

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. ⁷
C07D 401/04

(11) 공개번호 특2002 - 0005635
(43) 공개일자 2002년01월17일

(21) 출원번호 10 - 2001 - 7012282
(22) 출원일자 2001년09월26일
 번역문 제출일자 2001년09월26일
(86) 국제출원번호 PCT/BE2000/00026
(86) 국제출원출원일자 2000년03월23일

(87) 국제공개번호 WO 2000/58295
(87) 국제공개일자 2000년10월05일

(81) 지정국

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

(30) 우선권주장 60/126,521 1999년03월26일 미국(US)

(71) 출원인 유씨비 소시에떼아노님
지. 카파트
벨기에 비 - 1070 브뤼셀 알리 드 라 르쉐르쉐 60

(72) 발명자 스카넬, 랄프
 미국 01748 매사추세츠 홉킨슨
 채털레인, 피에르
 벨기에 비 - 1150 볼루베 샹트 피에르 뤼 두 하라스 111
 토이 - 파머, 애나
 미국 02476 매사추세츠 알링턴 테니저 스트리트 20
 디퍼딩, 에드몬드
 벨기에 비 - 1348 루바엠 - 라 - 누브 루트 두 블로크리 55
 엘리스, 제임스
 미국 01921 매사추세츠 박스포드 메인 스트리트 287
 라쏘이, 마리 - 아그네스
 벨기에 비 - 1440 브라앵 - 르 - 샤토 체민 두 브와 드 클라벡 4
 영, 미첼
 미국 02478 매사추세츠 벨몬트 벨몬트 스트리트 827
 카이, 지웅
 미국 02478 매사추세츠 벨몬트 옥스포드 애브뉴 31
 후쑤인, 사자트
 미국 02420 매사추세츠 렉싱턴 라코니아 스트리트 61
 그레월, 구르미트
 미국 01760 매사추세츠 나틱 코스 브룩 레인 2
 루이스, 티모씨
 미국 01702 매사추세츠 프래밍엄 템플 스트리트 아파트먼트4 01 14

(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 천식, 알레르기 및 염증성 질환을 치료하기 위한 화합물 및 방법

요약

본 발명은 1,4- 치환된 피페라진, 1,4- 치환된 피페리딘, 및 1- 치환된 4- 알킬리데닐 피페리딘 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 류코트리엔 억제 특성 뿐만 아니라 항히스타민 특성 둘 모두를 지닌 2중 작용성 분자이다. 본 발명의 화합물은 히스타민 및/또는 류코트리엔 성분이 존재하는 것으로 여겨지는 질환을 치료하는 데에 유용하다. 이러한 질환으로는 바람직하게는 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염, 부비강염, 결막염, 식사성 알레르기, 고등어 중독, 건선, 두드러기, 소양증, 습진, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 혈전성 질병 및 중이염이 있다. 천식 및 비염 완화량의 화합물을 치료가 필요한 환자에게 투여함으로써 천식 및 비염을 치료하는 방법이 또한 제공된다.

명세서

기술분야

본 발명은 1,4- 치환된 피페라진, 1,4- 치환된 피페리딘 및 1- 치환된 4- 알킬리데닐 피페리딘에 관한 것이다.

배경기술

류코트리엔은 강력한 국소적 매개물질로서 관절염, 천식, 건선 및 혈전성 질병을 포함하는 염증성 및 알레르기성 반응에서 주된 역할을 한다. 류코트리엔은 리폭시게나제에 의한 아라키돈산의 산화에 의해 생성되는 직쇄 에이코사노이드이다. 아라키돈산은 5-리폭시게나제에 의해 산화되고, 궁극적으로 류코트리엔 A₄, B₄, C₄, D₄ 또는 E₄로 전환된다. 15-리폭시게나제는 아라키돈산을 15-히드록시-5,8,11,13-에이코사테트라엔산 (15-HETE)를 포함하는 다양한 생물학적 활성 대사물질로 전환시키는 것을 담당한다. 이러한 매개물질 둘 모두는 기관지수축, 점액 분비 및 호산구 이동에 기여함으로써 천식과 같은 기도 및 알레르기성 질병의 발병기전에 관련되어 왔다. 이러한 류코트리엔의 하나 이상의 혼합물은 강력한 기관지수축제로서 알려져 있다. 따라서, 류코트리엔은 천식의 병리학에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 천식에 있어서의 류코트리엔의 역할에 대한 엄밀한 증거는 경구 투여된 5-리폭시게나제 (5-LO) 억제제 (또는 LTD₄ 수용체 길항제)가 천식 환자에게서 명백한 치료적 이점을 발생시킨 몇몇 중추적 임상 실험에 의해 제공되어 왔다. 이러한 이점으로는 베타 효능제 및 코르티코스테로이드와 같은 통상적인 천식 요법의 사용의 감소가 있다.

특정한 히드록시우레아- 및 히드록시아미드-치환된 방향족 화합물은 5-LO 억제제로서 기능할 수 있는 것으로 잘 알려져 있다. 예를 들어, WO 92/09567 및 WO 92/09566에는 리폭시게나제 효소의 억제제로서의 광범위하게 다양한 N-히드록시우레아 및 히드록삼산 화합물이 기재되어 있다.

히스타민은 일반적으로 염증에 영향을 미치는 것으로 입증되어 있다. 항히스타민은 가장 두드러지게는 알레르기 조절을 위해 잘 정립되어 있다. 또한, 히스타민은 천식에 영향을 미치는 것으로 믿어진다. 예를 들어, 히스타민 및 시스테이닐 류코트리엔 (cLT)은 둘 모두 기도 긴장에서의 핵심적 매개물질인 것으로 알려져 있다. 임상 실험 결과, 12명의 천식 환자에게 투여된 cLT 수용체 길항제 및 항히스타민의 조합 요법이 단일 작용성 제제를 단독으로 투여한 경우 보다 초기 천식 반응 (EAR) 및 말기 천식 반응 (LAR)을 크게 감소시키는 것으로 밝혀졌다 (A. Roquet, et al., Am. J. Respir Crit. Care Med, 155, 1856 (1997)). 이는 히스타민이 천식에 영향을 미침을 나타내준다.

특정한 [비스(치환되고/되거나 치환되지 않은 아릴) 메틸- 및 메틸렌]-1-피페리딘 화합물은 항히스타민 활성을 지닌다는 것이 잘 알려져 있고, 이와 같은 사실은 다수의 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 야니(Yanni) 등의 특허(US 4,810,743 및 4,950,674)에는 천식 및 관절염을 포함하는 알레르기성 현상의 치료를 위한 [[비스(아릴)메틸- 또는 메틸렌]-1-피페리딘]알콕시-아릴 및 -헤테로아릴 화합물이 기재되어 있다. 텡(Teng) 등의 특허(US 5,070,087)에는 알레르기에서의 히스타민의 효과를 길항하기 위한 [비스(아릴)메틸- 및 메틸렌]-N-[(페녹시 및 페닐티오)알킬]피페리딘이 기재되어 있다.

다른 연구자들은 류코트리엔 방출을 억제하는 항천식제 및 항알레르기제로서 사용되는 [비스(아릴)메틸]피페라진-1-일 화합물을 밝혀냈다 (예를 들어, JP 97077754). U.S. 4,525,358에는 항알레르기제, 진경제 및 항히스타민제로서의 2-[4-(디페닐메틸)-1-피페라지닐]-1-피페라지닐-아세트산 및 이의 아미드가 기재되어 있다. JP 7138230에는 예를 들어 천식 및 비염의 치료를 위한 항알레르기제로서 유용한 4-아랄킬-1-피페라지닐-불포화 카르복실산 유도체가 기재되어 있다. WO 97/23466에는 진통제로서의 N-디아릴메틸피페라진의 제조방법이 기재되어 있다.

그러나, 종래의 어느 기술에도 히드록시우레아 잔기의 5-LO 및 15-LO 억제 작용성을 [비스(치환되고/되거나 치환되지 않은 아릴) 메틸- 및 메틸렌]-1-피페리딘 또는 -1-피페라지닐 잔기의 항히스타민 특성을 하나의 물질에서 결합하여 항히스타민제 및 5-LO/15-LO 억제제로서의 2중 기능을 지닌 화합물을 생성시키는 것에 관해 교시되거나, 제시되거나 고려되어 있지 않다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 각각의 화합물이 2중 특성, 즉, 리폭시게나제 억제 특성 뿐만 아니라 항히스타민 특성도 지니는 신규한 화합물을 제공한다. 한 가지 바람직한 양태에 있어서, 본 발명의 각각의 신규한 화합물은 5-L0 및/또는 15-L0 억제제 뿐만 아니라 히스타민 H1 수용체 길항제 둘 모두로서 기능한다.

본 발명의 화합물은 히스타민 및/또는 류코트리엔 성분인 존재하는 것으로 여겨지는 질환을 치료하는 데에 유용하다. 이러한 질환으로는 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염, 부비강염, 결막염, 식사성 알레르기, 고등어 중독, 건선, 두드러기, 소양증, 습진, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 혈전성 질병 및 중이염이 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이러한 약제학적 조성물로 천식 및 비염을 치료하는 방법을 또한 제공한다.

본원에 기술된 화합물은 류코트리엔 및 히스타민 둘 모두를 포함하는 생물학적 경로를 연구하고, 특히 기관지 수축에서 히스타민이 하는 역할을 추가로 밝혀내기 위한 조사 도구로서 또한 사용될 수 있다.

본원에 인용된 모든 특허 출원, 특허 및 그 밖의 문헌은 온전히 그대로 본원에 편입되어 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 화합물 1의 합성을 나타낸다.

도 2는 화합물 12의 합성을 나타낸다.

도 3은 화합물 17의 합성을 나타낸다.

도 4는 화합물 35 및 36의 합성을 나타낸다.

도 5는 화합물 37의 합성을 나타낸다.

도 6은 화합물 80의 합성을 나타낸다.

도 7은 화합물 32의 합성을 나타낸다.

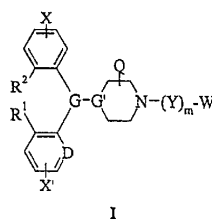
도 8은 화합물 46의 합성을 나타낸다.

도 9는 화합물 27의 합성을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

화합물

한 가지 일면에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체이성질체, 라세미체 및 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다:



상기 식에서, X와 X'는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 트리플루오로메틸 또는 $-(Y')_m-W'$ 이고;

G와 G'는 함께 결합하여 $\text{H}_3\text{C}-\text{N}^{\prime}$, $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}$, 또는 $\text{C}=\text{C}$ 를 형성하고;

D는 $-\text{CH}=\text{}$ 또는 $=\text{N}-$ 이고;

R^1 과 R^2 는 독립적으로 수소이거나 함께 결합하여 $-(\text{CH}_2)_n-$ (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3 임)를 형성하고;

m과 m'는 독립적으로 0 또는 1 이고;

Y와 Y'는 $-\text{L}^1-$ 또는 $-\text{L}^2-\text{V}(\text{Z})_t-\text{L}^3-$ (여기서, t는 0 또는 1 임) 이고;

L^1 은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q})-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나이고;

L^2 는 (a) 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q}')$ - 또는 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나, (b) $-\text{L}^4-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{Q}')$ - 또는 $-\text{L}^4(\text{Q}')$ -, 또는 (c) 단일 결합이고;

L^3 는 (a) 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q}'')$ - 또는 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나, 또는 (b) 단일 결합이고;

L^4 는 (a) 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q}'')$ - 또는 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나, 또는 (b) 단일 결합이고;

V는 (a) t가 0인 경우, 2가 아렌, 2가 헤테로아렌, 또는 2가의 포화 헤테로사이클이거나, (b) t가 1인 경우, 3가 아렌 또는 3가 헤테로아렌이고;

Q, Q', 및 Q''는 독립적으로 수소, $-\text{AC}(\text{O})\text{OR}^6$ 또는 $-\text{AC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 이고;

W 및 W'는 독립적으로 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM})\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 이고, 단, W 및 W' 중 하나 이상은 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM})\text{R}^9$ 또는 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 이고,

Z는 $-\text{A}''\text{N}(\text{OM}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$, $-\text{A}''\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM}')\text{R}^{11}$, $-\text{A}''\text{N}(\text{OM}')\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{A}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM}')\text{R}^{11}$, $-\text{A}'\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{A}'\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, 할로, CH_3 , NR^3R^4 , $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, NO_2 , CN , CF_3 , $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, SR^3 또는 $\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 이고,

A, A' 및 A''는 독립적으로 단일 결합, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 일로알킬아릴, 일로아릴알킬, 디일로알킬아렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2$ 에 의해 치환되고/되거나 하나 이상의 메틸렌이 $=\text{N}-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나이고;

M과 M'는 독립적으로 수소, 약제학적으로 허용되는 양이온 또는 대사적으로 분해될 수 있는 기이고;

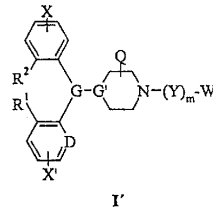
R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알킬아릴, 알킬아릴알킬, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2$ 에 의해 치환되고/되거나 하나 이상의 메틸렌이 $=\text{N}-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나이고;

단, -S(O)- 및 -S(O)₂- 중의 황에 결합된 산소들 이외에는, 하나 이상의 메틸렌이 -O-, -NH-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂-에 의해 치환되고 하나 이상의 메틸리덴이 =N-에 의해 치환되는 경우, 이러한 치환은 두 개의 헤테로원자 상호간에 공유결합을 형성시키지 않고,

또한, m이 0인 경우, W는 -C(O)NR⁸R⁹ 또는 -C(O)OR⁸이 아니고,

또한, 치환기 -AC(O)OOR⁶에 있어서, A가 단일 결합인 경우, R⁶는 수소일 수 없다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I'를 지닌 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염이다:

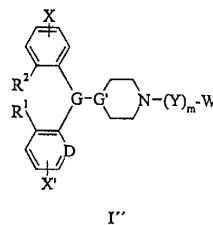


상기 식에서, 각각의 변수는 다음을 제외하고는 상기 정의한 바와 같다:

X와 X'는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

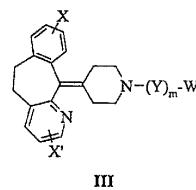
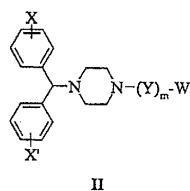
W는 -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ 또는 -N(OM)C(O)R⁸이다.

또 다른 바람직한 양태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I''로 표현되는 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염이다:



상기 식에서, 각각의 변수는 상기 정의한 바와 같다.

그 밖의 바람직한 양태에 있어서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II 및 III으로 표현되는 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염이다:



상기 식에서, 각각의 변수는 상기 정의한 바와 같다.

화학식 II와 III의 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염의 더욱 바람직한 양태는 다음을 제외하고는 각각의 변수가 상기 정의한 바와 같은 화합물이다:

1. X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, W는 -N(OH)C(O)NH₂ 이거나;
2. X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, Y는 -L¹ - (여기서, L¹ 은 알킬렌, 일알콕시 또는 일로알콕시알킬임) 이거나;
3. X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 0이고, V는 1,4 - 페닐렌 또는 1,3 - 페닐렌이고, L² 는 일로알콕시이고, L³ 는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌임) 이거나;
4. X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 0이고, V는 2,5 - 푸릴렌이고, L² 는 알킬렌이고, L³ 는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌임) 이거나;
5. X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 1이고, L² 는 일로알콕시이고, V는 3가 헤테로아렌이고, Z는 -A'C(O)NR¹⁰ R¹¹ 또는 -A'C(O)OR¹⁰ 이고, W는 -N(OH)C(O)NH₂ 이거나;
6. X와 X'는 F 이고, m은 1이고, Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 0이고, V는 1,4 - 페닐렌 또는 1,3 - 페닐렌이고, L² 는 일로알콕시이고, L³ 는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알키닐렌임) 이다;

본 발명의 화합물로는 하기 표 I에 기재된 화합물이 있다:

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
1		키랄 R				3,07	N - {[4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸}아미노 - N - 히드록시아미드
2		키랄 R				2,72	N - {[4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸}아미노카르보닐아미노 아미노오에이트
3		키랄 R				3,62	N - {[4 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로프 - 1 - 이닐)페닐]메틸}아미노 - N - 히드록시아미드
4		키랄 R				3,27	N - {[4 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로프 - 1 - 이닐)페닐]메틸}아미노카르보닐아미노 아미노오에이트
5		키랄 R				3,18	N - {[3 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸}아미노 - N - 히드록시아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
6		키랄 R				2,82	N - {[3 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸}아미노카르보닐아미노 아미노오에이트
7		키랄 R				3,08	N - {[2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸}아미노 - N - 히드록시아미드
8		키랄 R				3,62	N - {[3 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로프 - 1 - 이닐)페닐]메틸}아미노 - N - 히드록시아미드
9		키랄 R				1,76	N - (4 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}부트 - 2 - 이닐)아미노 - N - 히드록시아미드
10						3,65	아미노 - N - {4 - [4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리텐))피페리딜]부트 - 2 - 이닐} - N - 히드록시아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	융점	MS OBS질량	LOGP	명칭
11		라세미체				3,18	아미노 - N - {[4 - (2 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]에틸} - N - 히드록시아미드
12		키랄 R			533,3	4,19	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
13		키랄 R				3,98	N - {4 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로필)페닐]메틸}아미노 - N - 히드록시아미드
14		라세미체				1,65	t - 부틸 2 - {2 - [4 - ({4 - [(아미노히드록시카르보닐아미노)메틸]페닐}페닐메틸)피페라지닐]에톡시}아세트레이트
15		라세미체				2,77	t - 부틸 2 - {2 - [4 - ({4 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]페닐}페닐메틸)피페라지닐]에톡시}아세트레이트

화합물번호	구조	입체 화학	염	융점	MS OBS질량	LOGP	명칭
16						1,33	아미노 - N - (4 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}부트 - 2 - 이닐) - N - 히드록시아미드
17		키랄 R		148 - 150	536,64	4,55	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부틸}아미노 - N - 히드록시아미드
18		라세미체				1,05	아미노 - N - [2 - (2 - {4 - [(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)에틸] - N - 히드록시아미드
19		키랄 R				2,37	N - (4 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}부틸)아미노 - N - 히드록시아미드
20		라세미체	2HCl			- 0,04	2 - {2 - [4 - ({4 - [(아미노히드록시카르보닐아미노)메틸]페닐}페닐메틸)피페라지닐]에톡시}아세트산

화합물번호	구조	입체 화학	염	융점	MS OBS질량	LOGP	명칭
21		라세미체	2HCl			1,08	2 - {2 - [4 - ({4 - {4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]페닐}페닐메틸)피페라지닐]에톡시}아세트산
22		키랄 R				1,34	N - [2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)에틸]아미노 - N - 히드록시아미드
23		키랄 R			533,2	4,19	N - [4 - [3 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐]아미노 - N - 히드록시아미드
24		키랄 R			509,2	3,82	N - {3 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸} (메틸(히드록시아미노)카르복사미드
25		키랄 S				1,34	N - [2 - (2 - {4 - [(1S)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)에틸]아미노 - N - 히드록시아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
26		키랄 R			455	2,44	N - { [5 - ({4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 페닐메틸] 피페라지닐 } 메틸) (2 - 푸릴)] 메틸 } 아미노 - N - 히드록시아미드
27		키랄 R			493,2	3,45	N - {4 - [5 - ({4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 페닐메틸] 피페라지닐 } 메틸) (2 - 푸릴)] 부트 - 3 - 이닐 } 아미노 - N - 히드록시아미드
28		라세미체	2 TF A		480,2	1,08	2 - {2 - [4 - ({4 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노) 부트 - 1 - 이닐] 페닐 } 페닐메틸] 피페라지닐 } 에톡시 } 아세트산
29		라세미체	2 TF A		442,2	- 0,04	2 - {2 - [4 - ({4 - [(아미노히드록시카르보닐아미노) 메틸] 페닐 } 페닐메틸] 피페라지닐 } 에톡시 } 아세트산
30					503,4	3,93	아미노 - N - [4 - (3 - {2 - [4 - (디페닐메틸) 피페라지닐] 에톡시 } 페닐) 부틸] - N - 히드록시아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
31		키랄 R			537,1	4,64	N - {4 - [3 - (2 - {4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 페닐메틸] 피페라지닐 } 에톡시) 페닐] 부틸 } 아미노 - N - 히드록시아미드
32					557,14	6,08	아미노 - N - [4 - (4 - {2 - [4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f] 피리디노[2,3 - b] [7] 아놀렌 - 11 - 일리텐)) 피페라지닐 } 에톡시 } 페닐) 부트 - 3 - 이닐] - N - 히드록시아미드
33		혼합			493,2	3,48	N - {3 - [5 - ({4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 페닐메틸] 피페라지닐 } 메틸) (2 - 푸릴)] - 1 - 메틸프로프 - 2 - 이닐 } 아미노 - N - 히드록시아미드
34					494	3,03	아미노 - N - {4 - [5 - ({4 - [비스(4 - 플루오로페닐) 메틸] 피페라지닐 } 메틸) (2 - 푸릴)] 부트 - 3 - 이닐 } - N - 히드록시아미드
35		키랄 R		156 - 158	575,45	3,14	2 - (2 - {4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 페닐메틸] 피페라지닐 } 에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노) 부트 - 1 - 이닐] 벤즈아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
36		키랄 R			591,1	4,33	메틸 2 - (2 - {4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 페닐메틸] 피페라지닐 } 에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노) 부트 - 1 - 이닐] 벤조에이트
37		키랄 R			577,1	3,89	2 - (2 - {4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 페닐메틸] 피페라지닐 } 에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노) 부트 - 1 - 이닐] 벤조산
38		키랄 R			616,1	3,64	에틸 2 - (2 - {4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 페닐메틸] 피페라지닐 } - N - {4 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노) 부트 - 1 - 이닐] 페닐 } 아세틸아미노) 아세테이트
39		키랄 R			672,1	7,37	메틸 2 - (2 - {4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) (페닐) 메틸] - 1 - 피페라지닐 } 에톡시) - 5 - {4 - [히드록시 (페녹시카르보닐) 아미노] 부틸 } 벤조에이트
40		키랄 R			595,2	4,83	메틸 2 - (2 - {4 - [(1R) (4 - 클로로페닐) 피페라지닐 } 에톡시) - 5 - {4 - [아미노히드록시카르보닐아미노) 부틸] 벤조에이트

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
41		키랄 R			581,2	4,39	2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부틸]벤조산
42		키랄 R			580,2	3,64	2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부틸]벤조아미드
43		키랄 R			581,2	4,39	2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부틸]벤조산
44		키랄 R	2HCl		577	3,89	2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤조산
45					593,3	3,91	메틸 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐] - 2 - (2 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}에톡시)벤조에이트

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
46		키랄			497	2,75	N - {4 - [5 - ({4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}메틸)(2S,5S)옥솔란 - 2 - 일}부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
47		혼합			633	4,8	에틸 3 - [{4 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]페닐}메틸]아미노 - 4 - {4 - [(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}부타노에이트
48		키랄 R			621,2	4,97	메틸 (2E) - 3 - [2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부틸]페닐]프로프 - 2 - 에노에이트
49		키랄 R			617,1	4,63	메틸 ([2E) - 3 - [2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]페닐]프로프 - 2 - 에노에이트
50			2HCl		579	3,47	5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐] - 2 - (2 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}에톡시)벤조산

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
51		라세미체			517,1	2,94	메틸 3 - [{4 - ({5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐](2 - 푸릴)}메틸)피페라지닐]페닐메틸}벤조에이트
52		키랄 R			547,07	4,54	N - {4 - [4 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로폭시)페닐]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
53		라세미체			559,1	5,42	아미노 - N - [4 - (4 - {2 - [4 - (8 - 클로로(5,6,11 - 트리히드로벤조[b]피리디노[3,2 - f][7]아놀렌 - 11 - 일))피페리딜]에톡시}페닐]부트 - 3 - 이닐] - N - 히드록시아미드
54					571,14	6,44	아미노 - N - [4 - (4 - {3 - [4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴))피페리딜]프로폭시}페닐]부트 - 3 - 이닐] - N - 히드록시아미드
55		키랄 R	2HCl		603,2	4,19	(2E) - 3 - [2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]페닐]프로프 - 2 - 에노산

화합물번호	구조	입체 화학	염	융점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
56		키랄 R			602	3,44	N - {4 - [3 - ((1E) - 2 - 카르바모일비닐) - 4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
57		키랄 R			551,64	4,35	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 3 - 플루오로페닐]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
58					578,02	2,71	5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐] - 2 - (2 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}에톡시)벤즈아미드
59					552,96	3,92	아미노 - N - {4 - [4 - (2 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}에톡시) - 3 - 플루오로페닐]부트 - 3 - 이닐} - N - 히드록시아미드
60		키랄 트랜스			499	2,33	N - {4 - [(2S,5S) - 5 - ({4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}메틸)옥솔란 - 2 - 일]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	융점	MS OBS S질량	LOGP	명칭
61					599,82	5,03	5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐] - 2 - {2 - [4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴))피페라지닐]에톡시}벤즈아미드
62		키랄 R		153 - 155	589,21	3,49	2 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로폭시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤즈아미드
63		키랄 R			590,06	3,65	2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [5 - (아미노히드록시카르보닐아미노)펜트 - 1 - 이닐]벤즈아미드
64		키랄 R	2HCl	208	576,2	3,14	2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤즈아미드
65		키랄 R			5,34		N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 3 - (트리플루오로메틸)페닐]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	융점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
66		키랄 R	2HCl		600,36	5,34	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 3 - (트리플루오로메틸)페닐]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
67		키랄 R		557,5	4,1		N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 3 - 시아노페닐]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
68		키랄 R			560,59	5,05	N - {4 - [4 - (4 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}부톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
69		키랄 R			561,57	2,63	2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [3 - (아미노히드록시카르보닐아미노)프로프 - 1 - 이닐]벤즈아미드
70		키랄 R			564,56	5,41	N - {4 - [4 - (4 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}부톡시)페닐]부틸}아미노 - N - 히드록시아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
71		키랄 R			604,56	5,84	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1S)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 3 - (트리플루오로메틸)페닐]부틸}아미노 - N - 히드록시아미드
72		키랄 R	2HCl		604,44	5,84	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 3 - (트리플루오로메틸)페닐]부틸}아미노 - N - 히드록시아미드
73						6,95	아미노 - N - [4 - (4 - {4 - [4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴))피페리딜]부톡시}페닐]부트 - 3 - 이닐] - N - 히드록시아미드
74						7,31	아미노 - N - [4 - (4 - {4 - [4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴))피페리딜]부톡시}페닐]부틸] - N - 히드록시아미드
75		키랄 R			561,57	5,4	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐}에톡시 - N - 히드록시카르복사아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
76		키랄 R	2HCl	121 - 123	564,64	5,41	N - {4 - [4 - (4 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}부톡시)페닐]부틸}아미노 - N - 히드록시아미드
77		키랄 R		90 - 95	589,45	3,19	N - [2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - 아미노히드록시카르보닐아미노]부트 - 1 - 이닐]페닐]아세트아미드
78		키랄 R	2HCl	400	589,7	3,19	N - [2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - 아미노히드록시카르보닐아미노]부트 - 1 - 이닐]페닐]아세트아미드
79		키랄 R		60 - 65	550,49	4,9	N - {4 - [4 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로폭시)페닐]부틸}아미노 - N - 히드록시아미드
80				64 - 68	562,5	4,63	아미노 - N - {4 - [4 - (4 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}부톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - N - 히드록시아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOGP	명칭
81		키랄 (R,R, R)		42	496,57	4,39	N - {4 - [(2R) - 5 - ({4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}메틸)옥솔란 - 2 - 일]부트 - 3 - 이닐}아미노 - N - 히드록시아미드
82		키랄 R		52 - 90	536,52	2,75	N - {3 - [4 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로폭시)페닐]프로필}아미노 - N - 히드록시아미드
83				78	549,1	4,12	아미노 - N - {4 - [4 - (3 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}프로폭시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - N - 히드록시아미드
84		키랄 R		123 - 125	594,3	4	2 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로폭시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부틸]벤즈아미드
85				138 - 140	582,5	3,22	5 - {4 - [(아미노카르보닐)(히드록시)아미노]부틸} - 2 - (2 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}에톡시)벤즈아미드

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOG P	명칭
86				30 - 80	539,4	3,97	N - {3 - [4 - (3 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}프로폭시)페닐]프로필} - N - 히드록시우레아
87				65 - 70	580,1	3,74	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}에톡시) - 2 - 니트로페닐] - 3 - 부티닐} - N - 히드록시우레아
88				140 - 145	539,2	4,12	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [비스(4 - 플루오로페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}에톡시)페닐]부틸} - N - 히드록시우레아
89		키랄 R	푸마레이트	162 - 165	576,2	3,14	5 - {4 - [(아미노카르보닐)(히드록시)아미노] - 1 - 부티닐} - 2 - (2 - {4 - [(R) - (4 - 클로로페닐)(페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}에톡시)벤즈아미드
90		키랄 R		70 - 75	577,9	4,17	N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(R) - (4 - 클로로페닐)(페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}에톡시) - 2 - 니트로페닐] - 3 - 부티닐} - N - 히드록시우레아

화합물번호	구조	입체 화학	염	용점	MS OBS 질량	LOG P	명칭
91		키랄 R	말레에이트	169 - 172	576,2	3,14	5 - {4 - [(아미노카르보닐)(히드록시)아미노] - 1 - 부티닐} - 2 - (2 - {4 - [(R) - (4 - 클로로페닐)(페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}에톡시)벤즈아미드
92		키랄 R	L - 타르트레이트	155 - 158	576,2	3,14	5 - {4 - [(아미노카르보닐)(히드록시)아미노] - 1 - 부티닐} - 2 - (2 - {4 - [(R) - (4 - 클로로페닐)(페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}에톡시)벤즈아미드
93		키랄 R	시트레이트	153 - 156	576	3,14	5 - {4 - [(아미노카르보닐)(히드록시)아미노] - 1 - 부티닐} - 2 - (2 - {4 - [(R) - (4 - 클로로페닐)(페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}에톡시)벤즈아미드
94		키랄 R		64 - 66	538	4,39	N - {3 - [4 - (3 - {4 - [(R) - (4 - 클로로페닐)(페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐}프로필]페녹시]프로필} - N - 히드록시우레아
95		키랄 R		127 - 130	557	4,44	N - (4 - {4 - [(4 - {4 - [(R) - (4 - 클로로페닐)(페닐)메틸] - 1 - 피페라지닐} - 2 - 부티닐)옥시]페닐} - 3 - 부티닐) - N - 히드록시우레아

특히 바람직한 화합물은 상기 표 I에 기재된 화합물이다.

더욱 바람직한 화합물들은 화합물 1, 5, 11, 12, 13, 17, 23, 24, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 및 94 이다. 가장 바람직한 화합물은 17, 32, 34, 35, 46, 52 및 80 이다.

정의

하기 단락은 본 발명의 화합물을 구성하는 다양한 화학적 잔기의 정의를 제공하며, 특별히 별다르게 명시되지 않은 한 명세서 및 청구의 범위에 걸쳐 균일하게 적용되는 것으로 의도된다.

알킬이란 용어는 1가의 C₁ 내지 C₆ 포화된 선형, 분지형 또는 고리형 알칸 잔기를 의미하며, 특히, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 시클로펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 이소헥실, 시클로헥실, 3-메틸펜틸, 2,2-디메틸부틸 및 2,3-디메틸부틸을 포함한다. 알킬기는, 당업자에게 공지된 바와 같이 또는 예를 들어 그린(Greene) 등의 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Third Edition, 1999]에 교시된 바와 같이, 필요에 따라 보호되거나 보호되지 않은 형태로, R³, 또는 할로, 히드록실, 아미노, 포스페이트 또는 포스포네이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하지만 이들에 제한되지 않는 임의의 적합한 기에 의해 임의로 치환될 수 있다.

알콕시란 용어는 하나의 자유 원자가를 지니면서 -O- 말단을 지닌 알킬 잔기, 예를 들어 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O-}$ 를 의미하고 ;

일로알콕시란 용어는 2가 라디칼을 형성하도록 하나의 수소 원자가 알킬 잔기로부터 제거된 알콕시 (상기 정의한 바와 같음), 예를 들어 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ 또는 $\text{-CH(CH}_3\text{)O-}$ 를 의미한다.

일로알콕시알킬이란 용어는 동일하거나 상이한 각각의 알킬 잔기상에 하나의 자유 원자가를 지닌 2가의 디알킬 에테르, 예를 들어 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ 를 의미한다.

알킬렌이란 용어는 2가 라디칼을 형성하도록 하나의 수소 원자가 제거된 알킬 잔기 (상기 정의한 바와 같음), 예를 들어 $\text{-CH}_2\text{CH(CH}_3\text{)CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 를 의미한다.

알케닐이란 용어는 전술한 바와 같이 임의로 치환되는, 하나 이상의 이중 결합을 지닌 1가의 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 선형, 분지형, 또는 고리형 ($\text{C}_5\text{-C}_6$ 의 경우) 탄화수소를 의미한다.

알케닐렌이란 용어는 2가 라디칼을 형성하도록 하나의 수소 원자가 제거된 알케닐 잔기 (상기 정의한 바와 같음), 예를 들어 $\text{-CH}_2\text{CH=CHCH}_2\text{-}$ 를 의미한다.

알키닐이란 용어는 (전술한 바와 같이 임의로 치환되는) 하나 이상의 삼중 결합을 지니는 1가의 C_2 내지 C_6 선형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 특히 아세틸레닐, 프로피닐 및 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{(CH}_3\text{)}$ 를 포함하는 $\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{(알킬)}$ 을 포함한다.

알키닐렌이란 용어는 2가 라디칼을 형성하도록 수소 원자가 제거된 알키닐 잔기 (상기 정의한 바와 같음), 예를 들어 $\text{-C}\equiv\text{C-CH(CH}_3\text{)-}$ 를 의미한다.

아릴이란 용어는 1가 페닐 (바람직하게는), 비페닐 또는 나프틸을 의미한다. 아릴기는, 당업자에게 공지된 바와 같이, 예를 들어 그린(Greene) 등의 문헌["Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Third Edition, 1999]에 교시된 바와 같이, 필요에 따라 보호되거나 보호되지 않은 형태로, 할로, 히드록실, 아미노, 알킬아미노, 아릴아미노, 알콕시, 아릴옥시, 니트로, 시아노, 설펜산, 설페이트, 포스포산, 포스페이트 또는 포스포네이트로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 잔기를 포함하지만 이들에 제한되지 않는 임의의 적합한 기로 임의로 치환될 수 있고, 바람직하게는, 할로 (플루오로를 포함하지만 이에 제한되지 않음), 알콕시 (메톡시를 포함함), 아릴옥시 (페녹시를 포함함), W, 시아노 또는 R^3 로 치환될 수 있다.

아릴렌 및 2가 아렌이란 용어는 2가 라디칼을 형성하도록 하나의 수소 원자가 제거된 아릴 잔기 (상기 정의한 바와 같음), 예를 들어 $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ 를 의미한다.

3가 아렌이란 용어는 3가 라디칼을 형성하도록 하나의 수소 원자가 제거된 아릴렌 잔기 (상기 정의한 바와 같음), 예를 들어  를 의미한다.

일로알킬아릴이란 용어는 하나의 오픈 원자가는 알킬 잔기상에 있고 나머지 하나는 아릴 잔기상에 있는 2가의 알킬 치환된 아릴 잔기, 예를 들어 $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$ 를 의미한다.

일로아릴알킬이란 용어는 하나의 오픈 원자가는 알킬 잔기상에 있고 나머지 하나는 아릴 잔기상에 있는 2가의 아릴 치환된 알킬 잔기, 예를 들어 $\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ 를 의미한다.

디일로디알킬아렌은 각각의 알킬 잔기 (동일하거나 상이할 수 있음) 상에 하나의 오픈 원자가가 존재하는 2가의 디알킬 치환된 아렌, 예를 들어 $\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 를 의미한다.

헤테로원자란 용어는 O, S 또는 N을 의미한다.

헤테로사이클이란 용어는 하나 이상의 고리 탄소 원자가 헤테로원자로 치환되는, 상기 정의한 시클릭 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 잔기를 의미한다.

헤테로아릴렌 및 2가 헤테로아렌은 전술한 바와 같이 아릴기로 임의로 치환될 수 있는 방향족 고리 중의 하나 이상의 황, 산소 또는 질소를 포함하는 아릴렌 (또는 2가 헤테로아렌)을 의미한다. 제한적이지 않은 예로는 푸릴렌, 피리딜렌, 1,2,4-티아디아졸릴렌, 피리미딜렌, 티에닐렌, 이소티아졸릴렌, 이미다졸릴렌, 테트라졸릴렌, 피라지닐렌, 피리미딜렌, 퀴놀릴렌, 이소퀴놀릴렌, 벤조티에닐렌, 이소벤조푸릴렌, 피라졸릴렌, 인돌릴렌, 퓨리닐렌, 카르바졸릴렌, 벤즈이미다졸릴렌 및 이속사졸릴렌이 있다.

3가 헤테로아렌이란 용어는 3가 라디칼을 형성하도록 하나의 수소 원자가 제거된 헤테로아릴렌 잔기 (상기 정의한 바와 같음), 예를 들어  를 의미한다.

할로란 용어는 클로로, 플루오로, 요오도 또는 브로모를 의미한다.

알킬, 알케닐 또는 알키닐 (또는 이들의 2가 라디칼 대응물)이 O, -NH-, -S- 또는 -S(O)₂-로 치환되는 경우, 이는 잔기 내의 임의의 위치, 즉, 말단 또는 내부 위치, 예를 들어 CH₃CH₂-O-, CH₃-O-CH₂-, CH₃CH₂NH- 및 CH₃NHCH₂-일 수 있다.

전술한 라디칼 잔기상의 오픈 원자가는 잔기내의 원자들 중 어느 하나 (또는 2가 라디칼의 경우 하나 이상)상에서 나타날 수 있다. 예를 들어, 1가의 C₃ 알킬 잔기는 프로필 및 이소프로필 둘 모두를 포함한다. 또 다른 예로서, 2가의 C₄ 알킬렌 잔기는 테트라메틸렌 (-CH₂(CH₂)₂CH₂-) 및 에틸에틸렌 (-CH(CH₂CH₃)CH₂-) 둘 모두를 포함한다.

유기 또는 무기 음이온이란 용어는 음전하를 함유하는 유기 또는 무기 잔기를 의미하며, 염의 음 부분으로서 사용될 수 있다.

"약제학적으로 허용되는 양이온"이란 용어는 양전하를 함유하면서 예를 들어 염 중의 반대양이온으로서 약제학적 제제와 함께 투여될 수 있는 유기 또는 무기 잔기를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 양이온은 당업자들에게 알려져 있으며, 나트륨, 칼륨 및 4차 암모늄을 포함하지만 이들에 제한되지 않는다.

"대사적으로 분해될 수 있는 기"란 용어는 이것이 결합되어 있는 분자로부터 생체내에서 분해될 수 있는 잔기를 의미하며, 유기 또는 무기 음이온, 약제학적으로 허용되는 양이온, 아실 (예를 들어 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴을 포함하는 (알킬)C(O)), 알킬, 포스페이트, 설페이트 및 설포네이트, NH₂C(O)- 또는 (알킬)OC(O)-를 포함하지만 이들에 제한되지 않는다.

5-리폭시게나제 억제제란 용어는 30 μM 이하에서 효소를 억제하는 화합물을 의미한다. 15-리폭시게나제 억제제란 용어는 30 μM 이하에서 효소를 억제하는 화합물을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같이, 약제학적으로 허용되는 염 또는 착체란 용어는 상기 확인된 화합물의 요망되는 생물학적 활성을 보유하면서 바람직하지 못한 독성학적 효과를 최소로 나타내거나 전혀 나타내지 않는 염 또는 착체를 의미한다. 이러한 염의 예로는 무기산 (예를 들어, 염화수소산, 염화브롬산, 황산, 인산, 질산 등)에 의해 형성된 산 부가염, 및 푸마르산, 말레산, 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 숙신산, 말산, 아스코르브산, 벤조산, 탄닌산, 파모산, 알긴산, 폴리글루탐산, 나프탈렌설포산, 나프탈렌디설포산 및 폴리갈락투론산과 같은 유기산에 의해 형성된 염이 있지만 이들에 제한되지 않는다. 이러한 화합물들은 당업자들에게 알려진 약제학적으로 허용되는 4차염으로서 또한 투여될 수 있으며, 이들은 특히, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, -O- 알킬, 톨루엔설포네이트, 메틸설포네이트, 설포네이트, 포스페이트 또는 카르복실레이트 (예를 들어, 푸마레이트, 벤조에이트, 숙시네이트, 아세테이트, 글리콜레이트, 말레에이트, 말레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 신나모에이트, 만델로에이트, 벤질로에이트 및 디페닐 아세테이트)를 포함하는 화학식 $-NR^+Z^-$ (여기서, R은 수소, 알킬 또는 벤질이고, Z는 반대이온임)의 4차 암모늄염이 있지만 이들에 제한되지 않는다.

약제학적 활성 유도체란 용어는, 수용자에게 투여되는 경우, 본 발명의 화합물을 직접적 또는 간접적으로 제공할 수 있는 임의의 화합물을 의미한다.

합성 계획

도 1 내지 9 및 실시예 1 내지 7에 나타난 합성 계획은 본 발명에 따른 화합물이 어떻게 제조될 수 있는지를 설명해준다. 당업자는 본 발명의 임의의 화합물을 합성하기 위해 이러한 계획 및 설명을 일상적으로 변형시키고/시키거나 변경시킬 수 있을 것이다.

약제학적 조성물, 치료 방법 및 투여 방법

본 발명의 화합물은 히스타민 및/또는 류코트리엔 성분이 존재하는 것으로 여겨지는 질환을 치료하는 데에 유용하다. 이러한 질환으로는 바람직하게는 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염, 부비강염, 결막염, 식사성 알레르기, 고등어 중독, 건선, 두드러기, 소양증, 습진, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 혈전성 질병 및 중이염이 있다. 이러한 화합물은 히스타민 H1 수용체 길항제로서 작용하거나, 5-리폭시게나제와 같은 리폭시게나제 효소를 억제시키거나, 2중 활성을 나타냄으로써, 즉, 히스타민 H1 수용체 길항제 및 5-리폭시게나제와 같은 리폭시게나제의 억제제 둘 모두로서 작용함으로써 이러한 생물학적 활성을 나타낸다.

류코트리엔 매개성 및/또는 히스타민 매개성 질환 (바람직하게는, 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염, 부비강염, 결막염, 식사성 알레르기, 고등어 중독, 건선, 두드러기, 소양증, 습진, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 혈전성 질병 및 중이염)을 치료할 필요가 있는 환자는 산소 라디칼의 형성을 감소시키기 위해 약제학적으로 허용되는 캐리어 또는 희석제에 함유된 형태로 유효량의 1종 이상의 상기 확인된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 염을 환자에게 투여함으로써 치료될 수 있다. 활성 물질은 임의의 적합한 경로, 예를 들어 경구적, 비경구적, 정맥내, 피부내, 피하, 근내 또는 국소적으로, 액체, 크림, 겔 또는 고체 형태로, 흡입 또는 비강 분무, 또는 에어로졸에 의해 투여될 수 있다.

본 발명은 또한 치료적 적용을 위한 약제의 제조에 사용되는 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 히스타민 및/또는 류코트리엔 성분인 존재하는 것으로 여겨지는 질환을 치료하는 데에 유용한 약제의 제조에 사용되는 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염, 부비강염, 결막염, 식사성 알레르기, 고등어 중독, 건선, 두드러기, 소양증, 습진, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 혈전성 질병 및 중이염, 바람직하게는 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염을 치료하는 데에 유용한 약제의 제조에 사용되는 화학식 1의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명은 또한 약제로서 사용되는 화학식 1의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염, 부비강염, 결막염, 식사성 알레르기, 고등어 중독, 건선, 두드러기, 소양증, 습진, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 혈전성 질환 및 중이염, 바람직하게는 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염을 치료하기 위한 약제로서 사용되는 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

활성 화합물은 치료되는 환자에게서 심각한 독성 효과를 유발하지 않으면서 환자에게 치료적 유효량을 전달하기에 충분한 양으로 약제학적으로 허용되는 캐리어 또는 희석제에 포함된다. 상기 언급된 모든 질환을 위한 활성 화합물의 바람직한 용량은 1일 당 약 0.01 내지 300mg/kg, 바람직하게는 0.1 내지 100mg/kg, 더욱 일반적으로는 1일 당 수용자의 체중 1kg EKD 0.5 내지 약 25mg 이다. 전형적인 국소용 용량은 적합한 캐리어 중에서 0.01 내지 3% wt/wt 일 것이다. 약제학적으로 허용되는 유도체의 유효 용량 범위는 전달하려는 모(母) 화합물의 중량을 기초로 하여 계산될 수 있다. 유도체가 그 자체로 활성을 나타내는 경우, 유효 용량은 전술한 바와 같이 유도체의 중량을 사용하여 또는 당업자에게 알려진 그 밖의 수단에 의해 평가될 수 있다.

본 발명의 방법은 류코트리엔 매개성 및/또는 히스타민 매개성 질환 (바람직하게는, 천식 및 비염)에 걸린 포유동물 (바람직하게는, 인간)에게 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 질환을 완화시키기에 충분한 양으로 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 화합물은 단위 제형 당 1 내지 3000mg, 바람직하게는 5 내지 500mg의 활성 성분을 함유하는 제형을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 단위 제형으로 편리하게 투여된다. 1 내지 500, 바람직하게는 10 내지 250, 더욱 바람직하게는 25 내지 250mg의 경구용 용량이 보통 편리하다.

활성 성분은 약 0.001 내지 30 μ M, 바람직하게는 약 0.01 내지 10 μ M의 활성 화합물의 피크 혈장 농도를 달성하도록 투여되어야 한다. 이는 예를 들어, 임의로 식염수 또는 수성 매질 중의 활성 성분의 용액 또는 제형을 정맥 주사하거나 활성 성분의 볼루스(bolus)로서 투여함으로써 달성될 수 있다.

약물 조성물 중의 활성 화합물의 농도는 약물의 흡수, 분배, 비활성화 및 분비 속도 뿐만 아니라 당업자에게 알려진 그 밖의 인자에 좌우될 것이다. 용량값이 완화시키려는 질환의 심각성에 따라 또한 달라진다는 것이 주목되어야 한다. 임의의 특정 환자의 경우, 특정 용량 요법이 개인의 필요 및 조성물을 투여하거나 이를 지시하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간이 지남에 따라 조정되어야 하고, 본원에 기재된 농도 범위는 예시적인 것일뿐 청구된 조성물의 범위 또는 실시를 제한하고자 하는 것이 아님이 추가로 이해되어야 한다. 활성 성분은 한번에 투여될 수 있거나 다수의 시간 간격에서 투여되도록 다수의 작은 용량으로 분할될 수 있다.

경구용 조성물은 비활성 희석제 또는 식용 캐리어를 일반적으로 포함할 것이다. 이들은 젤라틴 캡슐에 엔클로징되거나 정제로 압축될 수 있다. 경구적 치료 투여를 위해, 활성 화합물은 부형제와 통합되어 정제, 트로키 또는 캡슐의 형태로 사용될 수 있다. 약제학적으로 양립가능한 결합제 및/또는 보조제 물질이 조성물의 일부로서 포함될 수 있다.

정제, 알약, 캡슐, 트로키 등은 하기 성분 또는 유사한 특성을 지닌 화합물 중의 어느 하나를 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들어 미정질 셀룰로오스, 검 트라가칸트 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들어 전분 또는 락토오스, 분산제, 예를 들어 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로어; 길단트(gildant), 예를 들어 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예를 들어 수크로오스 또는 사카린; 또는 착향제, 예를 들어 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 착향제. 단위 제형이 캡슐인 경우, 이는 상기 타입의 물질 이외에 지방 오일과 같은 액체 캐리어를 함유할 수 있다. 또한, 단위 제형은 이의 물리적 형태를 변화시키는 다수의 기타 물질, 예를 들어 당의 (sugar coating), 셀락 또는 장용 제제를 함유할 수 있다.

활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체는 엘릭서, 현탁액, 시럽, 웨이퍼, 츄잉검 등의 성분으로서 투여될 수 있다. 시럽은 활성 화합물 이외에 감미제로서의 수크로오스 및 특정한 방부제, 색소 및 착색제 및 착향제를 함유할 수 있다.

활성 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 유도체 또는 염은 요망되는 작용을 손상시키지 않는 그 밖의 활성 물질, 또는 요망되는 작용을 보충해주는 물질, 예를 들어 슈도에페드린과 같은 아드레날린성 효능제, 항생제, 항진균제, 그 밖의 항염증제, 또는 항바이러스 화합물과 또한 혼합될 수 있다.

비경구적, 피내, 피하, 정맥내, 근내 또는 국소적 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액으로는 하기 성분이 있을 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들어 주사용수, 식염수 용액, 고정된 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 그 밖의 합성 용매; 항균제, 예를 들어 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 산화방지제, 예를 들어 아스코르브산 또는 중아황산 나트륨; 킬레이팅제, 예를 들어 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들어 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 염화나트륨 또는 덱스트로스와 같은 긴장도 조정제. 비경구적 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 1 회용 주사기 또는 다회 용량 바이알에 엔클로징될 수 있다.

정맥내 투여되는 경우, 바람직한 캐리어는 생리학적 식염수 또는 인산염 완충 식염수 (PBS) 이다.

한 가지 양태에 있어서, 활성 화합물은, 이식편 및 미세캡슐화된 전달 시스템을 포함하는 지연 방출 제형과 같은, 신체로부터의 신속한 제거에 대해 화합물을 보호해주는 캐리어와 함께 준비된다. 생분해성이고 생체적합성인 중합체, 예를 들어 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르 및 폴리락트산이 사용될 수 있다. 이러한 제형을 제조하는 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 물질은 알자 코퍼레이션 (Alza Corporation) (CA) 및 길포드 파마슈티칼스 (Guilford Pharmaceuticals) (Baltimore, Md.)로부터 또한 상업적으로 입수할 수 있다. 리포솜 현탁액은 또한 약제학적으로 허용되는 캐리어일 수 있다. 이들은 예를 들어 미국 특허 제 4,522,811호 (본원에 온전히 그대로 참고문헌으로서 인용됨)에 기술된 바와 같이 당업자에게 알려진 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 리포솜 제형은 적합한 지질(들) (예를 들어, 스테아로일 포스파티딜 에탄올아민, 스테아로일 포스파티딜콜린, 아라카도일 포스파티딜콜린 및 콜레스테롤)을 후속 증발되는 무기 용매 중에 용해시키고, 건조된 지질의 박막을 용기의 표면에 남겨놓음으로써 제조될 수 있다. 그 후, 활성 화합물 또는 이의 모노포스페이트, 디포스페이트 및/또는 트리포스페이트 유도체가 용기내로 도입된다. 그 후, 용기를 손으로 빙빙 돌려서, 지질 물질을 용기의 측면으로부터 유리시키고 지질 응집물을 분산시킴으로써, 리포솜 현탁액을 형성한다.

하기 실시예는 예시 목적으로만 제공되며, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 의도되거나 해석되지 않아야 한다. 당업자는 하기 실시예의 일상적인 변화 및 변형이 본 발명의 사상 또는 범위를 벗어남이 없이 이루어질 수 있음을 인식할 것이다.

실시예

실시예 1

N - {[4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸} - 아미노 - N - 히드록시아미드 (화합물 I, 도 1)의 제조

4 - (2 - 브로모에톡시)벤질알코올 (화합물 101)

DMF (10ml) 중의 4 - 히드록시벤질알코올 (2.0g, 16.11mmol)의 용액에, 탄산칼륨 (2.67g, 19.32mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반시킨 후, 1,2 - 디브로모에탄 (3.03g, 16.13mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온

에서 20시간 더 교반시킨 후, 물로 켄칭(quenching)시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 증발시켜서 오일을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 3:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 101 (1.7g, 45.7%)를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.64 (t, 2H), 4.29 (t, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.91 (d, 2H), 7.30 (d, 2H).

4 - {2 - [4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐]에톡시}벤질알코올 (화합물 103)

디클로로메탄 (2.5mL) 중의 101 (205mg, 0.89mmol), [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라진 (102) (230mg, 0.80mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (122.0mg, 1.21mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 20시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 3:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 103 (330mg, 94.1%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.45 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.22 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 6.87 (d, 2H), 7.28 (m, 6H), 7.39 (m, 5H).

N - {[4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸}페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트 (화합물 104)

THF (8mL) 중의 103 (330mg, 0.76mmol), 페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트 (251.6mg, 0.92mmol) 및 트리페닐포스핀 (225.2mg, 0.86mmol)의 교반된 용액에, 0°C에서 디이소프로필아조디카르복실레이트 (174.1mg, 0.86mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 2:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 104 (410mg, 78.4%)를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.47 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.84 (t, 2H), 4.12 (t, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.26 (m, 6H), 7.40 (m, 10H).

N - {[4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]메틸} - 아미노 - N - 히드록시아미드 (화합물 1)

나사 마개 용기에 메탄올 (15mL) 중의 104 (410mg, 0.59mmol)의 용액을 넣고, 드라이아이스 - 아세톤욕으로 -78°C로 냉각시켰다. 이 용기에, 액체 NH₃ (2 내지 3mL)를 첨가하고, 밀봉하였다. 그 후, 드라이아이스 - 아세톤욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 용기를 열고, 용매를 증발시켰다. 화합물 1을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 19:1 CH₂Cl₂/CH₃OH)에 의해 분리하였다 (215mg, 73.2%):

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.42 (m, 4H), 2.59 (m, 4H), 2.74 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 5.22 (bs, 2H), 6.77 (d, 2H), 7.25 (m, 6H), 7.36 (m, 5H).

실시예 2

N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - 아미노 - N - 히드록시아미드 (화합물 12, 도 2)의 제조

4 - (2 - 브로모에톡시) - 1 - 요오도벤젠 (화합물 105)

DMF (50mL) 중의 4 - 요오도페놀 (10.0g, 45.45mmol)의 용액에, 탄산칼륨 (12.6g, 91.17mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분간 교반시킨 후, 1,2 - 디브로모에탄 (17.07g, 90.91mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 더 교반시킨 후, 물로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고 증발시켜서 오일을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 헥산)에 의해 정제하여, 105 (2.7g, 18.2%)를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.63 (t, 2H), 4.26 (t, 2H), 6.70 (d, 2H), 7.58 (d, 2H).

4 - [4 - (2 - 브로모에톡시)페닐]부트 - 3 - 인 - 1 - 올 (화합물 106)

105 (2.7g, 8.26mmol), 3 - 부틴 - 1 - 올 (693.3mg, 9.94mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (1.15g, 1.64mmol) 및 요오드화 제1구리 (317.1mg, 1.67mmol)의 혼합물에, 트리에틸아민 (45mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 3:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 106 (1.3g, 58.6%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.70 (m, 4H), 3.65 (t, 2H), 3.82 (m, 2H), 4.30 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.37 (d, 2H).

4 - {4 - [2 - (4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐)에톡시]페닐}부트 - 3 - 인 - 1 - 올 (화합물 107)

DMF (15mL) 중의 106 (1.5g, 5.58mmol), [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라진 (102) (1.6g, 5.59mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (871.2mg, 8.63mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 20시간 동안 교반시키고, 물을 첨가하고, 반응물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 여과시키고, 증발시켜서, 오일을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 107 (2.6g, 98.1%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.42 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.26 (m, 5H), 7.35 (m, 6H).

N - {4 - [4 - (2 - (4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐)에톡시]페닐}부트 - 3 - 이닐}페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트 (화합물 108)

THF (35mL) 중의 107 (1.5g, 3.16mmol), 페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트 (1.05g, 3.85mmol) 및 트리페닐포스핀 (937.1mg, 3.57mmol)의 교반된 용액에, 0°C에서 1-이소프로필아조디카르복실레이트 (721.4mg, 3.57mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 2:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 108 (1.4, 60.6%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.44 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.91 (t, 2H), 4.10 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.18 (m, 5H), 7.30 (m, 8H), 7.37 (m, 8H).

N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - 아미노 - N - 히드록시 아미드 (화합물 12)

나사 마개 용기에, 메탄올 (50mL) 중의 108 (1.4g, 1.92mmol)의 용액을 넣고, 드라이아이스 - 아세톤욕으로 - 78°C 로 냉각시켰다. 이 용기에, 액체 NH₃ (6mL)를 첨가하고, 밀봉하였다. 그 후, 드라이아이스 - 아세톤욕을 제거하고, 반응 물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 드라이아이스 - 아세톤욕에서 재냉각시키고, 압력을 해제시켰다. 용기를 열고, 용매를 증발시켰다. 화합물 12를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 19:1 CH₂Cl₂/CH₃OH)에 의해 분리하였다 (580mg, 56.9%):

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.45 (m, 4H), 2.65 (m, 4H), 2.72 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.22 (s, 1H), 5.25 (bs, 2H), 6.80 (d, 2H), 7.25 (m, 5H), 7.36 (m, 6H).

실시에 3

N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부틸} - 아미노 - N - 히드록시아미드 (화합물 17, 도 3)의 제조

4 - [4 - (2 - 브로모에톡시)페닐]부탄 - 1 - 올 (화합물 109)

메탄올 (15mL) 중의 106 (1.3g, 4.83mmol)의 용액을 벌룬 압력에서 7시간 동안 10% 목탄상 팔라듐 (130mg) 상에서 수소화시켰다. 촉매를 여과시키고, 여액을 증발시켜서 109 (1.31g, 99.2%)를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65 (m, 4H), 2.60 (t, 2H), 3.66 (m, 4H), 4.28 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.10 (d, 2H).

4 - {4 - [2 - (4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐)에톡시]페닐}부탄 - 1 - 올 (화합물 110)

DMF (12mL) 중의 109 (1.3g, 4.76mmol) 및 [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라진 (102) (1.39g, 4.86mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (762.3mg, 7.55mmol)를 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 16시간 동안 교반시키고, 물을 첨가하고, 반응물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜서, 오일을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 110 (2.42g, 104%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.65 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.62 (m, 6H), 2.81 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.36 (m, 5H), 8.02 (bs, 1H).

N - {4 - [4 - (2 - (4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐)에톡시]페닐]부탄 - 1 - 올}페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트 (화합물 111)

THF (35mL) 중의 110 (1.5g, 3.14mmol), 페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트 (1.05g, 3.85mmol) 및 트리페닐포스핀 (938.0mg, 3.58mmol)의 교반된 용액에, 0°C에서 디이소프로필아조디카르복실레이트 (724.0mg, 3.58mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 2:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 111 (1.58g, 68.7%)을

수득하였다.

N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시)페닐]부틸} - 아미노 - N - 히드록시아미드 (화합물 17)

나사 마개 용기에, 메탄올 (50mL) 중의 111 (1.58g, 2.16mmol)의 용액을 넣고, 드라이아이스 - 아세톤욕에서 - 78°C로 냉각시켰다. 이 용기에, 액체 암모니아 (6mL)를 첨가하고, 밀봉하였다. 그 후, 드라이아이스 - 아세톤욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 드라이아이스 - 아세톤욕에서 재냉각시키고, 압력을 해제하였다. 용기를 열고, 용매를 증발시켰다. 화합물 17을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 19:1 CH₂Cl₂/CH₃OH)에 의해 분리하고, 용매로서 에틸 아세테이트 - 헥산을 사용하는 재결정화에 의해 추가로 정제하였다 (550mg, 47.4%):

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.60 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.35 (m, 5H).

실시예 4

메틸 - 2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤조에이트 (화합물 36, 도 4), 2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤즈아미드 (화합물 35, 도 4), 및 2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤조산 (화합물 37, 도 5)의 제조

4 - 요오도페놀, 메틸 아세테이트 (화합물 112)

메탄올 (100mL) 중의 5 - 요오도살리실산 (5.0g, 18.94mmol)의 용액에, 몇 방울의 황산을 첨가하였다. 반응물을 환류하에서 24시간 동안 교반시켰다. 반응 용매 (메탄올)을 작은 부피로 증발시키고, 물을 첨가하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 10% NaHCO₃ 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜서, 표제 화합물 (3.5g, 66.5%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 3.96 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H).

메틸 2 - 히드록시 - 5 - (4 - 히드록시부트 - 1 - 이닐)벤조에이트 (화합물 113)

112 (2.0Gg, 7.19mmol), 3 - 부틴 - 1 - 올 (655.2mg, 9.35mmol), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (1.0g, 1.42mmol) 및 요오드화 제1구리 (276.3mg, 1.45mmol)의 혼합물에, 트리에틸아민 (40mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 2:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 113 (1.6g, 101.3%)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.68 (t, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 6.92 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.93 (d, 1H).

메틸 2 - (2 - 브로모에톡시) - 5 - (4 - 히드록시부트 - 1 - 이닐)벤조에이트 (화합물 114)

DMF (8mL) 중의 113 (1.6g, 7.27mmol)의 용액에, 탄산칼륨 (1.51g, 10.91mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에

서 30분간 교반시킨 후, 1,2 - 디브로모에탄 (5.47g, 29.09mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 더 교반시킨 후, 물로 켄칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 증발시켜서 오일을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 2:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 114 (710mg, 29.8%)를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.70 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.35 (t, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.88 (d, 1H).

메틸 2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - (4 - 히드록시부트 - 1 - 이닐)벤조에이트 (화합물 115)

DMF (2mL) 중의 114 (300.0mg, 0.92mmol), [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라진 (102) (262.4mg, 0.92mmol)의 용액에, 트리에틸아민 (139.0mg, 1.38mmol)을 첨가하였다. 반응물을 50°C에서 20시간 동안 교반시키고, 물을 첨가하고, 반응물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켜서, 오일을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 115 (510mg, 102.4%)를 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.44 (m, 4H), 2.68 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.81 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.08 (m, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.38 (m, 5H), 7.49 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H).

N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 3 - (메톡시카르보닐)페닐]부트 - 3 - 이닐}페녹시카르보닐아미노 페녹시포르메이트 (화합물 116)

THF (2mL) 중의 115 (320.0mg, 0.60mmol), 페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트 (198.4mg, 0.73mmol) 및 트리페닐포스핀 (55.7mg, 0.21mmol)의 교반된 용액에, 0°C에서 다이소프로필카르복실레이트 (78.2mg, 0.68mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 1:1 헥산/에틸 아세테이트)에 의해 정제하여, 116 (350mg, 73.95)을 수득하였다:

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.42 (m, 4H), 2.65 (m, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (m, 4H), 4.21 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (m, 8H), 7.40 (m, 12H), 7.82 (s, 1H).

메틸 2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤조에이트 (화합물 36) 및 2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤즈아미드 (화합물 35)

나사 마개 용기에, 메탄올 (20mL) 중의 116 (350mg, 0.44mmol)의 용액을 넣고, 드라이아이스 - 아세톤욕에서 - 78 °C로 냉각시켰다. 이 용기에, 액체 암모니아 (3mL)를 첨가하고, 밀봉하였다. 그 후, 드라이아이스 - 아세톤욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 반응물을 드라이아이스 - 아세톤욕에서 재냉각시키고, 압력을 해제하였다. 용기를 열고, 용매를 증발시켰다. 화합물 36을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH)에 의해 백색 고형물로서 분리하였다. 화합물 35와 36의 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH)에 의해 추가로 정제하여, 추가의 화합물 36 (전체 31mg) 및 화합물 35 (약 5%의 화합물 36을 함유함)을 수득하였다. 화합물 35를 에틸 아세테이트 - 헥산을 사용하는 재결정화에 의해 화합물 36으로부터 용매(35mg)로서 추가로 분리하였다.

화합물 36: ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.45 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 2.90 (t, 2H), 3.75 (t, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 5.34 (bs, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.37 (m, 5H), 7.43 (dd, 1H), 7.80 (s, 1H).

화합물 35: ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.40 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.20 (m, 3H), 5.42 (bs, 2H), 5.80 (bs, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.36 (m, 5H), 7.45 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.75 (bs, 1H).

2 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}에톡시) - 5 - [4 - (아미노히드록시카르보닐아미노)부트 - 1 - 이닐]벤조산 (화합물 37)

작은 둥근바닥 플라스크에, 화합물 36 (30mg, 0.05mmol)을 넣었다. 이 플라스크에, 1M KOH/CH₃OH (0.30mL, 0.30mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반시킨 후, 빙욕에서 냉각시켰다. 1M HCl/에테르 (0.30mL, 0.30mmol)를 첨가하고, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (실리카겔, 9:1 CH₂Cl₂/CH₃OH)에 의해 정제하여, 37을 백색 고형물로서 수득하였다 (9mg, 4%):

¹H NMR (CD₃OD) δ 2.56 (m, 4H), 2.66 (t, 2H), 2.96 (m, 4H), 3.10 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.34 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.30 (m, 4H), 7.44 (m, 6H).

실시예 5

아미노 N - {4 - [4 - (2 - {4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴)피페리딜}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - N - 히드록시아미드 (화합물 32, 도 7)의 제조

4 - (2 - 브로모에톡시) - 1 - 요오도벤젠

DMF (250mL) 중의 4 - 요오도페놀 (25g, 110mmol) 및 K₂CO₃ (31g, 220mmol)의 교반 용액에, 1,2 - 디브로모에탄 (5mL, 55mmol)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 50°C에서 가열하고, Ar 하에서 밤새 교반시켰다. 반응을 완결하기 위해, 추가의 시약, 즉, 1,2 - 디브로모에탄 (20mL, 220mmol)과 K₂CO₃ (6g, 43mmol)을 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 Ar 하에서 12시간 더 가열하였다. 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 감압하에서 증발시켰다. 미정제 혼합물을 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (5.5g, 17mmol).

4 - [4 - (2 - 브로모에톡시)페닐]부트 - 3 - 인 - 1 - 올

디클로로메탄 (100mL) 중의 4 - (2 - 브로모에톡시) - 1 - 요오도벤젠 (5.5g, 17mmol), 3 - 부틴 - 1 - 올 (1.9mL, 25mmol), CuI (952mg, 5mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (3.5g, 5mmol)의 혼합물에, EtN (3.5mL, 25mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 Ar 하에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 에틸 아세테

이트를 첨가하여 반응 혼합물을 용해시키고, 이를 셀라이트상에서 여과시켜서 대부분의 Pd를 제거하였다. 미정제 생성물을 헥산/에틸 아세테이트 (2:1)로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 4g의 표제 화합물을 밝은 갈색 고형물로서 수득하였다.

4 - [4 - (2 - {4 - (8 - 클로로 - 5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴)피페리딜}에톡시)부트 - 3 - 인 - 1 - 올

8 - 클로로 - 11 - (4 - 피페리딜리덴) - 5,6 - 디히드로벤조[a]피리디노[2,3 - d][7]아놀렌 (2.5g, 7.75mmol) 및 4 - [4 - (2 - 브로모에톡시)페닐]부트 - 3 - 인 - 1 - 올 (2.5g, 9.2mmol)을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 용액에, Et₃N (2.6mL, 18.5mmol)을 첨가하고, 반응물을 환류하에서 Ar 하에서 밤새 가열하였다. 디클로로메탄을 감압하에서 증발시켰다. 반응하지 않은 출발 물질을 디클로로메탄 중의 10% MeOH로 크로마토그래피에 의한 정제 후에 회수하였다. 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (1.9g, 3.76mmol).

페닐{N - {4 - [4 - (2 - {4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴))피페리딜}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐}페녹시카르보닐아미노옥시}포르메이트

THF (20mL) 중의 4 - [4 - (2 - {4 - (8 - 클로로 - 5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴)피페리딜}에톡시)부트 - 3 - 인 - 1 - 올 (1.9g, 3.76mmol), 트리페닐포스핀 (1.2g, 4.7mmol) 및 N,O - 비스 - (페녹시카르보닐)히드록실아민 (1.3g, 4.7mmol)의 용액을 0°C에서 빙욕으로 냉각시켰다. 디이소프로필아조디카르복실레이트 (950mg, 4.7mmol)을 교반 용액에 적가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 반응이 완결되면, 용매를 진공하에서 증발시켰다. 생성물을 디클로로메탄 중의 10% MeOH를 사용하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 4.5g의 표제 화합물 (약간 불순함)을 수득하였다.

아미노 - N - {4 - [4 - (2 - {4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴))피페리딜}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - N - 히드록시아미드

페닐{N - {4 - [4 - (2 - {4 - (8 - 클로로(5,6 - 디히드로벤조[f]피리디노[2,3 - b][7]아놀렌 - 11 - 일리덴))피페리딜}에톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐}페녹시카르보닐아미노옥시}포르메이트 (4.5g)을 NH₃로 포화시킨 MeOH (100mL) 중에 용해시켰다. 시스템을 고무 격막으로 밀봉하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 미정제 화합물을 디클로로메탄 중의 NH₃로 포화시킨 10% MeOH로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물, 즉, 화합물 32 (800mg)을 수득하였다 [대안적으로, 반응은 압력 튜브에서 수행될 수 있다].

실시예 6

N - {4 - [4 - (3 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로폭시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - 아미노 - N - 히드록시아미드 (화합물 52)의 제조

4 - (2 - 브로모프로폭시) - 1 - 요오도벤젠

DMF (30mL) 중의 4 - 요오도페놀 (15g, 70mmol) 및 K₂CO₃ (12.4g, 90mmol)의 교반 용액에, 1,2 - 디브로모프로판 (7.8mL, 90mmol)을 1시간에 걸쳐서 첨가하였다. 용액을 50°C에서 가열하고, Ar 하에서 밤새 교반시켰다. 물 (500mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 감압하에서 증발시켰다. 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다 (10g, 29mmol)

4 - [4 - (2 - 브로모프로폭시)페닐]부트 - 3 - 일 - 1 - 올

디클로로메탄 (40mL) 중의 4 - (2 - 브로모프로폭시) - 1 - 요오도벤젠 (10g, 29mmol), 3 - 부틴 - 1 - 올 (2.6mL, 37mmol), CuI (980mg, 5.2mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (3.6g, 5.2mmol)의 용액에, EtN (6.0mL, 44mmol)을 적가하였다. 반응물을 실온에서 Ar 하에서 밤새 교반시켰다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 에틸 아세테이트를 첨가하여 화합물을 용해시키고, 용액을 셀라이트상에서 여과시켜서 대부분의 Pd를 제거하였다. 미정제 생성물을 헥산/에틸 아세테이트 (2:1)로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 2.6g의 표제 화합물을 밝은 갈색 고형물로서 수득하였다.

4 - {4 - [3 - (4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐)페닐]부트 - 3 - 인 - 1 - 올

[(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라진 (1.6g, 5.6mmol) 및 4 - [4 - (2 - 브로모프로폭시)페닐]부트 - 3 - 인 - 1 - 올 (2.0g, 7.04mmol)을 디클로로메탄 (10mL) 중에 용해시켰다. Et₃N (1mL, 7.04mmol)을 적가하고, 용액을 환류하에서 Ar하에서 밤새 가열하였다. 용매를 증발시키고, 화합물을 에틸 아세테이트로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 2.0g의 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다.

N - {4 - [4 - (3 - (4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐)프로폭시)페닐]부트 - 3 - 이닐}페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트

THF (20mL) 중의 4 - {4 - [3 - (4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐)프로폭시)페닐]부트 - 3 - 인 - 1 - 올 (1.6g, 5.6mmol), 트리페닐포스핀 (1.3g, 5.1mmol) 및 N,O - 비스 - (페녹시카르보닐)히드록실아민 (1.4g, 5.1mmol)의 용액을 0°C에서 빙욕으로 냉각시켰다. 다이소프로필아조디카르복실레이트 (1.0g, 5.1mmol)을 교반 용액에 적가하였다. 그 후, 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 반응의 완결 후, 용매를 진공하에서 증발시켰다. 화합물의 추가 정제는 수행되지 않았다.

N - {4 - [4 - (2 - {4 - [(1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸]피페라지닐}프로폭시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - 아미노 - N - 히드록시아미드 (화합물 52)

N - {4 - [4 - (3 - (4 - ((1R)(4 - 클로로페닐)페닐메틸)피페라지닐)프로폭시)페닐]부트 - 3 - 이닐}페녹시카르보닐아미노페녹시포르메이트를 MeOH 중에 용해시키고, 이를 압력 튜브 중의 응축된 (드라이아이스/아세톤) NH₃ 20mL에 첨가하였다. 압력 튜브를 닫고, 실온으로 가온시켰다. 밤새 교반시킨 후, 압력을 천천히 해제시키고, 마개를 제거하여 시스템을 공기에 노출시킨 후, 용매를 진공하에서 증발시켰다. 디클로로메탄 중의 NH₃로 포화시킨 10% MeOH로 용리되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 표제 화합물인 화합물 52 (1.05g)을 수득하였다.

실시예 7

아미노 - N - {4 - [4 - (4 - {4 - [비스(4 플루오로페닐)메틸]피페라지닐}부톡시)페닐]부트 - 3 - 이닐} - N - 히드록시아미드 (화합물 80, 도 6)의 제조

1 - (4 - 브로모부톡시) - 4 - 요오도벤젠 (117).DMF (400mL) 중의 4 - 요오도페놀 (100g, 0.5mol) 및 K₂CO₃(70g, 0.5mol)의 교반 용액에, 1,4 - 디브로모부탄 (100mL, 0.84mol)을 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 실온에서 Ar 하에서 밤새 교반시켰다. H₂O (1,000mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 그 후, 유기층을 1000mL의 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축시켜서, 백색 고형물 (100g)을 수득하였다:

¹H NMR (CD₃Cl): δ 2.15 - 1.87 (m, 6H), 3.50 - 3.20 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).

4 - [4 - (4 - 브로모부톡시)페닐]부트 - 3 - 인 - 1 - 올 (118). 디클로로메탄 (400mL) 중의 117 (100g, 0.3mol), 3 - 부틴 - 1 - 올 (45mL, 0.6mol), CuI (800mg, 4.2mmol) 및 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) (2.9 g, 4.2mmol)의 용액을 0°C (빙욕)로 냉각시켰다. Et₃N (84mL, 0.6mol)을 적가하면서 저온을 유지하였다. 그 후, 혼합물을 실온에서 가온시키고, Ar 하에서 밤새 교반시켰다. 디클로로메탄을 진공하에서 제거하였다. 수득된 반고형물을 최소 CH₂Cl₂중에 용해시키고, 헥산 중의 10% EtOAc로 용리시킨 후 50% EtOAc : 50% 헥산으로 용리시키는 실리카겔의 거대한 플러그상으로 이동시켰다. 75g의 밝은 황갈색 고형물을 수득하였다:

¹H NMR (CD₃Cl) δ 2.10 – 1.80 (m, 4H), 2.66 (t, 2H), 3.25 (t, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.55 (d, 2H).

화합물 119: 4 - 비스(4 - 플루오로페닐 메틸 피페라진 (58g, 0.2mol) 및 118 (74g, 0.25 mol)을 CH₂Cl₂(500mL)중에 용해시켰다. 이 용액에, NEt₃(43mL, 0.31mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 Ar 하에서 48시간 동안 교반시켰다. 진공하에서 용매를 증발시킨 후, 수득된 반고형물을 최소량의 CH₂Cl₂중에 용해시키고, 50% EtOAc:50% 헥산으로 용리시킨 후 EtOAc로 용리시키는 실리카겔의 거대한 플러그상으로 이동시켜서, 원하는 화합물을 분리하였다. 용액을 농축시켜서 90% 순도를 지닌 회색을 띠는 백색 포움 (70g)을 수득하였다:

¹H NMR (CD₃Cl) δ 1.78 – 1.75 (m, 6H), 2.72 – 2.45 (m, 12H), 3.78 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.23 (s, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.97 (t, 4H), 7.37 – 7.25 (m, 6H).

화합물 80: THF (500mL) 중의 119 (70g, 0.14mol), 트리페닐포스핀 (45g, 0.17mol) 및 N,O - 비스 - (페녹시카르보닐)히드록실아민 (46g, 0.17mol)의 용액을 빙욕으로 0°C에서 냉각시켰다. 디이소프로필아조디카르복실레이트 (34 mL, 0.17mol)을 교반 용액에 적가하였다. 빙욕을 제거하고, 반응물을 실온에서 가온시키고, 1시간 동안 교반시켰다. 반응을 완결에 대해 TLC에 의해 검사하였다. 용매를 진공하에서 제거하고, 미정제 물질을 암모니아로 포화시킨 MeOH 700mL 중에 용해시켰다. 혼합물을 고무 격막으로 밀봉시킨 둥근바닥 플라스크 중에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 산/염기 추출에 의해 조작하고, 농축시키고, 디클로로포름 중의 10% MeOH로 용리되는 실리카겔 (45g)의 거대한 플러그상으로 이동시켰다. 생성물을 환류하는 EtOAc 500mL로 재결정화시키고, 실온에서 밤새 냉각시켜서, 20g의 순수한 화합물을 수득하였다:

¹H NMR (CD₃Cl) δ 1.78 – 1.75 (m, 6H), 2.57 – 2.45 (m, 10H), 2.72 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.23 (s, 1H), 5.34 (s br, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.97 (t, 4H), 7.37 – 7.25 (m, 6H).

하기 표 II는 특히 바람직한 화합물에 대한 예시적인 NMR 데이터를 제공한다.

표 II

화합물 번호	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ (ppm)
17	1.60 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.52 (t, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 3.48 (t, 2H), 4.08 (t, 2H), 4.21 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.25 (m, 4H), 7.35 (m, 5H).
32	2.20-2.95 (m, 14H), 3.35 (m, 2H), 3.72 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 5.62 (brs, 2H), 6.72 (d, 2H), 7.10 (m, 4H), 7.25 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 8.35 (d, 1H).
34	2.45 (br d, 8H); 2.75 (t, 2H); 3.50 (s, 2H); 3.70 (t, 2H); 4.20 (s, 1H); 5.57 (br s, 2H); 6.15 (d, 1H); 6.39 (d, 1H); 6.95 (t, 4H); 7.33 (dd, 4H).
35	2.40 (m, 4H), 2.54 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.20 (m, 3H), 5.42 (br s, 2H), 5.80 (br s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.36 (m, 5H), 7.45 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.75 (br s, 1H).
46	1.40-1.55 (m, 1H); 1.85-1.96 (m, 1H); 2.05-2.20 (m, 2H); 2.30-2.70 (m, 12H); 3.62 (ddd, 2H); 4.18 (s, 1H); 4.27 (br d, 1H); 4.63 (br t, 1H); 5.58 (br s, 2H); 7.15-7.35 (m, 9H).
52	1.95 (m, 2H), 2.65-2.35 (m, 10H), 2.72 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 4.20 (s, 1H), 5.25 (brs, 2H), 6.75 (d, 2H), 7.15-7.40 (m, 11H).
80	1.78 - 1.75 (m, 6H), 2.57 - 2.45 (m, 10H), 2.72 (t, 2H), 3.78 (t, 2H), 3.94 (t, 2H), 4.23 (s, 1H), 5.34 (s br, 2H), 6.76 (d, 2H), 6.97 (t, 4H), 7.37 - 7.25 (m, 6H).

실시예 8

CHO - K1 H1R 결합 검정 프로토콜

본 검정은 히스타민 H1 수용체 결합 리간드로서 작용할 수 있는 화합물의 능력을 측정하기 위해 일반적으로 사용된다. 본 검정은 인간 클로닝된 H1 수용체를 사용하므로, 화합물이 인간에게 투여된 경우 예측될 수 있는 양호한 근사치를 제공할 수 있다.

검정 과정의 상세한 사항은 다음과 같다. 인간 클로닝된 H1 수용체를 발현하는 CHO - K1 세포를 조직 배양 접시에서 컨플루언스(confluence)가 되도록 성장시킨다. 세포를 D - PBS 완충액 (JRH Biosciences)을 사용하여 수거하고, 4°C에서 유지시키고, 원심분리하여 (4°C, 500g, 10분) 세포를 펠레트화시킨다. 최종 세포 펠레트를 균질화시키고, Tris/수크로오스 완충액 (20mM Tris, 250mM 수크로오스, pH 7.4, 4°C)을 사용하여 재현탁시킨다. 막 제제의 분액을 -70°C에서 저장한다.

검정 당일에, 막 제제를 해동시키고, 원심분리한다 (TLA100.3 로터, 4°C, 15분, 23,000rpm). 펠레트를 먼저 Tris/수크로오스 완충액 중에 재현탁시킨 후, 필요에 따라, 검정 완충액 A (50mM Na/KPO₄, 2mM MgCl₂, 0.5% (w/v) BSA, pH 7.5)를 사용하여 추가로 희석시킨다.

결합 검정을 위해, 1% (v/v) DMSO가 첨가된 완충액 A (최종) 중의 막 제제, 시험 화합물 및 H - 피리라민 (2nM 최종)을 37°C에서 3시간 동안 96 - 웰 폴리프로필렌 플레이트에서 인큐베이션시킨다. 특이적이지 않은 결합은 10 μM 피리라민의 존재하에서 결정한다. 96 - 웰 수거기 (Packard)를 사용하여 96 - 웰 플레이트를 0.1% (v/v) PEI로 전처리한 GF/B 필터 플레이트상으로 수거하였다. 마이크로신트(Microsint) 20 (Packard) 신틸레이션 유체를 첨가한 후 플레이트를 패커드 탑카운터 (Packard Topcounter)로 카운팅한다. 그 후, 히스타민 H1 수용체에서의 각각의 화합물의 K_i를 이러한 카운트로부터 계산한다. 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

실시예 9

인간 전혈에서의 LTB₄ 생성의 억제

본 검정은 칼슘 이오노포어 자극된 인간 혈액으로부터의 류코트리엔 B₄ 생성을 억제할 수 있는 화합물의 능력을 조사한다. 류코트리엔 B₄의 이러한 생성이 5-리폭시게나제 효소의 활성화에 의해 매개되므로, 이러한 검정은 인간 5-리폭시게나제 효소를 억제할 수 있는 화합물의 능력을 예측해준다.

검정 과정은 다음과 같다. 혈액을 정상 인간 지원자로부터 헤파린이 함유된 튜브내로 뽑아낸다. 헤파린처리된 혈액 1ml를 1.5ml 폴리프로필렌 튜브내로 피펫팅한다. 이 샘플에, DMSO 중에 용해시킨 다양한 농도의 시험 화합물 (5μl) 또는 비히클 대조군으로서의 DMSO 5μl를 첨가한다. 이러한 샘플을 수욕에서 37°C에서 15분간 인큐베이션시킨다. 그 후, 칼슘 이오노포어 A23187 5μl (50 μM의 최종 농도로)를 각각의 샘플에 첨가하고, 볼텍싱시키고, 30분간 수욕에 다시 정치시켰다. 그 후, 샘플을 2500rpm에서 4°C에서 10분간 원심분리시켰다. 상층액 50μl를 950μl의 효소 면역검정 (EIA) 완충액이 함유된 예비냉각시킨 에펜도르프 튜브내로 옮겨넣는다. 시판되는 EIS 키트 (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA)를 사용하여 샘플 중에서의 LTB₄ 생성을 후속 측정한다. 그 후, 비히클 대조 샘플에서 생성된 LTB₄ 수준을 시험 화합물을 첨가시킨 샘플과 비교한다. 이로부터, 시험 화합물의 각각의 농도에 의한 LTB₄ 생성의 억제율이 계산되고, 각각의 시험 화합물의 LTB₄ 생성 억제에 대한 IC₅₀이 결정된다. 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

화합물 번호	CHOH1 K _i (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)	화합물 번호	CHOH1 K _i (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)	화합물 번호	CHOH1 K _i (nM)	HWB IC ₅₀ (nM)
1	24	1515	16	94	2657	32	7	263
3	260	1681	87	58	251	34	550	142
5	23	2041	18	15	2101	35	135	85
46	133	313	22	8	1473	36	420	94
8	220	5768	23	10	287	37	4	6589
9	12	4222	24	7	253	40	120	122
11	130	3626	26	4	1714	42	35	106
12	380	267	27	150	650	52	6	105
80	27	78	30	36	412	43	2	2742
13	10	2444	17	15	254			

실시에 10

시험관내에서의 항히스타민 활성

수컷의 하틀리(Hartley) 기니피그 (체중 350 내지 400g)를 찰스 리버 랩스 (Charles River Labs)로부터 입수하였다. 히스타민 활성의 억제를 콘제트 (Konzett)와 뢰슬러 (Roessler)의 방법 (Naonyn - Schmiedebergs Arch. Exp. Path. Pharmacol. 195, 71 - 74 (1940))에 의해 측정하였다. 마취된 기니피그를 인공환기시켰다. 기관내 압력을 기록하였다. 기관지수축을 히스타민의 연속 정맥 주사에 의해 유도시켰다. 히스타민을 투여하기 전에 시험 화합물을 정해진 시점에서 1% 메토셀룰로오스 현탁액으로 경구 투여하였다.

결과 (표 2)는 경구 투여 후의 다수의 시점에서의 선택된 화합물에 의한 히스타민 유도된 기관지축의 억제율을 보여준다. 50% 이상의 억제가 의미있는 것으로 간주된다.

표 2

화합물 번호	시험 화합물의 용량	시간(시)	억제율 %
1	5mg/kg	3 시간	56%
12	2 mg/kg	3 시간	62%
12	2 mg/kg	6 시간	66%
87	2 mg/kg	3 시간	66%
87	2 mg/kg	6 시간	73%
23	2 mg/kg	3 시간	80%
23	2 mg/kg	6 시간	92%
27	2 mg/kg	3 시간	86%
27	2 mg/kg	6 시간	91%
32	2 mg/kg	3 시간	65%
34	2 mg/kg	3 시간	81%
34	2 mg/kg	6 시간	89%
17	2 mg/kg	3 시간	66%
17	2 mg/kg	6 시간	73%
35	2 mg/kg	3 시간	72%
35	2 mg/kg	6 시간	88%
52	2 mg/kg	3 시간	69%
80	2 mg/kg	3 시간	98%

상기 표로부터, 본 발명의 화합물이 히스타민 유도된 기관지수축을 억제할 수 있는 능력과 관련하여 양호한 활성을 지닌다는 것을 알 수 있다. 또한, 1회 용량으로 투여된 몇몇 화합물은 장기간의 항히스타민 활성을 지닌다. 예를 들어, 27은, 2mg/kg의 용량에서, 경구 투여 후 6시간째에 히스타민 유도된 기관지수축을 여전히 91% 억제한다.

이러한 실험은 시험된 화합물이 경구적으로 생체이용성임을 또한 나타내준다.

실시예 11

생체내에서의 5 - 리폭시게나제 억제 활성

수컷의 하틀리(Hartley) 기니피그 (체중 350 내지 400g)를 찰스 리버 랩스 (Charles River Labs)로부터 입수하였다. 화합물을 경구 투여를 위해 1% 메토셀룰로오스 중의 [1 - 2mg/ml]의 부피로 준비하였다. 동물을 5마리의 군으로 나누었다. 각각의 검정은 비히클이 투여되는 대조군을 포함한다. 각각의 동물 군에 비히클 또는 화합물을 경구 섭식에 의해 투여하였다. 동물을 투여 후 1시간, 3시간 또는 6시간 동안 쉬게 하였다. 대조 동물은 3시간 동안 쉬게 하였다. 적합한 시간에, 동물을 1.5g/kg의 우레탄으로 복강내 마취시켰다. 혈액을 심장 천자에 의해 헤파린처리된 주사기내로 뽑아내었다.

혈액 (0.5ml)을 개별적으로 표지된 1.5ml 에펜도르프 튜브내로 나누어 넣었다. 각각의 샘플에 5 μ l의 [15mM] 아라키돈산을 로딩시키고, 37°C 수욕에서 5분간 정치시켰다. 5분 후, 혈액을 5 μ l의 [5mM] A23187 (칼슘 이오노포어)로 자극시키고, 수욕에서 30분 더 정치시켰다. 30분 후, 혈액 샘플을 수욕으로부터 분리하고, 14,000rpm에서 2분간 원심분리하였다. 혈장을 EIA 완충액으로 희석시키고, EIA를 제조업자의 지시 (Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA)에 따라 수행하였다.

결과 (표 3)는 경구 투여 후의 다양한 시점에서의 선택된 화합물의 5 - 리폭시게나제의 억제율을 보여준다. 50% 이상의 억제가 의미있는 것으로 간주된다.

표 3

화합물 번호	용량	시간(시)	억제율 %
1	2 mg/kg	1시간	62%
12	2 mg/kg	6시간	80%
87	2mg/kg	1 시간	70%
87	2mg/kg	6 시간	94%
23	2 mg/kg	1 시간	80%
27	2 mg/kg	1 시간	88%
32	2 mg/kg	1 시간	88%
17	2 mg/kg	3 시간	70%
17	2 mg/kg	6 시간	94%
35	2mg/kg	1 시간	87%
35	2mg/kg	3 시간	97%
52	2 mg/kg	3 시간	61%
80	2 mg/kg	3 시간	73%
80	2 mg/kg	6 시간	88%
34	2 mg/kg	3 시간	38%

상기 표로부터, 본 발명의 화합물이 5 - 리폭시게나제 효소를 억제할 수 있는 능력과 관련하여 양호한 활성을 지닌다는 것을 알 수 있다. 또한, 1회 용량으로 투여된 몇몇 화합물은 장기간의 5 - 리폭시게나제 억제 활성을 지닌다. 예를 들어, 87은, 2mg/kg에서, 경구 투여 후 6시간째에 5 - 리폭시게나제 활성을 여전히 94% 억제한다.

이러한 실험은 시험된 화합물이 경구적으로 생체이용성임을 또한 나타내준다.

실시예 12

15 - 리폭시게나제의 억제

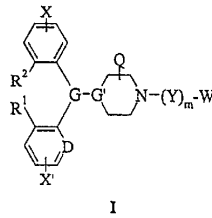
본 검정은 아라키돈산에 대한 15 - 리폭시게나제의 작용에 의해 15 - 히드록시 - 5,8,11,13 - 에이코사테트라엔산 (15 - HETE)의 생성을 억제할 수 있는 화합물의 능력을 조사한다. 15 - 리폭시게나제를 토끼 복강 다형핵 백혈구로부터 정제 하였다. 이 효소는 아라키돈산을, 후속하여 15 - 히드록시 - 5,8,11,13 - 에이코사테트라엔산 (15 - HETE)로 환원되는 15 - 히드رو퍼옥시 - 5,8,11,13 - 에이코사테트라엔산 (15 - HPETE)으로 전환시키는 것 (아라키돈산의 15번 탄소에서의 산소화에 의해)을 담당한다.

검정 과정은 다음과 같다. 아라키돈산을 다양한 농도의 시험 화합물 (10^{-8} 내지 10^{-5} M)의 존재 또는 부재하에서 37 °C에서 5분간 15 - HETE와 코인큐베이션시켰다. 그 후, 각각의 샘플에서의 15 - HETE의 생성은 방사면역검정에 의해 측정하였다. 그 후, 비히클 대조 샘플에서 생성된 15 - HETE 수준을 시험 화합물을 첨가시킨 샘플과 비교하였다. 이로 부터, 시험 화합물의 각각의 농도에 의한 15 - HETE 생성의 억제율이 계산되고, 각각의 시험 화합물의 15 - HETE 생성 억제에 대한 IC_{50} 이 결정된다. IC_{50} (nM)은 화합물 1, 32, 35, 52 및 80에 대해 각각 1300, 170, 46 및 61 이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, X와 X'는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 트리플루오로메틸 또는 $-(Y')_m-W'$ 이고;

G와 G'는 함께 결합하여 >C-N< , >C-CH< , 또는 >C=C< 를 형성하고;

D는 $-\text{CH=}$ 또는 $=\text{N}-$ 이고;

R¹과 R²는 독립적으로 수소이거나 함께 결합하여 $-(\text{CH}_2)_n-$ (여기서, n은 0, 1, 2 또는 3 임)를 형성하고;

m과 m'는 독립적으로 0 또는 1 이고;

Y와 Y'는 $-\text{L}^1-$ 또는 $-\text{L}^2-\text{V}(\text{Z})_t-\text{L}^3-$ (여기서, t는 0 또는 1 임) 이고;

L¹은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q})-$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^3)-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나이고;

L²는 (a) 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q}')$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^4)-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나, (b) $-\text{L}^4-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{Q}')$ 또는 $-\text{L}^4(\text{Q}')$, 또는 (c) 단일 결합이고;

L³는 (a) 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q}'')$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나, 또는 (b) 단일 결합이고;

L⁴는 (a) 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{N}(\text{Q}'')$ 또는 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나, 또는 (b) 단일 결합이고;

V는 (a) t가 0인 경우, 2가 아렌, 2가 헤테로아렌, 또는 2가의 포화 헤테로사이클이거나, (b) t가 1인 경우, 3가 아렌 또는 3가 헤테로아렌이고;

Q, Q', 및 Q''는 독립적으로 수소, $-\text{AC}(\text{O})\text{OR}^6$ 또는 $-\text{AC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 이고;

W 및 W'은 독립적으로 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM})\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 이고, 단, W 및 W' 중 하나 이상은 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM})\text{R}^9$ 또는 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 이고,

Z는 $-\text{A}''\text{N}(\text{OM}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$, $-\text{A}''\text{N}(\text{R}^{10})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM}')\text{R}^{11}$, $-\text{A}''\text{N}(\text{OM}')\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{A}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM}')\text{R}^{11}$, $-\text{A}'\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{A}'\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, 할로, CH_3 , NR^3R^4 , $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, NO_2 , CN , CF_3 , $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^3\text{R}^4$, $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^3$, SR^3 또는 $\text{S}(\text{O})\text{R}^3$ 이고,

A, A' 및 A''는 독립적으로 단일 결합, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 일로알킬아릴, 일로아릴알킬, 디일로알킬아렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$ 또는 $-\text{S}(\text{O})_2$ 에 의해 치환되고/되거나 하나 이상의 메틸렌이 $=\text{N}-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나이고;

M과 M'는 독립적으로 수소, 약제학적으로 허용되는 양이온 또는 대사적으로 분해될 수 있는 기이고;

R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 알킬아릴, 알킬아릴알킬, 또는 하나 이상의 메틸렌이 -O-, -NH-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂에 의해 치환되고/되거나 하나 이상의 메틸렌이 =N-에 의해 치환된 이들 중 하나이고;

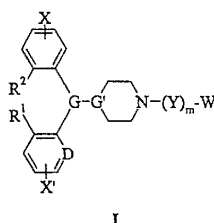
단, -S(O)- 및 -S(O)₂- 중의 황에 결합된 산소들 이외에는, 하나 이상의 메틸렌이 -O-, -NH-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂에 의해 치환되고 하나 이상의 메틸렌이 =N-에 의해 치환되는 경우, 이러한 치환은 두 개의 헤테로원자 상호간에 공유결합을 형성시키지 않고,

또한, m이 0인 경우, W는 -C(O)NR⁸R⁹ 또는 -C(O)OR⁸이 아니고,

또한, 치환기 -AC(O)OOR⁶에 있어서, A가 단일 결합인 경우, R⁶는 수소일 수 없다.

청구항 2.

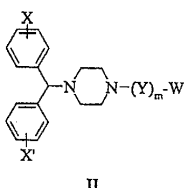
제 1항에 있어서, 하기 화학식 I'를 지님을 특징으로 하는 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, 치환기들은 제 1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 3.

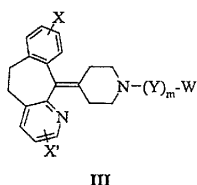
제 1항에 있어서, 하기 화학식 II를 지님을 특징으로 하는 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, 치환기들은 제 1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 4.

제 1항에 있어서, 하기 화학식 III을 지님을 특징으로 하는 화합물, 및 이의 기하학적 이성질체, 에난티오머, 부분입체 이성질체 및 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서, 치환기들은 제 1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 5.

제 3항 또는 제 4항에 있어서, X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, W는 -N(OH)C(O)NH₂ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6.

제 3항 또는 제 4항에 있어서, X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, Y는 -L¹ - 이며, L¹은 알킬렌, 일로알콕시 또는 일로알콕시알킬임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7.

제 3항 또는 제 4항에 있어서, X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 0이고, V는 1,4 - 페닐렌 또는 1,3 - 페닐렌이고, L²는 일로알콕시이고, L³는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알킬닐렌임) 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8.

제 3항 또는 제 4항에 있어서, X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 0이고, V는 2,5 - 푸릴렌이고, L²는 알킬렌이고, L³는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알킬닐렌임) 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9.

제 3항 또는 제 4항에 있어서, X는 -Cl 이고, X'는 수소이고, m은 1이고, Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 1이고, L²는 일로알콕시이고, V는 3가 헤테로아렌이고, Z는 A'C(O)NR¹⁰R¹¹ 또는 -A'C(O)OR¹⁰ 임) 이고, W는 -N(OH)C(O)NH₂ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10.

제 3항 또는 제 4항에 있어서, X와 X'는 F 이고, m은 1이고, Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 0이고, V는 1,4 - 페닐렌 또는 1,3 - 페닐렌이고, L²는 일로알콕시이고, L³는 알킬렌, 알케닐렌 또는 알킬닐렌임) 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11.

화합물 1, 5, 11, 12, 13, 17, 23, 24, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93 및 94로 구성된 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 12.

화합물 17, 32, 34, 35, 46, 52 및 80으로 구성된 군으로부터 선택된 화합물.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 하기 기 정의를 지님을 특징으로 하는 화합물:

X와 X'는 독립적으로 수소, 할로 또는 $-(Y')_m - W'$ 이고;

G와 G'는 함께 결합하여 $\text{H}_2\text{C}-\text{N}$, $\text{H}_2\text{C}-\text{CH}$, 또는 $\text{C}=\text{C}$ 을 형성하고;

D는 $-\text{CH}=\text{}$ 또는 $=\text{N}-$ 이고;

R¹ 과 R² 는 독립적으로 수소이거나, 함께 결합하여 $-(\text{CH}_2)_2-$ 를 형성하고;

m와 m'는 독립적으로 0 또는 1 이고;

Y와 Y'는 $-\text{L}^1-$ 또는 $-\text{L}^2-\text{V}(\text{Z})_t-\text{L}^3-$ 이며, 여기서, t는 0 또는 1 이고;

L¹ 은 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$ 에 의해 치환된 이들 중 하나이고;

L² 는 (a) 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{N}(\text{Q}')$ - 에 의해 치환된 이들 중 하나, 또는 (b) $-\text{L}^4-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{Q}')$ - 이고;

L³ 는 (a) 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{N}(\text{Q}'')$ - 에 의해 치환된 이들 중 하나 이고;

L⁴ 는 알킬렌이고;

V는 (a) t가 0인 경우, 2가 아렌, 2가 헤테로아렌 또는 2가의 포화 헤테로사이클이거나, (b) t가 1인 경우, 3가 아렌 또는 3가 헤테로아렌이고;

Q는 수소이고;

Q'와 Q''는 독립적으로 $-\text{AC}(\text{O})\text{OR}^6$ 또는 $-\text{AC}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 이고;

W와 W'는 독립적으로 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM})\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 이고, 단, W 및 W' 중의 하나 이상은 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$, $-\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OM})\text{R}^9$ 또는 $-\text{N}(\text{OM})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 이고,

Z는 $-\text{A}'\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $-\text{A}'\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$, 할로, $\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, NO_2 , CN 또는 CF_3 이고;

A와 A'는 독립적으로 단일 결합, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$ 로 치환된 이들 중 하나이고;

M과 M'는 독립적으로 수소, 약제학적으로 허용되는 양이온 또는 대사적으로 분해될 수 있는 기이고;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹ 은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 메틸렌이 $-\text{O}-$ 에 의해 치환될 수 있는 알킬이고;

단, -S(O)- 및 -S(O)₂- 중의 황에 결합된 산소들 이외에는, 하나 이상의 메틸렌이 -O-, -NH-, -S-, -S(O)- 또는 -S(O)₂- 로 치환되고 하나 이상의 메틸리덴이 =N- 로 치환되는 경우, 이러한 치환은 두 개의 헤테로원자 상호간에 공유결합을 형성시키지 않고,

또한, m이 0인 경우, W는 -C(O)NR⁸R⁹ 또는 -C(O)OR⁸이 아니고,

또한, 치환기 -AC(O)OOR⁶에 있어서, A가 단일 결합인 경우, R⁶는 수소일 수 없다.

청구항 14.

제 13항에 있어서, 하기 기 정의를 지님을 특징으로 하는 화합물:

X와 X'는 독립적으로 -H 또는 할로이고;

G와 G'는 함께 결합하여 $\begin{array}{c} \text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \end{array}$ 를 형성하고;

Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 0 또는 1 임) 이고;

L²는 하나 이상의 메틸렌이 -O-에 의해 치환될 수 있는 C₁ 내지 C₆ 알킬렌이고;

V(Z)_t는 -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, 할로, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN 또는 CF₃에 의해 임의로 치환된 페닐렌, 또는 푸릴렌 또는 옥솔라닐렌이고;

L³는 하나 이상의 메틸렌이 -O-에 의해 치환될 수 있는 C₁ 내지 C₆ 알킬렌, 또는 C₂ 내지 C₆ 알키닐렌이고;

W는 -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ 또는 -N(OM)C(O)R⁸이고;

A'는 메틸렌, 비닐렌 또는 단일 결합이고;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 메틸렌이 -O-에 의해 치환될 수 있는 C₁ 내지 C₆ 알킬이다.

청구항 15.

제 14항에 있어서, 하기 기 정의를 지님을 특징으로 하는 화합물:

X는 불소 또는 염소이고;

X'는 수소 또는 불소이고;

Y는 -L² - V(Z)_t - L³ - (여기서, t는 0 또는 1 임) 이고;

L²는 하나의 메틸렌이 -O-에 의해 치환될 수 있는 C₁ 내지 C₆ 알킬렌이고;

V(Z)_t는 -A'C(O)NR¹⁰R¹¹, -A'C(O)OR¹⁰, 할로, NR³C(O)R⁴, NO₂, CN 또는 CF₃에 의해 임의로 치환된 페닐렌, 또는 푸릴렌 또는 옥솔라닐렌이고;

L³는 하나의 메틸렌이 -O-에 의해 치환될 수 있는 C₁ 내지 C₆ 알킬렌, 또는 C₂ 내지 C₆ 알키닐렌이고;

W는 -N(OH)C(O)NH₂ 이고;

A'는 메틸렌, 비닐렌 또는 단일 결합이고;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 및 R¹¹ 은, 존재하는 경우, 독립적으로 수소, 또는 하나의 메틸렌이 -O- 에 의해 치환될 수 있는 C₁ 내지 C₆ 알킬이다.

청구항 16.

제 1항에 있어서,

X와 X'는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

W는 -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ 또는 -N(OM)C(O)R⁸ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 17.

제 1항에 있어서,

L⁴는 알킬렌이고,

Z는 -N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, -N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, -N(OM')C(O)R¹¹, -A'C(O)N(OM')R¹¹, -A'C(O)NR¹⁰R¹¹ 또는 -A'C(O)OR¹⁰ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 18.

제 1항에 있어서,

X와 X'는 독립적으로 -H, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시 또는 트리플루오로메틸이고;

L⁴는 알킬렌이고;

W는 -N(OM)C(O)N(R⁸)R⁹, -N(R⁸)C(O)N(OM)R⁹ 또는 -N(OM)C(O)R⁸ 이고;

Z는 -N(OM')C(O)N(R¹⁰)R¹¹, -N(R¹⁰)C(O)N(OM')R¹¹, -N(OM')C(O)R¹¹, -A'C(O)N(OM')R¹¹, -A'C(O)NR¹⁰R¹¹ 또는 -A'C(O)OR¹⁰ 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 19.

제 1항에 있어서, M 또는 M'가 대사적으로 분해될 수 있는 기인 경우, 이것이 유기 음이온 또는 무기 음이온, 약제학적으로 허용되는 양이온, 아실, 알킬, 포스페이트, 설페이트 및 설포네이트, NH₂C(O)- 또는 (알킬)OC(O)-로부터 선택됨을 특징으로 하는 화합물.

청구항 20.

제 19항에 있어서, 아실이 아세틸, 프로피오닐 및 부티릴을 포함하는 (알킬)C(O) 임을 특징으로 하는 화합물.

청구항 21.

제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 캐리어를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 22.

류코트리엔 및 히스타민을 억제하기에 유효한 양의 제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 이러한 억제가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 류코트리엔 매개성 생물학적 작용과 히스타민 매개성 생물학적 작용 둘 모두를 동시에 억제시키는 방법.

청구항 23.

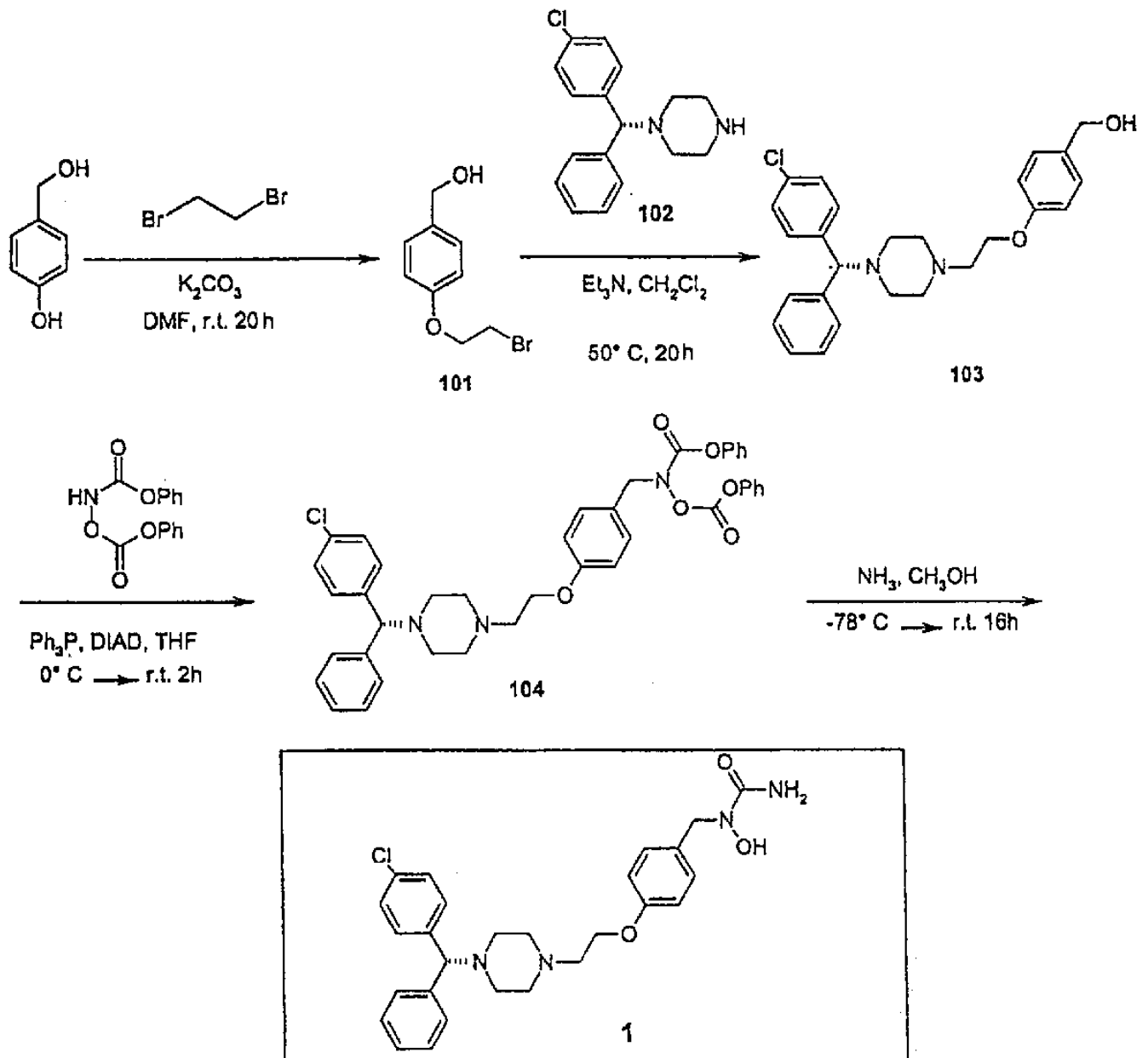
천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염, 부비강염, 결막염, 식사성 알레르기, 고등어 중독, 건선, 두드러기, 소양증, 습진, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 혈전성 질병 및 중이염에 걸린 환자에게 천식을 완화시키거나 제거하기에 충분한 양의 제 1항 내지 제 20항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하여, 천식, 계절성 및 통년성 알레르기 비염, 부비강염, 결막염, 식사성 알레르기, 고등어 중독, 건선, 두드러기, 소양증, 습진, 류마티스성 관절염, 염증성 장질환, 만성 폐쇄성 폐질환, 혈전성 질병 및 중이염을 치료하는 방법.

청구항 24.

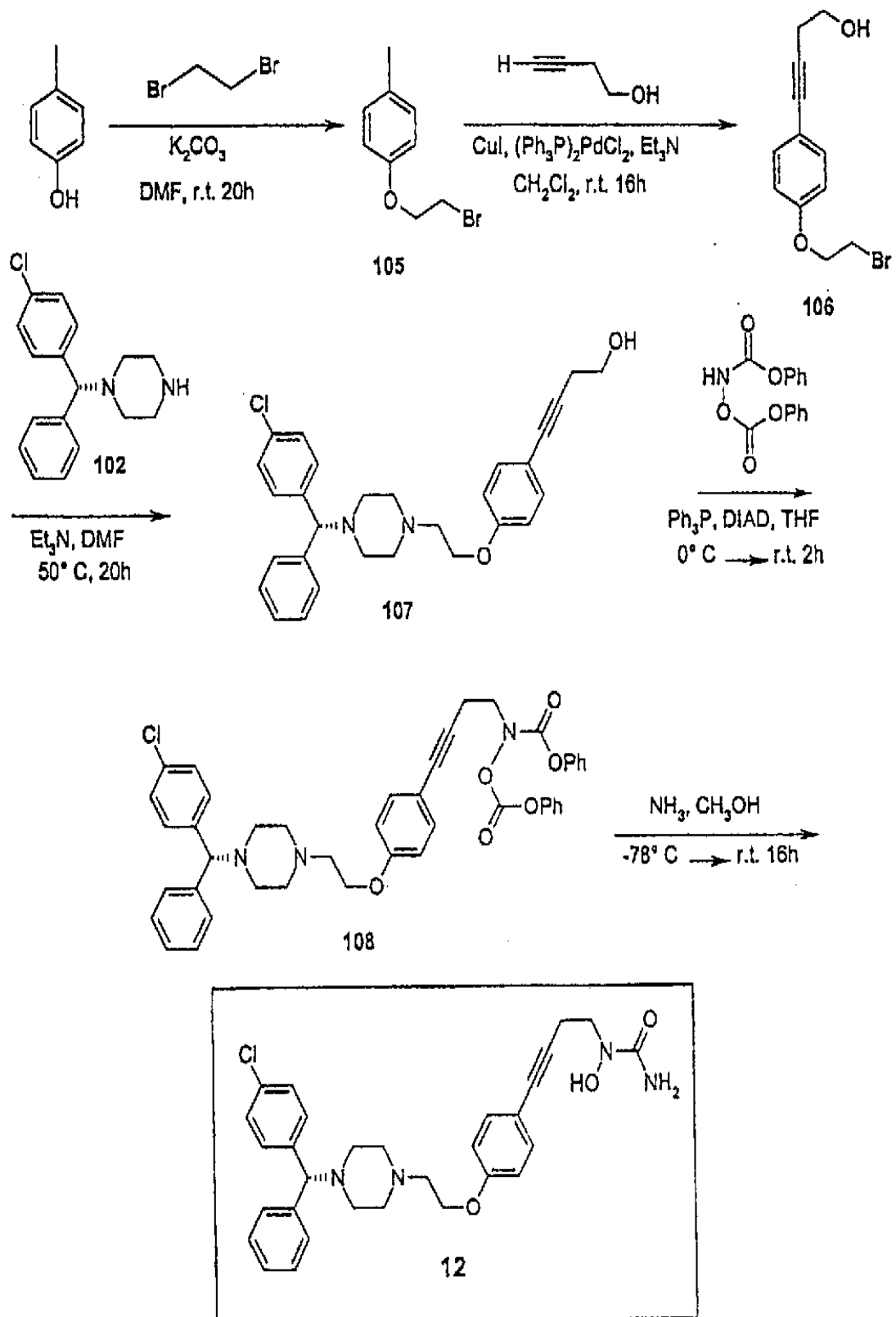
제 23항에 있어서, 치료하려는 질병이 천식 및 계절성 및 통년성 비염으로부터 선택됨을 특징으로 하는 방법.

도면

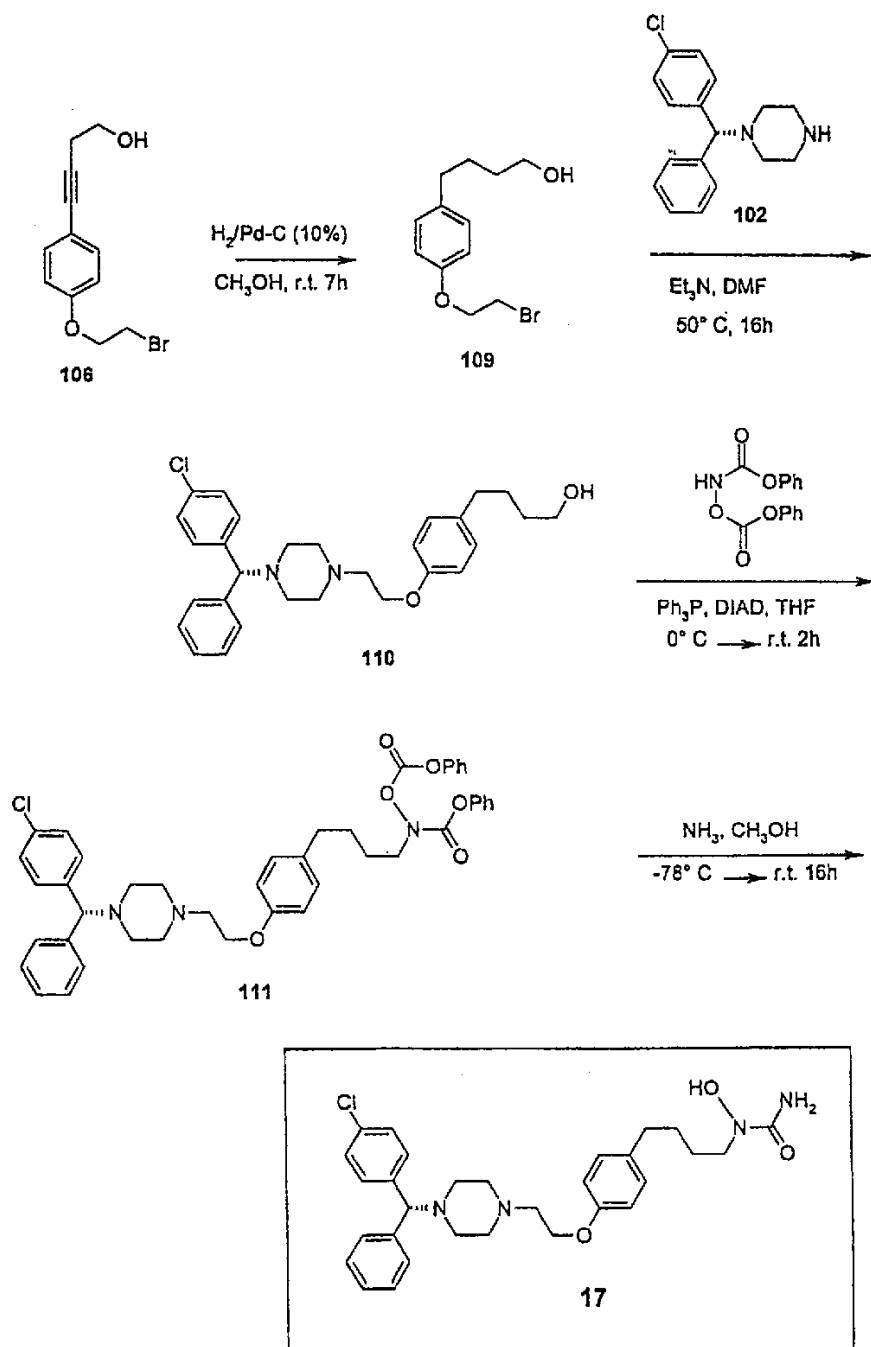
도면 1



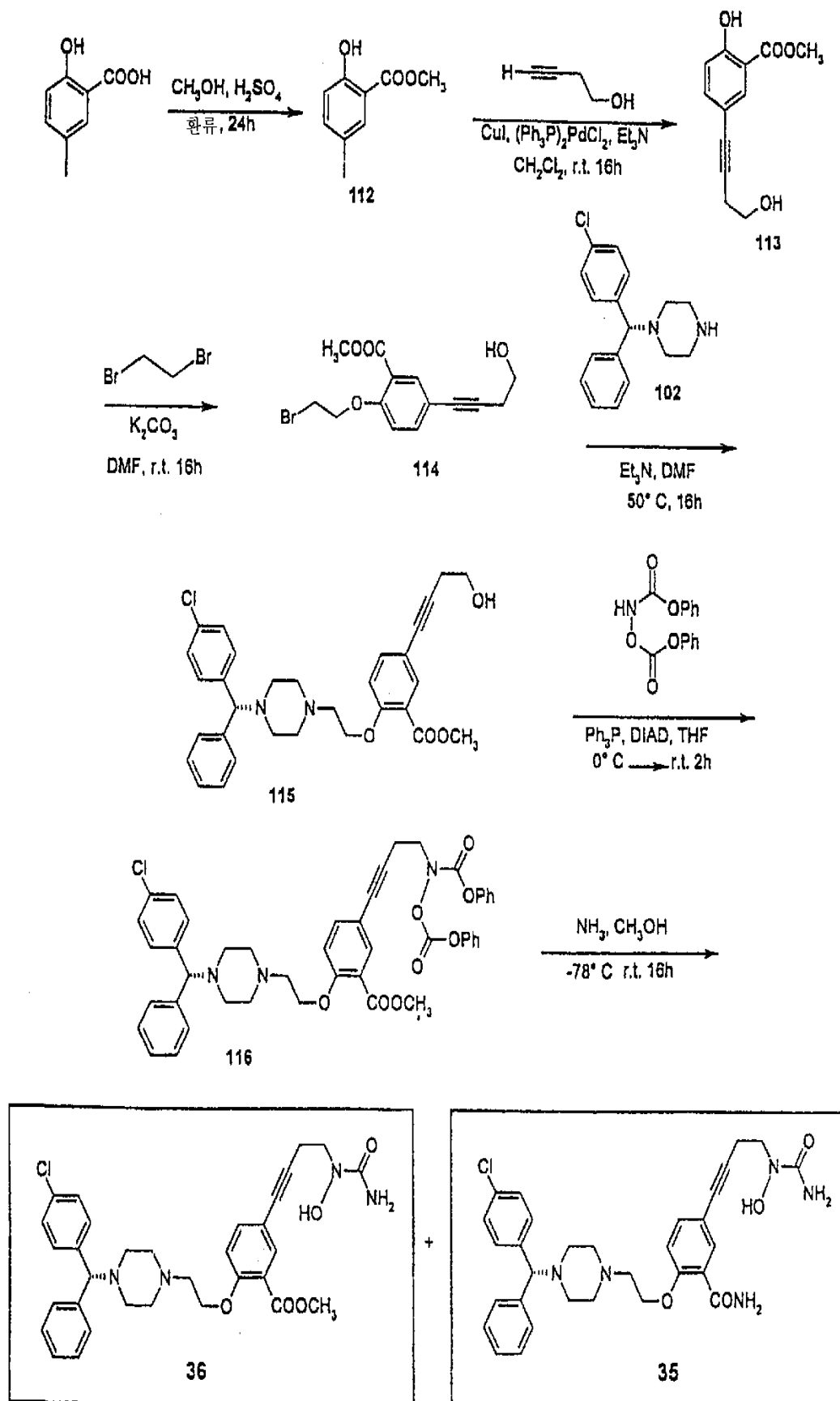
도면 2



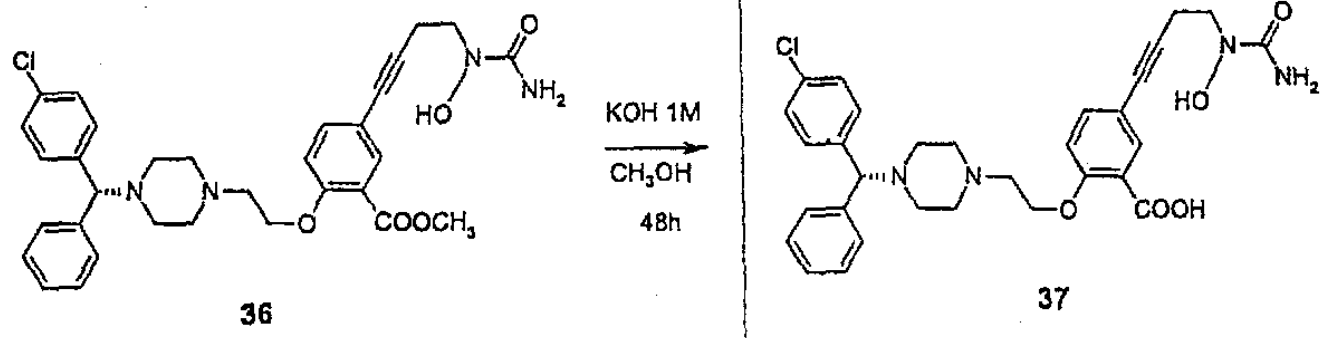
도면 3



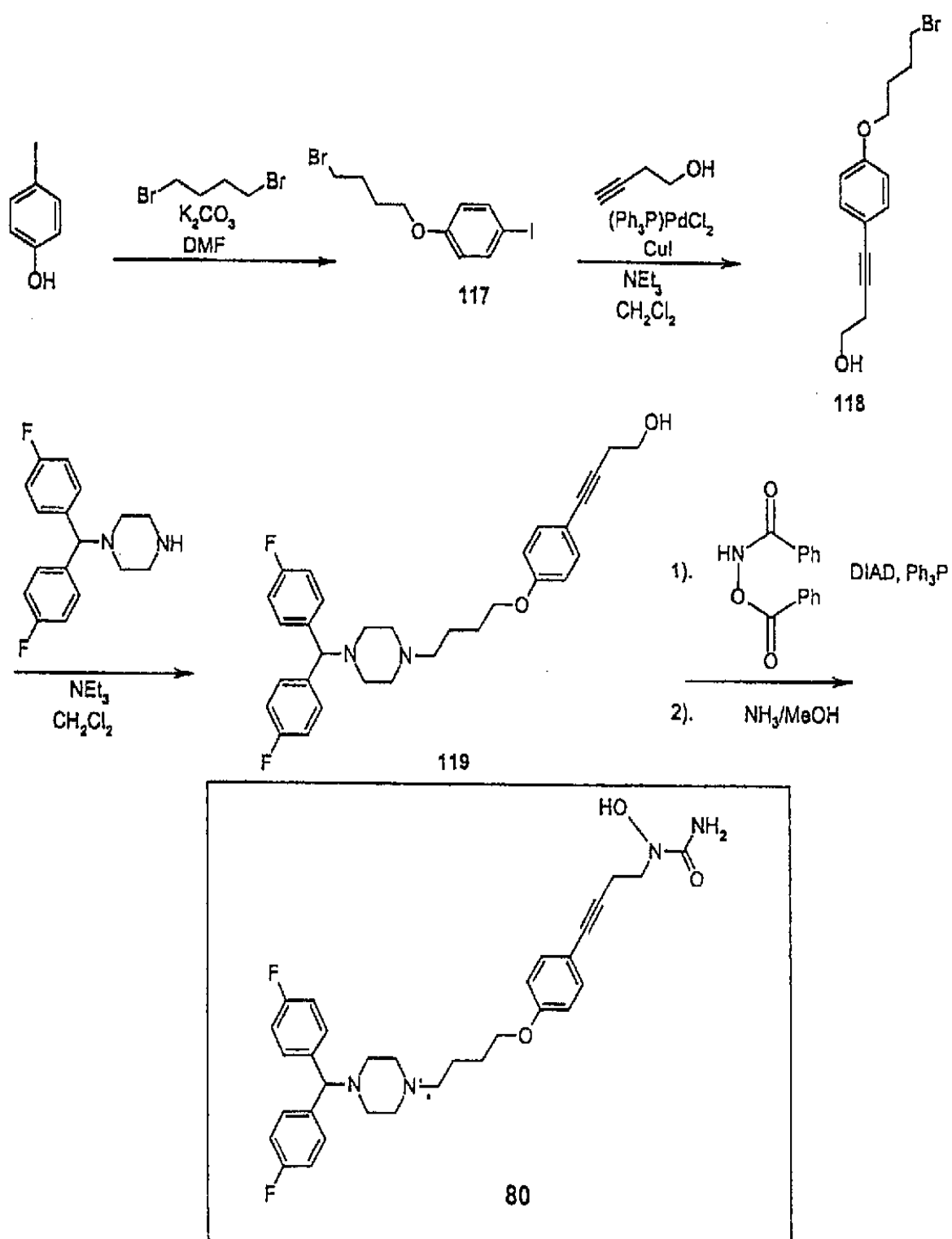
도면 4



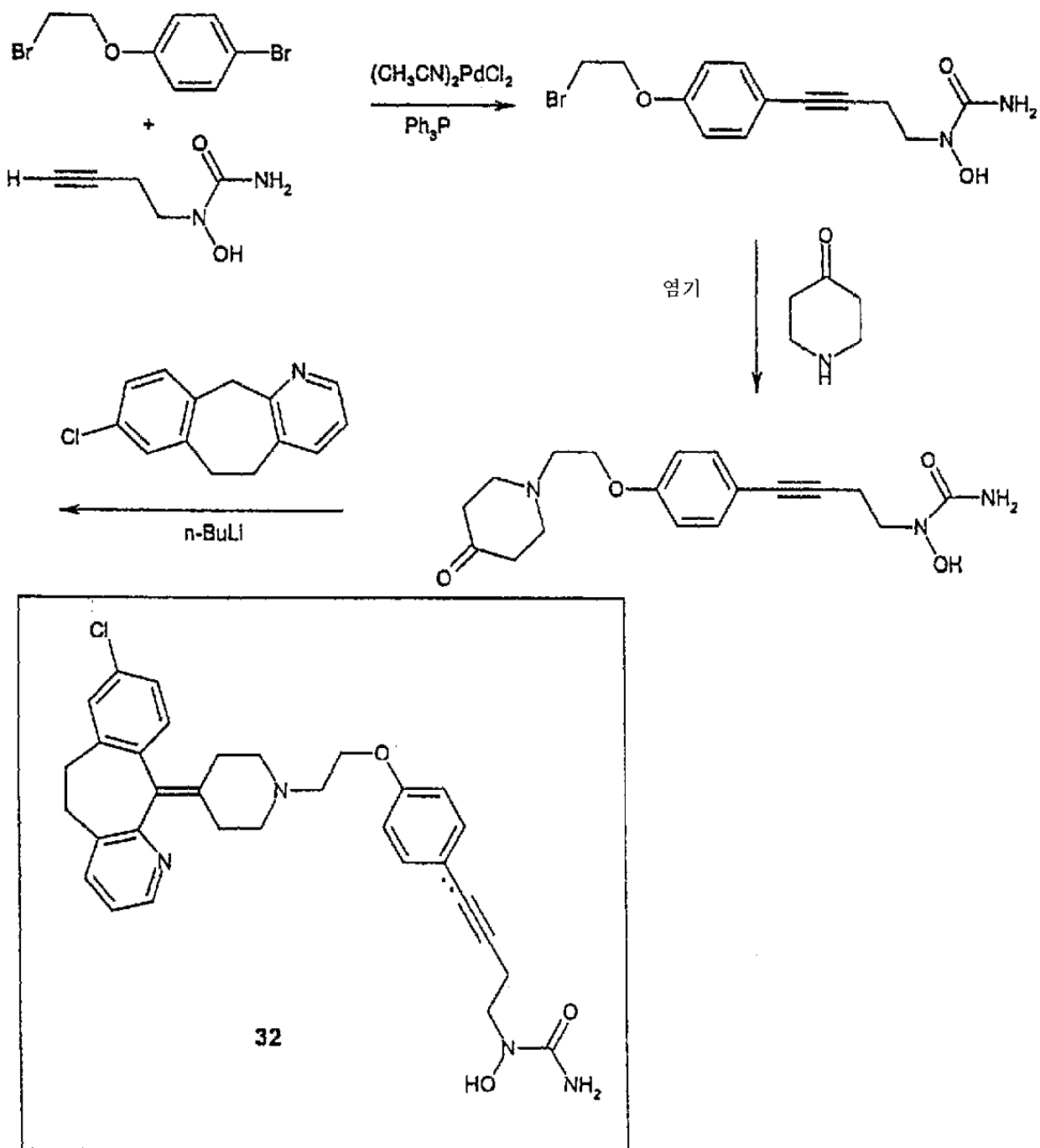
도면 5



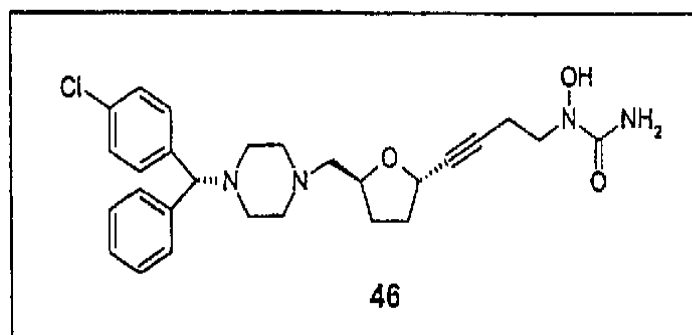
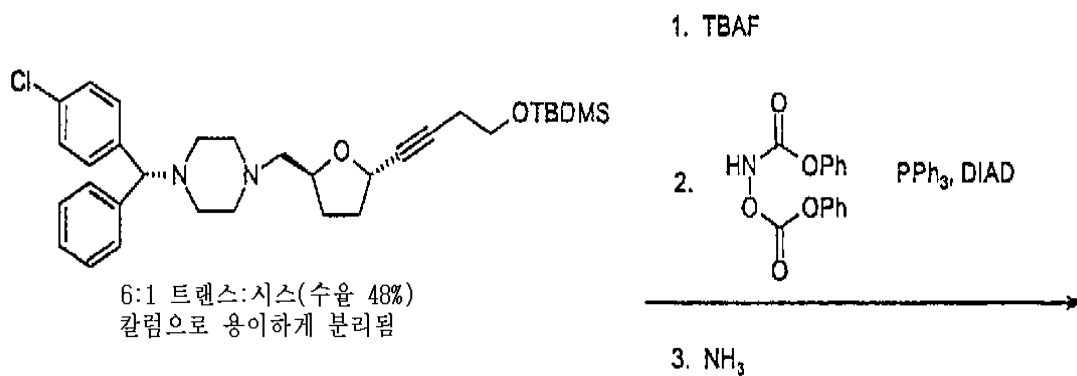
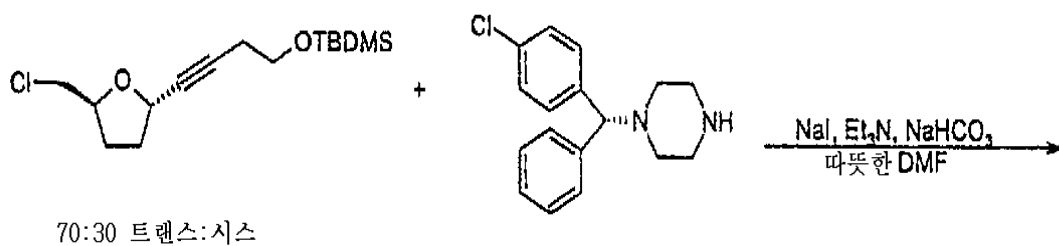
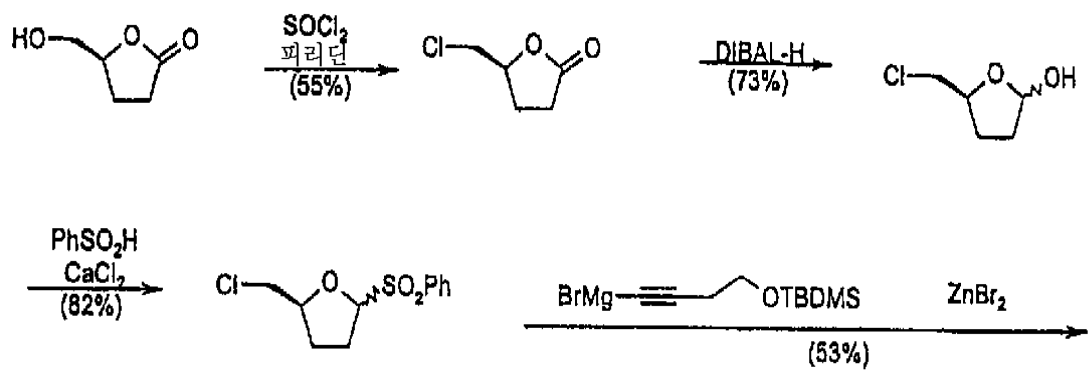
도면 6



도면 7



도면 8



도면 9

