

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 233/12

(11) 공개번호 특2000-0075813
(43) 공개일자 2000년12월26일

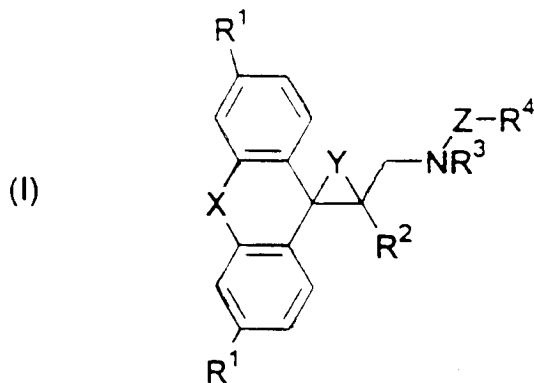
(21) 출원번호	10-1999-7007886	(87) 국제공개번호	WO 1999/33786
(22) 출원일자	1999년08월27일	(87) 국제공개일자	1999년07월08일
번역문제출일자	1999년08월27일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/27712		
(86) 국제출원출원일자	1998년12월29일		
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 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 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단		
(30) 우선권주장	60/068,928 1997년12월29일 미국(US)		
	9/221,254 1998년12월28일 미국(US)		
(71) 출원인	오르소-맥네일 팔마큐티칼 인코포레이티드 스타크 마이클		
	미국, 뉴저지 08869-0602, 라리탄, 유에스 루트 넘버 202		
(72) 발명자	스콧, 말콤		
	미국, 펜실베이니아19446, 렌스데일, 1036발리웨이		
	샌필리포, 파울린, 제이		
	미국, 펜실베이니아19425, 체스터스프링스, 300세다릿지레인		
	피즈페트릭, 루이스		
	미국, 펜실베이니아18964, 사우더튼, 205헤테르필드드라이브		
	칼도바, 리차드, 에프		
	미국, 펜실베이니아18052, 화이트홀, 109코너스톤드라이브		
	팬, 케빈		
	미국, 펜실베이니아19087, 웨인, 107블루밍데일에버뉴, 아파트먼트301		
	메시노, 조세프		
	미국, 뉴저지08202, 아바론, 46124번째에버뉴		
	젯터, 미첼		
	미국, 펜실베이니아19403, 노리스타운, 3036브램블링레인		
(74) 대리인	문경진, 조현석		

심사청구 : 없음

(54) 항 염증성 화합물

요약

본 발명은 항염증성(anti-inflammatory) 화합물, 상기 화합물의 제조방법 및 구조 (I)를 갖는 상기 화합물의 사용방법에 관한 것이다.



명세서

기술분야

본 발명은 염증을 치료하는데 유효하면서도 글루코코르티코이드(glucocorticoids)같은 다른 항-염증성 치료제에 통상적으로 수반되는 부작용이 입증되지 않은 트리페닐프로판아미드 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 상기 화합물의 제조방법 및 사용방법에 관한 것이다.

배경기술

글루코코르티코이드는 만성적 부신피질 장애 및 항진증(adrenocortical disorder and hyperfunction), 알레르기, 류마티스성 관절염, 낭창(lupus), 염증성 창자 질병(bowel disease), 폐렴, 기관지 천식(bronchial asthma), 혈액학적 장애(hematological disorders), 피부염 및 습진(eczema)에서 나타나는 모든 증상들을 감소시키는 유일한 약품(agents)이다. 글루코코르티코이드는 또한 조직 이식시 면역학적 반응을 감소시킨다. 이들 약품의 바람직하지 못한 부작용은 고혈압, 아테롬성 동맥경화증(atherosclerosis), 당뇨병, 고혈당증(hyperglycemia), 뼈의 약화(bone thinning) 및 전해물질 불균형(electrolyte imbalance)을 포함한다.

기계론적으로, 글루코코르티코이드는 백혈구 표면의 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 결합하고 상기 최종 글루코코르티코이드-GR 복합체는 세포의 핵안으로 이동한다. 상기 복합체는 염증성 시토키닌 및 콜라게나제를 생성하는 유전자의 유도를 억제하면서 전사 요소(transcription factor) AP-1(활성단백질-1)과 상호작용을 함으로써, 염증 진행을 억제한다. 그러나, 상기 복합체는 지금까지 언급된 바람직하지 않은 부작용을 초래하는 유전자의 전사 활성인자인 GRE(글루코코르티코이드 반응 요소)도 또한 활성화시킨다. 가장 바람직한 항-염증성 약물치료는 GRE를 활성화하지 않고 AP-1을 억제하는 것이다.

덱사메타손 및 프레드니손과 같은 스테로이드는 유능한 항염증성 활성을 나타내는 것으로 알려져 있지만, 또한 앞에서 언급한 부작용을 나타낸다.

지금까지 부작용을 야기하지 않는 것으로 알려진 항염증성 약품은 없었다. 따라서, 상술한 부작용을 야기함 없이 바람직한 항염증성 효과를 갖는 새로운 화학약품이 요구된다.

본 발명의 트리페닐시클로프로필 및 트리페닐프로필 화합물과 관련된 종래 기술의 화합물은 다음과 같다: 미국 특허 번호 3,941,833(고그나코)는 2,2-디아릴-시클로프로판의 특정 아미노 유도체를 개시한다. 상기 물질들은 심장혈관계(cardiovascular system) 장애의 치료에 유효한 것으로서 개시된다. 상기 물질들은 전신용이다. 상기 특허에서 상기 화합물은 국소적으로 투여될 수 있거나 되어야 하는 것으로 지시되어 있지 않다. 또한 상기 화합물이 피부의 염증을 치료하는데 유용한 것이라는 지적도 없다.

J. Med. Chem. 1983, 26, 693-699에서 길버트 등은 프로스타글랜딘 합성효소(synthetase)의 억제자로서 트리페닐프로필리덴 아민 및 니트릴을 보고한다.

J. Med. Chem. 1969, 12, 873-876에서 블랭크등은 디옥시코르티코스테론 또는 코르티코스테론 레벨을 변화시킴 없이 2,3,3-트리페닐프로필아민에 의한 알도스테론 생합성 억제를 개시한다.

J. Med. Chem. 1967, 10, 717-724에서, 스쿨츠 등은 쥐에서 저콜레스테롤혈증(hypocholesteremia)을 유발하고, 개에서 페니실린 분비를 억제하는 디페닐프로판아미드를 개시한다.

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 355-359에서, 벌크 등은 쥐에서 국부적 염증 반응을 억제하는 플루오레닐 프로판아미드를 개시한다.

독일 특허 번호 2,726,993(고그나코)은 1-치환된 2,2-디페닐시클로프로판을 개시한다. 상기 특허는 상기 물질이 혈관확장제 및 혈압저하제로서 유용하다는 사실을 교시한다. 상기 물질은 전신용이다. 상기 특허에서 상기 화합물은 국부적으로 투여될 수 있거나 되어야 하는 것으로 지시되어 있지 않다. 또한 상기 화합물이 피부의 염증을 치료하는데 유용한 것이라는 지적도 없다.

벨기에 특허 번호 BE 855689(헥사케미 S.A.Fr.)은 혈관확장활성을 가진 2,2-디페닐사이클로프로필메틸아미드를 개시한다.

프레시고옥스 등은 Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst Struct. Commun., C41(8), 1985, pp.1244-1246에서 4,4'-(3-아세트이미도-2-페닐프로필리덴) 디페닐 디아세테이트 화합물을 개시한다.

팔켄슈타인 등은 J. Org. Chem., 1993, 58, pp.7377-7381의 "활성화된 2-페닐아지리딘의 시스-트랜스 쌍의 반응에서 친핵성 개환(ring opening)에 대한 홀전자 전이. N-벤조일아지리딘에 대한 질소 피라미드의 강한 영향"에서 특정 페닐아지리딘 화합물을 개시한다.

스탐 등은 Chem. Ber., 1990, 123, pp.2227-2230의 "아지리딘.53과의 반응. 아렌 수소화물.9. 1-벤조일-2-페닐아지리딘에서 관찰된 바와 같이, 방향족 라디칼 음이온에 의한 벤질 음이온의 형성에 있어 중간 치환"에서 다른 아지리딘을 개시한다. 스탐 등은 또한 J. Org. Chem., 1989, 54, pp.1603-1607의 "염기에 의해 유발되는 중간 카프보닐 부산물의 분열을 통한, 안트라센 수소화물(9,10-디히드로안트라센의 음이온)에 의한 N-벤조일아지리딘의 환원성 개환"에서 관련된 아지리딘 구조를 개시한다. 그러나, 상기 간행물의 그 어느 것도 본 발명의 구조를 개시하지 않으며, 또한 그러한 구조가 염증 치료에 유용하다는 것을 교시하지도 않는다.

그러므로, 본 발명의 목적은 염증성 질환을 치료할 수 있는 하나 이상의 화합물을 제공하는 것이다.

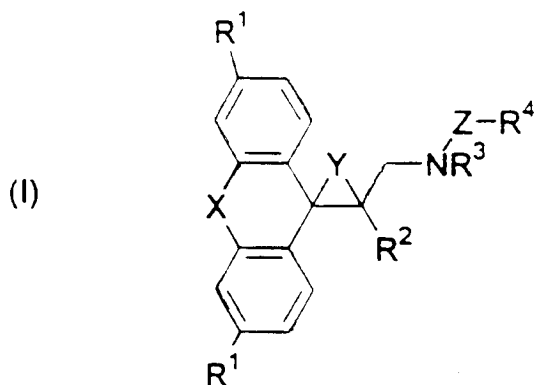
본 발명의 다른 목적은 글루코코르티코이드에 의해 야기되는 부작용과 유사한 부작용을 야기하지 않으면서 염증성 질환을 치료할 수 있는 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 염증성 질환의 치료를 위한 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 본 발명의 화합물을 투여에 의한 포유 동물의 염증성 질환 치료방법을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 글루코코르티코이드의 유익한 치료적 특성을 나타내면서도 글루코코르티코이드와 같은 부작용을 야기하지 않는 신규한 작은 분자의 비스테로이드성(non-steroidal) 유기 화합물에 관한 것으로서, 상기 화합물은 인간의 글루코코르티코이드 수용체(hGR)에 대해 강한 친화성을 띤다. 본 발명의 화합물은 하기의 구조(I)를 갖는다:



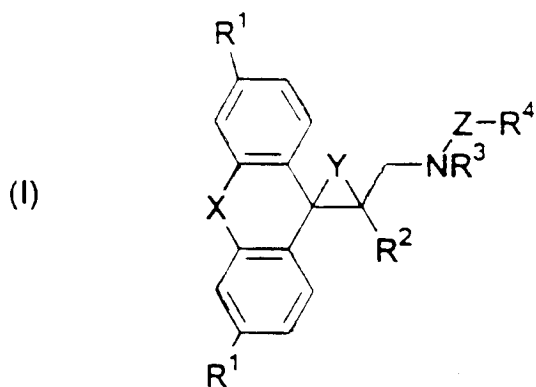
여기에서 X, R¹, R², R³, R⁴, W, Y 및 Z는 다음에 정의되는 것과 같다.

상기 화합물은 인간 및 다른 포유 동물에 있어 염증성 질환의 치료에 유용하다. 본 발명에 의한 화합물은 또한 만성적 부신피질 장애 및 항진증, 알레르기, 류마티스성 관절염, 낭창, 기관 이식에 있어 면역억제제(immunosuppressants)로서의 사용, 폐렴, 기관지 천식, 혈액학적 장애, 피부염 및 습진과 같은 다른 장애의 치료에도 유용하다. 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 상기 화합물을 사용하는 염증 및 다른 상태의 치료방법에도 그 초점이 맞추어져 있다.

다른 언급이 없으면, 여기에서 사용되는 알킬 및 알콕시는 치환기로 사용되든지 아니면 치환기의 일부로 사용되든지 간에 직쇄형(straight) 및 가지형(branched) 사슬을 포함한다. 예를 들면, 알킬 라디칼은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차-부틸, t-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 2-메틸부틸, 네오펜틸, n-헥실, 2-헥실, 2-메틸펜틸 등을 포함한다. 알콕시 라디칼은 앞에서 설명된 직쇄형 또는 가지형 사슬 알킬 그룹으로부터 형성된 산소 에테르이다. 물론, 알킬 또는 알콕시 치환기가 가지달리기 위해서는 그 그룹에 3개 이상의 탄소 원자가 반드시 존재하여야 한다.

여기에서 대등하게 또는 다른 용어에 조합되어 함께 사용되는 용어 "아릴"은 페닐 또는 나프틸과 같은 방향족 탄화수소 그룹을 의미한다. 용어 "헤테로아릴"은 방향족 고리의 일부로서 S, O, 또는 N 중에서 선택되는 1 또는 2의 이질적 원자가 결합된 방향족 그룹을 의미한다. 치환기와 관련하여, 용어 "독립적으로"는 2 이상의 치환이 가능할 때 그러한 치환기가 서로 동일하거나 상이할 수 있음을 의미한다.

본 발명은 화학식(I)을 갖는 화합물에 관한 것이다:



X는 단일 결합일 수 있거나 또는 수소, 황 또는 NR⁵로부터 선택되는데, 여기에서 R⁵는 수소; 알킬; 시클로알킬; 알케닐; 알키닐; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬(C₂-C₆), 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도, 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택되는 1 내지 3개의 치환기 그룹으로 치환된 페닐; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택되는 1 내지 3개의 치환기 그룹으로 치환된 페닐저탄소알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된다. X는 n이 1 내지 3의 정수인 -(CH₂)_n-; -HC=CH-; 및 W가 산소, 황 또는 NR⁵일 수 있는 -CH₂W로부터 선택될 수 있다. 물론 X가 수소일 경우에는 페닐 고리 사이의 연결을 나타내지 않는다;

여기서 R¹은 저탄소 알킬(C₂-C₆), 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로겐(염소, 플루오르, 요오드 등과 같은), 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기이다;

여기서 R²는 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬(C₂-C₆), 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐 그룹이거나, 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜(thiophene), 퓨란(furan), 피롤(pyrrole), 피리딘(pyridine) 등과 같은 헤테로방향족(heteroaromatic) 고리이다;

여기서 Y는 -CH₂- 또는 수소이다;

여기서 R³는 수소; 알킬; 시클로알킬; 알케닐; 알키닐; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐저탄소알킬(phenylloweralkyl)로 구성된 그룹으로부터 선택된다;

여기서 Z는 카르보닐; 카르복시; 카르보닐아미도; 또는 술폰으로 구성된 그룹으로부터 선택된다; 및

여기서 R⁴는 2 내지 12 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 가지형 사슬의 알킬; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐저탄소알킬; 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 퓨란, 피롤, 피리딘 등, 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 퓨란, 피롤, 피리딘으로서 저탄소 알킬 사슬에 의해 연결된 것과 같은 헤테로방향족 고리이다. X가 수소일 경우, S 또는 NR⁵, R⁴는 페닐일 수 있는데, 상기 페닐 그룹은 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된다.

바람직하게는, 본 발명의 화합물은 상기의 화학식(I)을 갖는데, 여기서 X는 수소이고 Y는 수소이다. 또한 본 발명의 화합물에서 R¹은 수소 및 할로겐으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, R¹은 플루오르이다.

보다 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 상기의 화학식(I)을 가지며, 여기서 X는 수소이고, Y는 수소이며, R¹은 수소 및 할로겐으로 구성된 그룹으로 선택되며, R²는 페닐, 할로페닐, 또는 메틸렌디옥시로 구성된 그룹으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, R¹은 플루오르 또는 수소이고 R²는 4-클로로페닐, 4-로도페닐 또는 3,4-메틸렌디옥시페닐이다.

또한, 화학식(I)의 화합물로서 X는 수소이고, Y는 수소이며, R¹은 수소 및 할로겐으로 구성된 그룹으로부터 선택되며, R²는 페닐, 할로페닐, 또는 알콕시페닐로 구성된 그룹으로부터 선택되며, R³는 수소 및 저탄소 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것도 바람직하다. 가장 바람직하게는, R³는 수소이다.

화학식(1)의 다른 바람직한 화합물 그룹에 있어서 X는 수소이고, Y는 수소이고, R¹은 수소 및 할로겐으로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R²는 페닐 및 할로페닐로 구성된 그룹으로부터 선택되고, R³는 수소 및 저탄소 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되며, Z는 카르보닐이다. R⁴는 직쇄형 사슬의 알킬, 페닐저탄소알킬 및 헤테로방향족 저탄소 알킬로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, R⁴는 헤테로방향족 저탄소 알킬 그룹이다. 가장 바람직하게는, R⁴는 2-티오펜메틸렌 또는 4-클로로페닐메틸렌이다.

본 발명의 화합물은 류마티스성 관절염, 골관절염(osteoarthritis), 염증성 창자 질환, 피부염 및 습진과 같은 염증성 질환의 치료에 유용하다. 상기 화합물은 또한 낭창, 만성적인 부신피질 장애 및 항진증, 알레르기, 폐렴, 기관지 천식, 혈액학적 장애, 및 기관 이식에 있어 면역억제제로서 사용을 포함하는 다른 장애의 치료에 있어서도 치료학적으로 유익하다. 상기 화합물은 국부적으로 또는 전신에 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 hGR에 결합하는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 상기 화합물은 구조면에서 글루코코르티코이드와 상이하기 때문에, DNA에 결합하여 GRE를 활성화시킴 없이 선택적으로 hGR에 결합하는 것으로 여겨진다. 이것은 부작용의 잠재적 발생을 보다 낮게 함으로써 결과적으로는 전체적 효능 및 치료가 증대된 보다 오랜 기간의 투여를 가능하게 한다.

본 발명의 화합물은 광학적 활성을 갖는다. 유익한 치료학적 활성은 엔안티오머(enantiomer)에 존재할 수 있거나, 또는 라세믹 혼합물에서 가장 활성이 크고 유익하게 사용될 수 있다.

특히 바람직한 화합물의 실시예는 98, 29, 33, 72, 90, 96, 84, 80, 47, 97, 123, 127, 128, 132, 140, 141, 145, 147, 150, 153, 165, 167, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 및 180을 포함한다. 전형적인 화합물은 다음과 같다:

N-(2-티오펜)아세틸-2,3,3-트리페닐프로필아민.

N-(5-메틸티오펜)아세틸-2-페닐-3,3-비스(4-플루오로페닐)프로필아민.

N-[3-인도릴(indolyl)]아세틸-2,3,3-트리페닐프로필아민.

N-(2-카르보닐-5-메틸티오펜)-2-(9H-플루오레니-9-일)-2-페닐에틸아민.

N-(2-클로로페닐)아세틸-1,2,2-트리페닐시클로프로필메틸아민.

N-(2-티에닐)카르보닐-1,2,2-트리페닐시클로프로필메틸아민.

N-(페닐옥시)카르보닐-1,2,2-트리페닐시클로프로필메틸아민.

N-(4-클로로페닐옥시)카르보닐-1,2,2-트리페닐시클로프로필메틸아민.

N-(2-피리딘)아세틸-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4-n-부톡시페닐)아세틸-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(2,4-디플루오로페닐)아세틸-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(2-티오펜)카르보닐-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(3-시아노페닐)아세틸-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(2,4-디플루오로페닐)카르보닐-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4-플루오로페닐)아세틸-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4,5-디클로로페닐)카르보닐-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(3-메틸페닐)아세틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(페닐)아세틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(5-클로로-2-벤조티오펜)아세틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(2,4-디플루오로페닐)카르보닐-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4-트리플루오로메틸페닐)아세틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(페닐)아세틸-2-(4-트리플루오로메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4-플루오로페닐)아세틸-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(3,5-비스-트리플루오로페닐)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4-클로로페닐)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(3,4-디클로로페닐)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(2-플루오로페닐)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(2-플루오로페닐)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4-플루오로페닐)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4-트리플루오로메틸페닐)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(3,5-비스트리플루오로메틸페닐)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(2-티오펜)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(5-메틸-2-티오펜)카르보닐-2-(4-아이오도메틸페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

N-(4-클로로페닐)카르보닐-2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민.

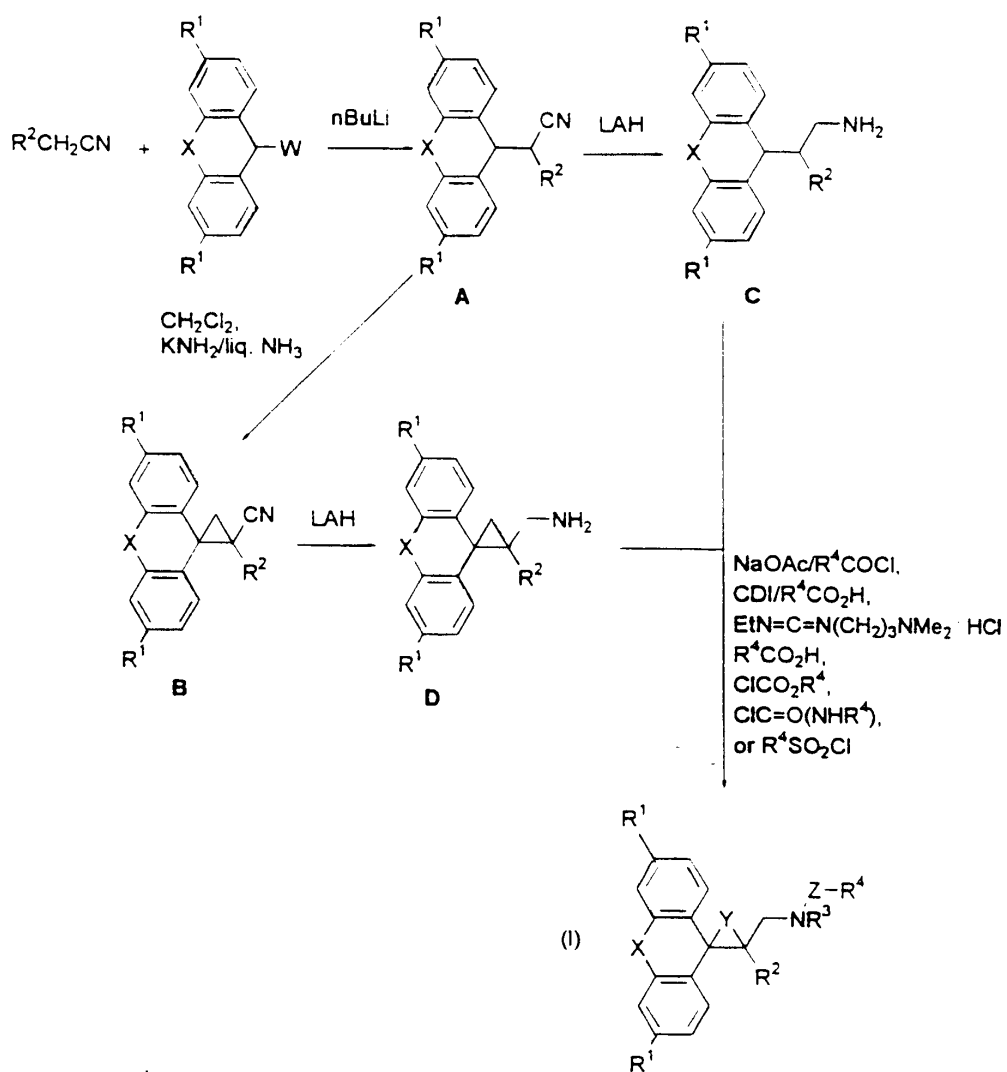
N-(2-프로필)카르보닐-1,2,2-트리페닐시클로프로필메틸아민.

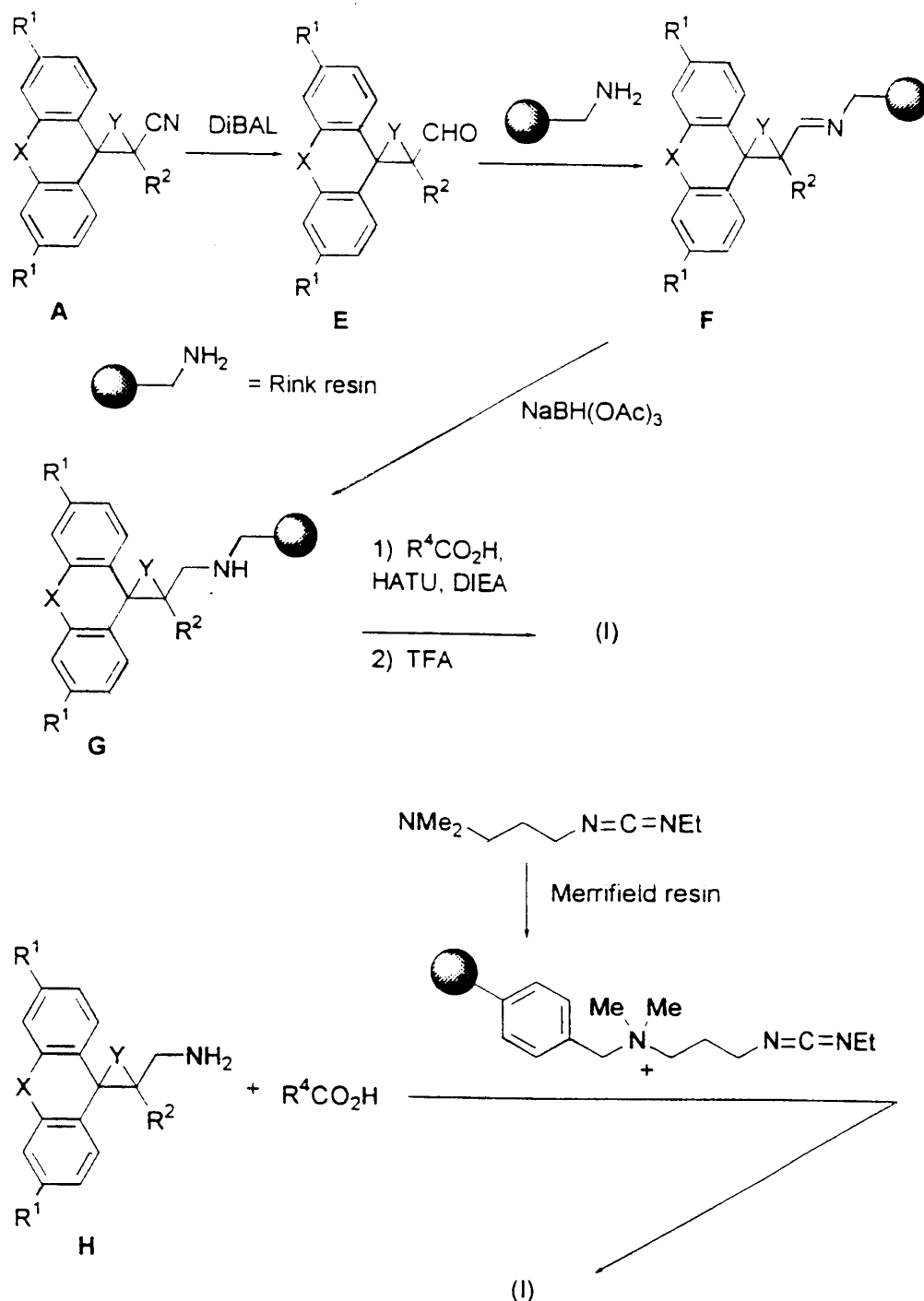
본 발명의 화합물은 여기서 특히 확인된 화합물 각각의 수화물도 또한 포함한다.

화학식(I)의 화합물은 하기의 반응 경로에 따라 제조될 수 있다.

반응 경로1은 R^1-R^5 , W, X, Y 및 Z가 상기에서 정의된 것과 같은 화학식(I)의 화합물 제조방법을 나타낸다. 적당한 치환되거나 치환되지 않은 디페닐 메틸-, 플루오르닐-, 또는 10,11-디히드로-5H-디벤조[1,d]시클로헥텐-4-일 염화물 또는 브롬화물을 n-BuLi 및 그와 유사한 것 또는 상-전이 조건을 사용하여 아릴- 또는 헤테로아릴 아세토니트릴로 처리함으로써 구조 A의 니트릴 중간 생성물을 산출한다. LAH, $NaBH_4/BH_3$ 및 그와 유사한 것으로 A를 환원시킴으로써 아민 C를 형성한다. 구조 A를 칼륨 아마이드/액체 암모니아의 존재 하에 메틸렌 클로라이드로 처리함으로써 구조 B를 형성한다. LAH, $NaBH_4/BH_3$ 및 그와 유사한 것으로 구조 B의 니트릴 그룹을 환원시킴으로써 구조 D의 아민을 형성한다. C 또는 D를 NaOAc 및 그와 유사한 것과 같은 염기와 함께 경로1에서 밝힌 산 염화물과 반응시키거나, 1,1'-카르보닐디이미다졸 및 그와 유사한 것과 같은 활성제와 함께 유기산과 반응시키거나, 술폰일 클로라이드, 클로로포름에이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 또는 적당한 유기 술폰일 클로라이드와 반응시킴으로써 구조 (I)의 화합물이 얻어진다. 선택적으로, 구조 A의 니트릴은 디이소부틸알루미늄 클로라이드(DiBAL)로 처리될 경우에 구조 E의 알데하이드로 전환된다. 링크(Rink) 수지로 E를 처리하면 구조 F의 수지가 결합된 이민이 산출되는데, 이것은 나트륨 트리아세톡시 보란(borane)으로 환원되어 구조 G의 수지가 결합된 이민이 된다. G를 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로인산염(이하 "HATU"라 한다) 및 디이소프로필에틸아민(DIEA)의 존재 하에 적당한 산으로 처리하면 구조 (I)의 화합물이 산출된다. 구조 (I)의 화합물은 또한 구조 H의 아민을 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 및 메리필드(Merrifield) 수지로부터 제조된 수지가 결합된 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드의 존재 하에 적당한 카르복실산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

경로 1



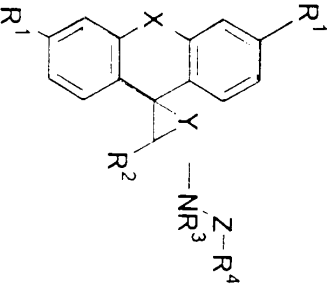


본 발명의 약제학적 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서 본 발명의 하나 이상의 화합물 또는 그 염이 종래의 약제학적 혼합 기술에 의해 약제학적 운반체와 직접적으로 혼합되는데, 상기 운반체는 원하는 투여 제형, 예를 들면 경구적 또는 비경구적 투여 제형에 따라 다양한 형태를 가질 수 있다. 경구적 투여 제형의 조성물 제조에 있어서, 어떠한 통상의 약제학적 매체라도 사용될 수 있다. 그러므로, 예를 들면 현탁액, 연금약액(elixirs) 및 용액과 같은 액체 경구용 제형을 위한 적당한 운반체 및 첨가제는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미제, 방부제, 착색제 및 그와 유사한 것을 포함하며, 예를 들면 분말, 캡슐 및 정제와 같은 고체 경구용 제형을 위한 적당한 운반체 및 첨가제는 전분, 설탕, 희석제, 과립형성제(granulating agent), 윤활제, 결합제, 분해제 및 그와 유사한 것을 포함한다. 투여의 용이성 때문에 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구용 투여 제형인데, 이 경우에 약제학적 고체 운반체가 명백히 사용된다. 원한다면, 정제는 표준 기술에 의해 설탕이 코팅되거나 또는 장용성(enteric)으로 코팅된다. 비경구용 투여 제형에 있어서 운반체는 예를 들면 용해도 증진 또는 보존을 위해서 다른 성분이 포함될 수 있음에도 불구하고 통상적으로 무균수(sterile water)를 포함할 것이다. 주사 가능한 현탁액도 또한 제조될 수 있는데, 이 경우 적당한 액체 운반체, 부유제 및 그와 유사한 것이 사용될 수 있다. 여기서 약제학적 조성물은 다른 투여 단위가 사용될 수 있음에도 불구하고, 예를 들면 정제, 캡슐, 분말, 주사, 티스푼형 및 그와 유사한 것의 투여 단위당 약 50 내지 약 100mg의 활성 성분을 함유하는 것이 바람직할 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 국부적으로 투여 또는 사용될 수 있다. 국부적으로 활성인 약제 또는 화장제의 운반 매개변수가 그렇게 요구한다면, 본 발명의 국부적으로 활성인 조성물은 국부적으로 활성인 약품을 피부 속으로 침투시킬 수 있는 운반 시스템으로서 작용할 수 있는 약제용으로 또는 화장제용으로 수용할 수

있는 운반체(vehicle)를 더 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 대안적인 실시예에 있어서, 상기 국부적으로 활성인 억제학적 또는 화장용 조성물은 화장품 또는 약품을 제조하기 위하여 상기 활성 성분을 파괴하지 않는 양의 보습제, 거품제, 미용 보조제, 산화 방지제, 계면활성제, 거품제, 조절제(conditioners), 습윤제, 방향제, 점증제(viscosifiers), 완충제, 방부제, 및 그와 유사한 것과 같은 다른 성분과 선택적으로 결합할 수 있다.

상기 국부적으로 활성인 억제학적 또는 화장용 조성물은 포유류 피부의 염증을 치료하기에 효과적인 양으로 도포되어야 한다. 여기서 사용되는 "효과적인 양"은 포유류 피부의 염증을 개선시키기 위한 충분한 양을 의미할 것이다. 염증 상태의 개선이 요망될 때 0.001-10.0%의 활성제를 함유한 조성물이 피부 표면에 도포된다. 바람직하게는, 염증 상태의 개선이 요망될 때 0.05-5.0%의 활성제를 함유한 조성물이 피부 표면에 도포됨으로써 피부 표면 1cm²에 기초하여, 약 2μl/cm² 내지 약 8μl/cm²의 국부적 활성제가 존재하게 된다.

표 1

Table 1. Physical and Biological Properties of Triphenylpropylamine and Triphenylcyclopropyl amine Derivatives										
										
hPR										
hGR % inh										
cmp	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Z	mp, °C	IC ₅₀ (nM)	10 μM
1	H	Ph	H	PhCH ₂	H, H	H, H	CO	146.0 - 147.0	890	-0.2
2	H	Ph	H	2-ClPhCH ₂	H, H	H, H	CO	140.5-141.2	134	-23
3	H	Ph	H	4-ClPhCH ₂	H, H	H, H	CO	168.4-170.9	480	4
4	H	Ph	H	4-MePhCH ₂	H, H	H, H	CO	142.3-143.6	528	12
5	H	Ph	H	2-MeOPhCH ₂	H, H	H, H	CO	156.9-158.9	62%	
6	H	Ph	H	4-MeOPhCH ₂	H, H	H, H	CO	157-159	910	
7	H	Ph	H	3,4-MeOPhCH ₂	H, H	H, H	CO	123-124.5	910	11.6
8	H	Ph	H	2,6-diClPhCH ₂	H, H	H, H	CO	165.2-166.5	340	3
9	H	Ph	H	3,4-diClPhCH ₂	H, H	H, H	CO	65-68	1480	
10	H	Ph	H	2-CF ₃ PhCH ₂	H, H	H, H	CO	109-111.5	780	15
11	H	Ph	H	3-CF ₃ PhCH ₂	H, H	H, H	CO	108.8-111.3	830	20

12	H	Ph	H	4- CF_3PhCH_2	H, H	H, H	CO	119.5-120.3	1500	15
13	H	Ph	H	Ph_2CH	H, H	H, H	CO	178.7-179.8	780	
14	H	4-ClPh	H	PhCH_2	H, H	H, H	CO	151.5-152.7	72	18
15	4-F	Ph	H	PhCH_2	H, H	H, H	CO	87.5-89.7	21	
16	4-F	Ph	H	2-ClPh CH_2	H, H	H, H	CO	127.3-129.4	45	
17	4-F	Ph	Me	PhCH_2	H, H	H, H	CO	86.9-88.2		
18	H	Ph	H	Ph	H, H	H, H	CO	161.5-163	610	14.1
19	H	Ph	H	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2$	H, H	H, H	CO	107.4-109.0	141	24
20	H	Ph	H	2-MeOPh $(\text{CH}_2)_2$	H, H	H, H	CO	137-140	58	9
21	H	4-ClPh	H	2-MeOPh $(\text{CH}_2)_2$	H, H	H, H	CO	122.2-123.5	57	21
22	H	Ph	H	2-ClPh $(\text{CH}_2)_2$	H, H	H, H	CO	135.0-135.8	103	
23	4-F	Ph	H	2-MeOPh $(\text{CH}_2)_2$	H, H	H, H	CO	78.9-80.9	22	
24	H	Ph	H	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_3$	H, H	H, H	CO	78.1-81.0	670	10
25	H	Ph	H	PhCH_2	H, H	H, H	SO_2	172.9-174.2	210	
26	H	Ph	H	4-MePh	H, H	H, H	SO_2	139.7-142.1	175	
27	H	Ph	H	PhSO_2CH_2	H, H	H, H	CO	186.9-187.5	67	
28	H	Ph	H	4-MePh SO_2CH_2	H, H	H, H	CO	190.3-191.9	57	
29	H	Ph	H	2-thiophene CH_2	H, H	H, H	CO	130-132	8	28.3
(+)			(+)				24			
(-)			(-)				>800			
30	H	Ph	H	5-Me-2-thiophene	H, H	H, H	CO	183.5-185	50	
31	4-F	Ph	H	2-thiophene CH_2	H, H	H, H	CO	84.9-85.3	8	
32	4-F	Ph	H	5-Me-2-thiophene CH_2	H, H	H, H	CO	127.9-128.9	7	
33	H	4-IPh	H	2-thiophene CH_2	H, H	H, H	CO	127-130	8.6	
34	H	4-ClPh	H	2-thiophene CH_2	H, H	H, H	CO	126.3-127.0	21	17
35	H	4-ClPh	H	3-thiophene CH_2	H, H	H, H	CO	126.4-127.9	54	
36	H	Ph	H	3-thiophene CH_2	H, H	H, H	CO	135-138	25	22
37	H	Ph	H	2-thiophene $(\text{CH}_2)_3$	H, H	H, H	CO	105.5-106.9	500	4

38	H	Ph	H	2-thiopheneCH=CH(I)	H, H	H, H	CO	217.3-218.9	189	
39	H	Ph	H	3-thiopheneCH=CH	H, H	H, H	CO	204.8-206.5	727	
40	H	Ph	H	2-thiophene	H, H	H, H	SO ₂	169.0-170.9	151	22
41	H	4-ClPh	H	2-thiophene	H, H	H, H	SO ₂	180.4-181.9	491	
42	H	Ph	H	3-thiophene	H, H	H, H	CO	153.5-154.7	68	18
43	H	Ph	H	2-benzothiophene	H, H	H, H	CO	218.3-218.8	495	
44	H	Ph	Me	2-thiopheneCH ₂	H, H	H, H	CO	107-109.3	133	
45	H	Ph	H	2-thiophene	H, H	H, H	CO	139-142	31	5
46	H	2-thio	H	2-thiopheneCH ₂	H, H	H, H	CO	138.2-139.9	723	
47	H	Ph	H	3-indoleCH ₂	H, H	H, H	CO	89-93	416	17
48	H	Ph	H	3-indole(CH ₂) ₂	H, H	H, H	CO	100-114	605	19
49	H	Ph	H	2-pyridylCH ₂	H, H	H, H	CO	120.1-121.7	200	11
50	H	Ph	H	NHPh	H, H	H, H	CO	205-206		
51	H	Ph	H	2-MeOPhNH	H, H	H, H	CO	203-204	32%	
52	H	Ph	H	2-ClPhNH	H, H	H, H	CO	210-211	273	
53	H	Ph	H	2-FPhNH	H, H	H, H	CO	190-191	293	
54	H	Ph	H	PhCH ₂ NH	H, H	H, H	CO	170-171	219	
55	H	Ph	H	2,4-diclPhCH ₂ NH	H, H	H, H	CO	166-167	121	
56	H	Ph	H	PhO	H, H	H, H	CO	128-129	310	
57	H	Ph	H	4-ClPhO	H, H	H, H	CO	159-160	294	
58	H	Ph	H	4-FPhO	H, H	H, H	CO	150-151	240	
59	H	Ph	H	2-NapthO	H, H	H, H	CO	151-152	155	
60	H	Ph	H	Pr	H, H	H, H	CO	88-89	446	
61	H	Ph	II	i-Pr	H, H	H, H	CO	114-115	584	
62	H	Ph	H	n-Bu	H, H	H, H	CO	78-79	121	
63	H	Ph	H	i-Bu	H, H	H, H	CO	112-113	316	
64	H	Ph	H	i-Bu	H, H	H, H	CO	143-144	296	
65	H	Ph	H	CH ₃ CO ₂ Et	H, H	H, H	CO	103-105.5	937	
66	H	Ph	H	PhCH ₂	SB	H, H	CO	148.7-150.8	888	18
67	H	Ph	H	2-MeOPhCH ₂	SB	H, H	CO	159.4-161.1	23%	

68	H	Ph	H	2-ClPhCH ₂	SB	H, H	CO	162.4-164.2	46%	
69	H	Ph	H	2-CF ₃ PhCH ₂	SB	H, H	CO	153.9-155	15%	
70	H	Ph	H	2-MeOPh(CH ₂) ₂	SB	H, H	CO	173.5-175.6	53%	
71	H	Ph	H	2-thiopheneCH ₂	SB	H, H	CO	128.7-130.5	820	16
72	H	Ph	H	5-Me-2-thiophene	SB	H, H	CO	158.3-160.5	33%	
73	H	Ph	H	PhCH ₂	(CH ₂) ₂	H, H	CO	172.7-174.6	770	
74	H	Ph	H	2-MeOPh(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	H, H	CO	134.3-136.8	388	
75	H	Ph	H	2-thiopheneCH ₂	(CH ₂) ₂	H, H	CO	175-177.5	363	
76	H	Ph	H	3-thiopheneCH ₂	(CH ₂) ₂	H, H	CO	167.3-169.3	571	
77	H	Ph	H	5-Me-2-thiophene	(CH ₂) ₂	H, H	CO	172.1-173	882	
78	H	Ph	H	PhCH ₂	H, H	CH ₂	CO	150-152	1200	6
79	H	Ph	H	3,4-MeOPhCH ₂	H, H	CH ₂	CO	131-133.5	1000	24.5
80	H	Ph	H	2-ClPhCH ₂	H, H	CH ₂	CO	128.5-130.5	955	-11
81	H	Ph	H	2-MeOPh(CH ₂) ₂	H, H	CH ₂	CO	187.5-189	709	
82	H	Ph	H	CHPh ₂	H, H	CH ₂	CO	166-169	510	-20.4
83	H	Ph	H	n-propyl	H, H	CH ₂	CO	149-150	573	45
84	H	Ph	H	i-propyl	H, H	CH ₂	CO	167-168	612	15.3
85	H	Ph	H	2-Me-propyl	H, H	CH ₂	CO	142-143	68%	7.25
86	H	Ph	H	t-butyl	H, H	CH ₂	CO	121-122	665	12.6
87	H	Ph	H	n-butyl	H, H	CH ₂	CO	122-123	681	19.8
88	H	Ph	H	2-thiopheneCH ₂	H, H	CH ₂	CO	135-137	425	
89	H	Ph	H	3-thiopheneCH ₂	H, H	CH ₂	CO	130-135	570	22
90	H	Ph	H	2-thiophene	H, H	CH ₂	CO	152.5-155	612	
91	H	Ph	H	5-Me-2-thiophene	H, H	CH ₂	CO	168-170.5	421	
92	H	Ph	H	PhNH	H, H	CH ₂	CO	209-210	1488	-1
93	H	Ph	H	2-FPhNH	H, H	CH ₂	CO	235-236	17%	33.9

94	H	Ph	H	2-MeOPhNH	H, H	CH ₂	CO	246-247	13%	-18.6	
95	H	Ph	H	PhCH ₂ NH	H, H	CH ₂	CO	231-232	4%	-14.3	
96	H	Ph	H	PhO	H, H	CH ₂	CO	146-147	927	9.9	
97	H	Ph	H	4-ClPhO	H, H	CH ₂	CO	171-172	157	12.5	
Cmpd	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Y	Z	Mass	Ion	Molecular	% Inhibition
98	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	4-ClPhCH ₂	H, H	H, H	CO	484.0	486		
99	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	2-thiopheneCH ₂	H, H	H, H	CO	455.6	456		35
100	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	3-Me-5-Cl-benzo-	H, H	H, H	CO	554.1	554, 556		18
101	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	thiophene-2-CH ₂	H, H	H, H	CO	540.1	540, 542		26
102	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	thiophene-2-CH ₂	H, H	H, H	CO	450.5	451		51
103	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	2-pyridineCH ₂	H, H	H, H	CO	517.5	518		37
104	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	3-CF ₃ phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	585.5	586		52
105	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	4-NO ₂ phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	494.5	495		24
106	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	4-BuOphenylCH ₂	H, H	H, H	CO	521.7	522		52
107	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	2-MeOphenylCH ₂	H, H	H, H	CO	479.6	480		28
108	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	3,5-di-MeOphenylCH ₂	H, H	H, H	CO	509.6	510		38
109	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	449.5	450		22
110	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	3-FphenylCH ₂	H, H	H, H	CO	467.5	468		20
111	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	2,4-diF-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	485.5	486		60
112	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	2,4-di-Cl-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	518.4	518, 520		36
113	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	3,4-diCl-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	518.4	518, 520		31
114	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	phenylthioCH ₂	H, H	H, H	CO	481.6	482		41
115	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	3-thiophene	H, H	H, H	CO	441.5	442		28
116	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	2-thiophene	H, H	H, H	CO	441.5	442		62
117	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	phenyl	H, H	H, H	CO	435.5	436		28
118	H	3,4-(OCH ₂ O)Ph	H	2-MeO-phenyl	H, H	H, H	CO	465.5	466		38

119	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 2-indole	H,H	H,H	CO	474.6	475	31
120	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 3,5-di-CF ₃ phenyl	H,H	H,H	CO	571.5	572	27
121	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 3-NO ₂ -phenyl	H,H	H,H	CO	480.5	481	10
122	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 3-NO ₂ -4-Me-phenyl	H,H	H,H	CO	494.5	495	33
123	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 3-CN-phenyl	H,H	H,H	CO	460.5	461	51
124	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H phenylethyl	H,H	H,H	CO	463.6	464	35
125	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 4-tBu-phenyl	H,H	H,H	CO	491.6	492	31
126	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 4-Me-phenyl	H,H	H,H	CO	449.5	450	46
127	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 2,4-diF-phenyl	H,H	H,H	CO	471.5	472	61
128	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 4-F-phenyl	H,H	H,H	CO	453.5	454	54
129	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 2-Cl-phenyl	H,H	H,H	CO	470.0	470, 472	41
130	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 4-Cl-phenyl	H,H	H,H	CO	470.0	470, 472	37
131	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 3,5-diCl-phenyl	H,H	H,H	CO	504.4	504, 506	18
132	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 4,5-diCl-phenyl	H,H	H,H	CO	504.4	504, 506	69
133	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 2-Me-phenyl	H,H	H,H	CO	449.5	450	46
134	H 3,4-(OCH ₂ O)Ph	H 4-biphenylCH ₂	H,H	H,H	CO	525.6	526	29
135	H 4-CF ₃ -Ph	H 2-thiopheneCH ₂	H,H	H,H	CO	479.6	480	31
136	H 4-CF ₃ -Ph	H 2-thiophene	H,H	H,H	CO	465.5	466	38
137	H 4-CF ₃ -Ph	H 2-Cl-phenyl	H,H	H,H	CO	494	494, 496	45
138	H 4-CF ₃ -Ph	H 3,4-diCl-phenylCH ₂	H,H	H,H	CO	542.4	542, 544	33
139	H 4-CF ₃ -Ph	H 2,4-diCl-phenyl	H,H	H,H	CO	528.4	528, 530	42
140	H 4-CF ₃ -Ph	H 3-Me-phenylCH ₂	H,H	H,H	CO	487.6	488	57
141	H 4-CF ₃ -Ph	H phenylCH ₂	H,H	H,H	CO	473.5	474	66
142	H 4-CF ₃ -Ph	H 2-pyridineCH ₂	H,H	H,H	CO	474.5	475	39
143	H 4-CF ₃ -Ph	H 4-MeS-phenylCH ₂	H,H	H,H	CO	519.6	520	19
144	H 4-CF ₃ -Ph	H 2-MeO-4-Cl-phenyl	H,H	H,H	CO	524	524, 526	33
145	H 4-CF ₃ -Ph	H 5-Cl-benzo-	H,H	H,H	CO	564.1	564, 565	54
146	H 4-CF ₃ -Ph	H thiophene-2-CH ₂	H,H	H,H	CO	508.0	508.2	39
147	H 4-CF ₃ -Ph	H 2-Cl-phenylCH ₂	H,H	H,H	CO	509.5	510.2	55

148	H 4-CF ₃ -Ph	H	2-MeO-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	503.6	504	42
149	H 4-CF ₃ -Ph	H	3,5-diMeO-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	533.6	534	42
150	H 4-CF ₃ -Ph	H	4-CF ₃ -phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	541.5	542	61
151	H 4-CF ₃ -Ph	H	3,5-diCF ₃ -phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	609.5	610	41
152	H 4-CF ₃ -Ph	H	4-Me-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	487.6	488	41
153	H 4-CF ₃ -Ph	H	Ph ₂ CH	H, H	H, H	CO	549.6	550	69
154	H 4-CF ₃ -Ph	H	4-NO ₂ -phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	518.5	519	34
155	H 4-CF ₃ -Ph	H	4-(Me ₂ N)-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	516.6	517	29
156	H 4-CF ₃ -Ph	H	4-biphenylCH ₂	H, H	H, H	CO	549.6	550	19
157	H 4-CF ₃ -Ph	H	2-naphthylCH ₂	H, H	H, H	CO	523.6	524	10
158	H 4-CF ₃ -Ph	H	5-Cl-3-Me-benzo-thiopheneCH ₂	H, H	H, H	CO	578.1	578, 580	16
159	H 4-CF ₃ -Ph	H	4-(Me ₂ N)-phenyl(CH ₂) ₂	H, H	H, H	CO	528.6	529	12
160	H 4-CF ₃ -Ph	H	3,5-diCF ₃ -phenyl	H, H	H, H	CO	595.5	596	10
161	H 4-I-Ph	H	2-Cl-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	565.9	566, 568	42
162	H 4-I-Ph	H	4-Cl-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	565.9	566, 568	30
163	H 4-I-Ph	H	3,4-diCl-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	600.3	600	44
164	H 4-I-Ph	H	2-F-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	549.4	550	40
165	H 4-I-Ph	H	4-F-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	549.4	550	79
166	H 4-I-Ph	H	4-CF ₃ -phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	599.4	600	46
167	H 4-I-Ph	H	3,5-diCF ₃ -phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	667.4	668	63
168	H 4-I-Ph	H	2-MeO-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	561.5	562	32
169	H 4-I-Ph	H	3-MeO-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	561.5	562	45
170	H 4-I-Ph	H	4-MeO-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	561.5	562	25
171	H 4-I-Ph	H	3,5-diMeO-phenylCH ₂	H, H	H, H	CO	591.5	592	25
172	H 4-I-Ph	H	2-Cl-phenyl	H, H	H, H	CO	551.9	552	32
173	H 4-I-Ph	H	4-Cl-phenyl	H, H	H, H	CO	551.9	552	72
174	H 4-I-Ph	H	3,4-diCl-phenyl	H, H	H, H	CO	586.3	587	50

175	H 4:1-Ph	H	2-F-phenyl	H, H	H, H	CO	535.4	536	65
176	H 4:1-Ph	H	4-F-phenyl	H, H	H, H	CO	535.4	536	68
177	H 4:1-Ph	H	4-CF ₃ -phenyl	H, H	H, H	CO	585.4	586	53
178	H 4:1-Ph	H	3,5-dicF ₃ -phenyl	H, H	H, H	CO	653.4	654	53
179	H 4:1-Ph	H	2-thiophene	H, H	H, H	CO	523.4	524	53
180	H 4:1-Ph	H	5-Me-2-thiophene	H, H	H, H	CO	537.5	538	57
181	H 4:1-Ph	H	2-MeO-phenyl	H, H	H, H	CO	547.4	548	41
182	H 4:1-Ph	H	3-MeO-phenyl	H, H	H, H	CO	547.4	548	15
183	H 4:1-Ph	H	3,5-diMeO-phenyl	H, H	H, H	CO	577.5	578	42

하기의 실시예들은 상기 화합물, 상기 화합물의 제조방법, 조성물 및 상기 화합물 및 조성물의 사용방법을 단순히 예시하는 것이며 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.

실시예

실시예 1

2,3,3-트리페닐프로피오니트릴(하우서, C.R. 등, 액체 암모니아에서 칼륨 아미드에 의한 2,3,3-트리페닐프로피오니트릴의 디칼바니온의 형성 및 차등적 β -알킬화. J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4099-4102)이 다음과 같이 제조되었다. 페닐아세토니트릴(1.00g, 0.0086몰) 및 THF(17ml) 용액이 건조 아세톤 냉탕에서 -78°C 로 냉각되었고, 헥산(3.80ml, 0.0095몰)에서 n-부틸리튬 용액으로 점적 방법으로(dropwise) 처리되었다. -78°C 에서 45분 동안 교반된 후에, 디페닐 메틸클로라이드(1.75g, 0.0086몰) 및 THF 용액이 점적 방법으로 첨가되어 옅은 노란 색 용액을 생기게 하였다. 상온에서 밤새도록 교반한 후에 물(20ml) 및 디에틸 에테르(50ml)가 격렬하게 교반되며 첨가되었다. 상기 유기 층은 분리되어 무수 황산 마그네슘(MgSO_4)으로 탈수되었고, 여과 및 증발되어 오일을 형성하였다. 상기 물질은 1,2,2-트리페닐프로

피오니트릴을 형성하기 위하여 분쇄 및 여과되었다.

실시예 2

디페닐메틸클로라이드가 9-브로모플루오렌으로 대체된 것을 제외하고는 실시예 1에서 기술된 것과 동일한 과정을 거쳐 9H-(플루오렌-9-일)페닐아세토니트릴이 제조되었다. 146-148.3℃의 녹는점을 갖는 9H-(플루오렌-9-일)페닐아세토니트릴이 얻어졌다.

실시예 3

디페닐메틸클로라이드가 5-클로로-10,11-디히드로-5H-디벤조[a,d]시클로헥텐으로 대체된 것을 제외하고는 상기의 실시예 1에서 기술된 것과 동일한 과정을 거쳐 (10,11-디히드로-5H-디벤조[1,d]시클로헥텐-4-일)페닐아세토니트릴이 제조되었다. 134.1-147.7℃의 녹는점을 갖는 (10,11-디히드로-5H-디벤조[1,d]시클로헥텐-4-일)페닐아세토니트릴이 얻어졌다.

실시예 4

페닐아세토니트릴이 4-클로로페닐아세토니트릴로 대체된 것을 제외하고는 실시예 1에서 기술된 것과 동일한 과정을 거쳐 2-(4-클로로페닐)-3,3-디페닐프로피오니트릴이 제조되었다. 얻어진 화합물은 115.1-115.6℃의 녹는점을 가졌다.

실시예 5

2-(2-티에닐)-3,3-디페닐프로피오니트릴이 하기의 과정을 거쳐 제조되었다. 2-티오펜아세토니트릴(16.30g, 0.081몰), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.185g, 0.900081몰), 및 50%의 수산화나트륨의 혼합물에 디페닐메틸클로라이드(10.00g, 0.081몰)이 점적 방식으로 첨가되었다. 상기 혼합물은 상온에서 2시간 동안 교반되었고, 40℃에서 30분 동안 가열된 다음 벤즈알데하이드(0.18g, 0.0017몰)로 처리되었다. 상기 반응 혼합물은 얼음-물 혼합물(200ml)에 부어져 디클로로메탄으로 두 번 추출되었다. 유기층이 결합되었고, 2N의 염산(100ml), 물(100ml), 및 염화나트륨 포화용액(100ml)으로 세척되었고, 황산마그네슘으로 탈수되었고, 여과 및 증발되었다. 잔류물은 플래쉬 실리카 상에서 크로마토그래피 방법에 의해 분리되어 고체를 형성시켰는데, 상기 고체는 에탄올로부터 세 번 재결정되어 결정형 고체로서 102.7-105.3℃의 녹는점을 갖는 17.45g(74.3%)의 2-(2-티에닐)-3,3-디페닐프로피오니트릴을 형성하였다.

실시예 6

2-티오펜아세토니트릴이 페닐아세토니트릴로 대체되고, 디페닐메틸클로라이드가 클로로비스(4-플루오로페닐)메탄으로 대체된 것을 제외하고는 실시예 5에서 기술된 것과 동일한 과정을 거쳐 3,3-비스-(4-플루오로페닐)-2-페닐프로피오니트릴이 제조되었다. 최종 생성물은 142.5-143.8℃의 녹는점을 가졌다.

실시예 7

2-티오펜아세토니트릴이 4-아이오도페닐아세토니트릴로 대체된 것을 제외하고는 실시예 5에서 기술된 것과 동일한 과정을 거쳐 2-(4-아이오도페닐)-3,3-디페닐프로피오니트릴이 제조되었다.

실시예 8

1,2,2-트리페닐시클로프로필니트릴이 C. R. 하우서, T. M. 헤리스, 및 T. G. 레드포드의 공법(J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 4099-4102)을 사용하여 제조되었다. 칼륨(24.5g, 0.63몰)을 액체 NH₃(1500ml)에 첨가함으로써 KNH₂ 및 액체 NH₃의 용액이 제조되었다. 2,3,3-트리페닐프로피오니트릴(87.5g, 0.31몰)이 KNH₂/NH₃ 용액에 천천히 첨가되었다. 10분간 교반한 후에, 상기 혼합물은 디클로로메탄(31.5g, 0.37몰) 및 디에틸 에테르(150ml)의 용액으로 처리되었다. 1.5시간 후에, 다른 비율의 디클로로메탄(6.0g, 0.071몰) 및 디에틸 에테르(25.0ml)가 첨가되었고 상기 반응 혼합물은 78℃에서 다른 시간동안 교반되었다. 디에틸 에테르가 첨가되었고 상기 NH₃는 증발되었다. 에테르 용액이 물, 2N의 염산 및 물로 세척되었다. 유기층이 분리되었고, 탄산칼륨으로 탈수되었으며, 여과 및 증발되어 고체 잔류물을 형성하였다. 상기 물질은 에탄올로부터 두 번 재결정되어 결정형 고체로서 47.0g(51%)의 1,2,2-트리페닐시클로프로필니트릴을 형성하였다.

실시예 9

2,3,3-트리페닐프로필아민이 하기의 과정에 따라 제조되었다. 2,3,3-트리페닐프로피오니트릴(10.00g, 0.035몰) 및 THF(80ml)의 용액이 0℃에서 LiAlH₄(3.40g, 0.089몰) 및 THF(100ml)의 용액에 점적 방식으로 첨가되었다. 상기 혼합물은 상온에서 24시간 동안 교반된 다음 24시간 동안 환류(reflux)되었다. 냉탕에서 냉각된 후에, 상기 반응 혼합물은 물(3.40ml), 3N의 수산화나트륨(10.20ml) 및 물(3.4ml)로 처리된 다음 황산마그네슘이 첨가되었다. 상기 혼합물은 여과되었고, 여과액은 증발되어 오일이 되었다. 상기 물질을 디에틸 에테르(30ml)에 용해시키고 디에틸 에테르/무수 염산(25ml, 0.025몰)을 첨가하였다. 백색 고체는 여과되었고 디에틸 에테르와 3N의 수산화나트륨 사이가 분할되었다. 유기층이 분리되었고, 탄산칼륨으로 탈수되었으며, 여과 및 증발되어 결정형 고체로서 2,3,3-트리페닐프로필아민을 형성하였다.

실시예 10

2,3,3-트리페닐프로피오니트릴이 2-(4-클로로페닐)-3,3-디페닐프로피오니트릴로 대체되는 것을 제외하고는, 실시예 9에서 기술된 것과 동일한 과정을 거쳐 2-(4-클로로페닐)-3,3-디페닐프로필아민이 제조되었다. 최종 생성물은 104.1-105.7℃의 녹는점을 가졌다.

실시예 11

2,3,3-트리페닐프로피오니트릴이 9H-(플루오렌-9-일)페닐아세토니트릴로 대체되고, THF가 디에틸 에테르로 대체된 것을 제외하고는 실시예 9에 기술된 것과 같은 과정을 거쳐 2-(9H-[플루오렌-9-일])-2-(페닐)

에틸아민이 제조되었다. 오일이 얻어졌다.

실시예 12

2,3,3-트리페닐프로피오니트릴이 3,3-비스-(4-플루오로페닐)-2-페닐프로피오니트릴로 대체되고, THF가 디에틸 에테르로 대체된 것을 제외하고는 실시예 9에 기술된 것과 같은 과정을 거쳐 3,3-비스-(4-플루오로페닐)-2-(페닐)프로필아민이 제조되었다. 최종 생성물은 백색 고체이었다.

실시예 13

2,3,3-트리페닐프로피오니트릴이 2-(2-티에닐)-3,3-디페닐프로피오니트릴로 대체되고, THF가 디에틸 에테르로 대체된 것을 제외하고는 실시예 9에 기술된 것과 같은 과정을 거쳐 3,3-디페닐-2-(2-티에닐)프로필아민이 제조되었다. 최종 생성물은 200℃ 이상의 녹는점(분해)을 갖는 베이지색 고체이었다.

실시예 14

2,3,3-트리페닐프로피오니트릴이 1,2,2-트리페닐시클로프로필니트릴로 대체되고, THF가 디에틸 에테르로 대체된 것을 제외하고는 실시예 9에 기술된 것과 같은 과정을 거쳐 1,2,2-트리페닐시클로프로필메틸아민이 제조되었다. 최종 생성물은 백색 고체이었다.

실시예 15

2-(4-아이오도페닐)-3,3-디페닐프로필아민이 하기의 과정을 거쳐 제조되었다. TFA(3.30g, 0.030몰) 및 THF(10ml)의 용액이 상온에서 나트륨 붕소 수화물(1.10g, 0.029몰) 및 THF(20ml)의 슬러리(slurry)에 천천히 첨가되었다. 가스 방출이 끝난 후에, 상기 반응 용액은 15분 동안 교반된 다음 2-(4-아이오도페닐)-3,3-디페닐프로피오니트릴(4.87g, 0.012몰) 및 THF(20ml)의 용액으로 점적 방식으로 처리되었다. 상온에서 밤새도록 교반된 후에 물이 천천히 첨가되고 이어서 디클로로메탄(40ml)이 첨가되었다. 유기층이 탄산칼륨으로 탈수되었고, 여과 및 증발되어 오일을 형성하였다. 상기 물질은 디에틸 에테르에 용해되었고 무수 염산/디에틸 에테르(10ml)로 처리되었다. 백색 고체가 여과되었고 디클로로메탄과 3N의 수산화나트륨 사이가 분할되었다. 상기 유기층이 분리되어 탄산칼륨으로 탈수되었고, 여과 및 증발되어 고체로서 2-(4-아이오도페닐)-3,3-디페닐프로필아민을 형성하였다.

실시예 16

2-(10,11-디히드로-5H-디벤조[1,d]시클로헥텐-4-일)-2-(페닐)에틸아민이 다음과 같이 제조되었다. 1M의 BH₃-THF(24ml, 0.024몰) 용액이 상온에서 (10,11-디히드로-5H-디벤조[1,d]시클로헥텐-4-일)페닐아세토니트릴(5.0g, 0.016몰) 및 THF(70ml)의 용액으로 처리되었다. 그 결과로 생성된 용액은 2시간 동안 환류되고, 0℃에서 냉각된 다음 메탄올(50ml)로 처리되고 이어서 6N의 염산(125ml)로 처리되었다. 상기 혼합물은 70℃에서 1시간 동안 가열되었고, 0℃에서 냉각되었고, 50%의 수산화나트륨 용액으로 pH12로 조절되었으며, 에틸아세테이트로 두 번 추출되었다. 유기층이 결합, 탈수, 여과, 및 증발되어 노란색의 오일을 형성하였다. 상기 물질은 헥산과 함께 분쇄되고 여과되었다. 여과액은 증발되었고 잔류물은 용리제(eluant)로서 에틸아세테이트:헥산(8:2)을 사용하여 플래쉬 실리카 상에서 크로마토그래피 방법에 의해 분리되어 오일로서 수율 2.29g(46%)의 2-(10,11-디히드로-5H-디벤조[1,d]시클로헥텐-4-일)-2-(페닐)에틸아민을 형성하였다.

실시예 17

화합물 29는 하기의 과정에 따라 제조되었다: 티오펜아세틸 클로라이드(0.281g, 0.0017몰) 및 에틸렌 디클로라이드(8.0ml)의 용액이 2,3,3-트리페닐프로필아민(0.50g, 0.0017몰), 나트륨 아세테이트(0.18g, 0.0022몰) 및 에틸렌 클로라이드(8.0ml)의 얼음-냉각된 혼합물에 천천히 첨가되었다. 상온에서 밤새도록 교반된 후에, 물이 섞여지면서 첨가되었다. 그 결과로서 생성된 유기층이 분리되었고, 1N의 수산화나트륨 용액 및 1N의 염산 용액으로 연달아 세척되었으며, 황산칼륨으로 탈수되었고, 여과 및 증발되어 고형화된 오일을 형성하였다. 상기 물질의 2회 재결정에 의해 결정형 고체로서 130-132℃의 녹는점을 갖는 0.410g(59%)의 화합물 29를 형성하였다.

실시예 18

티오펜아세틸 클로라이드 또는 2,3,3-트리페닐프로필아민을 대체하면 실시예 17에서 밝힌 과정에 따라 1, 6, 7, 18, 29, 78, 79, 및 82와 같은 다른 화합물이 얻어질 수 있다.

실시예 19

화합물 80이 하기의 과정을 거쳐 제조되었다: 2-클로로페닐아세트산(0.289g, 0.0017몰), 1,1'-카르보닐디이미다졸(0.271g, 0.0017몰) 및 아세토니트릴(25ml)의 용액이 상온에서 20분간 교반되고, 1,2,2-트리페닐시클로프로필메틸아민(0.500g, 0.0017몰)으로 처리되었다. 24시간 동안 교반된 후에, 상기 반응 용액은 증발되었고, 잔류물은 메틸렌 디클로라이드에 용해되었다. 상기 용액은 물(10ml), 1N의 염산(10ml) 및 물(10ml)로 세척되었다. 유기층이 분리되었고, 황산마그네슘으로 탈수되었으며, 여과 및 증발되어 오일을 형성하였다. 상기 물질은 에틸렌 디클로라이드에 용해되었고, 디에틸 에테르가 첨가되어 결정형 고체를 형성시켰다. 이것을 여과함으로써 결정형 고체로서 128.5-130.5℃의 녹는점을 갖는 화합물 80이 0.501g(65%) 형성되었다.

실시예 20

실시예 19에서 사용된 2-클로로페닐아세트산 또는 1,2,2-트리페닐시클로프로필메틸아민을 그에 상응하는 양의 적당한 출발물질로 대체하고, 아세토니트릴을 에틸렌 디클로라이드로 대체하여 실시예 19의 과정을 거친다면, 다음의 화합물이 얻어질 수 있다: 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 34, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 48, 49, 61, 62, 63, 64, 81, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 및 90.

실시예 21

화합물 66이 다음과 같이 제조되었다: 페닐 아세트산(0.30g, 0.0024몰), 2-(9H-[플루오렌-9-일])-2-(페닐)에틸아민(0.70g, 0.0024몰), 및 에틸렌 디클로라이드(10ml)의 용액이 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염화수소(0.55g, 0.0029몰)로 처리되었다. 방새도록 교반된 후에, 상기 반응 용액은 3N의 수산화나트륨, 6N의 HCl 및 NaCl의 포화용액으로 세척되었다. 유기층이 분리되었고, 황산마그네슘으로 탈수되었으며 증발되어 반고체를 형성하였다. 상기 물질은 디에틸 에테르와 함께 분쇄되었고 여과되어 고체가 남았는데, 상기 고체는 메탄올로부터 재결정되어 백색 결정형 고체로서 148.7-150.8℃의 녹는점을 갖는 화합물 66을 0.12g(12%) 형성하였다.

실시예 22

페닐아세트산 또는 2-(9H-[플루오렌-9-일])-2-(페닐)에틸아민을 그에 상응하는 양의 적당한 출발물질로 대체하여 실시예 21의 과정을 거치면, 다음의 화합물이 얻어질 수 있다: 15, 16, 17, 23, 31, 32, 44, 65, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 74, 75, 76, 77, 및 91.

실시예 23

화합물 52가 다음의 과정에 따라 제조되었다: 2,3,3-트리페닐프로필아민(0.25g, 0.0009몰) 및 메틸렌 디클로라이드(25ml)의 용액이 상온에서 2-클로로페닐 이소시아네이트(0.13g, 0.0009몰)로 처리되었다. 여과되고 메탄올-헥산으로부터 재결정되어 형성된 고체는 백색 결정형 고체로서 210-211℃의 녹는점을 갖는 화합물 52를 0.14g(75%) 형성하였다.

실시예 24

실시예 23에서 사용된 클로로페닐 이소시아네이트 또는 2,3,3-트리페닐프로필아민을 그에 상응하는 양의 적당한 출발물질로 대체하여 실시예 23의 과정을 거치면, 다음의 화합물이 얻어질 수 있다: 50, 51, 53, 54, 55, 92, 93, 94, 및 95.

실시예 25

화합물 40이 다음과 같이 제조되었다: 2,3,3-트리페닐프로필아민(0.674g, 0.0024몰) 및 CHCl_3 (20ml)의 얼음-냉각된 용액이 2-티오펜술포닐 클로라이드(0.475g, 0.0026몰)로 처리되고 이어서 디이소프로필에틸아민(0.764g, 0.0059몰)로 처리되었으며, 상온에서 방새도록 교반되었다. 상기 반응용액은 1N의 HCl(20ml) 및 NaCl의 포화용액으로 세척되었다. 유기층이 분리되었고, 황산마그네슘으로 탈수되었으며, 여과 및 증발되어 고체로서 169-170.9℃의 녹는점을 갖는 화합물 40을 0.660g(66%) 형성하였다.

실시예 26

실시예 25에서 사용된 2,3,3-트리페닐프로필아민을 그에 상응하는 양의 2-(4-클로로페닐)-3,3-디페닐프로필아민으로 대체하여 실시예 25의 과정을 거치면 화합물 41을 얻을 수 있다.

실시예 27

화합물 57이 다음의 과정을 거쳐 제조되었다: 2,3,3-트리페닐프로필아민(0.25g, 0.0009몰), 트리에틸아민(0.09g, 0.0009몰) 및 CHCl_3 (25ml)의 용액에 4-플루오로페닐 클로로포르메이트(0.2g, 0.0009몰)가 첨가되었고, 그 결과로서 생성된 용액이 45분간 교반되었다. 그 후, 상기 반응 용액은 1N의 HCl 및 소금물로 세척되었다. 유기층이 분리되었고, 황산마그네슘으로 탈수되었으며, 여과 및 증발되어 백색 고체를 형성하였다. 상기 물질은 메탄올/헥산으로부터 재결정되어 백색 결정형 고체로서 150-151℃의 녹는점을 갖는 화합물 57을 0.15g(39%) 형성하였다.

실시예 28

실시예 27에서 사용된 2,3,3-트리페닐프로필아민 및 4-플루오로페닐 클로로포르메이트를 그에 상응하는 양의 적당한 출발물질로 대체하여 실시예 27의 과정을 거치면, 다음의 화합물이 얻어질 수 있다: 56, 58, 59, 96, 및 97.

실시예 29

화합물 17이 다음과 같이 제조되었다: N-[3,3-비스-(4-플루오로페닐)-2-페닐프로필]-2-페닐아세트아미드 [화합물 18](0.84g, 0.0019몰), 디메틸술폰(0.37g, 0.0029몰), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.14g, 0.00075몰) 및 50% NaOH(30ml)의 혼합물이 상온에서 방새도록 교반되었다. 물이 첨가되었고 상기 혼합물은 에틸렌 디클로라이드로 추출되었다. 유기층이 분리되었고, 탄산칼륨으로 탈수되었으며, 여과 및 증발되어 오일을 형성하였는데, 상기 오일은 디에틸 에테르-헥산으로부터 결정화되어 노란색 결정형 고체로서 86.9-88.2℃의 녹는점을 갖는 화합물 17을 0.080g(9%) 형성하였다.

실시예 30

화합물 98이 다음과 같이 제조되었다: 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민(18.0g, 0.055몰) 및 무수 THF(120ml)의 혼합물이 1.0M의 DiBAL 용액(100ml, 0.110몰)으로 -70℃에서 점적방식으로 처리되었다. 상기 반응액은 -70℃에서 1시간 동안 교반된 후에 25℃에서 1.5시간 동안 교반되었다. 상기 반응액은 0℃로 냉각되었고, 에탄올(20ml)로 처리된 후에 10%의 HCl 수용액(150ml)으로 처리되었다. 에틸 아세테이트로의 추출, 무수 MgSO_4 으로의 탈수, 증발 및 플래쉬 크로마토그래피(실리카 겔)에 의한 정제에 의해 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로피온알데하이드 고체가 형성되었다. 상기 물질(8.0g, 0.024몰), 링크 아민 수지(8.73g, 0.0044몰), 및 트리메틸오르소포르메이트(60ml)의 혼합물이 4일 동안 교반되어졌고, 여과되었으며, 트리메틸오르소포르메이트, 메틸렌 클로라이드, 및 디클로로에탄으로 두 번 세척되었다. 상기 결과로서 생성된 수지는 $\text{NaBH}(\text{Oac})_3$ (4.63g, 0.022몰), 아세트산(1.83ml) 및 디클로로에탄(60ml)와 함께 2일 동안 교반되어졌다. 상기 결과로서 생성된 수지는 메탄올, 메틸렌 클로라이드, 10%의 아세트

산/메틸렌 클로라이드, 10%의 트리에틸아민/메틸렌 클로라이드, 메틸렌 클로라이드 및 메탄올로 세척되었다. 상기 수지(0.235g, 0.0001몰)는 HATU(0.090g, 0.00024몰), 디이소프로필에틸아민(175 μ l), 4-클로로페닐아세트산(0.085g, 0.0005몰), 및 DMF(2ml)로 2일 동안 교반되어졌다. 상기 수지는 여과되었고 DMF, 메틸렌 클로라이드, 및 메탄올 각각으로 세 번 세척되고 건조되었다. 상기 건조된 수지는 10%의 TFA/메틸렌 클로라이드로 처리되고 여과되었다. 상기 여과액은 질소로 블로운(blow) 건조되어 전자분무기(electrospray) 질량 분광측정(spectrometry) m/e = 484인 화합물 98을 0.042g(87%) 형성하였다.

실시예 31

실시예 30에서 사용된 4-클로로페닐아세트산 및 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-3,3-디페닐프로필아민을 그에 상응하는 양의 적당한 출발물질로 대체하여 실시예 30의 과정을 거치면, 다음의 화합물이 얻어질 수 있다: 99-161, 164, 168, 173, 174, 176-178, 180, 및 182.

실시예 32

화합물 162가 다음과 같이 제조되었다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드(7.67g, 0.040몰) 및 메틸렌 클로라이드(300ml)의 용액이 10%의 NH₄OH로 세척되었고 MgSO₄로 탈수되었으며 여과 및 증발되었다. 잔류물은 DMF(100ml)에 용해되었고, 100°C에서 메리필드(Merrifield) 수지(20.0g, 0.020몰)와 함께 방사도록 혼합되었다. 상기 혼합물은 여과되었고 상기 수지는 DMF, 메탄올 및 메틸렌 클로라이드에 의해 세척되었다. 상기 수지(0.48g, 0.00048몰), 4-클로로페닐아세트산(0.0205g, 0.00012몰), 2(4-아이오도페닐)-3,3-디페닐프로필아민(0.0413g, 0.0001몰), 및 CHCl₃(2.0ml)의 혼합물이 2 일 동안 교반되어졌고, 여과되었으며, CHCl₃로 세척되었다. 상기 여과액은 질소로 블로운 건조되어 CI 질량 분광측정 m/e = 483.99인 화합물 163을 0.0425g(88%) 형성하였다.

실시예 33

실시예 32에서 사용된 4-클로로페닐아세트산을 그에 상응하는 양의 적당한 출발물질로 대체하여 실시예 32의 과정을 거치면, 다음의 화합물이 얻어질 수 있다: 163, 165-167, 169-172, 175, 179, 181, 및 183.

실시예 34

본 발명의 화합물이 인간의 글루코코르티코이드 수용체와 결합하는 능력을 갖는 범위를 측정하기 위하여 인간의 글루코코르티코이드 수용체 결합 분석이 수행되었다. 상기 결합 능력은 화합물의 항염증성 활성을 나타낼 수 있다. 상기 테스트는 다음과 같이 수행되었다.

인간의 글루코코르티코이드 수용체는 간상체바이러스(baculovirus) hGR에 감염된 곤충 세포(SF21)로부터, 또는 높은 레벨의 내생적 hGR(IM9)을 나타내는 임파아구(lymphoblast) 세포로부터 준비되었다. 상기 수용체 결합 반응은 헤파탄 내의 염소화 유기폴리실록산인 상표명 시그마코우트(SIGMACOTE)로 실리콘화된 96-웰(well) 마이크로타이터(microtiter) 플레이트에 테스트 화합물과 함께 또는 없이 시작되었다. 결합 성분인 3(H) 트리암시놀론(triamcinolone) 아세트나이드(TAA), 글리세롤/몰리브데이트를 포함하는 버퍼 및 분류되지 않은 화합물이 바이오맥(BIOMEK) 실험 자동 시스템 및 반복 피펫의 조합을 사용하여 상기 웰에 첨가되었다. 4시간 동안의 배양 후에, 상기 샘플이 폴리에틸렌 글리콜에 의해 침전되었고 톰텍(TOMTEK) 세포 수확기를 사용하여 왓만(Whatman) GF/F 종이를 통해 여과되었다. 96 샘플을 갖는 상기 여과기가 고체상(solid-phase)의 섬휘(scintillant)에 결합되었고 베타플레이트(BETAPLATE) 카운터에서 직접 계산되었다. IC₅₀ 값은 10⁻¹⁰ - 10⁻⁵ M의 범위를 갖는 6-8 농도에서 테스트 화합물과 ³H TAA의 비교에 근거하여 측정되었고, 정-프루소프(Chung-Prusoff) 방정식에 의해 계산되었다. hGR에 결합된 3(H) TAA 치환에 대한 테스트 화합물의 활성이 또한 1 μ M에서 퍼센트 억제로서 표현된다. 본 테스트의 결과는 상기 표 1에서 개시된다.

실시예 35

화합물의 선택도를 측정하기 위하여 인간의 프로게스테론 수용체 결합 분석이 다음과 같이 수행되었다. 인간의 프로게스테론 수용체는 간상체바이러스 hPR A에 감염된 곤충 세포(SF21)로부터, 또는 높은 레벨의 내생적 hPR을 나타내는 유방암 세포 라인, T47D로부터 준비되었다. 상기 수용체 결합 반응은 미리 시그마코우트(SIGMACOTE)로 실리콘화된 96-웰 마이크로타이터 플레이트에 테스트 화합물과 함께 또는 없이 시작되었다. 결합 성분인 3(H) R5020 프로메게스톤, 프로게스테론 수용체에 대해 높은 친화력을 갖는 리간드, 글리세롤/몰리브데이트를 함유하는 버퍼 및 분류되지 않은 화합물이 바이오맥(BIOMEK) 실험 자동 시스템 및 반복 피펫의 조합을 사용하여 상기 웰에 첨가되었다. 방사도록 배양된 후에, 상기 샘플에서 폴리에틸렌 글리콜이 침전되었고 톰텍(TOMTEK) 세포 수확기를 사용하여 왓만(Whatman) Gf/F 종이를 통하여 여과하였다. 96 샘플을 갖는 상기 여과기가 고체상(solid-phase)의 섬휘(scintillant)에 결합되었고 베타플레이트(BETAPLATE) 카운터에서 직접 계산되었다. 교차 반응성(cross-reactivity) 태양을 측정하기 위하여, 실시예 30에서 개시된 인간의 글루코코르티코이드 수용체 분석에서 활성인 화합물만이 프로게스테론 수용체 결합에 사용되었다. 여하튼, hPR에 결합된 3(H) R5020 치환에 대한 테스트 화합물의 활성은 10⁻⁶ 및 10⁻⁵의 두 몰농도에서 퍼센트 억제로서 표현된다. 10⁻⁵ M에서 3(H) TAA 결합을 50%까지 억제하지 못하는 화합물은 활성으로 간주되지 않았다. 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 hGR에 선택적으로 결합하면서도 hPR에는 친화력이 거의 없거나 전혀 없음을 나타내었다.

실시예 36

인간의 글루코코르티코이드 수용체에 대해 변화하는 친화력을 갖는, 본 발명의 트리페닐프로판아미드 화합물 몇 가지가 쥐 귀 염증 모델에서 국부적 항염증성 활성에 대해 테스트되었다. 낮은 수용체 친화력(IC₅₀ > 20nM)을 갖는 화합물은 접촉 증감제(contact sensitizer)인 옥사졸론(oxazolone)에 의해 유발된 귀 염증의 감소에 있어 활성을 거의 나타내지 않거나 전혀 나타내지 않았다. 히드로코르티손에 가까운 수용체 친화력을 갖는 화합물은 쥐 옥사졸론-유발성 접촉 과민증(MOCH) 및 포르볼(phorbol) 에스테르-유발

성 귀 부종을 억제하는데 있어 거의 히드로코르티손과 같은 활성을 나타내었다. 본 실시예의 생체 내 연구는 다음과 같이 수행되었다.

태어난지 7-9주가 된 백색 수컷 CD-1 쥐가 본 실시예에서 사용되었다. 0.005%(w/v) TPA 또는 20%(w/v) 아라키돈산(AA) 용액이 아세톤에서 제조되었다. TPA 또는 AA가 20 μ l의 부피로 쥐의 왼쪽 귀 배면에 도포되었다. 본 발명의 화합물이 에탄올/프로필렌 글리콜을 70:30의 비율로 함유한 조성물에 넣어졌고, TPA 또는 AA가 도포된 직후에 각각의 쥐의 왼쪽 귀에 20 μ l의 양으로 도포되었다. 오른쪽 귀는 처리되지 않았다. 상기 쥐는 TPA를 도포한지 5.5시간 후에, 그리고 AA를 도포한지 1시간 후에 이산화탄소 흡입에 의해 희생되었고, 왼쪽 및 오른쪽 귀가 제거되었으며, 각 귀로부터 7mm의 생체조직(biopsy)이 분리되어 중량이 재어졌다. 오른쪽 및 왼쪽 귀 사이에 있어 생체조직의 중량 차이가 계산되었다. 화합물의 항염증 효과가 귀 중량의 증가 억제로서 명백하였다.

본 발명의 화합물을 사용한 MOCH 측정에 있어서, 태어난지 7-9주가 된 백색 수컷 CD-1 쥐의 면도된 복부 상에 아세톤/곡유(corn oil) 내의 3% 옥사졸론 50 μ l가 인가되었다(날짜 0). 날짜 5에 아세톤 내의 2% 옥사졸론이 20 μ l의 부피로 쥐의 왼쪽 귀 배면에 투여되었다. 화합물(70:30 비율의 에탄올/프로필렌 글리콜에서 제조됨)이 옥사졸론이 투여된 지 1시간 후에 20 μ l의 부피로 왼쪽 귀에 투여되었다. 상기 쥐는 옥사졸론을 투여한지 24시간 후에 이산화탄소 흡입에 의해 희생되었고, 왼쪽 및 오른쪽 귀가 제거되었으며, 7mm의 생체조직이 각 귀로부터 분리되어 중량이 재어졌다. 오른쪽 및 왼쪽 귀 사이에 있어 생체조직의 중량 차이가 계산되었다. 화합물의 항염증 효과가 귀 중량의 증가 억제로서 명백하였다.

상술한 생체 내 테스트 결과가 하기의 표 2에 개시된다.

표 2

화합물 번호	옥사졸론 귀 중량(MOCH) 1mg에서 % 억제 vs. 부형약
2	4
4	1
5	13
6	38
9	18
10	19
11	33
12	36
13	10
14	11
15	47
16	46
19	2
20	32
22	15
23	41
24	21
25	9
26	-5
27	20
28	28
29	83
30	21
31	14
32	83
33	74
34	29
35	36
36	13
37	25
38	13
39	24
40	15
41	3
42	27
43	47

44	3
45	31
46	4
47	51
48	22
49	20
50	30
53	24
54	10
55	18
56	38
57	13
58	16
60	27
61	17
62	36
63	3
64	26
65	13
66	20
68	28
69	43
72	50
74	18
75	26
76	23
77	41
79	18
80	54
81	22
82	23
83	-4
84	54
85	16
87	22
88	29
89	16
90	65
91	13
92	42
93	26
94	35
95	16
96	52
97	50
98	85
히드로코르티손	75-85

상기한 표에 의하면, 예를 들면 화합물 23, 15, 및 16은 보통의 국부적 활성을 가진데 반해, 화합물 29, 32, 및 98은 히드로코르티손에 상응하는 활성을 나타냈다. 화합물 29 및 32가 옥사졸론 모델에서 투여량과 관련된 활성에 대해 테스트되었다. 아래의 표 3에서 나타난 바와 같이, 두 화합물 모두가 투여량에 의존하는 방식으로 귀 종창(swelling)을 억제하였다.

표 3

치료제	투여량(%)	옥사졸론 귀 종창(%)실험 1	억제 대 부형약실험 2
히드로코르티손	1	78.9	58.2

화합물 29	3	66.5	-
	1	49.9	-
	0.3	34.7	-
	0.1	4.3	-
화합물 32	3	-	36.5
	1	-	31.45
	0.3	-	18.95
	0.1	-	11.2

두 화합물 모두는 또한 TPA로부터 유발되는 귀 부종 모델에서도 테스트되었는데, 이것도 또한 글루코코르티코이드 효과를 나타내었다. 아래의 표 4에서 개시된 바와 같이, 동등한 투여량에서 두 비스테로이드성 화합물은 히드로코르티손보다 단지 약간 적은 활성을 나타내었다.

표 4

치료제	투여량(%)	TPA 귀 부종의 %억제 대 부형약
히드로코르티손	1	80.6
화합물 29	1	64.9
화합물 32	1	60.0

상기 테스트는 본 발명의 화합물(트리페닐프로판아미드)이 항염증성 약품으로서 국부적 활성을 가짐을 증명한다. 전사(transcription) 요소에 대한 선택적 효과 때문에, 상기 화합물은 전형적인 글루코코르티코이드에 수반되는 것으로 알려진 부작용을 야기하지 않는 것이다.

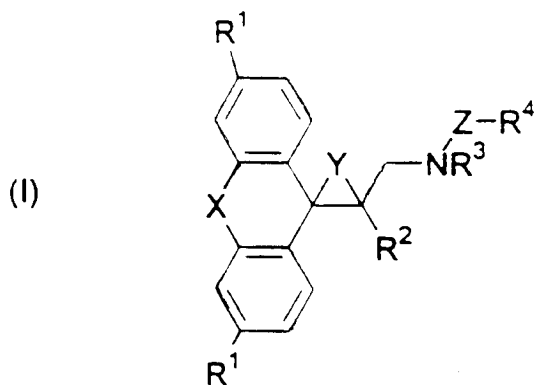
산업상이용가능성

염증에 더하여, 본 발명의 트리페닐프로판아미드는 글루코코르티코이드에 반응하는 다른 피부 상태에도 치료방법으로서 유용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기의 화학식(I)을 가지는 화합물:



여기서, X는 단일 결합, 수소, 황 또는 NR⁵, n이 1 내지 3의 정수인 (CH₂)_n; -HC=CH-; 및 W가 산소, 황 또는 NR⁵일 수 있는 -CH₂W이다;

R¹은 저탄소 알킬(lower alkyl)(C₂-C₆), 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기이다;

R²는 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬(C₂-C₆), 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐 그룹이거나, 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 퓨란, 피롤, 또는 피리딘으로 구성된 그룹으로부터 선택된 헤테로방향족(heteroaromatic) 고리이다;

Y는 -CH₂- 또는 수소이다;

R³는 수소; 알킬; 시클로알킬; 알케닐; 알키닐; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니

트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐저탄소알킬 (phenylloweralkyl)로 구성된 그룹으로부터 선택된다;

Z는 카르보닐; 카르복시; 카르보닐아미노; 또는 술폰으로 구성된 그룹으로부터 선택된다;

R^4 는 2 내지 12 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 가지형 사슬의 알킬; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐저탄소알킬; 또는, 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 퓨란, 피롤, 피리딘, 또는 치환되거나 치환되지 않은 티오펜, 퓨란, 피롤 또는 피리딘으로서 저탄소 알킬 사슬에 의해 연결된 것과 같은 헤테로방향족 고리이다; 및

R^5 는 수소; 알킬; 시클로알킬; 알케닐; 알킬닐; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬(C_2-C_6), 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도, 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택되는 1 내지 3개의 치환기 그룹으로 치환된 페닐; 페닐 그룹이 수소로 치환되거나 또는 저탄소 알킬, 저탄소 알콕시, 히드록시, 할로, 카르복시, 카르보알콕시, 아미노, 아미도, 술폰아미도 또는 니트릴로 구성된 그룹으로부터 각각 선택되는 1 내지 3개의 치환기 그룹으로 치환된 페닐저탄소알킬로 구성된 그룹으로부터 선택된다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 R^1 이 수소 및 할로 그룹으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 R^1 이 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 2항에 있어서, 상기 R^1 이 할로겐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 R^1 이 플루오르인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 X는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 Y는 수소인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 R^2 는 페닐 및 할로페닐로 구성된 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 상기 R^2 는 페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제 8항에 있어서, 상기 R^2 는 할로페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.