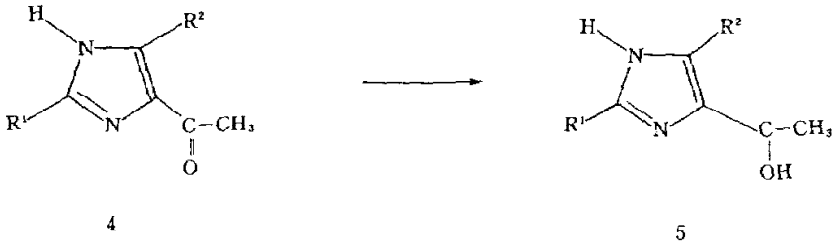
킴으로써 유리 염기를 염으로 전환시킬 수 있다. 선택되는 산에 따라서, 유리 염기를 용해시키기 위해 열을 사용할 수도 있다.

염을, 예를 들면 에테르 중에 현탁시키고, 염이 용해될 때까지 과량의 묽은 수용성 염기(예, 탄산칼륨)를 첨가시킴으로써 유리 염기로 되돌려 전환시킬 수 있다. 유기층을 분리하고, 물로 세척하고, 건조, 증발시켜서 유리 염기를 얻었다.

일반식 (A)의 화합물의 염을, 염의 상호 전환에 대하여 당 업계의 공지된 방법에 의해 다른 염으로 전환 시킬 수 있다.

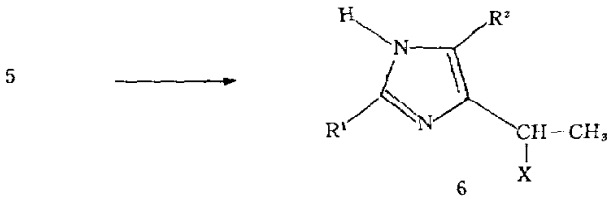
반응식 2

반응식 II



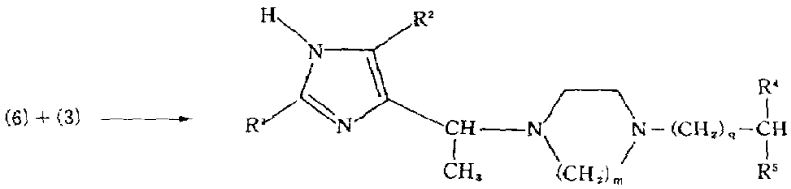
4 5

단계 II-A



6

단계 II-B



단계 II-C

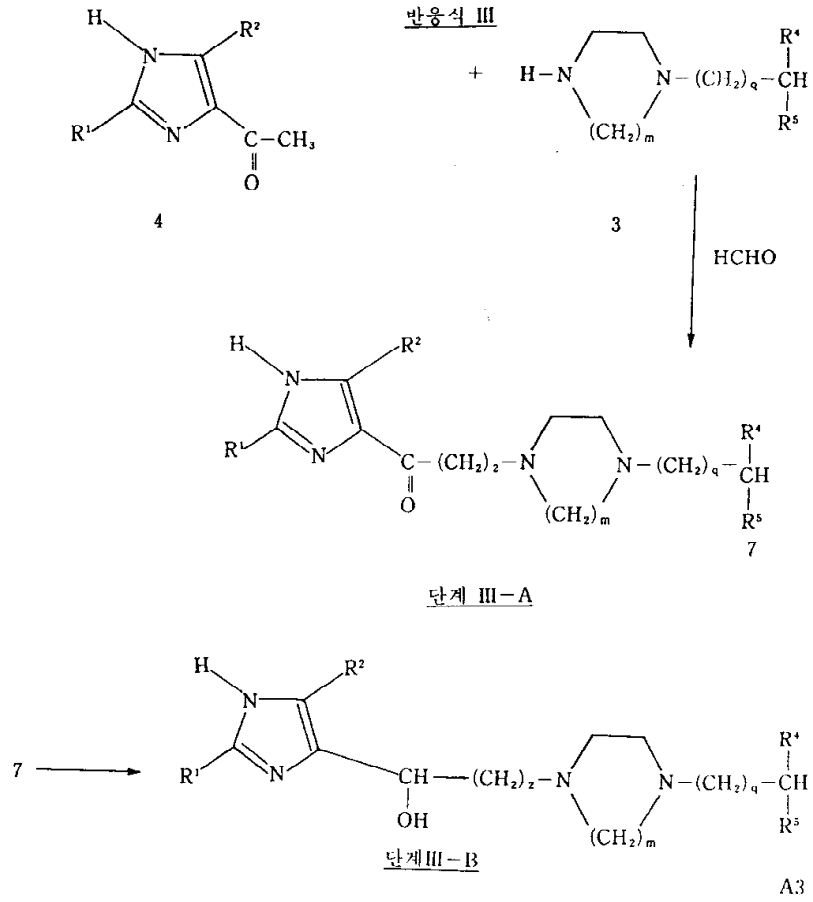
II. R^3가 메틸기이고, n이 0인 일반식(A)의 화합물의 제조

반응식 II의 단계 II-A에서, 일반식 4의 화합물 [베크치오(Vecchio)등의 Chim. Ind.(밀라노 소재), 제58(6호), 제451페이지(1976년) 또는 하루끼(Haruki)등의 일본화학지 제86(9)호, 제942-946페이지(1965년)(일본)에 기재된 방법에 의해 얻음]을 알코올성 용액(예, 메탄올, 에탄올, 이소프로판을 등)중에서 환원제, 예를 들면 수소화물(예, 수소화붕소칼륨, 또는 수소화알루미늄리튬)과 접촉시킴으로써 환원시켰다. 이 용액을 약 2 내지 16시간 동안, 예를 들면 일야 교반시키고, 생성된 일반식 5의 고상물을 여과(필요에 따라서 감압하에서)하여 분리하고, 세척한 후, 건조시켜 더 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

단계 II-B에서, 일반식 5의 조 화합물을 불활성 용매(예, 클로로포름, 디클로로메탄, 벤젠, 톨루엔 등)중에 용해시켰다. 할로겐화제(예, 티오닐 클로라이드)을 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 환류온도에서 1내지 10시간, 적합하기로는 약 4 내지 6시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을 냉각시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 아세톤 중에서 처리하여 일반식 6의 화합물을 얻었다.

단계II-C에서, 일반식 6의 화합물 및 일반식 3의 화합물을 단계 I-B에 기재된 조건하에서 함께 반응시켜 일반식 A^2의 화합물을 얻었다. 오일상 생성물을 분리하여 에테르 중에 용해시키고, 산성화하여 석출시켰다. 반응 시간은 약 1내지 24시간, 적합하기로는 약 4 내지 5시간이다.

반응식 3

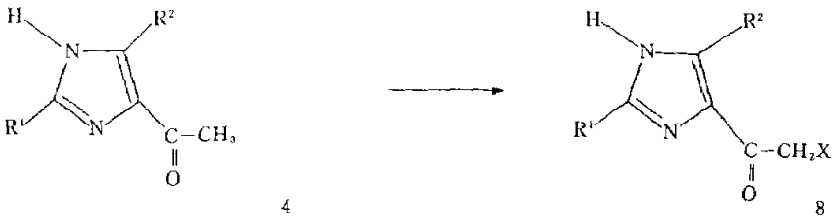


III. R^3가 히드록실이고, n이 2인 일반식(A)의 화합물의 제조

반응식 III의 단계 III-A에서, 메틸 케톤(예, 일반식 4의 화합물), 아민(예, 일반식 3의 화합물) 및 프롬알데히드를, 만나히 반응(Mannich reaction)에 전형적으로 사용되는 조건하에서, 함께 반응시켜 일반식 7의 화합물을 얻었다. 그리하여, 일반식 7의 케톤을 용매(예, 물, 메탄올, 에탄올, 또는 아세트산)중에 용해시키고, 이 용액에 포흠알데히드를 도입하였다. 이어서, 아민을 첨가하고 반응 혼합물을 환류시켰다. 필요에 따라서, 소량의 산(예, 염산)을 도입시켜 반응 혼합물이 염기성이 되지 않게 하였다.

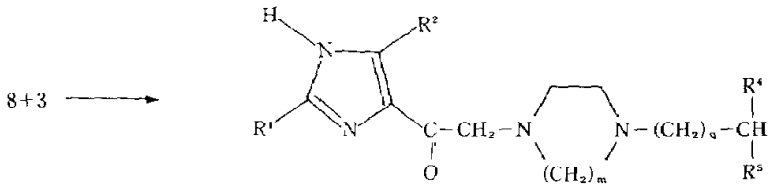
단계 III-B에서, 일반식 7의 화합물을 단계 II-A에 기재된 것과 유사한 조건하에서 환원시켜 일반식 A^3의 화합물을 얻었다.

반응식 4



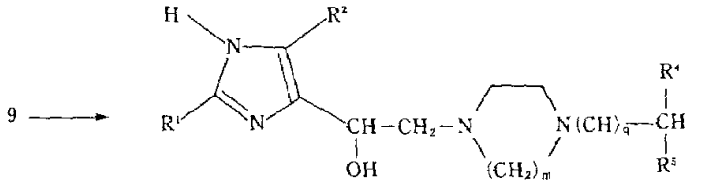
4 8

단계 IV-A



9

단계 IV-B



A⁴

단계 IV-C

IV. R^3가 히드록실기이고, n이 1인 일반식(A)의 화합물의 제조

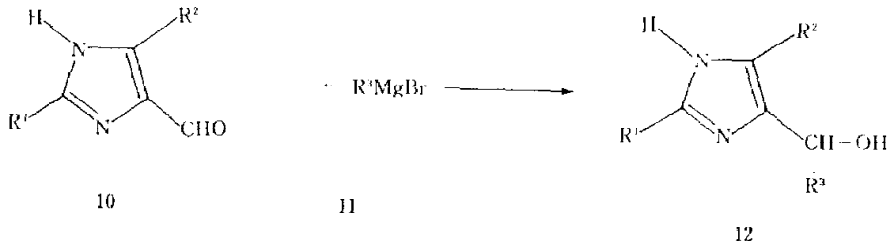
반응식 IV의 단계 IV-A에서, 일반식 4의 화합물을 단계 I-A에 기재된 것과 유사한 조건 하에서, 할로겐화제, 예를 들면 티오닐 할로겐화물과 접촉시켜 할로겐화시켜 일반식 8의 화합물을 얻었다.

단계 IV-B에서, 일반식 8의 화합물 및 일반식 3의 화합물을 단계 I-B에 기재된 것과 유사한 조건 하에서 접촉시킴으로써 축합하여 일반식 9의 화합물을 얻었다.

일반식 IV-C에서, 일반식 9의 화합물을, 단계 I-A에 기재된 것과 유사한 조건하에서 환원제와 접촉시킴으로써 환원시켜 일반식 A^4의 화합물을 얻었다.

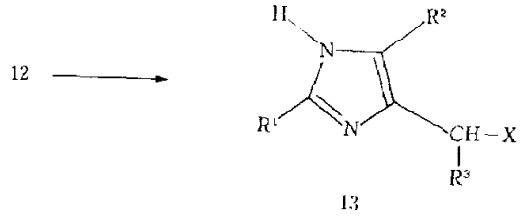
반응식 5

반응식 V



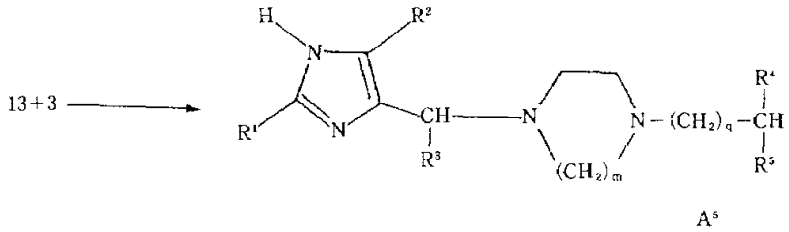
10 11 12

단계 V-A



13

단계 V-B



A⁵

단계 V-C

V. R^3가 저급 알킬기인 일반식 (A0의 화합물의 제조

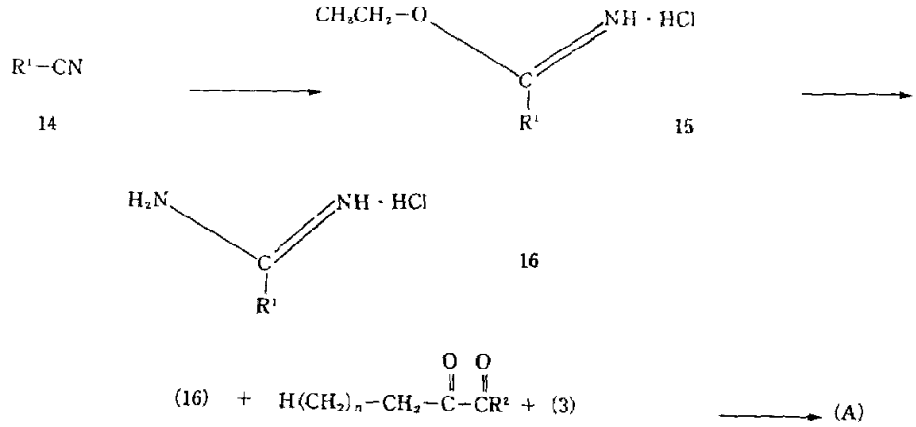
반응식 V의 단계 V-A에서, 저급 알킬 할로겐화물의 그리냐드 시약(Grignard reagent), 일반식 II의 화합물을 중성 용매(예, 디에틸 에테르, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란 등) 중에서 일반식 10의 이미다졸 화합물[콘포르트 및 후항에 의해 J. Chem. Soc., (1948년) 제 731-735 페이지에 기재된 방법에 의하여 얻음]과 접촉시키고, 15분 내지 2시간 동안, 적합하기로는 20분 내지 40분 동안 환류시키고, 이어서 냉각시킨 후, 빙수에 부었다. 수성층을 적합한 용기 용매(예, 디에틸 에테르)로 추출하였다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 생성된 잔류물을 에탄올 중에서 재결정화하여 일반식 12의 화합물을 얻었다.

단계 V-B에서, 일반식 12의 화합물을 단계 I-A에 기재된 것과 유사한 조건하에서 할로겐화하여 일반식 13의 화합물을 얻었다.

단계 V-C에서, 일반식 13의 화합물 및 일반식 3의 화합물을, 단계 I-B에 기재된 것과 유사한 조건하에서 접촉시켜, 일반식 A^5의 화합물을 얻었다.

반응식 6

반응식 VI



반응식 VI에서, 일반식 14의 니트릴올 알코올, 적합하기로는 메탄올 또는 에탄올, 더욱 적합하기로는 99% 에탄올 중에 용해시키고, 이 용액을 무수 HCl가스로 포화시키고, 실온에서 1내지 24시간 동안, 적합하기로는 일야 교반시켰다. 석출물 (일반식 15의 화합물)을 여과하고, 세척한 후, 건조시켰다. 냉동기 중에서 모액을 일야 방치함으로써 2차 석출물을 모으고, 이 석출물을 세척한 후, 건조시켰다.

일반식 15이 화합물을, 알코올, 적합하기로는 암모니아로 포화시킨 메탄올에 교반시키면서 서서히 첨가하였다. 일단 화합물을 용해시킨 후, 이 용액을 실온에서 1내지 24시간 동안 적합하기로는 일야 교반시켰다. 감압 하에서 이 용액의 용적을 2/3까지 감량시키고, 이어서 같은 용적의 이소프로필아세테이트로 3회희석시켰다. 생성된 석출물(일반식 16의 화합물)을 여과하고, 건조시켰다.

이어서, 일반식 16의 화합물을 알코올, 적합하기로는 메탄올 또는 에탄올, 더욱 적합하기로는 99% 에탄올 중에 용해시켰다. 이 용액에 일반식 17의 화합물을 적가하고, 반응 혼합물을 1내지 40시간, 적합하기로는 15내지 25시간, 더욱 적합하기로는 약 20시간 동안 환류시켰다. 이어서, 이 혼합물을 15내지 40℃, 적합하기로는 약 30℃까지 냉각시키고, 이 혼합물에 일반식 3의 화합물을 첨가한 후, 물, 염기(즉, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산칼륨, 중탄산칼륨 등, 적합하기로는 수산화나트륨) 및 금속수소화물(즉, 브롬화리튬, 브롬화 칼륨, 적합하기로는 브롬화리튬)을 첨가하였다. 임의의 불용성 물질을 여과시켜 제거하고, 용액을 1 내지 10시간, 적합하기로는 4내지 6시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 실온에서 1내지 24시간, 적합하기로는 일야 교반시켰다. 석출물을 여과하고, 이어서 알코올/물의 혼합물(즉, 10:90 내지 약 90:10 적합하기로는 60:40의 바로 혼합시킨 메탄올/몰, 에탄올/ 물, 이소프로판을/ 물의 혼합물)에 부었다. 용액을, 15분 내지 4시간 적합하기로는 약 1시간 동안 50 내지 80℃, 적합하기로는 약 70℃까지 가온시키고, 냉각시킨 후, 석출물을 여과하고 건조시켜 일반식(A)의 화합물을 얻었다.

적합한 방법

본 발명의 화합물은 하기 최종 단계 중 어느 한 단계에 따라 제조될 수 있고, 여기에서 비필수 치환체들을 기재하지 않았으나, 상기 반응식들 중 기술로부터 명백하게 인식될 것이다. 4-할로알킬-1H-이미다졸(또는 그의 염)을 치환-4-피페라진과 축합시켜 m이 2인 일반식(A)의 화합물을 얻고, 4-할로알킬-1H-이미다졸(또는 그의 염)을 치환-4-디아제핀과 축합시켜 m이 3인 일반식 (A)의 화합물을 얻고, 4-(1-할로-C_2-C_4 -알킬)-1H-이미다졸(또는 그의 염)을 치환-4-피페라진과 축합시켜 m이 2이고 R^3 이 저급 알킬기인 일반식 (A)의 화합물을 얻고, 4-(1-할로-C_2-C_4 -알킬)-1H-이미다졸(또는 그의 염)을 치환-4-디아제핀과 축합시켜 m이 2이고 R^3 이 저급 알킬기인 일반식 (A)의 화합물을 얻고, 1-치환-4-[(1H-아미다졸-4-일)-1-옥소-알킬]피페라진을 환원시켜, m이 2이고 R^3 가 히드록시기인 대응하는 일반식(A)의 화합물을 얻고, 1-치환-4-[(1H-아미다졸-4-일)-1-옥소-알킬]디아제핀을 환원시켜, m이 3이고 R^3 가 히드록시기인 대응하는 일반식(A)의 화합물을 얻고, 2-(아릴)-4-(ω-할로알킬)-5-알킬-1H-이미다졸(또는 그의염_을 다아릴-알킬-4-피페라진과 축합시켜 R^1 이 아릴기이고, R^2 가 일킬기이고, R^3 이 수소 원자이고, R^4 및 R^5 가 알킬기이고 m이 2이고, n이 0-2이고, q가 0-3인 일방식 (A)의 화합물을 얻고, 치환 아미딘을 치환 디온 및 치환-4-피페라진 또는 치환 4-디아제판과 반응시켜 일반식(A)의 화합물을 얻고 제약상 허용되는 산을 일반식(A)의 화합물과 반응시켜 대응하는 일반식(A)의 산부가염을 얻고, 일반식(A)의 화합물의제약상 허용되는 산 부가염을 일반식(A)의 화합물의 다름 제약상 허용되는 산 부가염으로 전환시키거나, 또는 일반식(A)의 화합물의 산 부가염을 염기와 반응시켜서 대응하는 일반식(A)의 화합물의 유리 염기를 얻었다.

제조예 1

일반식 1의 화합물의 제조

무수 에탄올(99%) 500㎖ 중에 용해시킨 톨루니트릴 1몰(117.5g)의 용액을 무수 HCL 가스로 포화시키고, 이러서 실온에서 일야 교반 시켰다. 이용액을 여과하여 1차 결정몰을 모으고, 이어서 모액을 농축시킨 후. 냉동기(-18℃)중에서 16시간동안 방치하였다. 2차 결정물을 얻어서 총 수율 80%를 얻었다, 더 정제하지 않고, 조 생성물(160g)을 NH_3-포화 메탄올 200㎖ 중에, 교반시키면서 조급씩 첨가하였다. 완전히 용해시킨 후, 반응 매질을 실온에서 일야 방치하고, 이어서 감압 하에서 메탄올 1/3을 제거하였다. 생성된 용액을 이소프로필-아세테이트 200㎖로 회석시키고, 실온에서 1일 동안 방치하여 결정화하였다. 생성물을 여과하여 목적하는 톨루아미딘 염산염을 회수하고, 50℃에서 일야 건조시킨 후, 이것을 더 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.(백색 분말 77g, 수율 90%).

상기 벤즈아미딘염산염 77g을 물 200㎖ 중에 용해시키고, 이어서 부탄디온 1당량을 첨가하였다. 이 혼합물에 2N 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 7로 조정하고, 반응 매질을 0℃에서 2시간 동안 방치하였다. 생성된 백색 고상물을 여과하고, 아세톤으로 세척하였다. 조 생성물(93g)을 10N HCl 500㎖ 중에 용해시키고, 이어서 이 용액을 6시간 동안 교반시키면서 100℃까지 가열하였다. 이 용액을 냉각시킨 후, 생성된 백색 고상물을 여과하여 회수라고, 물로 재결정시켜서 2-(4-메틸페닐)-5-메틸-4-히드록시메킬-1H-이미다졸(융점 167°-169℃)65g을 얻었다.

이어서, 이 4-히드록시메틸-1H-아미다졸을 상기 방법을 사용하여 티오닐 할로겐화물과 반응시켜 실시예 1에서 사용한 2-(4-메틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-아미다졸 염산염을 얻었다.

하기 실시예는 당업자가 본 발명을 보다 명확히 이해하고 본 발명을 실행할 수 있도록 하기 위한 것이다. 하기 실시예는 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것은 아니며 단지 예시의 목적으로서 대표적인 예를 나타내었을 뿐이다.

실시예 1

1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-아미다졸-4-일)메틸]피페라진 및 그의 유도체

1A. R^1이 4-메틸페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 수소 원자이고 R^4 및 R^5가 페닐기이고 m이 2이고 n이 0이고 q가 0인 일반식(A)의 화합물

에탄올:물(60:40)의 혼합물 200㎖ 중에 용해시킨 2-(4-메틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-아미다졸 염산염 50g (0.2몰)을 에탄올:물(60:40)의 혼합물 200㎖ 중에 용해시킨 N-(디페닐메틸)피페라진 55g (0.2몰) 및 수소화나트륨 24g (0.6몰)의 환류 용액에 적가하였다. 2 내지 3시간후, 반응 혼합물로부터 1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진이 석출되었다. 결정을 실온에서 방치시킨 후, 이 결정을 여과해서 분리하고, 메탄올로 재결정하여 유리 염기 (융점 220 내지 222℃)를 70% 수율로 얻었다.

유리 염기를 실시예 6에 기재된 방법에 의해 그의 산 부가염으로 전환시켰다.

1B. R^1 및 R^2가 다른 의미를 갖는 일반식(A)의 화합물

상기 1A의 방법과 유사하게 행하되, 2-(4-메틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염 대신에 하기 화합물, 즉 2-페닐-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(3-메틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-메틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염 2-(4-t-부틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염 2-(3-t-부틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-t-부틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-클로로페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염 ,2-(3-클로로페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-클로로페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메톡시페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(3-메톡시페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-메톡시페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-메틸페닐)-4-클로로메틸-5-에틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메틸페닐)-4-클로로메틸-5-t-부틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메틸페닐)-4-클로로메틸-1H-이미다졸 염산염, 2-(3,4-디메톡시페닐)-4-브로모메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염 및 2,5-디-(4-메틸페닐)-4-클로로메틸-1H-이미다졸 염산염을 사용하여 하기 화합물들을 얻었다. 1-디페닐메틸-4-[(2-페닐-5-메틸-1H-아미다졸-4-일)메틸]피페라진, 융점이 214℃인 그의 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[(2-(3-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 1-디페닐메틸-4-[(2-(3-t-부틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 1-디페닐메틸-4-[(2-(2-t-부틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 1-디페닐메틸-4-[(2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 융점이 216℃인 그이 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[(2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-아미다졸-4-일)메틸]피페라진, 융점이 215℃인 그의 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[(2-(2-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메톡시페닐-5-메틸-1H-아미다졸-4-일)메틸]피페라진 융점이 약 225℃인 그의 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[(2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 1-디페닐메틸-4-[(2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 1-디페닐메틸-4-[(2-(2-메틸페닐)-5-에틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메틸페닐)-5-t-부틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진,
1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 1-디페닐메틸-4-[(2-(3,4-디메톡시페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 융점이 230℃인 그의 삼염산염, 및1-디페닐메틸-4-[(2,5-디-(4-메틸페닐)-1H-아미다졸-4-일)메틸]피페라진.

1C. q, R^4 및 R^5가 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물.

상기 1A의 방법과 유사하게 행하되, N-(디페닐메틸)피페라진 대신에 하기 화합물, 즉 N-[디-(2-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-메틸페닐)메틸]피페라진 N-[디-(4-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-

(2-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-메톡시페닐)메틸]피페라진,N-[디-(4-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-플로오포페닐)메틸]피페라진, N-[1-(4-클로로페닐)-1-(페닐)메틸]피페라진, N-(2,2-디페닐에틸)피페라진,N-[3-(페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로필]피페라진, 및 N-(4,4-디페닐부틸)피페라진을 사용하여, 하기 화합물들을 얻었다. 1-[디-(4-메틸페닐)메틸]-4[2-(4-매탈패날)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 융점이 약 225℃인 TRML의 삼염산염, 융점이 약 210℃인 그의 삼염산염, 1-(2,2-디페닐에필)-4[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진, 및 1-(4,4-디페닐부틸)-4-[(2-(4-메틸페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진. 1D

R^1,R^2,R^4,R^5 및 q가 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물 상기 1B 및 1C의 방법과 유사하게 행하여, R^3가 수소 원자이고, m이 2이고, n이 0인 일반식 (A)의 하기 화합물들을 얻었다. 예를 들면, 융점이 약 210℃인 그의 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[(2-페닐-1H-아미다졸-4-일)메틸]피페라진,융점이 약 170℃인 그의 푸마르산염, 1-[디-(4-클로로페닐)메틸]-4-[(2-페닐-5-메틸-1H-아미다졸-4-일)메틸]피페라진, 융점이 220℃인 그의 삼염산염, 융점이 198℃인 그의 삼염산염이다.

1E. m이 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물

상기 1A 내지 1D의 방법과 유사하게 행하되, 상기 사용한 피페라진 대신에 대응하는 디아제핀을 사용하여 m이 3인 일반식 (A)의 화합물을 얻었다.

예를 들면, 2-(4-메틸페닐)-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염 대신에 2-페닐-4-클로로메틸-5-메틸-1H-이미다졸 염산염 및 디페닐메틸-4-피페라진 대신에 디페닐메틸-4-디아제핀을 사용하여, 1-디페닐메틸-4[(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]디아제핀, 융점이 약 205℃인그의 삼염산염을 얻었다.

실시예 2

1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미디졸-4-일)에틸]피페라진 및 그의 유도체 2A. R^1 이 페닐기이고, R^2가 메틸기인 일반식 5의 화합물

MeOH 1,500ml 중의 2-페닐-4-아세틸-5-메틸이미다졸 30g(0.15몰)의 용액에 수소화붕소칼륨32g(0.59몰)을 조급씩 첨가하였다, 이 용액을 일야 교반시킨, 후 고상물을 여과하여 제거하고, 이어서 용매를 감압 하에서 증발시켜 2-페닐-4-(1-히드록시에틸)-5-메틸이미다졸 27g을 얻었다. 이와 같이하여 단리시킨 조 화합물을 더 정제하지 않고 사용하였다.

2B. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, X가 클로로 원자인일반식 6의 화합물

2-페닐-4-(1-히드록시에틸)-5-메틸이미다졸 27g(0.13몰)을 티오닐클로라이드 44ml(0.6몰)와 함께 클로로포롬 700ml 중에 용해시키고, 5시간 동안 환류시켰다. 이 혼합물을 냉각시킨 후, 증발시키고, 잔류물을 아세톤 중에서 처리하여, 2-페닐-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미디졸 염산염(융점 190℃)을 거의 화학량론적 수율로 얻었다.

2C. R^1 및 R^2가 다른 의미를 갖고, 이미다졸의 4번 위치의 알킬기의 길이가 다른 일반식 6의화합물

상기 2A 및 2B의 방법과 유사하게 행하되 , 2-페닐-4-아세틸-5-메틸이미다졸 대신에 하기 하합물, 즉 2-(페닐)-4-(2-메틸프로파노일)-5-메틸이미다졸, 2-(3-메틸페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-(2-메틸페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-(4-t-부틸페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-(2-t-부틸페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-4클로로페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-(3-클로로페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-(2-클로로페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-(4-메톡시페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-(3-메톡시페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸,
2-(2-메톡시페닐)-4-아세틸-5-메틸이미다졸, 2-(2-메틸페닐)-4-아세틸-5-에틸이미다졸, 2-(4-메틸페닐)-4-아세틸-5-t-부틸이미다졸 및 2-(4-메틸페닐)-4-아세틸이미다졸을 사용하여, 하기 화합물들을 얻었다. 2-(페닐)-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-5-메틸이미다졸 염산염,2-(3-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 2-(2-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(4-t-부틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(3-t-부틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(2-t-부틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(4-클로로페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 2-(3-클로로페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 2-(2-클로로페닐)-4-(1-클로로에틸)-5- 메틸이미다졸 염산염, 2-(4-메톡시페닐)-4-(10클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(3-메톡시페닐페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 2-(2-클로로페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 2-(4-메톡시페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 2-(3-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염
2-(2-메톡시페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(2-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 2-(4-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-t-부틸이미다졸 염산염 및, 2-(4-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-이미다졸 염산염

2D. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 메틸기이고, R^4및R^5이 페닐기이고, m이 2이고, n이 0이고 q가 0이고, q가 o인 일반식(A)의 화합물.

N-(디페닐메틸)피페라진 14g(0.052몰) 및 수산화 나트륨 6g(0.15몰)을 에탄올:물(60:40)의 혼합물 180ml중에 용해시켰다. 이 혼합물을 가열하여 환류시키고, 이어서 이 혼합물에 에탄올:물(60:40)의 혼합물 180ml중의 2-페닐-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염을 적가하였다. 이 혼합물을 4내지 5시간 동안 환류시킨 후, 방응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 분리된 오일을 물로 2회 세척하고 이어서 에테르 중에 용해시키고, 이 용액에 염산을 첨가하였다. 석출물을 에탄올로 재결정화하여 1-디페닐메틸-4[1-(2-페닐-5-메틸-1H-아미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염(수율 55%, 융점 215℃)을

얻었다.

2E. R^3이 메틸기이고, R^4 및 R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 0이고, q가 0이고, R^1 및 R^2가 다른 의미를 갖는 일반식(A)의 화합물.

상기 2D의방법과 유사하게 행하되, 2-페닐-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 대신에 하기화합물, 즉 2-(페닐)-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(3-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(2-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다종 염산염, 21-(4-t-부틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(3-t-부틸페닐)-4-(1-클로로에틸-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(2-t-부틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(4-클로로페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염, 2-(3-클로로페닐)-4-(1-클로로에틸)-5- 메틸이미다졸 염산염,2-(2-클로로페닐)-4-(1-클로로에틸)-5- 메틸이미다졸 염산염, 2-(4-메톡시페닐)-4-(1-클로로에틸)-5- 메틸이미다졸 염산염, 2-(3-메톡시페닐)-4-(1-클로로에틸)-5- 메틸이미다졸 염산염, 2-(2-메톡시페닐)-4-(1-클로로에틸)-5- 메틸이미다졸 염산염,2-(2-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5- 메틸이미다졸 염산염, 2-(4-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-5-t부틸이미다졸 염산염, 및 2-(4-메틸페닐)-4-(1-클로로에틸)-미다졸 염산염을 사용하여 하기 화합물을 얻었다.1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]파페라진 염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(3-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(2-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(4-t-부틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(3-t-부틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(2-t-부틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(4-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(3-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(2-클로로페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(2-메틸페닐)-5-에틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(4-메틸페닐)-5-t-부틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염, 및 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)에틸]파페라진 삼염산염.

2F. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 메틸기이고, m이 2이고, n이 0이고, q, R^4 및 R^5가 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물.

상기 2D의 방법과 유사하게 행하되, N-(디페닐메틸)피페하진 대신에 하기 화합물, 즉 N-[디-(2-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-메틸페닐)메틸]피페라진,N-[디-(4-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-메톡시페닐)메틸]피페라진,N-[디-(4-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-플루오로페닐)메틸]피페라진, N-[1-(4-클로로페닐)-1-(페닐)메틸]피페라진, N-(2,2-디페닐에틸)피페라진, N-[3-(페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로필]피페라진, 및 N-[4,4-디페닐부틸)피페라진을 사용하여 하기 화합물들을 얻었다. 1-[디-(2-메틸페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(3-메틸페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(4-메틸페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(2-t-부틸페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염,
1-[디-(3-t-부틸페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(4-t-부틸페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(3-메톡시페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(4-메톡시페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염,
1-[디-(2-클로로페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(3-클로로페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(4-클로로페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-[디-(2-플루오로페닐)메틸]-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 삼염산염, 1-(2,2-디페닐에틸)-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 삼염산염, 및 1-(4,4-디페닐부틸)-4-[1-2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼연산염.

2.G. R^3이 메틸이고, m이 2이고, n이 0이고, R^1,R^2,R^4,R^5 및 q가 다른 의미를 갖는 일반식(A)의 화합물.

상기 2E 및 2F의 방법과 유사하게 행하여, R^3가 메틸기이고, m이 2이고, n이 0인 일반식(A)의 화합물, 즉 삼염산염, 및 삼염삼염을 얻었다.

2H. R^3가 메틸기 이외의 저급 알킬기인 일반식(A)의 화합물.

상기 2D의 방법과 유사하게 행하되, 2-페닐-4-(1-클로로에틸)-5-메틸이미다졸 염산염 대신에, 하기 화합물, 즉 2-페닐-4-(1-클로로프로필)-5-메틸이미다졸 염산염, 및 2-페닐--4-(1-클로로부틸)-5-메틸이마다졸 염산염올 사용하여, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5메틸-1H-이미다졸-4일)프로필]피페라진 삼염산염, 및 1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5메틸-1H-이미다졸-4일)부틸]피페라진 삼염산염을 얻었다.

21.m이 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물.

상기 2A-H의 방법과 유사하게 행하되, 상기 사용한 피페라진 대신에 대응하는 지아제핀을 사용하여,

m이 3인 일반식 (A)의 화합물을 얻었다.

실시예3

1-디페닐메틸-4-[2-(2-페닐-5메틸-1H-이미다졸-4일)-2-히드록시에틸]피페라진 삼염산염 및 그의 유도체

3A. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^4 및 R^5가 페닐기이고, m이 2이고 q가 0인 일반식 9의 화합물.

2-페닐-4-(2-브로모에타노일)-5-메틸-1H-이미다졸 10g(0.036몰), N-(디페닐메틸)피페라진 8.5g(0.034몰) 및 탄산 칼륨 5g(0.036몰)을 에탄올 300㎖에 첨가하였다. 이 혼합물을 교반 하에서 일야 환류시켰다. 이 혼합물을 냉각시킨 후, 여과하여 염을 제거하고, 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 2회 세척하였다. 유기층을 항상 나트륨으로 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 에탄올로 연화하여 백색 석출물인 1-디페닐메틸-4-[2-(페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸]피페라진을 얻은 후, 이것을 더 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

3B. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 히드록시기이고, R^4 및 R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 1이고, q가 0인 일반식 (A)의 화합물의 삼염산염.

1-디페닐메틸-4[2-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-옥소에틸]피페라진 6g을 메탄올 100㎖ 중에 용해시켰다. 반응물을 5℃까지 냉각시키고, 이어서 여기에 수소화붕소 나트륨 2g(0.05몰)을 조금씩 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨 후, 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하고, 물로 세척하였다. 이어서, 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 이어서, 조 생성물을 디에틸옥시드 중에 용해시키고, 이 용액에 염산을 첨가하였다. 이어서, 백색 석출물을 여과시켜 분리하고 건조시켜 1-디페닐메틸-4-[2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-히드록시에틸]피페라진 삼염산염(융점200℃)을 얻었다.

3C. R^3가 히드록시기이고, R^4 및 R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 1이고, q가 0이고, R^1 및 R^2가 다른 의미를 갖는 일반식(A)의 화합물의 삼염산염.

상기 3A 및 3B의 방법과 유사하게 행하되, 2-페닐-4-(2-브로모에타노일)-5-메틸-1H-이미다졸 대신에 하기 화합물, 즉 2-(3-메틸페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(2-메틸페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(4-t-부틸페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(3-t-부틸페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(2-t-부틸페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(4-클로로페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(3-클로로페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(2-클로로페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(4-메톡시페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(3-메톡시페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(2-메톡시페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(3-메틸페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-메틸-1H-이미다졸, 2-(4-메틸페닐)-4-(2-브로모에타노리)-5-t-부틸-1H-이미다졸, 및 2-(4-메틸페닐)-4-(2-브로모에타노리)-1H-이미다졸을 사용하여 하기 화합물을 얻었다. 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 및 1-디페닐메틸-4-[2-(2-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-2-히드록시에틸]피페라진 삼염산염.

3D. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 히드록시기이고, m이 2이고, n이 1이고, q가 0이고, R^4 및 R^5가 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물의 삼염산염.

상기 3A 및 3B의 방법과 유사하게 행하되, N-(디페닐메틸)피페라진 대신에 하기 화합물, 즉 N-[디-(2-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-플루오로페닐)메틸]피페라진, N-[1-(4-클로로페닐)-1-(페닐)메틸]피페라진, N-(2,2-디페닐에틸)피페라진, N-[3-(페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로필]피페라진, 및 N-(4,4-디페닐에틸)피페라진을 사용하여 하기 화합물들을 얻었다. 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 및 삼염산염.

3E. R^3가 히드록시기이고, m이 2이고, n이 1또는 2이고, R^1, R^2, R^4, R^5 및 q가 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물의 삼염산염.

상기 3C 및 3D의 방법과 유사하게 행하여, R^3가 히드록시이고, m이 2이고, n이 1또는 2인 일반식 (A)의 화합물을 얻었다. 즉, 상기 3A에서의 2-페닐-4-(3-브로모프파노일)-5-메틸-1H-이미다졸을 출발물질로서 사용하여, 삼염산염을 얻고, 다른 방법으로 1-(2,2-디페닐에틸)-4[2-(2-4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-히드록시 에틸]피페라진 삼염산염을 얻었다.

3F. m이 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물.

상기 3A-E의 방법과 유사하게 행하되, 상기 사용한 피페라진 대신에 대응하는 디아제핀을 사용하여, m이 3인 일반식 (A)의 화합물을 얻었다.

실시예 4

1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-메틸프로필]피페라진 및 그의 유도체

4A. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3이 이소프로필기인 일반식 12의 화합물

2-클로로프로판 35g(0.45몰)을 디에틸 에테르 100㎖중의 마그네슘 10.8g(0.45몰)에 첨가하였다. 이어서, 이 혼합물에 THF 100㎖중의 2-페닐-4-프로필-5-메틸-1H-이미다졸 55.8g(0.3몰)을 첨가하였다. 첨가 종료시에, 이 혼합물을 30분동안 환류시키고, 이어서 빙수에 부었다. 수성 층을 디에틸 에테르 100㎖로 2회 추출하였다. 용매를 증발시켜 잔류물을 얻고, 이 잔류물을 에탄올 중에서 재결정화하여 2-페닐-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-이미다졸(융점 214℃) 40g(58%)을 얻었다.

4B. R^6가 이소프로필기이고, R^1 및 R^2가 다른 의미를 갖는 일반식 12의 화합물

상기 4A의 방법과 유사하게 행하되, 2-페닐-4-포르밀-5-메틸-1H-이마다졸 대신에 하기 화합물, 즉 2-(3-메틸페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(2-메틸페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(4-t-부틸페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(3-t-부틸페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(2-t-부틸페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(2-메틸페닐)-5-에틸-4-포르밀-1H-이마다졸, 2-(3,4-디메톡시페닐)-4-포르밀-5-메틸-1H-이마다졸, 및 2,5-디-(4-메틸페닐)-4-포르밀-5-메틸-1H-이마다졸을 사용하여 하기 화합물들을 얻었다. 2-(3-메틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-메틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이마다졸, 2-(4-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이마다졸, 2-(3-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸,
2-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-메틸페닐)-5-에틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(4-메틸페닐)-5-t-부틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(4-메틸페닐)-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 및 2,
5-디-(4-메틸페닐)-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸.

4C. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 이소프로필기이고, X가 염소 원자인 일반식 13의 화합물.

2-페닐-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-이미다졸을 27g을 티오닐 클로라이드(SOCl2) 44㎖와 함께 클로로포름 700㎖ 중에 용해시키고, 5시간 동안 환류시켰다. 2-페닐-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염을 정량적으로 단리하였다.

4D. R^6가 이소프로필기이고, X가 염소 원자이고, R^1 및 R^2가 다른 의미를 갖는 일반식 13의 화합물.

상기 4C의 방법과 유사하게 행하되, 2-페닐-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 대신에 하기 화합물, 즉 2-(3-메틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-메틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(4-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(3-t-부틸페닐)-5-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-4(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-4(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(2-메틸페닐)-5-에틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸, 2-(4-메틸페닐)-5-t-부틸-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메틸페닐)-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-이미다졸 및 2,5-디-(4-메틸페닐)-4-(1-히드록시-2-메틸프로필)-1H-이미다졸을 사용하여 하기 화합물을 얻었다. 2-(3-메틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-메틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-메틸페닐)-5-에틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메틸페닐)-5-t-부틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메틸페닐)-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3,4-디메틸톡시페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2,5-디-(4-메틸페닐)-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염.

4E. R^1이 페닐기이고, R^2가 메틸기이고, R^3가 이소프로필 기이고, R^4 및 R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 0이고, q가 0인 일반식 (A)의 화합물의 삼염산염.

디페닐메틸-4-피페라진 14g(0.05몰) 및 수산화나트륨 6g(0.15몰)을 에탄올:물(60:40)의 혼합물 180ml 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 가열하고 환류시키고, 이어서 에탄올:물(60:40)의 혼합물

180ml 중의 2-페닐-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염을 적가하였다. 이 혼합물을 4내지 5시간 동안 환류시킨 후, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 분리된 오일을 물로 2회 세척하고, 이어서 에테르 중에 용해시키고, 이 용액에 염산을 첨가하였다. 석출물을 에탄올로 재결정화하여 1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-메틸 프로필]-피페라진 삼염산염을 얻었다.

4F. R^3가 이소프로필 기이고, R^4 및 R^5가 페닐기이고, m이 2이고, n이 0이고, q가 0이고 R^1 및 R^2가 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물의 삼염산염.

상기 4E의 방법과 유사하게 행하되, 2-페닐-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염 대신에 하기 화합물, 즉 2-(3-메틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-메틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-t-부틸페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-클로로페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(2-메톡시페닐)-5-메틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염,
2-(2-메틸페닐)-5-에틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메틸페닐)-5-t-부틸-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(4-메틸페닐)-4(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염, 2-(3,4-디메톡시페닐)-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-5-메틸-1H-이미다졸 염산염, 및 2,5-디-(4-메틸페닐)-4-(1-클로로-2-메틸프로필)-1H-이미다졸 염산염을 사용하여 하기 화합물들을 얻었다. 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 1-디페닐메틸-4[1-(2-(3-메톡시페닐)-5-1H-이미다졸-4-일)-2메틸프로필]피페라진 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-2-메틸프로필]피페라진 삼염산염, 삼염산염, 및 1-디페닐메틸-4-[1-(2,5-디-(4-메틸페닐)-1H-이미다졸-4-일)-2-메틸프로필]피페라진 삼염산염.

4G. R^3가 이소프로필 기이고, q, R^4 및 R^5가 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물.

상기 4E의 방법과 유사하게 행하되, N-(디페닐메틸)피페라진 대신에 하기 화합뮬, 즉 N-[디-(2-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-메틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-3-t-부틸페닐)메틸)피페라진, N-[디-(4-t-부틸페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4 -메톡시페닐)메틸]피페라진, N-[디-(2-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(3-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-클로로페닐)메틸]피페라진, N-[디-(4-플루오로페닐)메틸]피페라진, N-[1-(4-클로로페닐)-1-(페닐)메틸]피페라진, N-[2,2-디페닐에틸]피페라진, N-[3-(페닐)-3-(4-메톡시페닐)프로필]피페라진, 및 N-[4,4-디페닐에틸]피페라진을 사용하여 하기 화합물들을 얻었다.

삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 삼염산염, 1-[(2,2-디페닐에틸)-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2메틸프로필]피페라진 삼염산염, 삼염산염, 및 1-[(4,4-디페닐부틸)-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-메틸프로필]피페라진 삼염산염,

4H. R^3이 이소프로필기 이외의 저급 알킬기인 일반식 (A)의 화합물의 삼염산염.

상기 4A 내지 4G의 방법과 유사하게 행하되. 4A에서 2-클로로프로판 대신에 1-클로로에탄, 클로로메탄, 2-클로로부탄을 사용하여 R^3가 각각, 에틸, 메틸, 부틸기인 대응하는 하기 화합물들을 얻었다.

1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)프로필]피페라진 삼염산염. 1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸부필]피페라진 삼염산염, 1-(4,4-디페닐부틸-4-[1-(2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸부틴]피페라진 삼염산염, 삼염산염, 1-디페닐메틸-4-[1-(2-(4-메틸페닐)-5-에틸-1H-이미다졸-4-일)피페라진 삼염산염, 및 1-디페닐메틸-4-[1-(2,5-디페틸-1H-이미다졸-4-일)-2-메틸부틸]피페라진 삼염산염.

4I. m이 다른 의미를 갖는 일반식 (A)의 화합물.

상기 4A-4H의 방법과 유사하게 행하되, 상기 사용한 피페라진 대신에 대응하는 디아제핀을 사용하여 m이 3인 일반식(A)의 화합물을 얻었다.

실시예 5

1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 및 그의 유도체

A. 99% 에탄올 중에 용해시킨 4-메틸벤조니트릴의 용액을 무수 HCl 가스 3당량으로 포화시키고, 이 반응 혼합물을 일야 교반시켰다. 형성된 석출물을 여과하고, 모액을 -18℃의 냉동기 중에서 일야 방치시켰다. 모액으로부터 2차 생성물을 얻었다. 모은 생성물을 진공 하, 30℃에서 일야 건조시켜서 에틸 4-메틸벤젠카르복스이미데이트 염산염(일반식 15의 화합물)을 수율 78%로 얻었다.

B. 단계 A의 생성물을 암모니아로 포화시킨 메탄올에 교반하면서 조금씩 첨가하되, 단계 A의 생성물 1㎏에 대해서 메탄올 1ℓ의 비율로 사용하였다. 단계 A의 생성물을 서서히 용해시키고, 이 용액을 일야 교반 시켰다. 이 용액의 용적이 2/3를 진공하에서 증발시켰다. 나머지 용액을 같은 용적의 이소프로필아세테이트로 3회 희석시켰다. 이 용액을 여과하고, 50℃에서 일야 건조시켜 4-메틸벤젠-카

르복스이미드아미드 염산염(실시예 16의 화합물)을 90%의 수율로 얻었다.

C. 단계 B의 생성물 1몰을 99% 에탄올 2ℓ중에 용해시켰다. 이 용액에 부탄디온 1.1몰을 적가하고, 이 용액을 가온하여 환류시켜서, 20시간 동안 환류시켰다. 이 용액을 30℃까지 냉각시키고, 이 용액에 분말상의 비페닐피페라진 1몰을 조금씩 첨가하였다. 이어서, 이 용액에 물 1ℓ, 수산화나트륨 1.5당량(12N용액), 및 브롬화 리튬 1.1당량을 첨가하였다 . 이 용액을 여과하여 불용성 물질을 제거하고, 이어서 5시간 동안 환류시켰다. 용액을 실온까지 냉각시키고, 일야 교반시켰다. 형성된 석출물을 여과하고, 여과 케이크를 에탄올:물(60:40)의 혼합물에 첨가하되, 여과 케이크 1㎏에 대해서 용매 혼합물 3ℓ의 비율로 사용했다. 이 용액을 1시간 동안 70℃로 가온시키고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 형성된 석출물을 여과하고, 진공 하, 80℃에서 일야 건조시켜서 1-디페닐메틸-4[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진을 88%의 수율로 얻었다.

D. 단계 C의 생성물의 유리 염기의 삼염산염을, 단계 C의 유리 염기를 99% 에탄올에 용해시켜서 형성하되, 생성물 몰당 에탄올 1.1ℓ의 비율로 사용했다. 이 용액에 1N HCl 용액 1몰을 서서히 첨가하였다. 이 용액을 여과하고, 이어서 60℃까지 가온시켰다. 이 용액을 12N HCl 용액 250㎖를 서서히 첨가하였다. 이 용액을 -10℃까지 서서히 냉각시키고, 석출물을 여과하고, 진공 하, 100℃에서 48시간 동안 건조시켜서 1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염(융점 204°-205℃)을 얻었다.

실시예 6

유리 화합물의 염으로의 전환

삼염산염-에탄올 또는 에테르 중에 용해시킨 일반식 (A)의 화합물의 유리 염기에 염산을 첨가하여 염산염을 얻었다. 실시예 5의 단계 D 참조.

일염산염-1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 100g을 95℃에서 에탄올 300㎖중에 용해시켰다. 이 용액에, 1N HCl 1 당량을 교반시키면서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 용매를 감암 하에서 증발시켰다. 잔류물을 에테르 중에 용해시키고, 석출물을 여과시켰다. 석출물을 이소프로필 에테르:아세톤(1:1)으로 재결정시켜서 1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페틸)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 일염산염(융점 186°-188℃, 분해)을 얻었다.

일말레산염-1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)에틸]피페라진 5g(0.0115몰)을 95℃ 에탄올 300㎖ 중에 용해시켰다. 이 용액에 말렌산 1.34g(0.0115 몰)을 교반시키면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 이어서 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 에테르 중에 용해시키고, 석출물을 여과하였다. 석출물을 이소프로필 에테르:아세톤(1:1)으로 재결정화하여서 1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 일말레산염(융점 164°-166℃, 분해)을 얻었다.

삼푸마르산염- 아세톤 100㎖ 중의 1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 5g(0.0115몰)에 푸마르산 1.33g(0.0115몰)을 첨가하였다. 이 용액을 가열하여 환류시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 석출물이 형성될 때까지 실온에서 방치하였다. 용액을 여과시켜 석출물을 모으고, 에탄올로 재결정화하여서 1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진의 푸마르산염(융점 195℃)을 거의 정량적 수율로 얻었다.

이와 유사한 방법으로, 유리 염기 형태의 일반식 (A)의 모든 화합물을, 적당한 산, 예를 들면 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 프로브산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 락트산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메틸술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔 술폰산 등으로 처리함으로써 산부가염으로 전환시킬수 있다.

실시예 7

염의 유리 염기로의 전환

1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페리)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 20g을 몰 200㎖ 중에 용해시켰다. 이 용액에 5N 수산화 나트륨을 교반시키면서 pH가 8-9가 될 때까지 교반하면서 적가하였다. 수용성 매질을 디클로로메탄 200㎖로 2회 추출하였다. 유기상을 모아서, 중성이 될 때까지 냉수로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨으로 건조시키고, 이어서 감압 하에서 용매를 증발시켰다. 생성된 잔류물을 90% 에탄올 수용액으로 결정화하여 1-디페닐메닐-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진을 얻었다.

필용에 따라서, 추출상을 제거하여 생성물을 직접 회수하고, 이어서 재결정화하였다.

실시예 8

염의 다른 염으로의 전환

1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 일푸마르산염 5g을 고은 에탄올 100㎖ 중에 용해시켰다. 이 용액에 시판용 진한 염산 용액(10N) 3㎖를 교반시키면서 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 환류시키고, 이어서 이 용액을 실온으로 냉각 시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 98℃에서 에탄올로 2회 결정화하여 1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염(융점 202° -204℃, 분해)을 얻었다.

실시예 9-15

하기 실시예는 일반식 (A)의 유효 화합물, 예를 들면 1-디페닐메틸-4[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염을 함유하는 대표적인 약제의 제제 방법에 관한 것이다. 일반식 (A)의 기타 화합물 및 염, 즉 실시예 1-8에 의해 제조된 화합물들을 실시예 9-15에 제제중 유효 화

합물로서 사용할 수 있다.

실시예 9

정맥내 제제

유효 화합물	0.14g
프로필렌 글리콜	20.0g
폴리에틴렐 글리콜 400	20.0g
TWEEN 80	1.0g
0.9% 식염수	100.0㎖

이 경우, 일반식 (A)의 기타 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염을 대용할 수도 있다

실시예 10

성분	정제의 양(㎎)
유효 화합물	25
옥수수 전분	20
분무 건조 락토오즈	153
스테아르산 마그네슘	2

상기 성분들을 철저히 혼합하고, 이등분 절취형 정제로 타정했다.

실시예 11

성분	캡슐의 양(㎎)
유효화합물	100
분무 건조 락토오즈	148
스테아르산 마그네슘	2

상기 성분들을 혼합하고, 경질 젤라틴 캡슐에 넣었다.

실시예 12

성분	정제의 양(㎎)
유효화합물	1
옥수수 전분	50
락토오즈	145
스테아르산 마그네슘	5

상기 성분들을 완전히 혼합하고, 단일 이등분 절취형 정제로 타정했다.

실시예 13

성분	캡슐의 양(㎎)
유효 화합물	150
락토오즈	92

상기 성분들을 혼합하여, 경질 젤라틴 캡슐에 넣었다.

실시예 14

하기 조성을 갖고, pH 7로 완충시킨 주사제를 제조하였다.

성분

유효 화합물	0.2g
KH_2PO_4 완충용액(0.4M 용액)	2㎖
KOH(1N)	pH 7까지 충분량
물(증류, 멸균)	20㎖ 까지 충분량

실시예 15

하기 조성을 함유하는 경구용 현탁액제를 제제하였다.

성분

유효 화합물	0.1g

푸마르산	0.5g
염화 나트륨	2.0g
메틸 파라벤	0.1g
굵은 설탕	25.5g
소르비톨(70% 용액)	12.85g
Veegum K(제조원:Vanderbilt Co.)	1.0g
향미제	0.035㎖
착색제	0.5㎎
증류수	100㎖까지 충분량

실시예 16

허혈(발작, 간질)

A. 게르빌루스 쥐에 있어서 양축 총경동맥을 5분동안 교합시키고, 72시간 동안 생존시킴.

1) 정상적인 동물-Brain Res., 제 239호, 제 57페이지(1982년)에 기재된 키리노(Kirino)의 방법을 사용하여, 뇌 조직의 극미 절편(8㎜)을 얻고, 크레실 패스트 바이로렛(cresyl fast violet) 및 헤마톡실린-에오신(haematoxylin-eosin)으로 염색하였다. 비정상 뇌 세포의 수를 계산하고, Br. J. Pharmacol. Proc. Suppl.,제 88호, 제 250페이지(1986년)에 기재된 알프스(Alps)등의 방법을 사용하여 총 면적에 대한 백분율로 나타내었다. 10마리의 피시험 동물에 대해 100개의 극미 절편을 조사하여 계산한 결과는, 비정산 뉴우런(neurons)의 평균 백분율=4.54±0.44%이다.

2)모의 수술 동물-피시험 동물을 할로탄-이산화질수-산소 혼합물로 마취시켰다(할로탄의 농도를 초기에 5%, 이어서 1.5%로 낮추었다. 가스를 안면 마스크를 통해 전달 시켰다.) 경동맥을 수술해서 노출시키고(허혈이 아님), 생존 시간은 수술 후 72시간이었다. 상기 1)의 방법으로 극미 절편을 얻고, 계산하였다. 이 경우, 7마리의 피시험 동물을 사용했고, 100개의 극미 절편이 계산되었다. 결과는, 비정상 뉴우런의 평균 백분율=4.61±0.31%이었다.

3)미처리 허혈성 대조군-이 경우에, 피시험 동물을 양측 경동맥을 5분동안 교합시키고, 72시간 동안 생존 시켰다. 상기1)의 방법으로 극미 절편을 얻고, 계산하였다. 이 경우, 12마리의 피시험 동물을 사용했고, 120개의 극미 절편이 계산되었다. 결과는, 비정상 뉴우런의 평균 백분율=78.30±2.94%이었다.

4)허혈 15분전 비경구적 처리-허혈성 발작이 일어나기 15분 전에, 1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 500㎎/㎏을 피시험 동물의 복강 내로 투여하였다. 이 처리를 72시간 동안 1일 2회 반복하였다. 상기 1)의 방법으로 극미 절편을 얻고, 계산하였다. 이 경우, 10마리의 피시험 동물을 사용하였으며, 100개의 극미 절편이 계산되었다. 결과는, 비정상 뉴우런의 평균 백분율=26.90±3.30%이었다.

5) 허혈 15분전 비경구적 처리-허혈성 발작이 일어나기 15분전에, 1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 250㎎/㎏을 피시험 동물의 복강 내로 투여하였다. 이 처리를 72시간 동안 1일 2회 반복하였다. 상기 1)의 방법으로 극미 절편을 얻고, 계산하였다. 이 경우, 6마리의 동물을 사용하였으며, 60개의 극미 절편이 계산되었다. 결과는, 비정상 뉴우런의 평균 백분율=27.20±4.30%이었다.

6)허혈 15분전 비경구적 처리- 허혈성 발작이 일어나기 15분 전에,
1-디페닐메틸-4-[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 500㎎/㎏을 피시험 동물의 복강 내로 투여하였다. 이 처리를 72시간 동안 1일 2회 반복하였다. 상기 1)의 방법으로 극미 절편을 얻고, 계산하였다. 이 경우, 9마리의 피시험 동물을 사용하였으며, 90개의 극미 절편이 계산되었다. 결과는, 비정상 뉴우런의 평균 백분율=41.70±4.60%이었다.

7)허혈 전 경구적 처리- 피시험 동물에 1-디페닐메틸-4[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 5㎎/㎏을, 3일 동안 1일 2회 경구 투여하고, 제4일에는 허혈 1시간 전에 투여했다. 이 처리를 72시간 동안 1일 2회 반복하였다. 상기1)의 방법으로 극미 절편을 얻고, 계산하였다. 이 경우, 11마리의 동물을 사용했고, 110개의 극미 절편이 계산되었다. 결과는, 비정상 뉴우런의 평균 백분율 3.00±1.00%이었다.

8)허혈 전 경구적 처리-피시험 동물에 1-디페닐메틸-4[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 10㎎/㎏을, 3일동안 및 제4일에 허혈 1시간 전에 투여하였다. 이 처리를 72시간 동안 1일 2회 반복하였다. 상기 1)의 방법으로 극미 절편을 얻고, 계산하였다. 이 경우, 9마리의 동물을 사용했고, 90개의 극미 절편이 계산되었다. 결과는, 비정상 뉴우런의 평균 백분율 22.00±3.10%이었다.

B. 72시간 동안 생존한 4개 혈관 교합의 10분 모델

Neurology, 제37호, 제809페이지(1987년)에 기재된 알프스 등의 방법을 사용하였다. 이 분석의 목적은 7개의 상이한 부위 및 엑시머(exymers)에 비정상적으로 나타나는 세포의 수를 계산하여, 총 부위의 백분율을 계산하기 위한 것이다. 구조 당 계수는 크기에 의존했다. 예를 들면, 피질부의 계수는 다른 부위의 2배이었다. 또한, 뇌 전체의 평균치를 측정하여 이상(異常) 백분율을 측정하였다. 또한, 정상 뇌를 정착 방법에 기인한 인공적 변화의 빈도를 계산하기 위해서 사용했다.

1)정상적인 동물-펜토바르비탈 마취 시료를 10% 완충 포르말 용액으로 정착시키고, 사기 A의 방법으로 극미 시료를 얻었다. 이 경우에, 6마리의 피시험 동물을 사용했고, 실험 결과를 하기 표에 나타내었다.

뇌 부	비정상 뉴우런의 평균 백분율	절편 계수
해마 CA_1	1.45±0.40%	60
해마 CA_{2-5}	0.43±0.20%	60
해마 피질	2.90±0.64%	120
유선	5.80±0.54%	60
유선 피질	3.22±0.70%	120
시상(Thalmus)	4.38±0.92%	60
푸르키니에 세포 (Purk. cells)	5.61±1.88%	60
뇌의 평균치	3.33±0.33%	540
부위당 평균치	3.39±0.76%	7

2)미처리(염수) 허혈성 대조군-피시험 동물의 양측 총경동맥을 10분 동안 교합시키고(미리 수술해서 봉합한 척추동물의 동맥을 사용함), 72시간 동안 생존시켰다. 이 경우에, 11마리의 피시험 동물을 사용했고, 실험 결과를 하기 표에 나타냈다.

뇌 부	비정상 뉴우런의 평균 백분율	절편 계수
해마 CA_1	71.45±3.00%	110
해마 CA_{2-5}	22.83±2.70%	110
해마 피질	48.50±2.20%	220
유선	45.10±2.60%	110
유선 피질	42.50±2.10%	220
시상	35.30±2.00%	110
푸르키니에 세포	32.10±3.40%	110
부위당 평균치	42.70±5.80%	7

허혈 후 비 경구적 처리-허혈 5분 후, 1-대페닐 메틸-4[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 100㎎/㎏을 피시험 동물의 동맥 내로 투여하고, 허혈 15분 후,1-대페닐메틸-4[(2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 500㎎/㎏을 복강 내 투여하였다. 상기 1)의 방법으로 극미 절편을 얻었다. 이 경우에 5마리의 피시험 동물에 대한 실험 결과를 하기 표에 나타내었다.

뇌 부	비정상 뉴우런의 평균 백분율	절편 계수
해마 CA_1	16.76±4.00%	50
해마 CA_{2-5}	1.78±0.99%	50
해마 피질	2.41±0.30%	100
유신	1.54±0.33%	50
유신 피질	2.01±0.29%	100
시상	0.64±0.25%	50
푸르키니에 세포	2.22±0.79%	50

C. 마우스의 펜틸렌트라졸 유발 간질 발작 및 사망율에 대한 1-대페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염의 효과

이 방법은 Br. J. Pharmacol. Proc. Suppl. 제92호, 제605페이지(1987년)에 기재된 알렐리(Allely) 및 알프스(Alps)의 방법이다. 20군 이상(표의 n 참조)의 CDI종 수컷 마우스에 펜틸렌테트라졸 100㎎/㎏을 피하 주사하기 전에, 1-대페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염 500㎎/㎏을 3개의 투여 방식, 즉 A(15분), B(60분), 또는 C(3일동안 1일 2회 제4일에 15분)으로 복강 내로 미리 투여하였다. 그후, 피시험 동물을 30분동안 관찰하고, 임상적 또는 강직성 간질 발작 또는 사망 여부를 관찰하였다. 통계학적 분석을 Chi squared test of association으로 행하였다. 시험 결과를, 염수로 처리한 피시험 동물에 대하여 비교한 결과를 하기 표에 나타내었다.

예비 투여표	복강내 예비 투여량(㎎/㎏)	n	임상적 간질 발작의 백분율	강직성 간질 발작의 백분율	사 망 백 분 율
염 수					
--	--	40	92.5	80.0	70.0
약 제 (Drug)					
A	500	20	85.0	85.0	50.0
B	500	25	88.0	64.0	36.0
C	500	24	66.7	41.7	45.0

1-페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염을 경구 투여한 래트의 경우, 최대로 25㎎/㎏일까지의 투여량에서는 사망 또는 독성에 의한 임상적 징후가 나타나지 않았다.

실시예 17

이뇨증

체중이 290-380g인 정압성 수컷 래트를 7마리씩 4군으로 분류하였다. 이 래트들을 모두 단식시키고, 일야 탈수시켰다. 다음날 아침, 부형제(탈이온수 중의 1% 폴리소르베이트 80)또는 1-대페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염을 5, 15또는 30㎎/㎏으로 경구 투여하기 45분 전에, 각 군의 래트에 타이온수 20㎎/㎏을 급수하였다. 약품 투여 15분 후, 피시험 동물에 염수(0.9% 염화나트륨 30㎖)을 경구 투여하고, 개별적으로 신진 대사용 우리에 넣었다. 투여 후, 1, 3 및 6시간 간격으로 요를 모았다. 요의 용적을 측정하고, 나트륨 및 칼륨의 농도를 염광광도계(flame photomerty)로 측정하였다. 분산(分散)분석에 의해 대조치와 처리치의 차이를 평가하였다. 1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염을 30㎎/㎏의 경구 처리 1시간 및 6시간 후, 현저한($P<0.5$)이뇨 현상이 나타났다. 이 화합물(30㎎/㎏, 경구)은 3 및 6시간 대에서 현저한 나트륨이뇨성 효과를 유도시켰다. 화합물을 계속 투여한 경우, 현저한 칼륨 이뇨성 효과는 나타나지 않았다.

누적시간	요의 용적(㎖)			
	대조 부형제*	5㎎/㎏(경구)	15㎎/㎏(경구)	30㎎/㎏(경구)
1 시간	3.3 ± 2.7	5.7 ± 2.5	5.7 ± 4.4	6.5 ± 2.3
3 시간	7.3 ± 3.3	9.5 ± 3.6	9.8 ± 3.2	10.5 ± 2.5
6 시간	9.6 ± 3.9	11.8 ± 3.9	11.7 ± 3.3	14.6 ± 1.4

누적시간	나트륨 이온(mEq)			
	대조 부형제*	5㎎/㎏(경구)	15㎎/㎏(경구)	30㎎/㎏(경구)
1 시간	0.06±0.08	0.07±0.06	0.12±0.16	0.15±0.12
3 시간	0.28±0.31	0.39±0.25	0.44±0.20	0.79±0.38
6 시간	0.56±0.44	0.73±0.32	0.68±0.28	1.48±0.24

누적시간	칼륨 이온(mEq)			
	대조 부형제*	5㎎/㎏(경구)	15㎎/㎏(경구)	30㎎/㎏(경구)
1 시간	0.03±0.03	0.04±0.03	0.04±0.05	0.04±0.03
3 시간	0.13±0.09	0.16±0.09	0.12±0.06	0.15±0.08
6 시간	0.22±0.12	0.26±0.12	0.20±0.08	0.27±0.06

실시예 18

자극성 장 증세

사용한 시험 방법은 J. Amer. Pharm. Assoc., 제20호, 제558페이지(1931년)에 기재된 마흐트(Macht) 및 바르바-고세(Barba-Gose)의 방법의 변형으로, 이동 시간의 지수로서 장을 통과하는 목탄식 (Charcoalmeal)의 이동 경로를 추적하는 것이다. 이 방법에서, 의식이 있는 마우스(15-20g)에 목탄식과 동일한 시간에 염화 바륨 300㎎/㎏을 경구 투여하여 장 내 이동을 가속화시켰다. 10분 후, 마우스를 죽이고, 목탄에 의해서 이동된 거리를 측정하였다. 상기 경구 처리 15분전에, 1-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸이미다졸-4-일)메틸]피페라진 삼염산염을 투여하고, 비자극 또는 바륨 자극 목탄식으 장 이동에 대한 효과를 측정하였다. 이 결과를 Ba^{+2}의 효과를 나타내는 부분의 억제 백분율이 아닌 Ba+2에 의해 유도된 총 이동의 억제 백분율로서 하기 표에 나타내었다.

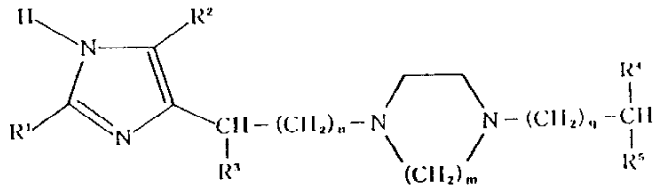
15분 전 경구 투여량(㎎/㎏)	Ba^{+2} 변화율(%)	Ba^{+2} 효과의 억제율(%)	정상 이동의 억제율(%)
5	+ 93%	+ 14%	- 19.3%
25	+ 93%	- 30.4%	- 28.7%
60	+ 93%	- 31.7%	- 16.1%

명세서에서 본 발명을 그의 구체적인 실시 태양을 참고로 하여 기재하였으나, 당 업자들은, 본 발명의 진정한 본질과 범주를 벗어나지 않고 여러가지로 이 방법을 변경할 수 있고, 또한 균등물로 대체할 수 있음을 유의해야 한다. 그 외에, 특정한 경우, 물질, 물질의 조성, 방법, 공정의 단계를 본 발명의 목적, 본질 및 범중에 부합시켜 여러 가지로 변형시킬 수 있으며, 이와 같은 변형도 본 발명의 특허청구의 범주에 해당한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(A)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(A)

사기 식중, R^1은 아릴기이고, R^2는 아릴, 저급 아킬기, 또는 수소원자이고, R^3는 저급 알킬기, 히드록시기, 또는 수소 원자이고, R^4는 아릴기이고, R^5는 아릴기이고, m은 2 또는 3이고, n은 0, 1 또는 2이되, 단 R^3가 히드록시인 경우 n은 1 또는 2이고, q는 0, 1, 2 또는 3임.

청구항 2

제1항에 있어서, m이 2이고, q가 0이고, n이 0이고, R^2가 메틸기인 화합물

청구항 3

제2항에 있어서, R^3가 수소 원자인 화합물

청구항 4

제1항에 있어서, R^3가 저급 알킬기인 화합물

청구항 5

제1항에 있어서, R^3가 히드록시기인 화합물

청구항 6

제3항에 있어서, R^1이 4-메틸페닐기인 화합물

청구항 7

제6항에 있어서, R^4 및 R^5가 페닐기인 화합물, 즉-디페닐메틸-4-[2-(4-메틸페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염.

청구항 8

제6항에 있어서, R^4 및 R^5가 4-크로로페닐기 또는 4-플루오르페닐기인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, R^2가 수소 원자이고, m이 2이고, q가 0이고, n이 0이고, R^1,R^4 및 R^5가 각각 페닐기인 화합물, 즉, 1-디페닐메틸-4-[2-페닐-1H-이미다졸-4-일)메틸]피레라진 또는 그의 제약상 허용되는 산 부가염.

청구항 10

제2항에 있어서, R^1,R^4 및 R^5가 각각 페닐기인 화합물, 즉 1-디페닐메틸-4-[2-페닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피페라진 또는 그의 제약상 허용되는 산부가염.

청구항 11

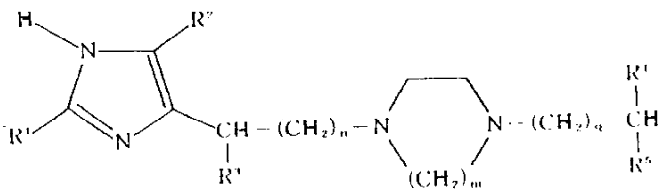
제2항에 있어서, R^1이 3-트리플루오로메틸페닐, 4-메톡시페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디메톡시페닐, 3-클로로페닐기, 또는 페닐기인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, m이 3인 화합물.

청구항 13

하기 일반식의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(A)

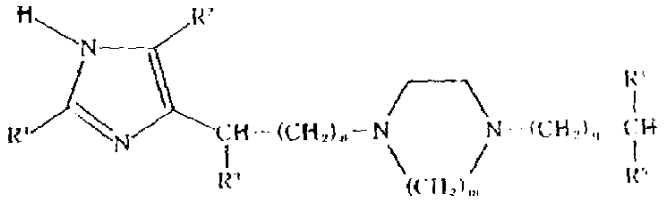
상기 식중, R^1은 아릴기이고, R^2는 아릴 또는 저급 알킬기이고, R^3는 저급 알킬기, 히드록시기, 또는 수소 원자이고, R^4는 아릴기이고, R^5는 아릴기이고, m은 2 또는 3이고, n은 0, 1 또는 2이되, 단 R^3가 히드록시기인 경우, n은 1 또는 2이고, q는 0, 1, 2 또는 3임.

청구항 14

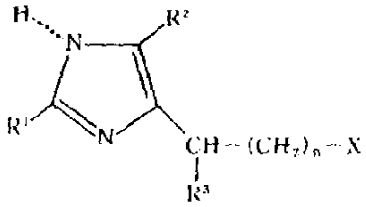
제1항의 화합물의 치료학적 유효량 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는, 발작, 간질 또는 간질성 정신병 증세, 고혈압, 앙기나(angina), 편두통, 부정맥, 혈정증, 색정증, 급성 심기능부전증, 과민성 장 증세, 알쯔하이머 무도병(Alzheimer's chorea) 또는 헌팅톤 무도병(Huntigton's chorea)등의 신경변성 질환, 이뇨증, 병소 및 안구 허혈증 또는 코카인 남용으로 인한 뇌혈관성 허혈 등의 허혈증, 또는 척수 손상을 포함한 질환을 치료하기 위한 약제.

청구항 15

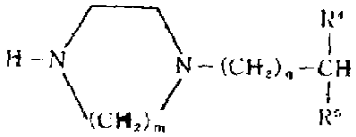
하기 일반식(B)의 화합물을 하기 일반식 (C)의 화합물과 축합시키고, 이와 같이 하여 얻은 일반식 (A)의 유리 염기 화합물을 필요시 산 부가염으로 전환시키거나, 일반식(A)의 화합물의 산 부가염을 일반식 (A)의 유리염기로 전환시키거나 또는 일반식 (A)의 화합물의 산 부가염을 일반식 (A)의 화합물의 다른 산부가염으로 전환시키는 단계를 포함하는 하기 일반식 (A)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.



(A)



(B)

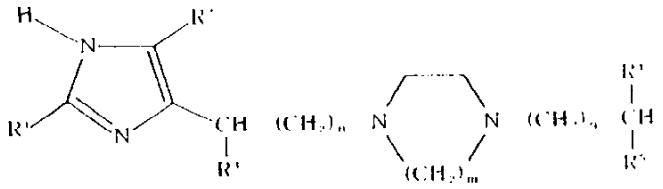


(C)

상기식중, R^1은 아릴기이고, R^2는 아릴기, 저급 알킬기, 또는 수소 원자이고, R^3는 상기 일반식 (A)에서는 저급 알킬기, 히드록시기, 또는 수소 원자이며 상기 일반식 (B)에서는 수소 원자 또는 저급 알킬기이고, R^4는 아릴기이고, R^5는 아릴기이고, m은 2 또는 3이고, n은 0, 1 또는 2이되, 단 R^3가 히드록시기인 경우, n은 1 또는 2이고, q는 0, 1, 2 또는 3이고, X는 할로겐 원자이다.

청구항 16

하기 일반식 (D)의 화합물을 환원시키고, 이와 같이 하여 얻은 일반식 (A)의 유리 염기 화합물을 필요시 그의 산 부가염으로 전환시키거나, 일반식 (A)의 화합물의 산 부가염을 일반식 (A)의 유리 염기로 전환시키거나 또는 일반식 (A)의 화합물의 산 부가염을 일반식 (A)의 화합물을 다른 산 부가염으로 전환시키는 단계를 포함하는 제16항에서 정의된 R^3가 히드록시기인 일반식(A)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.

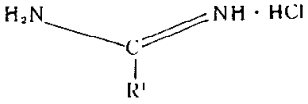


(D)

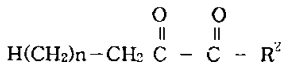
상기 식중, R^1, R^2, R^4, R^5, m 및 q는 제 16항에서 정의한 바와 동일하고, n은 1 또는 2이다.

청구항 17

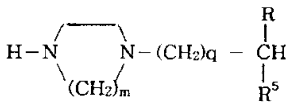
하기 일반식 (E)의 화합물을 하기 일반식 (F)의 화합물 및 하기 일반식(G)의 화합물과 반응시키고, 이와 같이 하여 얻은 일반식 (A)의 유리 염기 화합물을 필요시 그의 산 부가염으로 전환시키거나, 일반식 (A)의 화합물의 산 부가염을 일반식 (A)의 유리 염기로 전환시키거나 또는 일반식 (A)의 화합물의 산 부가염을 일반식(A)의 화합물의 다른 산 부가염으로 전환시키는 단계를 포함하는 제16항에서 정의된 R^3가 수소 원자인 일반식(A)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염의 제조 방법.



(E)



(F)



(G)

상기 식중, R^1, R^2, R^4, R^5,m,n 및 q는 제 16항에서 정의한 바와 동일하다.