



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. C07D 233/68 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년05월08일 10-0715918 2007년05월02일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2001-7004779	(65) 공개번호	10-2001-0080186
(22) 출원일자	2001년04월16일	(43) 공개일자	2001년08월22일
심사청구일자	2004년10월14일		
번역문 제출일자	2001년04월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/ES1999/000327	(87) 국제공개번호	WO 2000/23426
국제출원일자	1999년10월15일	국제공개일자	2000년04월27일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

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

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 P9802222 1998년10월16일 스페인(ES)

(73) 특허권자 제이. 유라이어크 이 콤파니아 소시에떼아노님
스페인 08184 바르셀로나 팔라우-솔리타 이 플레가만스 애브뉴 카미 레이알 51-57

(72) 발명자 아르만사까르멘
스페인어-08026바르셀로나까예인테펜던씨아333

곤잘레스콘셉션
스페인어-08830산뜨보이데요브레가뜨산뜨호안보스꼬56

또레스마까르멘
스페인어-08912바다로나뵤넨뜨160

(74) 대리인 특허법인코리아나

(56) 선행기술조사문헌
WO 9603387 A

WO 9603388 A

심사관 : 이민정

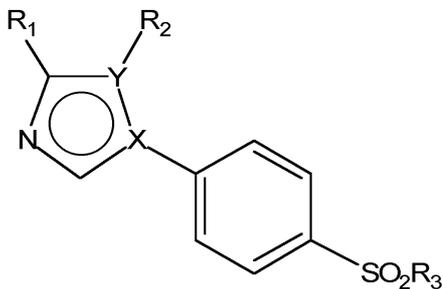
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 항-염증 활성을 갖는 신규 이미다졸

(57) 요약

화학식 I의 화합물: 식 중, X 또는 Y 중 하나가 N 을 나타내고, 다른 하나가 C 를 나타내며; R₁ 이 수소, 메틸, 할로젠, 시아노, 니트로, -CHO, -COCH₃ 또는 -COOR₄ 이고; R₂ 가 치환될 수 있는 아릴 또는 헤테로아릴이고; R₃ 가 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬 또는 -NR₄R₆ 이고; R₄ 가 수소, C₁₋₈ 알킬 또는 아릴 C₀₋₈ 알킬이고; R₆ 가 수소, C₁₋₈ 알킬, 아릴 C₁₋₈ 알킬, -COR₈ 또는 -COOR₈ 이고; R₈ 이 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬이고; 상기 정의에서 아릴이 페닐 또는 나프틸이고; 상기 정의에서 헤테로아릴이 벤젠 고리에 융합될 수 있는 피리딘, 피라진, 피리미딘 또는 피리다진이다. 이러한 화합물은 시클로옥시게나제-2 억제제로서 유용하다.

[화학식 I]



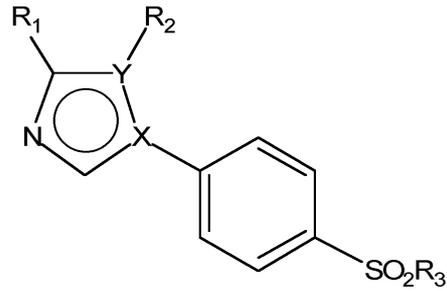
I

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 염:

[화학식 I]



I

[식 중:

X 또는 Y 중 하나는 N 을 나타내고, 다른 하나는 C 를 나타내고;

R₁ 은 수소, 메틸, 할로젠, 시아노, 니트로, -CHO, -COCH₃ 또는 -COOR₄ 를 나타내고;

R₂ 는 할로젠, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, R₄OC₀₋₈ 알킬, R₄SC₀₋₈ 알킬, 시아노, 니트로, -NR₄R₆, -NR₄SO₂R₅, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NR₄R₆, 또는 -CONR₄R₆ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있는, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고;

R₃ 는 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬 또는 -NR₄R₆ 을 나타내고;

R₄ 는 수소 또는 C₁₋₈ 알킬을 나타내고;

R₅ 는 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내고;

R₆ 는 수소, C₁₋₈ 알킬, -COR₈ 또는 -COOR₈ 를 나타내고;

R₇ 는 수소, C₁₋₈ 알킬 또는 벤질을 나타내고;

R₈ 는 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내고;

상기 정의에서의 아릴은 페닐 또는 나프틸을 나타내고; 그리고

상기 정의에서의 헤테로아릴은 벤젠 고리에 융합될 수 있는 피리딘, 피라진, 피리미딘 또는 피리다진을 나타냄].

청구항 2.

제 1 항에 있어서, R₁ 이 할로젠을 나타내는 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, R₁ 이 클로로를 나타내는 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, R_2 가 할로젠, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, R_4OC_{0-8} 알킬, R_4SC_{0-8} 알킬, 시아노, 니트로, $-NR_4R_6$, $-NR_4SO_2R_5$, $-SOR_5$, $-SO_2R_5$, $-SO_2NR_4R_6$, 또는 $-CONR_4R_6$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리딘을 나타내는 화합물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, R_3 가 메틸 또는 $-NH_2$ 를 나타내는 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, X 가 N 을 나타내는 화합물.

청구항 7.

제 5 항에 있어서, R_1 이 할로젠을 나타내는 화합물.

청구항 8.

제 5 항에 있어서, R_1 이 클로로를 나타내는 화합물.

청구항 9.

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서, X 가 N 을 나타내는 화합물.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, R_2 가 할로젠, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, R_4OC_{0-8} 알킬, R_4SC_{0-8} 알킬, 시아노, 니트로, $-NR_4R_6$, $-NR_4SO_2R_5$, $-SOR_5$, $-SO_2R_5$, $-SO_2NR_4R_6$, 또는 $-CONR_4R_6$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리딘을 나타내는 화합물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물 또는 그의 염:

5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;

5-(4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;

5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;

1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-페닐이미다졸;

- 5-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(3-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(2-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-트리플루오로메톡시페닐)이미다졸;
- 5-(6-메틸-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(3-클로로-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(3-메톡시-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-클로로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(6-클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(2,6-디클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(2-클로로-6-메톡시-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(5,6-디클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-프로폭시페닐)이미다졸;
- 5-(3,5-디에톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-에톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-니트로페닐)이미다졸;
- 5-(4-메틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-에틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-디메틸아미노페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-플루오로페닐)-4-메틸-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;

- 4-클로로-5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-페닐이미다졸;
- 4-클로로-5-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(3-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(2-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-트리플루오로메톡시페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(6-메틸-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(3-메톡시-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(6-클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(2,6-디클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(2-클로로-6-메톡시-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(5,6-디클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-프로폭시페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(3,5-디에톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(4-에톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-니트로페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(4-메틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(4-에틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(6-에톡시-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 1-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;

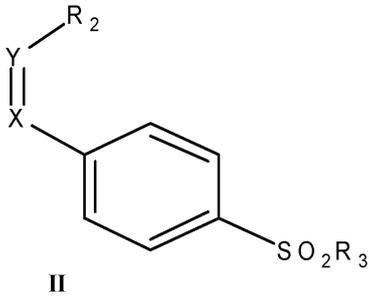
- 2-클로로-1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸-2-카르복스알데히드;
- 메틸 1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸-2-카르복실레이트;
- 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸-2-카르보니트릴;
- 2-클로로-5-(4-메틸술폰닐페닐)-1-페닐이미다졸;
- 2-클로로-1-(4-메틸페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-[4-클로로-5-(4-플루오로페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드;
- 4-(4-클로로-5-페닐이미다졸-1-일)벤젠술폰아미드;
- 4-[4-클로로-5-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[4-클로로-5-(4-메틸페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[4-클로로-5-(4-에톡시페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[4-클로로-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[4-클로로-5-(6-클로로-3-피리딜)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[5-(4-플루오로페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드;
- 5-(4-아미노페닐)-4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(6-에톡시-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(4-디메틸아미노페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(3-클로로-4-디메틸아미노페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 4-클로로-5-(3-클로로-4-디메틸아미노페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-아세틸아미노페닐)-4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-에틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸;
- 5-(4-에틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸.

청구항 12.

하기 단계를 포함하는 제 1 항에 따른 화학식 I 의 화합물의 제조 방법:

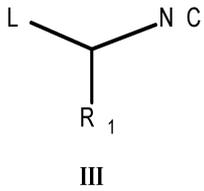
(a) 화학식 I의 화합물에서 R₁이 수소 또는 메틸을 나타내는 경우, 하기 화학식 II의 이민을 하기 화학식 III의 이소시아니드와 반응시키는 단계:

[화학식 II]



[식 중, X, Y, R₂ 및 R₃은 제 1항에서 정의된 의미를 가짐]

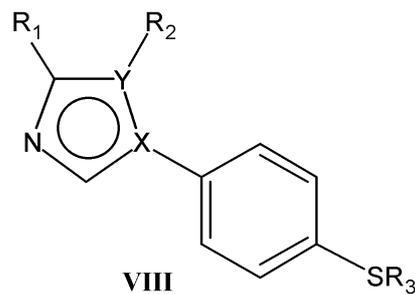
[화학식 III]



[식 중, R₁은 수소 또는 메틸을 나타내고, L은 이탈기를 나타냄]; 또는

(b) 화학식 I의 화합물에서 R₃이 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내는 경우, 하기 화학식 VIII의 티오에테르를 산화제로 산화시키는 단계:

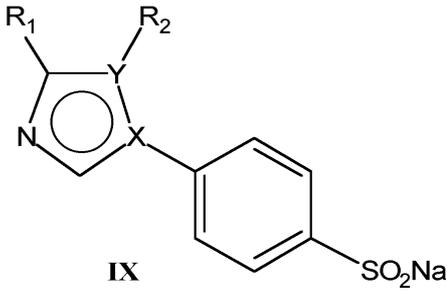
[화학식 VIII]



[식 중, R₃는 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내고, X, Y, R₁ 및 R₂은 제 1항에서 정의된 의미를 가짐]; 또는

(c) 화학식 I의 화합물에서 R₃이 -NH₂를 나타내는 경우, 하기 화학식 IX의 화합물을 히드록실아민-O-술폰산과 반응시키는 단계:

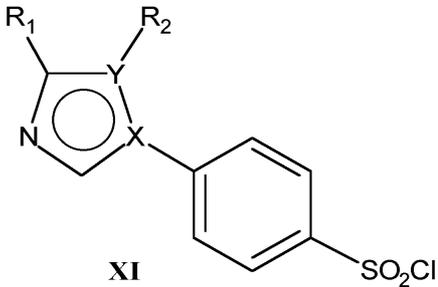
[화학식 IX]



[식 중, X, Y, R₁ 및 R₂ 는 제 1 항에서 정의된 의미를 가짐]; 또는

(d) 화학식 I 의 화합물에서 R₃ 이 -NR₄R₆ 을 나타내는 경우, 하기 화학식 XI 의 화합물을 화학식 HNR₄R₆ 의 아민과 반응시키는 단계:

[화학식 XI]



[식 중, X, Y, R₁ 및 R₂ 는 제 1 항에서 정의된 의미를 가짐]; 또는

(e) 화학식 I 의 화합물에서 R₁ 이 할로젠을 나타내고, X 가 N 을 나타내는 경우, R₁ 이 수소를 나타내는 화학식 I 의 화합물을 할로젠화제와 반응시키는 단계;

(f) 화학식 I 의 화합물에서 R₁ 이 할로젠을 나타내고, Y 가 N 을 나타내는 경우, R₁ 이 수소를 나타내는 화학식 I 의 화합물을 강염기 및 할로젠화제와 반응시키는 단계;

(g) 하나 이상의 단계로, 화학식 I 의 화합물을 또다른 화학식 I 의 화합물로 전환시키는 단계; 및

(h) 원하는 경우, 상기 단계들 후에, 화학식 I 의 화합물을 산과 반응시켜 상응하는 부가염을 생성시키는 단계.

청구항 13.

하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 부가혼합되어 있는, 유효량의 제 1 항에 따른 화학식 I 의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 함유하는, 염증, 통증, 열, 기관지염 또는 알츠하이머 질환의 치료 또는 예방용 약제 조성물.

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

명세서

기술분야

본 발명은 항-염증 활성을 갖는 새로운 시리즈의 이미다졸, 그들의 제조 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약제 조성물 및 약제중의 그들의 용도에 관한 것이다.

배경기술

많은 급성 및 만성 염증 과정에, 아라키돈산의 대사로부터 유도되는 물질이 관련되어 있다. 이러한 것들은, 아라키돈산 케스케이드라 언급되는 것을 형성하는 일련의 효소의 작용의 결과인 지방성의 화합물의 큰 부류를 형성한다. 치료적인 면으로부터 가장 중요한 것은, 프로스타글란딘 (PGE₂, PGD₂, PGF₂), 프로스타시클린 (PGI₂) 및 트롬복세인 A₂ (TXA₂) 과 같은 혈관작용성 염증성 물질의 형성을 촉진하는, 시클로옥시게나제 (COX)로도 알려진, 프로스타글란딘 G/H 합성효소 (PGHS)이다.

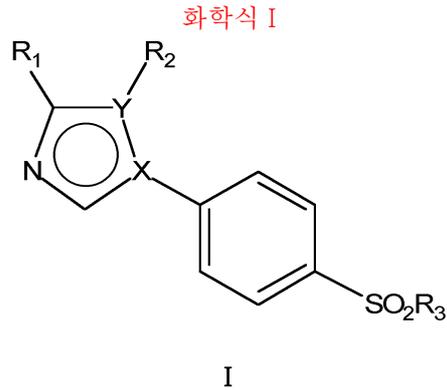
시클로옥시게나제 (COX) 의 억제, 시판되는 (비-스테로이드성 항-염증 약물, NSAIDs) 인, 항-염증성 약물의 효과에 대한 원인이 되는 작용의 메카니즘이다. 또한, 상기 억제는 소화성 점막에 대한 상기 분자의 보호 역할을 고려하여, 유지되어 있는 NSAIDs 의 소화 작용과 상호연관된 소화 수준의 프로스타글란딘의 수준을 감소시킨다.

90 년대 초, 두 시클로옥시게나제 이종형, COX-1 및 COX-2 이 보고되었다. COX-1 은 구성적 이종형이고, 많은 조직내에 존재하지만, 바람직하게는 위, 신장 및 혈소판에 존재한다. 이의 억제는 NSAIDs 의 소화 및 신장 작용의 원인이 된다. 한편, COX-2 는 유도적 이종형이고, 이는 매크로파지, 콘드로사이트, 섬유아세포 및 내피세포와 같은 다양한 범위의 조직에서 염증 또는 분열촉진 자극의 결과로서 나타난다.

PGHS (PGHS₂ 또는 COX-2) 의 유도적 이종효소의 발견은, 이러한 약물의 소화 내성을 개선시키는 것으로 추정되는 선택적인 COX-2 억제제의 합성을 가능하게 하였는데, 이는 이들이 더 적은 함량으로 위에 존재하는 구성형을 억제하므로, 감소된 궤양유발능 (비-선택적 억제제의 가장 특징적인 부작용 중 하나) 을 나타내기 때문이다. 본 발명은 이종형 2 (COX-2) 에 대한 선택성을 갖는 새로운 시클로옥시게나제 억제제를 기술한다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 새로운 화합물에 관한 것이다:



[식 중:

X 또는 Y 중 하나는 N 을 나타내고, 다른 하나는 C 를 나타내고;

R₁ 은 수소, 메틸, 할로젠, 시아노, 니트로, -CHO, -COCH₃ 또는 -COOR₄ 를 나타내고;

R₂ 는 할로젠, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, R₄OC₀₋₈ 알킬, R₄SC₀₋₈ 알킬, 시아노, 니트로, -NR₄R₆, -NR₄SO₂R₅, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NR₄R₆, 또는 -CONR₄R₆ 로 부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있는, 아릴 또는 헤테로아릴을 나타내고;

R₃ 는 C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬 또는 -NR₄R₆ 을 나타내고;

R₄ 는 수소, C₁₋₈ 알킬, 또는 아릴 C₀₋₈ 알킬을 나타내고 (여기서 아릴기는, C₁₋₈ 알킬, 할로젠, C₁₋₈ 할로알킬, 시아노, 니트로, R₇OC₀₋₈ 알킬, R₇SC₀₋₈ 알킬, -NR₇R₈, -NR₇COR₅, -COR₇ 또는 -COOR₇ 로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있음);

R₅ 는 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내고;

R₆ 는 수소, C₁₋₈ 알킬, 아릴 C₁₋₈ 알킬 (여기서, 아릴기는 C₁₋₈ 알킬, 할로젠, C₁₋₈ 할로알킬, 시아노, 니트로, R₇OC₀₋₈ 알킬, R₇SC₀₋₈ 알킬, -NR₇R₈, -NR₇COR₅, -COR₇ 또는 -COOR₇ 로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있음), -COR₈ 또는 -COOR₈ 를 나타내고;

R₇ 는 수소, C₁₋₈ 알킬 또는 벤질을 나타내고;

R₈ 는 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내고;

상기 정의에서의 아릴은 페닐 또는 나프틸을 나타내고; 그리고

상기 정의에서의 헤테로아릴은 벤젠 고리에 융합될 수 있는 피리딘, 피라진, 피리미딘 또는 피리다진이다].

본 발명은 또한 상기 본 발명의 화합물의 부가염 및 이들의 용매화물 및 프로드럭에 관한 것이다. 용어 프로드럭은, 생체내에서 분해되어 화학식 I의 화합물을 방출할 수 있는 화학식 I의 화합물의 임의의 전구체를 의미한다.

화학식 I의 화합물 중 일부는, 다양한 입체 이성질체를 발생시킬 수 있는 키랄 중심을 갖는다. 본 발명은 개별적인 입체 이성질체 중 각각 하나, 뿐만 아니라 이들의 혼합물에 관한 것이다. 더욱이, 본 발명의 화합물 중 일부는 시스/트랜스 이성질을 나타낼 수 있다. 본 발명은 기하 이성질체 중 각각 하나, 뿐만 아니라 이들의 혼합물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 부가혼합된 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 함유하는 약제 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 시클로옥시게나제, 특히 시클로옥시게나제-2로 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 염증, 통증 및/또는 열의 치료를 위한 약물의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 프로스타노이드로 유도되는 평활근 수축을 억제하기 위한 약물의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한 본 발명은 월경불순, 조기분만, 천식 또는 기관지염의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 암, 바람직하게는 소화기암, 및 더욱 바람직하게는 결장암의 치료 또는 예방을 위한 약물의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 뇌경색, 간질, 또는 알츠하이머 질환 및 치매와 같은 신경퇴행성 질환의 치료 또한 예방을 위한 약물의 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 시클로옥시게나제, 특히 시클로옥시게나제-2로 매개되는 질환의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 염증, 통증 및/또는 열의 치료를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 프로스타노이드로 유도되는 평활근 수축을 억제하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 월경불순, 조기분만, 천식 또는 기관지염의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 암, 바람직하게는 소화기암, 및 더욱 바람직하게는 결장암의 치료 또는 예방을 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 뇌경색, 간질, 또는 알츠하이머 질환 및 치매와 같은 신경퇴행성 질환의 치료 또한 예방을 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 필요로 하는 포유동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히 인간의, 시클로옥시게나제, 특히 시클로옥시게나제-2로 매개되는 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 필요로 하는 포유동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히 인간의, 염증, 통증 및/또는 열의 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 필요로 하는 포유동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히 인간의, 프로스타노이드로 유도되는 평활근 수축의 억제 방법에 관한 것이다.

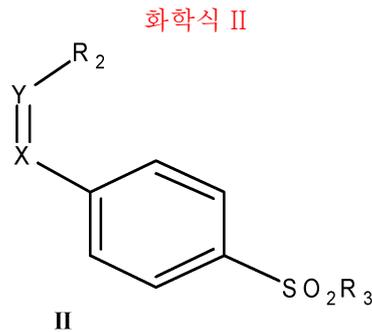
또한, 본 발명은 필요로 하는 포유동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히 인간의, 월경불순, 조기분만, 천식 또는 기관지염의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 필요로 하는 포유동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히 인간의, 암, 바람직하게는 소화기암, 및 더욱 바람직하게는 결장암의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

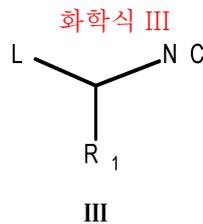
또한, 본 발명은 필요로 하는 포유동물에 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 프로드럭을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 특히 인간의, 뇌경색, 간질, 또는 알츠하이머 질환 및 치매와 같은 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 하기를 포함하는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법을 제공하는 것이다:

(a) 화학식 I의 화합물에서 R₁이 수소 또는 메틸을 나타내는 경우, 하기 화학식 II의 이민을 하기 화학식 III의 이소시아니드와 반응시킴:

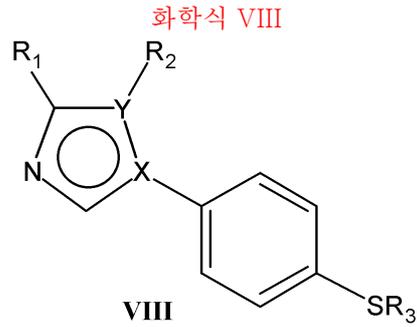


[식 중, X, Y, R₂ 및 R₃은 상기 언급된 의미를 가짐]



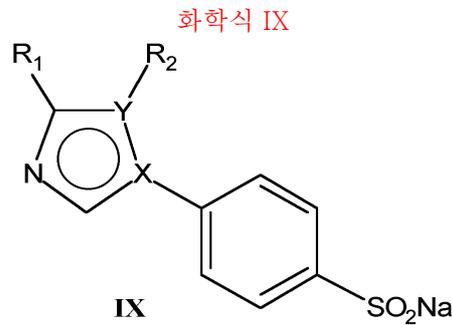
[식 중, R₁은 수소 또는 메틸을 나타내고, L은 양호한 이탈기를 나타냄]; 또는

(b) 화학식 I의 화합물에서 R₃이 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내는 경우, 하기 화학식 VIII의 티오에테르를 적당한 산화제로 산화시킴:



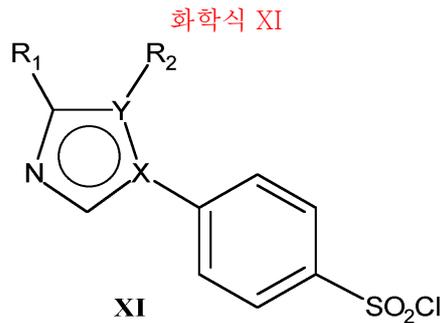
[식 중, R₃ 는 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내고, X, Y, R₁ 및 R₂ 은 상기 정의된 의미를 가짐]; 또는

(c) 화학식 I 의 화합물에서 R₃ 이 -NH₂ 를 나타내는 경우, 하기 화학식 IX 의 화합물을 히드록실아민-O-술폰산과 반응시킴:



[식 중, X, Y, R₁ 및 R₂ 는 상기 기재된 의미를 가짐]; 또는

(d) 화학식 I 의 화합물에서 R₃ 이 -NR₄R₆ 을 나타내는 경우, 하기 화학식 XI 의 화합물을 화학식 HNR₄R₆ 의 아민과 반응시킴:



[식 중, X, Y, R₁ 및 R₂ 는 상기 기재된 의미를 가짐]; 또는

(e) 화학식 I 의 화합물에서 R₁ 이 할로젠을 나타내고, X 가 N 을 나타내는 경우, R₁ 이 수소를 나타내는 화학식 I 의 화합물을 적당한 할로젠화제와 반응시킴;

(f) 화학식 I 의 화합물에서 R₁ 이 할로젠을 나타내고, Y 가 N 을 나타내는 경우, R₁ 이 수소를 나타내는 화학식 I 의 화합물을 강염기 및 적당한 할로젠화제와 반응시킴;

(g) 하나 이상의 단계로, 화학식 I 의 화합물을 또다른 화학식 I 의 화합물로 전환시킴; 및

(h) 원하는 경우, 상기 단계들 후에, 화학식 I의 화합물을 산과 반응시켜 상응하는 부가염을 생성시킴.

상기 정의에서, 기 또는 기의 부분으로서, 용어 C_{1-8} 알킬은 탄소수 1 내지 8의 직쇄 또는 측쇄의 알킬기를 의미한다. 예로는 다른 것들 중에서 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸이 포함된다. C_{0-8} 알킬기는 부가적으로 알킬기가 없을 수도 있는 것 (즉, 공유결합이 존재함) 을 의미한다.

할로젠 라디칼 또는 그의 약자인 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

C_{1-8} 할로알킬기는 C_{1-8} 알킬기의 하나 이상의 수소 원자가 동일 또는 상이할 수 있는 하나 이상의 할로젠 원자 (즉, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도) 로 치환되어 생성되는 기를 의미한다. 예로서, 트리플루오로메틸, 플루오로메틸, 1-클로로에틸, 2-클로로에틸, 1-플루오로에틸, 2-플루오로에틸, 2-브로모에틸, 2-요오도에틸, 펜타플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 3-클로로프로필, 2,2,3,3-테트라플루오로프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필, 헵타플루오로프로필, 4-플루오로부틸, 노나플루오로부틸, 5-플루오로펜틸, 6-플루오로헥실, 7-플루오로헵틸 및 8-플루오로옥틸이 포함된다.

아릴 C_{1-8} 알킬기는 C_{1-8} 알킬기의 수소 원자가, 상기 기재된 바와 같이 치환될 수 있는, 상기 정의된 아릴기, 즉 페닐 또는 나프틸로 치환되어 생성되는 기를 의미한다. 예로서, 다른 것들 중에서 벤질, 1-페닐에틸, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필, 2-페닐프로필, 1-페닐프로필, 4-페닐부틸, 3-페닐부틸, 2-페닐부틸, 1-페닐부틸, 5-페닐펜틸, 6-페닐헥실, 7-페닐헵틸 및 8-페닐옥틸이 포함되며, 여기서 페닐기는 치환될 수 있다. 아릴 C_{0-8} 알킬기는 알킬기가 없는 경우 (즉, C_0 알킬인 경우), 아릴기를 부가적으로 포함하는 것을 의미한다.

R_2 의 정의에서 용어 아릴은 페닐 또는 나프틸을 의미한다. R_2 의 정의에서 용어 헤테로아릴은, 벤젠고리로 융합되어 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴놀살린, 퀴나졸린, 프탈라진, 또는 신놀린 고리를 형성할 수 있는, 피리딘, 피라진, 피리미딘 또는 피리다진 고리를 의미한다. 헤테로아릴기는 (융합된 벤젠 고리를 포함하는 경우) 상기 임의 고리 중 임의의 탄소원자를 통해서라도 화학식 I의 분자의 나머지에 결합될 수 있다.

이미 상기에 언급한 바와 같이, R_2 로 표시되는 아릴 또는 헤테로아릴기는 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의, 할로젠, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, R_4OC_{0-8} 알킬, R_4SC_{0-8} 알킬, 시아노, 니트로, $-NR_4R_6$, $-NR_4SO_2R_5$, $-SOR_5$, $-SO_2R_5$, $-SO_2NR_4R_6$ 또는 $-CONR_4R_6$ 로부터 독립적으로 선택되는 기로 치환될 수 있다. 하나 보다 많이 치환기가 존재하는 경우, 치환기는 아릴 또는 헤테로아릴기의 어느 허용가능한 위치에도 존재할 수 있다.

본 발명이 상기 언급된 모든 화합물을 포함하지만, 화학식 I의 화합물이 하기의 독립적으로 또는 임의 양립가능한 조합인 것이 바람직하다:

R_1 이 할로젠, 더욱 바람직하게는 클로로를 나타내고; 및/또는

R_2 가 할로젠, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 할로알킬, R_4OC_{0-8} 알킬, R_4SC_{0-8} 알킬, 시아노, 니트로, $-NR_4R_6$, $-NR_4SO_2R_5$, $-SOR_5$, $-SO_2R_5$, $-SO_2NR_4R_6$, 또는 $-CONR_4R_6$ 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리딘을 나타내고; 및/또는

R_3 이 메틸 또는 $-NH_2$ 를 나타내고; 및/또는

X가 N을 나타낸다.

그러므로, 본 발명의 바람직한 종류의 화합물은 R_3 가 메틸 또는 $-NH_2$ 를 나타내는 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 더욱 바람직한 종류의 화합물은 R_3 가 메틸 또는 $-NH_2$ 를 나타내고, R_1 이 할로젠을 나타내는 화학식 I의 화합물이다.

본 발명의 보다 더욱 바람직한 종류의 화합물은 R₃ 가 메틸 또는 -NH₂ 를 나타내고, R₁ 가 클로로를 나타내는 화학식 I 의 화합물이다.

본 발명의 특히 바람직한 종류의 화합물은 R₃ 가 메틸 또는 -NH₂ 를 나타내고, R₁ 가 클로로를 나타내고, X 가 N 을 나타내는 화학식 I 의 화합물이다.

본 발명의 또다른 특히 바람직한 종류의 화합물은 R₃ 가 메틸 또는 -NH₂ 을 나타내고, R₁ 이 클로로를 나타내고, X 가 N 을 나타내고, R₂ 가 할로젠, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 할로알킬, R₄OC₀₋₈ 알킬, R₄SC₀₋₈ 알킬, 시아노, 니트로, -NR₄R₆, -NR₄SO₂R₅, -SOR₅, -SO₂R₅, -SO₂NR₄R₆, 또는 -CONR₄R₆ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 치환될 수 있는 페닐 또는 피리딘을 나타내는 화학식 I 의 화합물이다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 염기성 질소를 포함하고, 결과적으로 그들은 유기 및 무기산과 염을 형성할 수 있고, 이는 또한 본 발명에 포함된다. 상기 염의 성질에는 제한이 없으며, 단, 치료목적으로 사용되는 경우, 그들은 약제학적으로 허용 가능한 것들이다. 상기 염의 예로서, 다른 것들 중에서, 염산, 브롬산, 요오드산, 질산, 과염산, 황산 또는 인산과 같은 무기산과의 염; 및 메탄술폰산, 트리플루오로메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, *p*-톨루엔술폰산, 푸마르산, 옥살산, 아세트산 또는 말레산과 같은 유기산과의 염이 포함된다. 상기 염은 통상적인 방법으로 화학식 I 의 화합물을 충분한 양의 목적하는 산으로 처리하여 염을 생성시킴으로써 제조될 수 있다. 화학식 I 의 화합물 및 그들의 염은 용해도와 같은 특정 물성이 상이하지만, 본 발명의 목적에 대해 동등하다.

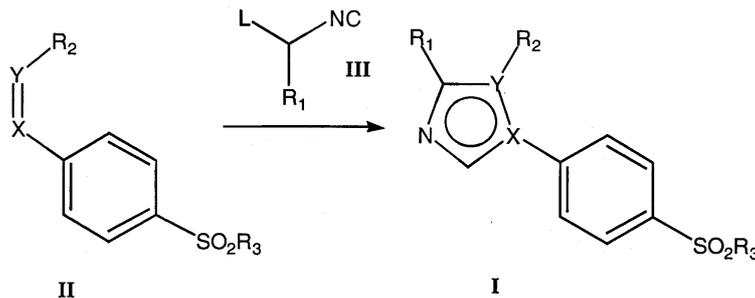
본 발명의 일부 화합물은 수화된 형태를 포함하여 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 용매로 용매화된 형태는 본 발명의 목적에 대해 비용매화된 형태와 동등하다.

본 발명의 일부 화합물은 다양한 부분입체 이성질체 및/또는 다양한 광학 이성질체로서 존재할 수 있다. 부분입체 이성질체는 크로마토그래피 또는 분획 결정화와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다. 광학 이성질체는 광학 해상도의 통상적인 기술을 사용하여 해상되어 광학적으로 순수한 이성질체로 수득될 수 있다. 이 해상은 합성 중간체가 키랄인지의 여부 또는 화학식 I 의 생성물에 따라 수행될 수 있다. 광학적으로 순수한 이성질체는 또한 좌우특이성 합성을 사용하여 개별적으로 수득될 수 있다. 본 발명은 합성에 의해 수득하거나, 또는 물리적으로 그들을 혼합함으로써 수득하는지의 여부에 상관없이, 개별적인 이성질체 및 혼합물 (예를 들면, 라세미 혼합물) 모두를 포함한다.

또한, 본 발명의 화합물 중 일부는 시스/트랜스 이성질을 나타낼 수 있다. 본 발명은 기하 이성질체 및 그들의 혼합물의 각각의 하나를 포함한다.

또한, 본 발명의 목적은 화학식 I 의 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다. 당업자들에게 명백하듯이, 주어진 화합물의 제조를 위해 사용되는 정확한 방법은 그의 화학적 구조에 따라 다양할 수 있다. 또한, 하기 상세하게 설명된 대부분의 방법에서, 통상적인 보호기를 사용하여 불안정하거나 또는 반응성의 기를 보호하는 것이 필요하거나, 또는 적절할 수 있다. 상기 보호기의 성질 및 그들의 도입 및 제거 방법 모두 주지되어 있고, 당해 기술에 속한다 (참고, 예를 들면, T.W., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1981).

R₁ 이 수소 또는 메틸을 나타내는 화학식 I 의 화합물은 일반적으로 하기 도식에 나타낸 바와 같이, 화학식 II 의 이민을 화학식 III 의 이소시아니드와 반응시킴으로써 수득된다:



[식 중, R₁ 은 수소 또는 메틸을 나타내고, X, Y, R₂ 및 R₃ 은 상기 기재된 의미를 갖고, L 은 토실 또는 1H-벤조트리아졸-1-일과 같은 양호한 이탈기를 나타낸다].

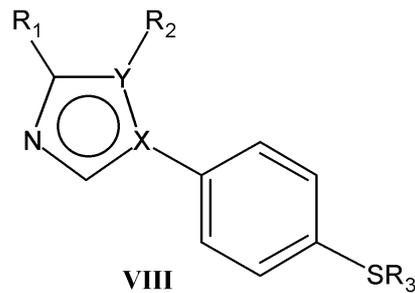
이 반응은 메탄올-디메톡시에탄 혼합물과 같은 적당한 용매 중에서 가열하에, 바람직하게는 환류하에 K₂CO₃ 와 같은 염기의 존재하에 수행된다.

화학식 II 의 이민은, 딘 스타르크 (Dean Stark) 내에서 벤젠 또는 톨루엔과 같은 적당한 용매중에서 가열환류하에, X 가 N 인 경우, 화학식 R₂-CHO (IV) 의 알데히드를 화학식 R₃SO₂-C₆H₄-NH₂ (V) 의 아민과 축합함으로써, 또는 Y 가 N 인 경우, 화학식 R₃SO₂-C₆H₄-CHO (VI) 의 알데히드를 화학식 R₂-NH₂ (VII) 의 아민과 축합함으로써 제조될 수 있다.

화학식 III 의 이소시아니드는 토실메틸이소시아니드 및 1H-벤조트리아졸-1-일메틸이소시아니드과 같이 시중에서 구입할 수 있거나, 또는 문헌 (A.M. van Leusen *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3487-88) 에 기재된 방법을 사용하여 메틸요오디드로 이것들을 알킬화함으로써 제조될 수 있다.

R₃ 이 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내는 화학식 I 의 화합물은, 또한 하기 화학식 VIII 의 상응하는 티오에테르로부터, 할로젠화 탄화수소, 예를 들면, 디클로로메탄과 같은 적당한 용매 중에서 *m*-클로로퍼벤조산, 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트 또는 Oxone[®] 과 같은 적당한 산화제로 산화시킴으로써 제조될 수 있다:

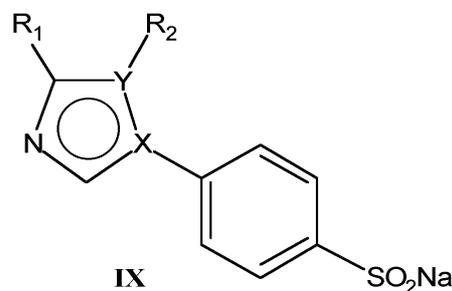
[화학식 VIII]



[식 중, R₃ 가 C₁₋₈ 알킬 또는 C₁₋₈ 할로알킬을 나타내고, X, Y, R₁ 및 R₂ 은 상기 기재된 의미를 가짐].

R₃ 이 -NH₂ 을 나타내는 화학식 I 의 화합물은, 화학식 IX 의 상응하는 나트륨 술포네이트로부터, 물 또는 물-테트라히드로푸란 혼합물과 같은 적당한 용매중에서 히드록실아민-O-술폰산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:

[화학식 IX]

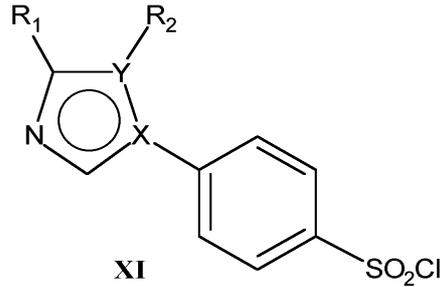


[식 중, X, Y, R₁ 및 R₂ 은 상기 기재된 의미를 가짐].

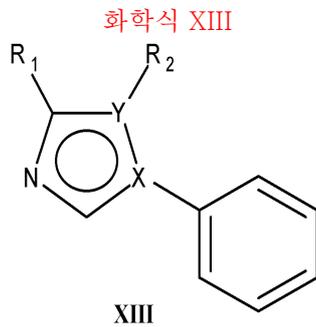
화학식 IX의 화합물은, $-\text{SO}_2\text{Na}$ 대신 $-\text{SOCH}_3$ 기를 갖는 것을 제외하고는 IX에 동일한 화합물인 상응하는 메틸술폰시드 X로부터, 아세트산 무수물로 처리하여 상응하는 아세톡시메틸티오 유도체 ($-\text{SCH}_2\text{OAc}$)를 수득하고, 이를 마그네슘 모노퍼옥시프탈레이트와 같은 적당한 산화제로 산화시켜 유도체 $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{OAc}$ 를 수득하고, 이를 염기, 예를 들면, 수산화나트륨으로 처리함으로써 화학식 IX의 나트륨 술폰네이트로 전환하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조된다.

R_3 이 $-\text{NR}_4\text{R}_6$ 인 화학식 I의 화합물은 또한 화학식 XI의 클로로술폰닐 유도체로부터, 화학식 HNR_4R_6 (XII)의 아민과의 반응에 의해 제조될 수 있다:

[화학식 XI]



[식 중, X, Y, R_1 및 R_2 은 상기 기재된 의미를 가짐]. 화학식 XI의 화합물은 화학식 IX의 나트륨 술폰네이트로부터, 티오닐 클로리드와의 염소화에 의해 제조될 수 있다. 다르게는, 화학식 XI의 화합물은 하기 화학식 XIII의 화합물을 할로술폰산, 예를 들면, 클로로술폰산으로 처리함으로써 제조될 수 있다:



[식 중, X, Y, R_1 및 R_2 는 상기 기재된 의미를 가짐].

화합물 VIII, X 및 XIII는, $-\text{SO}_2\text{R}_3$ 대신 $-\text{SR}_3$, $-\text{SOCH}_3$ 또는 $-\text{H}$ 기를 각각 포함하는 화합물 II로부터 시작하는 것을 제외하고는 상기 기재된 바와 동일한 일반적인 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 따라 제조될 수 있다. 유도체 X는 또한 $\text{R}_3 = \text{CH}_3$ 인 화학식 VIII의 화합물을 적당한 산화제로 산화하여 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물 중 일부는 또한 화학식 I의 또다른 화합물로부터, 하나 이상의 단계로 유기화학에서의 표준 반응을 사용하여, 상호전환에 의해 수득될 수 있다.

그러므로, 예를 들면, 치환기 R_1 은 또다른 R_1 기로 변형되어, 새로운 화학식 I의 화합물을 생성할 수 있다.

R_1 이 수소와 상이한 화학식 I의 많은 화합물은, R_1 이 수소를 나타내는 상응하는 화합물 I로부터, 유기 화학에서 널리 사용되는 통상적인 반응에 의해 제조될 수 있다. R_1 이 할로젠인 화학식 I의 화합물은 R_1 이 수소인 상응하는 화합물 I로부터, X = N인 경우, N-할로숙신이미드 또는 Br_2 와 같은 적당한 할로겐화제로 처리함으로써, 및 Y = N인 경우, 부틸리튬과 같은 강염기로 처리하여 음이온을 발생시키고, 이어서 N-할로숙신이미드와 같은 적당한 할로겐화제로 처리함으로써

제조될 수 있다. 변형의 다른 예로서 하기가 포함된다: $Y = N$ 인 화학식 I 의 화합물을 부틸리튬과 같은 강염기로 처리하여 바람직하게 이미다졸의 2 위치에 음이온을 발생시키고, 이어서 적당한 알킬화제, 예를 들면, 메틸 요오디드, 적당한 아실화제 ($R_1 = -COCH_3$ 인 화합물 I 을 생성), 토실시아나이드 ($R_1 =$ 시아노인 화합물 I 생성), 또는 디메틸포름아미드 ($R_1 = CHO$ 인 화합물 I 생성) 과 같은 전자친화성 시약으로 반응시킴; 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 아세틸 클로리드로 처리하여 $R_1 = -COCH_3$ 인 화합물 I 을 생성하는 아실화; HNO_3/H_2SO_4 와 같은 적당한 질산화 시약으로 처리하는 질산화; 포름알데히드로 처리하여 히드록시메틸 유도체 ($-CH_2OH$) 를 생성하고 이어서 이를 산화하여 알데히드 또는 에스테르를 생성하여 $-CHO$ 또는 $-COOR_4$ 로의 변형.

치환기 R_1 간의 다른 변형은 하기를 포함한다: 부틸리튬과 같은 염기로의 처리하여, 상기 정의된 것들과 같은 적당한 전자친화성 시약과 반응할 음이온을 생성시킴에 의한, 할로겐의 다양한 치환기로의 변형; Pd/C 와 같은 촉매의 존재하에 알콜과 같은 적당한 용매 중에서의 수소화에 의한 할로겐 원자, 예를 들면, 클로로의 수소 원자로의 변형; 통상적인 조건하에 에스테르기의 가수분해, 예를 들면, 염기로 처리하여, 환류하에 H_2SO_4 와 같은 산으로의 처리에 의한 탈카르복시화에 의해 제거될 수 있는 카르복시기를 생성시킴; 환류하에 히드록실아민-O-술폰산으로의 처리에 의한 $-CHO$ 기의 시아노기로의 변형.

이와 같이, 화학식 I 의 새로운 화합물은 R_2 기의 치환기 간의 변형에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형의 예로서, 하기를 언급할 수 있다: 예를 들어, Pd/C 와 같은 적당한 촉매의 존재하의 수소화에 의하거나, 또는 $SnCl_2$ 와 같은 적당한 환원제로의 처리에 의한, 니트로기의 아미노기로의 환원; 아미노기를 술폰닐 할리드 ($HalSO_2R_5$) 와 반응시켜 상응하는 술폰아미드 ($-NR_4SO_2R_5$) 를 생성시키는 반응; 산 할리드 또는 무수물과 같은 적당한 아실화 시약으로의 처리에 의한 아미노기의 아실화; 예를 들면, 적당한 알킬화제로의 처리에 의한 아미노기의 알킬화; 알킬- 또는 디알킬아미노기를 생성시키는 케톤으로의 아미노기의 환원 아민화; 상응하는 아민을 생성시키는, Pb/C 와 같은 적당한 촉매의 존재하에 수소화에 의한, 모노- 또는 디-벤질아민의 가수소분해; 할로술폰산, 예를 들면, 클로로술폰산으로 처리하고, 이어서 생성된 할로술폰닐기를 아민 (NHR_4R_6) 과 반응시켜 상응하는 술폰아미드 ($-SO_2NR_4R_6$) 를 생성시키는, 수소 원자의 술폰닐 할리드, 예를 들면, 술폰닐 클로리드 ($-SO_2Cl$) 로의 변형; $CuCl_2$ 의 존재하에 SO_2 로의 처리에 의해 아미노기를 술폰닐 할리드 ($-SO_2Hal$) 로 변형하고, 이를 상응하는 아민 NHR_4R_6 로 처리함에 의한 술폰아미드 ($-SO_2NR_4R_6$) 로의 변형; $-SOR_5$ 또는 $-SO_2R_5$ 기를 생성시키는, 티오에테르기의 적당한 산화제로의 산화.

이러한 유형의 반응은 널리 문헌에 기재되어 있으며, 이러한 종류의 변형을 위해 유기 화학에서 사용되는 표준 조건하에 수행된다. 그들의 일부는 실시예에 설명되어 있다.

치환기 간의 모든 이러한 상호변환 반응은 최종 화합물 및 그들의 임의 합성 중간체에 수행될 수 있다.

화학식 IV 및 VI 의 알데히드 및 화학식 V, VII 및 XII 의 아민은 시판되고, 문헌에 널리 기재되어 있거나, 또는 시판되는 제품으로부터 출발하여 기재된 것들과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 화학식 IV 및 VI 의 알데히드는 에스테르 형성의 표준 조건하에, 에스테르, 예를 들면, 에틸 에스테르로의 변형, 리튬 알루미늄 히드ريد과 같은 적당한 에스테르 환원제를 사용한 알콜로의 에스테르 환원, 및 최종적으로 디메틸술폰옥사이드/옥살릴 클로리드와 같은 적당한 산화제로 알콜의 알데히드로의 산화를 포함하는 순서로, 상응하는 카르복실산으로부터 제조될 수 있다.

화학식 I 의 화합물의 염은 예를 들면, 염산, 황산, 질산, 옥살산 또는 메탄술폰산과 같은 산으로의 처리에 의한, 통상적인 방법에 의해 제조될 수 있다.

상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 화합물은 시클로옥시게나제-2 효소 (COX-2) 를 억제함으로써 작용한다. 그러므로, 그들은 다른 것들 중에서 하기를 포함하는 광범위의 질환 또는 병리상태와 관련된 염증, 통증 및/또는 열의 치료 또는 예방에 유용하다: 류마티스성 열; 인플루엔자 또는 다른 바이러스 감염과 관련된 증상; 감기; 요통 및 경부통; 월경불순; 두통; 치통; 근염; 신경통; 활막염; 점액낭염; 류마티스성 관절염 및 유년성 관절염을 포함하는 관절염; 골다공증을 포함하는 퇴행성 관절 질환; 통풍 및 강직성 척추염; 홍반성 루푸스; 건염; 운동중에 발생하는 것들과 같은 염좌, 좌상 및 다른 유사한 상해; 외과 또는 치과 수술 후에 따른 통증; 및 암과 관련된 통증. 또한, 그들은 건선, 습진, 화상 및 피부염을 포함하는 피부염 질환의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한 COX-2 로 매개되는 다른 병리상태의 치료에 유용할 수 있다. 예를 들면, 화학식 I 의 화합물은 세포 증식을 억제할 수 있고, 결과적으로 그들은 암, 특히 프로스타글란딘을 생성하거나, 또는 시클로옥시게나제를 발현하는 암의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 예를 들면, 간, 방광, 이자, 난소, 정소, 자궁경부, 폐, 유방 및 피부암 및, 특히 결장암과 같은 소화기암의 치료에 유용하다.

본 발명의 화합물은 또한 프로스타노이드로 유도되는 평활근 수축을 억제할 수 있고, 그러므로 월경불순, 조기분만, 천식 및 기관지염의 치료에 유용할 수 있다. 화학식 I 의 화합물의 다른 용도는 뇌경색, 간질, 및 알츠하이머 질환 및 치매와 같은 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 포함한다.

이와 같이, 본 발명의 화합물은 혈관 질환, 편두통, 결절성 동맥주위염, 갑상선염, 재생불량성 빈혈, 호즈킨병, 경피증, 타입 I 당뇨병, 중증근무력증, 유육종증, 신증후군, 베체트 증후군, 다발성근염, 과민반응, 결막염, 치은염 및 심근허혈과 같은 질환에서 염증을 치료하는 데에 유용할 수 있다.

본 발명의 화합물은, 시클로옥시게나제-2 에 대한 선택성으로 인해, 특히 NSAIDs 가 배합금지된 경우에 비스테로이드 항-염증 약물 (NSAIDs) 의 대체물로서 유용하다.

본 발명에 기재된 생성물의 활성에 따라, 본 발명은 또한 필요하면, 부형제 또는 기타 보조제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 어떠한 약제 제형의 형태로도 투여될 수 있고, 그의 성질은, 주지되어 있는 바와 같이, 투여의 경로 및 치료되는 병리상태의 성질에 따라 상이할 것이다.

본 발명에 따라, 경구 투여를 위한 고형 조성물은 정제, 즉석 현탁을 위한 분말, 과립 및 캡슐을 포함한다. 정제에서, 유효 성분은 락토오스, 전분, 만니톨, 미세결정형 셀룰로오스 또는 인산칼슘과 같은 하나 이상의 불활성 희석제; 예를 들면, 전분, 젤라틴, 미세결정형 셀룰로오스 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 결합제; 및 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크와 같은 윤활제와 부가혼합된다. 정제는 소화 장관내에서의 붕해 및 흡수를 지연시키기 위한 목적으로 공지 기술에 의해 코팅되고, 그러므로써 장기간에 걸친 지연된 작용을 제공할 수 있다. 위 또는 장 코팅은 당, 젤라틴, 히드록시프로필셀룰로오스, 아크릴 수지 등으로 될 수 있다. 서방성 정제는 또한 갈락투론산 중합체와 같은, 역삼투를 제공하는 부형제를 사용하여 수득될 수 있다. 경구용 제제는 또한 예를 들면, 젤라틴과 같은 흡수 물질의 경캡슐로서 제시될 수 있고, 여기서 활성 화합물은 불활성 고형 희석제 및 윤활제, 또는 에톡실화 포화 글리세리드와 같은 반죽 물질과 함께 혼합되고, 이는 또한 조절된 방출을 제공한다. 연 젤라틴 캡슐도 또한 가능하고, 여기서 활성 화합물은 물 또는 유성 매질, 예를 들면, 코코넛 오일, 파라핀액, 또는 올리브 오일과 함께 혼합된다.

물의 첨가에 의한 현탁액의 제조를 위한 분말 및 과립은 활성 화합물을 분산제 또는 습윤제; 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리딘, 검 트라가칸트, 잔탄검, 아카시아검과 같은 현탁제, 및 메틸 또는 프로필 *p*-히드록시벤조에이트와 같은 하나 이상의 방부제와 함께 혼합함으로써 수득될 수 있다. 다른 부형제, 예를 들면, 감미제, 향제 및 색소제가 또한 첨가될 수 있다.

경구 투여를 위한 액형으로서, 증류수, 에탄올, 소르비톨, 글리세롤 또는 프로필렌 글리콜과 같은 통상 사용되는 불활성 희석제를 함유하는 에멀션, 용액, 현탁액, 시럽, 및 엘릭시르가 포함된다. 상기 조성물은 또한 습윤제, 현탁제, 감미제, 향제, 방부제 및 완충제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.

본 발명에 따른 비경구투여를 위한 주사용 제제로서, 적당한 비독성 용매 또는 희석제 중에서, 살균 수용액 또는 비수용액, 현탁액 또는 에멀션이 포함된다. 수용액 또는 현탁 매질의 예로서, 주사용 증류수, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 비수성 용매 또는 현탁 매질 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 오일, 또는 에탄올과 같은 알콜이 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 습윤제, 보존제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 포함할 수 있다. 그들은 공지 방법에 의해 살균될 수 있거나, 또는 사용 직전에 물 또는 임의의 다른 살균성 주사용 매질중에 용해될 수 있는 살균 고형 조성물로서 제조될 수 있다. 또한, 살균 물질로부터 출발하여 모든 제조 공정을 통틀어 이러한 조건 하에 그들을 유지하는 것도 가능하다.

복용량 및 복용 빈도는 치료될 질환의 성질 및 중한 정도, 환자의 연령 및 체중, 및 투여경로에 따라 상이할 수 있다. 일반적으로, 성일 1일 복용량은 1 내지 1000 mg/일 이고, 이는 단일 또는 수회로 나누어 투여될 수 있다. 그러나, 특별한 경우, 이 한도를 벗어나는 복용량이 필요할 수도 있다. 당업자는 각 상황에 대해 적당한 복용량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다.

정제, 캡슐 및 주사용 제제에 대한 대표적 제형의 일부 예는 하기에 인용되어 있다. 그들은 통상적인 공정에 의해 제조될 수 있고, 시클로옥시게나제-2 를 억제하는 데에 유용하다.

정제

화학식 I 의 화합물 100 mg

이염기성 인산칼슘 125 mg

나트륨 전분 글리콜레이트 10 mg

탈크 12.5 mg

마그네슘 스테아레이트 2.5 mg

250.0 mg

경젤라틴 캡슐

화학식 I 의 화합물 100 mg

락토오스 197 mg

마그네슘 스테아레이트 3 mg

300 mg

주사용

화학식 I 의 화합물 100 mg

벤질알콜 0.05 mL

프로필렌 글리콜 1 mL

물 적량 5 mL 까지

본 발명의 화합물을 활성이 하기 시험을 사용하여 결정될 수 있다:

인간 혈액중에서 시클로옥시게나제-1 (COX-1) 및 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 의 활성 억제

1 주일간 비-스테로이드 항-염증성 약물 (NSAIDs) 을 섭취하지 않고, 채혈 24 시간전 알콜 및 잔틴을 섭취하지 않은 건강한 지원자로부터 얻은 헤파린화된 인간 혈액을 사용한다. 혈액을 두 군으로 나눈다: 하나는 COX-1 활성 및 다른 하나는 COX-2 활성을 결정하기 위해 사용될 것이다. 이후의 과정은 각 경우에 상이할 것이다.

COX-1 에 대해, 12-mL 튜브를 사용한다. 5 µl 의 시험 화합물 (DMSO 용액 중; 2x) 을 각 튜브에 위치시킨다. 부가적으로 5 µl 의 DMSO 를 포함하는 블랭크를 위한 2개의 튜브 및 대조군을 위한 2개의 튜브를 사용한다. 그 다음, 1 mL 의 혈액을 각 튜브에 첨가하고, 교반한다. 튜브를 5 시간 동안 37 °C 에서 자동온도조절 액조 내에 위치시킨다. 그 다음, 5 µl 의 5 mM 이온운반체 A23187 를 블랭크를 제외한 각 튜브에 첨가하고, 튜브를 30 분 이상 37 °C 에서 항온처리한다. 이 시간

후, 튜브를 얼음에 위치시키고, 100 μ l 의 100 mM EGTA 용액을 반응을 중지하기 위해 첨가한다. 2.5 mL 의 메탄올을 최종 농도 70 % 에 도달하도록 각 튜브에 첨가한다. 튜브를 교반하고, 사용시까지 - 70 $^{\circ}$ C에서 냉동한다. COX-1 활성을 샘플내 트롬복세인 B₂ 수준을 측정함으로써 결정한다. 혈액을 해동하고, 2000 g 로 4 $^{\circ}$ C에서 10 분간 원심분리한다. 1 mL 의 상층액을 질소하에 증발하여 건조한다. 이렇게 수득한 고체 잔류물을 1 mL 의 염수중에 재현탁하고, 이 샘플중의 트롬복세인 B₂ 수준을 제조사의 지시에 따라 키트 (키트 트롬복세인 B₂, Biotrak EIA system RPN220 Amershan) 를 사용하여 결정한다.

COX-2 에 대해, 5 μ l 의 시험 화합물 (DMSO 중의 용액) 및 5 μ l 의 부형제를 포함하는 3-mL 튜브를 블랭크 및 대조군의 경우로 2개씩 준비한다. 각 튜브에, DMSO 중의 2 mg/mL 의 아스피린 용액 5 μ l 을 또한 첨가하고 (COX-1 활성을 억제 하기 위함), 블랭크를 제외한 모든 튜브에 5 μ l 의 LPS 를 또한 첨가한다 (COX-2 활성을 유도하기 위함). 최종적으로, 1 mL 의 헤파린화된 혈액을 각 튜브에 첨가하고, 그 다음 튜브를 교반하고, 37 $^{\circ}$ C에서 24 시간 동안 자동온도조절액조에 위치시킨다. 그 다음, 튜브를 2000 g 에서 10 분간 4 $^{\circ}$ C에서 교반하고, 생성된 혈장을 수합하고, 사용시까지 - 70 $^{\circ}$ C에서 냉동한다. COX-2 활성을 샘플내 프로스타글란딘 E₂ 수준을 측정함으로써 결정한다. - 70 $^{\circ}$ C에서 보관된 혈장을 해동하고, 이 샘플내 프로스타글란딘 E₂ 수준을 제조사의 지시에 따라 키트 (키트 프로스타글란딘 E₂, Biotrak EIA system RPN222 Amershan) 를 사용하여 결정한다.

본 발명의 대표 화합물로 수득된 결과를 하기 표에 나타내었고, 여기서 10 또는 1 μ M 농도의 시험 화합물에서의 COX-1 및 COX-2 활성의 % 억제가 나타낸 바와 같이 제공된다.

화합물 (실시예 번호)	% 억제		
	COX-1 (10 μ M)	COX-2 (10 μ M)	COX-2 (1 μ M)
3	8.3	86.5	-
4	37.8	100	89
4(1)	34	100	-
4(3)	47.9	96	82.6
4(8)	47.5	100	75.1
4(11)	39.7	100	58.4
4(16)	42.5	100	-
4(17)	22.7	86.3	65
4(22)	72.1	100	100
5	33.8	100	85.2
7	60.1	100	85.6
10	52.7	100	74.0
12	70.6	100	83.6
13(3)	71.3	100	76.1
13(4)	-	100	-

상기 표의 결과는 화학식 I 의 화합물이 유능한 선택적인 COX-2 억제제임을 나타낸다.

하기 실시예는 본 발명의 범위를 설명하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 실시예에서 하기 약자가 사용되었다:

EtOAc: 에틸 아세테이트

Ac₂O: 아세트산 무수물

NaOAc: 아세트산 나트륨

BuLi: 부틸리튬

DME: 디메톡시에탄

DMSO: 디메틸설폭사이드

EtOH: 에탄올

Et₂O: 디에틸 에테르

MeOH: 메탄올

Et₃N: 트리에틸아민

THF: 테트라히드로푸란

실시예

참고예 1

4-메틸술폰닐벤즈알데히드

5 g (33 mmol)의 4-메틸티오벤즈알데히드를 플라스크 내에 위치시키고, 132 mL의 CH₂Cl₂ 중에 용해시켰다. 혼합물을 0 °C 까지 냉각하고, 20.61 g (66 mmol)의 *m*-클로로퍼벤조산을 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 실온에서 교반하고, CHCl₃ 위에 붓고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, MgSO₄ 로 건조하였다. 용매를 제거하고, 용출액으로서 극성을 증가시키는 EtOAc-헥산 혼합물을 사용하여, 실리카겔 상에서 크로마토그래피된 조생성물을 수득하였다. 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (3.96 g, 65 %).

용점: 157-159 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.10 (s, 3 H), 8.09 (m, 4 H), 10.14 (s, 1 H).

참고예 2

4-메틸술폰닐아닐린

67 mg의 Na₂WO₄, 8 방울의 아세트산 및 19 mL의 H₂O를 플라스크내에 위치시키고, 혼합물을 65 °C 까지 가열하였다. 19 mL (153 mmol)의 4-메틸티오아닐린을 첨가한 후, 34.5 mL (337 mmol)의 H₂O₂를 적가하였다. 혼합물을 65 °C 에서 1.5 시간 동안 교반하고, 냉각한 후, 800 mL의 1N HCl 및 500 mL의 CHCl₃를 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 더 많은 CHCl₃로 세척하였다. 수성층을 25% NaOH로 염기화하고, CHCl₃로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하였다. 용매를 제거하여, 백색 고체로서 생성물을 수득하였다 (19.80 g, 75 %).

용점: 134 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.97 (s, 3 H), 4.04 (s, 2 H), 6.66 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.56 (d, J = 9 Hz, 2 H).

참고예 3

4-메틸술폰피닐아닐린

4-메틸티오아닐린으로 출발하고, 1 당량의 *m*-클로로퍼벤조산을 사용한 것을 제외하고는, 참고예 1에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (80 % 수율).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.68 (s, 3 H), 4.02 (s, 2 H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2 H).

참고예 4**1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술팜닐페닐)이미다졸****a) N-(4-메틸술팜닐벤질리덴)-4-플루오로아닐린**

10.0 g (90 mmol) 의 4-플루오로아닐린, 16.5 g (90 mmol) 의 4-메틸티오벤즈알데히드 및 500 mL 의 벤젠의 혼합물을 딘-스타르크 (Dean-Stark) 내에서 2 일간 환류하였다. 용매를 제거하고, 수득된 조생성물이 하기 반응에서 직접 사용되었다.

샘플을 Et₂O 로부터 재결정화하여 분석적으로 순수한 화합물을 수득하였다.

용점: 93 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.54 (s, 3 H), 7.07 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.79 (d, J = 9 Hz, 2 H), 8.38 (s, 1 H).

b) 표제 화합물

6 g (24.5 mmol) 의 상기 조생성물, 3.87 g (24.5 mmol) 의 벤조트리아졸릴메틸이소시아니드 및 98 mL 의 DMSO 를 플라스크 내에 위치시키고, 5.49 g (49 mmol) 의 칼륨 *tert*-부톡시드를 첨가하였다. 혼합물을 75 °C 까지 가열하고, 냉각한 후, Et₂O 를 첨가하고, H₂O 로 세척하였다. 유기층을 MgSO₄ 로 건조하고, 용매를 제거하고, 용출액으로서 극성을 증가시키는 EtOAc-헥산 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피된 조생성물을 수득하였다. 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (4.06 g, 58 %).

용점: 96-99 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.46 (s, 3 H), 7.0-7.3 (m, 9 H), 7.67 (s, 1 H); 분석 (C₁₆H₁₃FN₂S.0.5H₂O) C, H, N, S.

참고예 5**5-(4-메틸술팜닐페닐)-1-페닐이미다졸**

4-플루오로아닐린 대신 아닐린을 사용한 것을 제외하고는, 참고예 4 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (56 % 수율).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.46 (s, 3 H), 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.41 (m, 3 H), 7.69 (s, 1 H).

참고예 6**1-(4-메틸페닐)-5-(4-메틸술팜닐페닐)이미다졸**

4-플루오로아닐린 대신 4-메틸아닐린을 사용한 것을 제외하고는, 참고예 4 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (61 % 수율).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.39 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 7.06 (m, 6 H), 7.18 (m, 3 H), 7.65 (s, 1 H).

참고예 7**2-클로로-1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술팜닐페닐)이미다졸**

0.35 mL (2.5 mmol) 의 디이소프로필아민 및 8.5 mL 의 THF 를 플라스크 내에 위치시키고, 혼합물을 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 까지 냉각하였다. 헥산 중의 1.6 M BuLi 용액 1.57 mL (2.5 mmol) 을 첨가하고, 10 분간 교반한 후, 참고예 4 에서 수득된, 14 mL 의 THF 중의 0.56 g (2 mmol) 의 화합물을 첨가하였다. 혼합물을 30 분간 교반하고, 8 mL 의 THF 중의 0.78 g (5.8 mmol) 의 N-클로로숙신이미드를 첨가하였다. 혼합물을 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 30 분간, 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc-H₂O 혼합물 중에 용해시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 용매를 제거하여, 용출액으로서 극성을 증가시키는 EtOAc-헥산 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피된 조생성물을 수득하였다. 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.23 g, 37 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.43 (s, 3 H), 6.9-7.2 (m, 8 H), 7.67 (s, 1 H).

참고예 8

1-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-(4-메틸술팜닐페닐)이미다졸

N-클로로숙신이미드 대신 메틸 요오디드를 사용한 것을 제외하고는, 참고예 7 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (30 % 수율).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.29 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.13 (m, 5 H).

참고예 9

1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시메틸-5-(4-메틸술팜닐페닐)이미다졸

2.0 g (6.3 mmol) 의 실시예 2 에서 수득된 화합물 및 10 mL 의 H₂O 중의 40 % CH₂O 의 혼합물을 130 °C 에서 72 시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc-H₂O 혼합물 중에 용해시켰다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 용매를 제거하여, 용출액으로서 극성을 증가시키는 EtOAc-헥산 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피된 조생성물을 수득하였다. 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.94 g, 43 %).

용점: 211-212 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 3.07 (s, 3 H), 3.8 (s, 1 H + H₂O), 4.45 (s, 2 H), 7.2 (m, 7 H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 2 H); 분석 (C₁₇H₁₅FN₂O₃S) C, H, N, S.

참고예 10

2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술팜닐페닐)이미다졸

N-클로로숙신이미드 대신 N-브로모숙신이미드를 사용한 것을 제외하고는, 참고예 7 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (40 % 수율).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.43 (s, 3 H), 6.9-7.2 (m, 9 H).

참고예 11

2-클로로-5-(4-메틸술팜닐페닐)-1-페닐이미다졸

참고예 5 에서 수득된 화합물로 출발한 것을 제외하고는, 참고예 7 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (56 % 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 2.43 (s, 3 H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.16 (s, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 7.41 (m, 3 H).

참고예 12

2-클로로-1-(4-메틸페닐)-5-(4-메틸술파닐페닐)이미다졸

참고예 6 에서 수득된 화합물로 출발한 것을 제외하고는, 참고예 7 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (61 % 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 2.41 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 7.0-7.2 (m, 9 H).

참고예 13

3-플루오로-4-메틸벤즈알데히드

a) 에틸 3-플루오로-4-메틸벤조에이트

1 g (6.5 mmol) 의 3-플루오로-4-메틸벤조산 및 4 mL 의 SOCl_2 의 혼합물을 아르곤 대기하에 2 시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 0.64 mL 의 Et_3N 및 20 mL 의 EtOH 의 혼합물로 1 시간 동안 실온에서 처리하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 및 H_2O 사이에서 분별하였다. 층을 분리하고, 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 조합된 유기층을 건조시키고, 유성 잔류물을 수득하고, 이를 다음 단계에 사용하였다 (100%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 1.38 (t, $J = 7$ Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 4.37 (q, $J = 7$ Hz, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.62 (d, $J_{\text{H-F}} = 9.4$ Hz, 1 H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H).

b) 3-플루오로-4-메틸페닐메탄올

0.176 g (4.6 mmol) 의 LiAlH_4 및 14 mL 의 Et_2O 의 혼합물에, 28 mL 의 Et_2O 중에 용해된 0.5 g (4.6 mmol) 의 상기 생성물을 0 °C, 아르곤 대기하에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 0.28 mL 의 H_2O , 0.6 mL 의 THF, 0.29 mL 의 15 % NaOH, 0.8 mL 의 H_2O 및 Na_2SO_4 를 연속적으로 첨가하였다. 10 분간 교반한 후, 혼합물을 여과하고, Et_2O 로 세척하고, 농축하여, 0.3 g 의 조생성물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다 (93%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 2.1 (broad s, 1 H), 2.26 (s, 3 H), 4.62 (s, 2 H), 7.0 (m, 3 H).

c) 표제 화합물

0.21 mL (2.3 mmol) 의 옥살릴 클로리드 및 3 mL 의 CH_2Cl_2 의 혼합물에, 0.36 mL (4.7 mmol) 의 DMSO 및 0.7 mL 의 CH_2Cl_2 의 혼합물을 -78 °C 및 아르곤 대기하에 첨가하고, 5 분간 교반하였다. 0.6 mL 의 1:1 DMSO: CH_2Cl_2 혼합물 중의 0.3 g (2.1 mmol) 의 상기 생성물의 혼합물을 적가하였다. 혼합물을 30 분간 -78 °C 에서 교반하고, 2.6 mL (19 mmol) 의 Et_3N 를 첨가하였다. 혼합물을 10 분간 -78 °C 에서 교반하고, 실온까지 데웠다. 이를 CH_2Cl_2 및 H_2O 위에 붓고, 층을 분리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 조합된 유기층을 건조하여, 오일로서 생성물을 수득하였다 (0.30 g, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 2.66 (s, 3 H), 7.29 (m, 1H), 7.44 (d, $J_{\text{H-F}} = 9.4$ Hz, 1 H), 7.51 (d, $J = 7.7$ Hz, 1 H), 9.87 (s, 1 H).

참고예 13 에 기재된 방법은 일반적으로 사용되고, 시판되지 않는 화학식 I 의 화합물을 제조하기 위해 요구되는 알데히드를 제조하는 데에 적용될 수 있다. 하기 알데히드는 적당한 카르복실산으로부터 출발하는 것을 제외하고는 참고예 13 과 유사하게 제조되었다.

13(1) 6-메틸피리딜-3-카르복스알데히드

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.66 (s, 3 H), 7.32 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H).

13(2) 6-클로로피리딜-3-카르복스알데히드

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 7.51 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 10.10 (s, 1 H).

13(3) 2,6-디클로로피리딜-3-카르복스알데히드

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 7.43 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 8 Hz, 1 H), 10.35 (s, 1 H).

13(4) 5,6-디클로로피리딜-3-카르복스알데히드

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 8.21 (d, J = 1 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 1 Hz, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

13(5) 3-메톡시-4-메틸벤즈알데히드

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.29 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 7.3 (m, 3H), 9.92 (s, 1H).

13(6) 4-클로로-3-메틸벤즈알데히드

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.44 (s, 3 H), 7.50 (m, 1 H), 7.66 (m, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 9.95 (s, 1 H).

13(7) 4-에틸술팜닐벤즈알데히드

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.39 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 3.05 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 9.91 (s, 1 H).

실시예 1

5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸술팜닐페닐)이미다졸

a) N-(4-플루오로벤질리덴)-4-메틸술팜닐아닐린

19.60 g (115 mmol) 의 4-메틸술팜닐아닐린, 12.19 mL (115 mmol) 의 4-플루오로벤즈알데히드 및 590 mL 의 톨루엔의 혼합물을 딘스타르크 (Dean-Stark) 내에서 2 일간 환류하였다. 용매를 제거하고, 수득된 조생성물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

샘플을 Et₂O 로부터 재결정화하여 분석적으로 순수한 화합물을 수득하였다.

융점: 142 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.08 (s, 3 H), 7.20 (m, 2 H), 7.30 (m, 2 H), 7.98 (m, 4 H), 8.38 (s, 1 H).

b) 표제 화합물

31.8 g (115 mmol) 의 N-(4-플루오로벤질리덴)-4-메틸술폰닐아닐린 (상기에서 수득), 33.4 g (172 mmol) 의 토실메틸 이소시아니드, 31.7 g (229 mmol) 의 K_2CO_3 , 795 mL 의 MeOH 및 340 mL 의 DME 의 혼합물을 2 시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 CH_2Cl_2 /염수 혼합물 중에 재용해시키고, 층을 분리하였다. 수성층을 CH_2Cl_2 로 추출하고, 조합된 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 농축하였다. 조생성물을 수득하고, 이를 Et_2O 로 수회 세척하여, 29.0 g 의 크림과 같은 고체를 수득하였다. 이를 EtOAc/헥산 (120/25 mL) 으로부터 재결정화하였다. 27.2 g 의 생성물을 크림과 같은 고체로서 수득하였다 (75 %).

용점: 151-155 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 7.05 (m, 2 H), 7.13 (m, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 9 Hz, 2 H); 분석 ($C_{16}H_{13}FN_2O_2S$) C, H, N, S.

적당한 알데히드로부터 출발한 것을 제외하고는, 하기 화합물을 실시예 1과 유사하게 제조하였다:

1(1) 5-(4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (81 % 수율).

용점: 156 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 2.35 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 7.01 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.11 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 ($C_{17}H_{16}N_2O_2S$) C, H, N, S.

1(2) 5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (77 % 수율).

용점: 119 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.09 (s, 3 H), 7.25 (m, 3 H), 7.30 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 ($C_{16}H_{12}F_2N_2O_2S$) C, H, N, S.

1(3) 1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-페닐이미다졸 (74 % 수율).

용점: 164 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.09 (s, 3 H), 7.29 (m, 6 H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 ($C_{16}H_{14}N_2O_2S \cdot 0.5H_2O$) C, H, N, S.

1(4) 5-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (81 % 수율).

용점: 176 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.11 (s, 3 H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 ($C_{16}H_{12}Cl_2N_2O_2S$) C, H, N, S.

1(5) 5-(4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (57 % 수율).

용점: 185-187 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.09 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 ($C_{17}H_{16}N_2O_3S$) C, H, N, S.

1(6) 5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (79 % 수율).

용점: 166 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 6.82 (m, 3 H), 7.23 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 ($C_{17}H_{15}FN_2O_3S \cdot 0.5H_2O$) C, H, N, S.

1(7) 5-(3-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (81 % 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 3.11 (s, 3 H), 6.87 (m, 2 H), 7.02 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

1(8) 5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (51 % 수율).

융점: 147 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 2.27 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 6.76 (m, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

1(9) 5-(2-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (78 % 수율).

융점: 188-189 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 3.11 (s, 3 H), 7.00 (t, $J = 9$ Hz, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.32 (m, 5 H), 7.81 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

1(10) 1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-트리플루오로메톡시페닐)이미다졸 (75 % 수율).

융점: 141-142 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 3.11 (s, 3 H), 7.16 (s, 4 H), 7.30 (s, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$) C, H, N, S.

1(11) 5-(6-메틸-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (73 % 수율).

융점: 188-193 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 2.55 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 7.11 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 8.32 (s, 1 H); 분석 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

1(12) 5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (62 % 수율).

융점: 183-184 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 3.08 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 6.58 (dd, $J_{\text{H-F}} = 11.7$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 6.72 (dd, $J = 8.5$ Hz, $J = 2.5$ Hz, 1 H), 7.15 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

1(13) 5-(3-클로로-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (74 % 수율).

융점: 173-174 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 2.33 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 6.77 (m, 1 H), 7.09 (m, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 8.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

1(14) 5-(3-메톡시-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (54 % 수율).

융점: 174-175 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 2.24 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 6.60 (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 7.32 (m, 1 H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 8.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

1(15) 5-(4-클로로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (88 % 수율).

용점: 192-193 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.11 (s, 3 H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.26 (m, 3 H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₆H₁₃ClN₂O₂S·0.75H₂O) C, H, N, S.

1(16) 5-(6-클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (69 % 수율).

용점: 191-192 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.11 (s, 3 H), 7.3 (m, 5 H), 7.80 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.21 (m, 1 H); 분석 (C₁₅H₁₂ClN₃O₂S·0.5H₂O) C, H, N, S.

1(17) 5-(2,6-디클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (30 % 수율, 2,6-디클로로피리딜-3-카르복스알데히드로부터 출발하여 생성물 1(18) 과 함께 수득).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.08 (s, 3 H), 7.3 (m, 4 H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂S) C, H, N, S.

1(18) 5-(2-클로로-6-메톡시-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (30 % 수율).

용점: 192-198 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.11 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.3 (m, 4 H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2 H).

1(19) 5-(5,6-디클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (52 % 수율).

용점: 192-198 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.11 (s, 3 H), 7.3 (m, 3 H), 7.60 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂S) C, H, N, S.

1(20) 1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-프로폭시페닐)이미다졸 (60 % 수율).

용점: 167-169 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.79 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.90 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₉H₂₀N₂O₃S·0.5H₂O) C, H, N, S.

1(21) 5-(3,5-디에톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (60 % 수율).

용점: 100-101 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 6 H), 3.08 (s, 3 H), 3.89 (q, J = 7.5 Hz, 4 H), 6.23 (m, 2 H), 6.39 (m, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₂₀H₂₂N₂O₄S·0.75H₂O) C, H, N, S.

1(22) 5-(4-에톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (58 % 수율).

용점: 165 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 4.0 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₈H₁₈N₂O₃S·0.25H₂O) C, H, N, S.

1(23) 1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-니트로페닐)이미다졸 (84 % 수율).

용점: 190-194 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.09 (s, 3 H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.52 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.23 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₆H₁₃N₃O₄S·0.25H₂O) C, H, N, S.

1(24) 5-(4-메틸술파닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (89 % 수율).

용점: 153-155 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.47 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.26 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 (C₁₇H₁₆N₂O₂S₂·0.5H₂O) C, H, N, S.

1(25) 5-(4-에틸술파닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (57 % 수율).

용점: 181-185 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.95 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.11 (s, 3 H), 7.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.24 (m, 3 H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.76 (m, 1 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₈H₁₈N₂O₂S₂) C, H, N, S.

1(26) 5-(4-디메틸아미노페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (50 % 수율).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.96 (s, 6 H), 3.09 (s, 3 H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H).

실시예 2

1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

참고예 1 에서 수득된 화합물 및 4-플루오로아닐린으로부터 출발하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (70 % 수율).

용점: 133-134 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.05 (s, 3 H), 7.20 (m, 4 H), 7.31 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 2 H); 분석 (C₁₆H₁₃FN₂O₂S) C, H, N, S.

실시예 3

5-(4-플루오로페닐)-4-메틸-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

토실메틸이소시아니드 대신 α-토실에틸이소시아니드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (45 % 수율).

용점: 143-143 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.31 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 7.05 (m, 4 H), 7.27 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 9 Hz, 2 H); 분석 (C₁₇H₁₅FN₂O₂S·0.25H₂O) C, H, N, S.

실시예 4

4-클로로-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

27.2 g (86 mmol) 의 5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (실시예 1 에서 수득), 12.05 g (90 mmol) 의 N-클로로숙신이미드 및 81 mL 의 CHCl₃ 의 혼합물을 18 시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂ 중에

용해시키고, 1 N HCl 및 그 다음 1 N NaOH 및 염수로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조시키고, 농축시켰다. 수득된 조생성물 Et_2O 로 수회 세척하여, 26.2 g 의 크림과 같은 고체를 수득하고, 이를 용리액으로서 극성을 증가시키는 $EtOAc$ -헥산 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (24.0 g, 80 %).

용점: 167 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.13 (s, 3 H), 7.12 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 9 Hz, 2 H); 분석 ($C_{16}H_{12}ClFN_2O_2S$) C, H, N, S.

상응하는 이미다졸로부터 출발한 것을 제외하고는, 하기 화합물을 실시예 4 와 유사하게 제조하였다:

4(1) 4-클로로-5-(4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (90 % 수율).

실시예 1(1) 로부터 출발.

용점: 182 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 2.36 (s, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.16 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 ($C_{17}H_{15}ClN_2O_2S \cdot 0.25H_2O$) C, H, N, S.

4(2) 4-클로로-5-(2,4-디플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (45 % 수율).

실시예 1(2) 로부터 출발.

용점: 183-184 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.08 (s, 3 H), 6.79 (m, 1 H), 7.00 (m, 1 H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.40 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 분석 ($C_{16}H_{11}ClF_2N_2O_2S$) C, H, N, S.

4(3) 4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-페닐이미다졸 (51 % 수율).

실시예 1(3) 로부터 출발.

용점: 145-146 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.08 (s, 3 H), 7.1-7.4 (m, 7 H), 7.66 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 ($C_{16}H_{13}ClN_2O_2S \cdot 0.25H_2O$) C, H, N, S.

4(4) 4-클로로-5-(3,4-디클로로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (74 % 수율).

실시예 1(4) 로부터 출발.

용점: 156-157 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.10 (s, 3 H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 분석 ($C_{16}H_{11}Cl_2N_2O_2S$) C, H, N, S.

4(5) 4-클로로-5-(4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (63 % 수율).

실시예 1(5) 로부터 출발.

용점: 205 °C; 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$ δ TMS): 3.08 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.7 Hz, 2 H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 ($C_{17}H_{15}ClN_2O_3S \cdot 0.5H_2O$) C, H, N, S.

4(6) 4-클로로-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-이미다졸 (73 % 수율).

실시예 1(6)로부터 출발.

용점: 196 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.09 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 6.92 (m, 3 H), 7.33 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 9 Hz, 2 H); 분석 (C₁₇H₁₄ClFN₂O₃S) C, H, N, S.

4(7) 4-클로로-5-(3-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (62 % 수율).

실시예 1(7)로부터 출발.

용점: 167-179 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 3.07 (s, 3 H), 6.92 (m, 2 H), 7.06 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.36 (s, 1 H); 분석 (C₁₆H₁₂ClFN₂O₂S.HCl) C, H, N, S.

4(8) 4-클로로-5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (48 % 수율).

실시예 1(8)로부터 출발.

용점: 176 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.30 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 6.84 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 6.93 (d, J = 9.7 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 8.02 (d, J = 7.8 Hz, 2 H), 9.26 (s, 1 H); 분석 (C₁₇H₁₄ClFN₂O₂S.HCl) C, H, N, S.

4(9) 4-클로로-5-(2-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (65 % 수율).

실시예 1(9)로부터 출발.

용점: 177-178 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 3.12 (s, 3 H), 7.07 (m, 1 H), 7.29 (m, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 8.55 (s, 1 H); 분석 (C₁₆H₁₂ClFN₂O₂S.HCl.0.5H₂O) C, H, N, S.

4(10) 4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-트리플루오로메톡시페닐)이미다졸 (73 % 수율).

실시예 1(10)로부터 출발.

용점: 136-138 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.10 (s, 3 H), 7.26 (m, 4 H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.02 (d, J = 8 Hz, 2 H), 8.98 (s, 1 H); 분석 (C₁₇H₁₂ClF₃N₂O₃S.HCl) C, H, N, S.

4(11) 4-클로로-5-(6-메틸-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (63 % 수율).

실시예 1(11)로부터 출발.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 2.87 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H); 분석 (C₁₆H₁₄ClN₃O₂S.2HCl.0.5H₂O) C, H, N, S.

4(12) 4-클로로-5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (61 % 수율).

실시예 1(12)로부터 출발.

용점: 176-198 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.09 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 6.58 (d, J_{H-F} = 11.6 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.30 (m, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 8.00 (d, J = 8 Hz, 2 H), 9.21 (s, 1 H); 분석 (C₁₇H₁₄ClFN₂O₃S.HCl.0.25H₂O) C, H, N, S.

4(13) 4-클로로-5-(3-클로로-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-이미다졸 (76 % 수율).

실시예 1(13)로부터 출발.

용점: 181-182 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.35 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 6.90 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.31 (m, 1 H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.90 (s, 1 H); 분석 (C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₂S.HCl) C, H, N, S.

4(14) 4-클로로-5-(3-메톡시-4-메틸페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-이미다졸 (71 % 수율).

실시예 1(14)로부터 출발.

용점: 178 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.22 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 6.64 (m, 2 H), 7.09 (m, 1 H), 7.58 (m, 2 H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 9.31 (s, 1 H); 분석 (C₁₈H₁₇ClN₂O₃S.HCl) C, H, N, S.

4(15) 4-클로로-5-(4-클로로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (55 % 수율).

실시예 1(15)로부터 출발.

용점: 222-223 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 3.13 (s, 3 H), 7.16 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.38 (m, 4H), 8.01 (m, 3H); 분석 (C₁₆H₁₂Cl₂N₂O₂S.HCl.0.25H₂O) C, H, N, S.

4(16) 4-클로로-5-(6-클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (45 % 수율).

실시예 1(16)로부터 출발.

용점: 223 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 3.07 (s, 3 H), 7.3 (m, 3 H), 7.51 (m, 1 H), 7.97 (m, 3 H), 8.17 (m, 1 H); 분석 (C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂S.2HCl) C, H, N, S.

4(17) 4-클로로-5-(2,6-디클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

실시예 1(17)로부터 출발.

용점: 253 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.10 (s, 3 H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₅H₁₀Cl₃N₃O₂S.0.5H₂O) C, H, N, S.

4(18) 4-클로로-5-(2-클로로-6-메톡시-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-이미다졸

실시예 1(18)로부터 출발.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 3.06 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 6.73 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.35 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.94 (m, 3 H); 분석 (C₁₆H₁₃Cl₂N₃O₃S.HCl) C, H, N, S.

4(19) 4-클로로-5-(5,6-디클로로-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (50 % 수율).

실시에 1(19)로부터 출발.

용점: 223-230 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.12 (s, 3 H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 분석 (C₁₅H₁₀Cl₃N₃O₂S·0.5H₂O) C, H, N, S.

4(20) 4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-프로폭시페닐)이미다졸 (60 % 수율).

실시에 1(20)로부터 출발.

용점: 161-163 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.04 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.79 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 3.92 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 9.58 (s, 1 H); 분석 (C₁₉H₁₉ClN₂O₃S·HCl·0.5H₂O) C, H, N, S.

4(21) 4-클로로-5-(3,5-디에톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (60 % 수율).

실시에 1(21)로부터 출발.

용점: 227-231 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.38 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 1.42 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 3.94 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 4.03 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.50 (m, 1 H), 6.56 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 10.08 (s, 1 H); 분석 (C₂₀H₂₁ClN₂O₄S·HCl) C, H, N, S.

4(22) 4-클로로-5-(4-에톡시페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (65 % 수율).

실시에 1(22)로부터 출발.

용점: 207 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.41 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 4.08 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 9.12 (s, 1 H); 분석 (C₁₈H₁₇ClN₂O₃S·HCl) C, H, N, S.

4(23) 4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-니트로페닐)이미다졸 (56 % 수율).

실시에 1(23)로부터 출발.

용점: 211-217 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.09 (s, 3 H), 7.34 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 8.20 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₆H₁₂ClN₃O₄S) C, H, N, S.

4(24) 4-클로로-5-(4-메틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (18 % 수율).

실시에 1(24)로부터 출발.

용점: 216-220 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.50 (s, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 (C₁₇H₁₅ClN₂O₂S₂) C, H, N, S.

4(25) 4-클로로-5-(4-에틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (21 % 수율).

실시예 1(25)로부터 출발.

용점: 181-185 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 2.99 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 3.10 (s, 3 H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.66 (m, 1 H), 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₈H₁₇ClN₂O₂S₂) C, H, N, S.

4(26) 4-클로로-5-(6-에톡시-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (50 % 수율).

실시예 16로부터 출발.

용점: 186-188 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 4.38 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.38 (m, 3 H), 7.69 (m, 1 H), 8.02 (m, 3 H); 분석 (C₁₇H₁₆ClN₃O₃S) C, H, N, S.

실시예 5

4-브로모-5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

16 mL 의 CHCl₃ 중의 0.21 g (0.66 mmol) 의 실시예 1 에서 수득된 화합물의 용액에, 16 mL 의 CHCl₃ 중의 0.051 mL (1 mmol) 의 Br₂ 용액을 적가하고, 혼합물을 15 분간 교반하였다. 현탁액을 수득하고, 이것을 CHCl₃ 을 첨가함으로써 용해시킨후, 1 N NaOH 및 H₂O 로 세척하였다. MgSO₄ 로 건조시키고, 용매를 제거하여, 용리액으로서 극성을 증가시키는 EtOAc-헥산 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피된 조생성물을 수득하였다. 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.11 g, 41 %).

용점: 148 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.08 (s, 3 H), 7.06 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 9 Hz, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 8.97 (d, J = 9 Hz, 2 H); 분석 (C₁₆H₁₂BrFN₂O₂S) C, H, N, S.

실시예 6

1-(4-플루오로페닐)-2-메틸-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

참고예 8 에서 수득된 화합물로부터 출발하는 것을 제외하고는, 참고예 1 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (80 % 수율).

용점: 160-162 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.32 (s, 3 H), 3.03 (s, 3 H), 7.1 (m, 6 H), 7.31 (s, 1 H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₇H₁₅FN₂O₂S.0.5H₂O) C, H, N, S.

실시예 7

2-클로로-1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

참고예 7 에서 수득된 화합물로부터 출발하는 것을 제외하고는, 참고예 1 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (80 % 수율).

용점: 218-220 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 3.04 (s, 3 H), 7.1 (m, 6 H), 7.32 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₆H₁₂Cl₂FN₂O₂S.0.25H₂O) C, H, N, S.

실시예 8

1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸-2-카르복스알데히드 (8a) 및 메틸 1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸-2-카르복실레이트 (8b)

참고예 9 에서 수득된 0.2 g (0.6 mmol) 의 화합물, 1.26 g (14.5 mmol) 의 MnO_2 , 0.100 g 3 Å 분자체, 6.5 mL 의 MeOH 및 4 mL 의 THF 의 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 셀라이트를 통해 여과하고, 과량의 고온의 THF 로 세척하였다. 용매를 제거하고, 용리액으로서 극성을 증가시키는 EtOAc-헥산 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피된 조생성물을 수득하였다. 하기 화합물을 수득하였다:

8a: (0.073 g, 36 %); 융점: 198 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 3.05 (s, 3 H), 7.1 (m, 6 H), 7.62 (s, 1 H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 9.84 (s, 1 H); 분석 ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

8b: (0.061 g, 28 %); 융점: 192-194 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 3.03 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 7.1 (m, 6 H), 7.50 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}\cdot 1.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

실시예 9**2-브로모-1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸**

참고예 10 에서 수득된 화합물로부터 출발하는 것을 제외하고는, 참고예 1 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (80 % 수율).

융점: 207-208 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 3.05 (s, 3 H), 7.1 (m, 6 H), 7.37 (s, 1 H), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrFN}_2\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

실시예 10**1-(4-플루오로페닐)-5-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸-2-카르보니트릴**

실시예 8a 에서 수득된 0.24 g (0.7 mmol) 의 화합물, 0.155 g (1.4 mmol) 의 히드록실아민-*O*-술폰산, 3 mL 의 피리딘 및 30 mL 의 EtOH 의 혼합물을 18 시간동안 환류하에 교반하였다. 혼합물을 CHCl_3 위에 붓고, 포화 NaHCO_3 용액으로 세척하였다. MgSO_4 로 건조하고, 용매를 제거하여, 용리액으로서 극성을 증가시키는 EtOAc-헥산 혼합물을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피된 조생성물을 수득하였다. 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (0.090 g, 37 %).

융점: 192 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ δTMS): 2.99 (s, 3 H), 7.1 (m, 6 H), 7.39 (s, 1 H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

실시예 11**2-클로로-5-(4-메틸술폰닐페닐)-1-페닐이미다졸**

참고예 11에서 수득된 화합물로부터 출발하는 것을 제외하고는, 참고예 1 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (49 % 수율).

융점: 185-193 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 3.01 (s, 3 H), 7.22 (m, 5 H), 7.50 (m, 3 H), 7.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}\cdot 0.75\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

실시예 12

2-클로로-1-(4-메틸페닐)-5-(4-메틸술폰페닐)이미다졸

참고예 12에서 수득된 화합물로부터 출발하는 것을 제외하고는, 참고예 1에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (60% 수율).

용점: 156-160 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.39 (s, 3 H), 3.02 (s, 3 H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.3 (m, 5 H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₇H₁₅ClN₂O₂S.0.25H₂O) C, H, N, S.

실시예 13**4-[4-클로로-5-(4-플루오로페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드****a) N-(4-플루오로벤질리덴)-4-메틸술폰피닐아닐린**

3.0 g (19 mmol)의 4-메틸술폰피닐아닐린 (참고예 3에서 수득), 2 mL (19 mmol)의 4-플루오로벤즈알데히드 및 80 mL의 벤젠의 혼합물을 단-스타르크 내에서 2일간 환류하였다. 용매를 제거하고, 수득된 조생성물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.75 (s, 3 H), 7.18 (m, 2 H), 7.32 (m, 2 H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.91 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H).

b) 5-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸술폰페닐)이미다졸

상기 조생성물, 5.65 g (29 mmol)의 토실메틸이소시아니드, 5.33 g (39 mmol)의 K₂CO₃, 134 mL의 MeOH 및 58 mL의 DME의 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂/염수 혼합물 중에 재용해시키고, 층을 분리하였다. 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 조합된 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 조생성물을 수득하고, 이를 Et₂O로 수회 세척하여 3.5 g의 생성물을 크림과 같은 고체로서 수득하였다 (60%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.77 (s, 3 H), 6.99 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.25 (s, 1 H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H).

c) 1-[4-(아세톡시메틸술폰)페닐]-5-(4-플루오로페닐)이미다졸

1.60 g (5.3 mmol)의 상기 생성물, 16 mL의 Ac₂O 및 1.6 g (20 mmol)의 NaOAc를 질소 대기하에 플라스크 내에 위치시키고, 혼합물을 8시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고 조생성물 용리액으로서 극성을 증가시키는 EtOAc/헥산 혼합물을 사용하는 실리카 겔상에서 크로마토그래피하여 1.6 g의 생성물을 거품과 같은 고체로서 수득하였다 (84%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.11 (s, 3 H), 5.44 (s, 2 H), 6.99 (m, 2 H), 7.10 (m, 2 H), 7.14 (s, 1 H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.72 (s, 1 H).

d) 1-[4-(아세톡시메틸술폰)페닐]-4-클로로-5-(4-플루오로페닐)이미다졸

상기 c)에서 수득된 생성물로부터 출발하는 것을 제외하고는, 실시예 4에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 목적 화합물을 수득하였다 (0.9 g, 51%).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 2.11 (s, 3 H), 5.43 (s, 2 H), 7.05 (m, 4 H), 7.19 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.59 (s, 1 H).

e) 나트륨 [4-클로로-5-(4-플루오로페닐)이미다졸-1-일]벤젠술피네이트

상기 조생성물, 8 mL 의 CH_2Cl_2 및 4 mL 의 MeOH 를 플라스크 내에 위치시키고, 혼합물을 0 °C 까지 냉각시켰다. 1.5 g (2.6 mmol) 의 마그네슘 모노피옥시프탈레이트 헥사하이드레이트를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 12 mL 의 5 % NaHCO_3 을 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 로 추출하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 8 mL 의 THF 및 4 mL 의 MeOH 의 혼합물 중에 용해시킨 후, 0 °C 까지 냉각시켰다. 2.56 mL 의 1 N NaOH를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, EtOH/톨루엔 혼합물과의 공비증류에 의해 H_2O 를 제거함으로써 농축시켰다. 잔류물을 진공하에 건조시켜, 0.90 g 의 조생성물을 수득하였고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ δTMS): 6.99 (m, 2 H), 7.18 (m, 4 H), 7.63 (s, 1 H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H).

f) 표제 화합물

상기 조생성물, 13 mL 의 H_2O , 0.21 g (2.7 mmol) 의 NaOAc 및 0.30 g (2.7 mmol) 의 히드록실아민-*O*-술폰산을 플라스크 내에 위치시키고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 현탁액을 여과하고, 고체를 EtOAc 및 H_2O 로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc 로 추출하였다. 조합된 유기층을 농축하고, 잔류물을 용리액으로서 극성을 증가시키는 헥산-EtOAc 혼합물을 사용하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.420 g 의 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (48 % 수율).

융점: 223 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δTMS): 4.84 (s, 2 H), 7.05 (m, 2 H), 7.18 (m, 2 H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.65 (s, 1 H), 7.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

상응하는 알데히드로부터 출발하는 것을 제외하고는, 하기 화합물을 실시예 13 과 동일하게 제조하였다:

13(1) 4-(4-클로로-5-페닐이미다졸-1-일)벤젠술폰아미드

융점: 235 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ δTMS) 4.16 (s, 2 H), 7.0-7.3 (m, 7 H), 7.70 (s, 1 H), 7.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H).; 분석 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

13(2) 4-[4-클로로-5-(3,4-디클로로페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드

융점: 251 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ δTMS): 3.83 (s, 2 H), 6.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 7.22 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 7.33 (m, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

13(3) 4-[4-클로로-5-(4-메틸페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드

융점: 255 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ δTMS): 2.29 (s, 3 H), 3.82 (s, 2 H), 7.05 (AB quartet, $\Delta\nu = 0.068$, $J = 8.1$ Hz, 4 H), 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

13(4) 4-[4-클로로-5-(4-에톡시페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드

융점: 265 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ δTMS): 1.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 3.99 (q, $J = 7.5$ Hz, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

13(5) 4-[4-클로로-5-(3-플루오로-4-메톡시페닐)이미다졸-1-일]-벤젠술폰아미드

용점: 211 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 3.84 (s, 3 H), 3.85 (s, 2 H), 6.89 (m, 3 H), 7.25 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.62 (s, 1 H), 7.94 (d, J = 8 Hz, 2 H); 분석 (C₁₆H₁₃ClFN₃O₃S) C, H, N, S.

13(6) 4-[4-클로로-5-(6-클로로-3-피리딜)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드

용점: 276-277 °C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO δTMS): 7.3-8.2 (m, 8 H); 분석 (C₁₄H₁₀Cl₂FN₄O₂S) C, H, N, S.

실시예 14**4-[5-(4-플루오로페닐)이미다졸-1-일]벤젠술폰아미드**

4-메틸술폰닐아닐린 대신 4-아미노벤젠술폰아미드를 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 1 에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시예의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다 (20 % 수율).

용점: 196-197 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 4.0 (s, 2 H + H₂O), 7.01 (m, 2 H), 7.11 (m, 2 H), 7.22 (s, 1 H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H); 분석 (C₁₅H₁₂FN₃O₂S.0.5H₂O) C, H, N, S.

실시예 15**5-(4-아미노페닐)-4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸**

실시예 4(23) 에서 수득된 1.14 g (3 mmol) 의 생성물, 2.88 g (15 mmol) 의 SnCl₂ 및 21 mL 의 EtOH 의 혼합물을 1.5 시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 25 % NaOH 로 염기화하고, CHCl₃ 로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 극성을 증가시키는 헥산-EtOAc 혼합물을 사용하는 실리카겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.855 g 의 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (81 % 수율).

용점: 170 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ + CD₃OD δTMS): 3.08 (s, 3 H), 4.0 (s, 2 H + H₂O), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 2 H); 분석 (C₁₆H₁₄ClN₃O₂S.H₂O) C, H, N, S.

실시예 16**5-(6-에톡시-3-피리딜)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸**

실시예 1(16)에서 수득된 0.20 g (0.6 mmol) 의 생성물, 0.007 g 의 18-크라운-6, 0.079 g (1.2 mmol) 의 KOH, 0.1 mL 의 EtOH 및 10 mL 의 톨루엔의 혼합물을 딥 스타르크 내에서 12 시간 동안 환류하였다. 혼합물을 얼음 위에 붓고, 층을 분리하였다. 수성층을 EtOAc 로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 용리액으로서 극성을 증가시키는 헥산-EtOAc 혼합물을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다. 0.20 g 의 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (100 % 수율).

용점: 167-169 °C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃ δTMS): 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 3 H), 3.10 (s, 3 H), 4.35 (q, J = 7.5 Hz, 2 H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.30 (m, 2 H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2 H), 7.79 (m, 1 H), 8.02 (m, 3 H); 분석 (C₁₇H₁₇N₃O₃S.0.5H₂O) C, H, N, S.

실시예 17

4-클로로-5-(4-디메틸아미노페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸 (17a), 5-(3-클로로-4-디메틸아미노페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)-이미다졸 (17b), 4-클로로-5-(3-클로로-4-디메틸아미노페닐)-1-(4-메틸-술폰닐페닐)이미다졸 (17c)

실시에 1(26)에서 수득된 생성물로부터 출발하는 것을 제외하고는, 실시에 4에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 하기 3개의 화합물을 수득하였고, 이를 용리액으로서 극성을 증가시키는 헥산-EtOAc 혼합물을 사용하는 실리카 겔 상에서 크로마토그래피함으로써 분리하였다.

17a: 10 % 수율: $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 2.85 (s, 6 H), 3.09 (s, 3 H), 6.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H). 분석 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

17b: 40 % 수율: 융점: 171-172 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 2.82 (s, 6 H), 3.09 (s, 3 H), 6.9 (m, 2 H), 7.2 (m, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H). 분석 ($\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

17c: 10 % 수율: 융점: 169 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 2.85 (s, 6 H), 3.09 (s, 3 H), 6.9 (m, 2 H), 7.2 (m, 1 H), 7.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.6$ Hz, 2 H). 분석 ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$) C, H, N, S.

실시에 18

5-(4-아세틸아미노페닐)-4-클로로-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

실시에 15에서 수득된 0.15 g (0.4 mmol)의 생성물 및 0.15 mL의 Ac_2O 의 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 용리액으로서 극성을 증가시키는 헥산-EtOAc 혼합물을 사용하는 SiO_2 상에서 크로마토그래피하였다. 0.028 g의 생성물을 황색 고체로서 수득하였다 (18 % 수율).

융점: 238-241 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 2.31 (s, 3 H), 3.11 (s, 3 H), 5.32 (s, 1 H), 7.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 분석 ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$) C, H, N, S.

실시에 19

5-(4-에틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

실시에 1(25)에서 수득된 생성물로부터 출발하고, 1당량의 *m*-클로로퍼벤조산을 사용하는 것을 제외하고는, 참고예 1에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시에의 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (80 % 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 1.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 2.85 (m, 2 H), 3.12 (s, 3 H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 8.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H).

실시에 20

5-(4-에틸술폰닐페닐)-1-(4-메틸술폰닐페닐)이미다졸

실시에 1(25)에서 수득된 생성물로부터 출발하는 것을 제외하고는, 참고예 1에 기재된 것과 동일한 과정에 따라, 실시에의 표제 화합물을 황색 고체로서 수득하였다 (79 % 수율).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 δ TMS): 1.30 (t, $J = 7.5$ Hz, 3 H), 3.15 (m, 5 H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H), 7.35 (m, 4 H), 7.84 (m, 3 H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H).