

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년11월02일 10-0642231 2006년10월27일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2003-7010839	(65) 공개번호	10-2003-0082940
(22) 출원일자	2003년08월18일	(43) 공개일자	2003년10월23일
번역문 제출일자	2003년08월18일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/001746	(87) 국제공개번호	WO 2002/66458
국제출원일자	2002년02월19일	국제공개일자	2002년08월29일

(30) 우선권주장 10107683.5 2001년02월19일 독일(DE)

(73) 특허권자 메르클레 게엠베하
독일 테-89079 울름 그래프-아르코-슈트라세 3

(72) 발명자 라우퍼, 슈데완
독일89143블라우부렌칼슈트라세65/2

 코첸류텔, 둔야
독일89073울름피오니어-슈트라세22

 멜크레, 필립프
독일89143블라우부렌-바이러바이러할데39

 톨만, 카로라
독일65110브레헨림버켈슈트라세18

 슈트리겔, 한스-군터
독일89134블라우슈타인올머슈트라세6/7

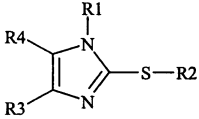
(74) 대리인 문두현
 문기상

심사관 : 최승삼

(54) 2-티오-치환 이미다졸 유도체류 및 제약에서의 그 용도

요약

본 발명은 하기 일반식(1)으로 나타내는 2-티오-치환 이미다졸 유도체에 관한 것이다.



식 중, 래디칼 R¹, R², R³ 및 R⁴는 명세서에 기재한 바와 같다. 본 발명에 의한 화합물은 면역조정 및/또는 사이토킨 방출 저해 기능을 가지므로 면역 시스템 이상과 관련된 질병의 치료에 적합하다.

색인어

2-티오 치환 이미다졸 유도체

명세서

기술분야

본 발명은 면역조정 및 사이토킨 방출 저해 기능을 갖는 2-티오-치환 이미다졸 유도체류, 이들 화합물을 포함하는 약제 조성물 및 제약에서의 그 용도에 관한 것이다.

배경기술

항염 활성을 가진 약리학적으로 활성이 있는 이미다졸 화합물은 이미 알려져 있다. 그 중에서도, 4,5-디(헤테로)아릴이미다졸 부분을 가진 화합물이 더 세심하게 검토되고 있으며, 그들의 각종 약제학적 기능이 알려져 있다. 또한 제2위치가 치환된 화합물이 알려져 있다. 미국특허 4,585,771에는 제2위치가 피롤릴, 인돌릴, 이미다졸릴 또는 티아졸릴 래디칼로 치환되고 항염 및 항알러지 활성을 가진 4,5-디페닐이미다졸 유도체류가 개시되어 있다. 미국특허 4,528,298 및 4,402,960에는, 제2위치가 티오, 설피닐 또는 설포닐기를 거쳐서 페닐, 피리딜, N-옥시피리딜, 피리미딜, 티아졸릴 또는 티에닐 래디칼로 치환되고 항염증 및 항알러지 활성을 가진 4,5-디(헤테로)아릴이미다졸 유도체류가 기재되어 있다. 미국특허 4,461,770 및 4,584,310에는 제2위치가 티오, 설피닐 또는 설포닐기를 거쳐서 치환 또는 비치환 지방족 탄화수소로 치환되고 특히 항염증 효과를 가진 4-(5-아릴)-5-(4-헤테로아릴)이미다졸 유도체류가 기재되어 있다.

DE 198 42 833은 제2위치가 페닐알킬티오기로 치환된 4-헤테로아릴-5-페닐이미다졸 유도체류에 관한 것이다. 이들 화합물은 항염증제 또는 사이토킨 방출 저해제로서 작용한다. WO99/03837 및 WO93/14081에는 다수의 항염 사이토킨류의 합성을 저해하는 2-치환 이미다졸류가 기재되어 있다. WO93/14081에 기재되어 있는 화합물은 제2위치에 황 원자를 거쳐서 부착된 인함유 치환기 또는 아릴 또는 헤테로아릴 치환기를 갖는다. WO91/10662에는 아세틸-CoA:콜레스테롤 O-아실 트랜스퍼라제와 트롬복산 TxA₂의 결합을 저해하는 이미다졸 유도체류가 기재되어 있다. WO95/00501에는 시클로옥시게나제 저해제로서 사용할 수 있는 이미다졸 유도체류가 기재되어 있다. DE 28 23 197A에 기재된 이미다졸 유도체류는 항염증, 항알러지 및 면역자극 기능을 갖는다.

J. Med. Chem. 1996, 39, 3927-37에는 5-리포옥시게나제- 및 시클로옥시게나제 저해 기능을 갖고, 또한 사이토킨 저해 기능을 갖는 화합물, 2-(4-메틸설피닐페닐)-4-(4-플루오로페닐-5-(피리드-4-일)이미다졸이 기재되어 있다.

공지의 화합물들은 불안정하며, 제조하기 어렵고, 또한 그들의 유효성이 낮음이 알려져 있다.

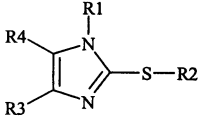
다수의 화합물들이 공지되어 있음에도 불구하고, 사이토킨 방출을 저해하는 항염증 작용을 갖는 화합물이 여전히 요구되고 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 상기 화합물을 제공하는 것이다.

본 발명은, 놀랍게도, 쉽게 제조할 수 있고 높은 면역조정 및/또는 사이토킨 방출 저해 활성을 갖는 특정 2-치환 이미다졸 유도체를 알아내었다.

따라서, 본 발명은 하기 식(I)으로 나타내는 2-티오-치환 이미다졸 유도체류 또는 그들의 광학적 이성질체 및 생리학적으로 허용가능한 염을 제공한다.



(식 중,

R¹은

비치환 또는, 하나 또는 두 개의 히드록실 또는 C₁-C₄-알콕시기로, 또는 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 비방향족 복소환식 래디칼로 치환된 C₁-C₆-알킬;

C₂-C₆-알케닐;

C₃-C₆-시클로알킬,

비치환 또는, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 C₁-C₄-알킬설파닐기로 치환된 아릴;

아미노기가 비치환 또는, 하나 또는 두개의 C₁-C₄-알킬기로 치환된 아미노-C₁-C₄-알킬;

아미노기가 비치환 또는, 하나 또는 두개의 C₁-C₄-알킬기로 치환된 아미노아릴;

아릴-C₁-C₄-알킬; 또는

5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 방향족 또는 비방향족 복소환식 래디칼(이 복소환식 래디칼은 비치환 또는, 1,2,3 또는 4개의 C₁-C₄-알킬기, 아릴 또는 아릴-C₁-C₄-알킬기로 치환됨)

로 이루어진 군에서 선택되고,

R²는

H;

C₁-C₆-알킬;

페닐기가 C₁-C₄-알킬, 할로젠, C₁-C₄-알킬설파닐, C₁-C₄-알킬설파닐 및 C₁-C₄-알킬설포닐로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 가져도 좋은 페닐-C₁-C₄-알킬;

C₂-C₆-알케닐;

하나 또는 두 개의 할로젠 원자 및/또는 페닐기로 치환된 C₂-C₆-알케닐(페닐기는 독립적으로 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬 또는 할로젠 원자로 치환되어도 좋음);

C₂-C₆-알킬닐;

비치환 또는, 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬 또는 할로젠 원자로 치환되어도 좋은 페닐기로 치환된 C₂-C₆-알킬닐;

5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 비방향족 복소환식 래디칼, C₁-C₄-알킬설파닐, C₁-C₄-알킬설피닐 또는 C₁-C₄-알킬설포닐에 의해 치환된 C₁-C₆-알킬;

페닐; 또는

C₁-C₄-알킬, 할로젠, C₁-C₄-알킬설파닐, C₁-C₄-알킬설피닐 또는 C₁-C₄-알킬설포닐로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 갖는 페닐

로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

R¹과 R²는 함께 -CH₂CH₂-, 또는 -CH₂CH₂CH₂- 이고,

래디칼 R³ 및 R⁴ 중 하나는 C₁-C₆-알킬, 또는 5 또는 6개의 환원자와 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 방향족 복소환식 래디칼(이 방향족 복소환식 래디칼은 C₁-C₆-알킬, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디-C₁-C₄-알킬아미노, 페닐-C₁-C₄-알킬아미노 및 R⁵CONR⁶-로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 치환기를 가져도 좋고, 여기서 R⁵는 C₁-C₄-알킬; C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 가져도 좋은 페닐; 또는 C₃-C₆-시클로알킬기이고, R⁶은 H; C₁-C₄-알킬; 또는 벤질임)이고, 또한

래디칼 R³ 및 R⁴의 다른 하나는 C₁-C₆-알킬, 또는 비치환 또는, 할로젠 원자로 치환된 아릴이고, 그 래디칼 R³ 및 R⁴ 중 단지 하나만 C₁-C₆-알킬이어도 좋고,

R¹이 아릴-C₁-C₅-알킬 또는 아미노-C₁-C₆-알킬을 나타내면, R²는 알킬설포닐- 또는 알킬설피닐아릴-C₁-C₅-알킬을 나타냄.)

상기 식(I)의 화합물의 바람직한 태양에서는, R¹은 하나 또는 두 개의 히드록실기 또는 비방향족 복소환식 래디칼로 치환되거나 비치환된 C₁-C₆-알킬; C₂-C₆-알케닐; C₃-C₆-시클로알킬; 하나 이상의 할로젠 원자 또는 C₁-C₄-알킬설파닐기로 치환되거나 비치환된 아릴; 아미노기가 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬기로 치환되거나 비치환된 아미노-C₁-C₄-알킬; 아미노기가 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬기로 치환되거나 비치환된 아미노아릴; 아릴-C₁-C₄-알킬; 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 방향족 또는 비방향족 복소환식 래디칼(이 복소환식 래디칼은 비치환 또는, 1,2,3 또는 4개의 C₁-C₄-알킬기, 아릴 또는 아릴-C₁-C₄-알킬기로 치환됨)이고,

R²는 H; C₁-C₆-알킬; 페닐기가 C₁-C₄-알킬, 할로젠, C₁-C₄-알킬설파닐, C₁-C₄-알킬설피닐 및 C₁-C₄-알킬설포닐로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 가져도 좋은 페닐-C₁-C₄-알킬; C₂-C₆-알케닐; 하나 또는 두 개의 할로젠 원자 및/또는 페닐기로 치환된 C₂-C₆-알케닐(페닐기는 독립적으로 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알

킬 또는 할로젠 원자로 치환되어도 좋음); C₂-C₆-알킬닐; 비치환 또는, 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬 또는 할로젠 원자로 치환되어도 좋은 페닐기로 치환된 C₂-C₆-알킬닐; 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 비방향족 복소환식 래디칼로 치환된 C₁-C₆-알킬이고,

래디칼 R³ 및 R⁴ 중 하나는 C₁-C₆-알킬; 또는 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 방향족 복소환식 래디칼(이 방향족 복소환식 래디칼은 C₁-C₆-알킬, 아미노, C₁-C₄-알킬아미노, 디-C₁-C₄-알킬아미노, 페닐-C₁-C₄-알킬아미노 및 R⁵CONR⁶-으로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두개의 치환기를 가져도 좋고, 여기서 R⁵는 C₁-C₄-알킬; C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 가져도 좋은 페닐; 또는 C₃-C₆-시클로알킬기이고, R⁶은 H; C₁-C₄-알킬; 또는 벤질임)이고, 또한 상기 래디칼 R³ 및 R⁴의 다른 하나는 C₁-C₆-알킬, 또는 비치환 또는, 할로젠 원자로 치환된 아틸을 나타내고, 그 래디칼 R³ 및 R⁴ 중 단지 하나만 C₁-C₆-알킬이어도 좋다.

본 발명에 의한 화합물이 비대칭의 중심을 가질 경우, 본 발명의 범위는 라세미체와 광학적 이성질체(거울상 이성질체, 부분입체이성질체)를 포함한다.

본 발명에서, "알킬"(또한, 페닐알킬, 알킬설폰닐 등의 다른 기와 조합하여)이라 함은 메틸, 에틸, n- 및 i-프로필, n-, i- 및 t-부틸, sec-부틸, n-펜틸 및 n-헥실 등의 바람직하게는 1~6 또는 1~4의 탄소원자를 갖는 직쇄 및 분기 알킬기를 포함한다.

"아틸"이라 함은 페닐 또는 나프틸 등의 방향환계를 포함한다.

"할로젠"이라 함은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자, 특히 불소 또는 염소 원자를 나타낸다.

C₃-C₆-시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로부틸 및, 특히 시클로펜틸 및 시클로헥실이다.

비방향족 복소환식 래디칼은 포화 또는 불포화될 수 있다. 바람직하게는 피페리디닐, 피페라지닐, 피라닐, 몰포리닐 또는 피롤리디닐이며, 피페리디닐 래디칼은 1,2,3 또는 4개의 C₁-C₄-알킬기, 특히, 메틸기로 치환되어도 좋다.

바람직한 방향족 복소환식 래디칼은 피리딜, 특히 3- 또는 4-피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 푸릴, 티에닐 또는 티아졸릴이다. 복소환식 래디칼, 특히 피리딜 래디칼은 상기와 같이 치환되어도 좋다. 피리딜 래디칼은 특히 제2위치에 치환된다.

페닐-C₁-C₄-알킬은 특히 벤질 또는 페닐에틸이다.

상기 식(I)의 화합물의 바람직한 태양에서는 래디칼 R³ 및 R⁴ 중의 하나는 C₁-C₄-알킬 또는 할로젠-치환 페닐이고, 래디칼 R³ 및 R⁴의 다른 하나는 C₁-C₄-알킬 또는 피리딜 또는 치환 피리딜이다(단, 두 래디칼 모두 C₁-C₄-알킬은 아님).

상기 식(1)으로 나타내는 화합물의 더 바람직한 태양에서는, R³은 할로젠 치환, 특히 4-치환 페닐이고, R⁴는 비치환 또는 치환 피리딜, 특히 4-피리딜 또는 치환 4-피리딜이다.

특히 바람직한 태양에 의하면, 상기 식(1) 중의 래디칼 R³은 4-플루오로페닐이고 R⁴는 4-피리딜 또는 치환 피리딜이다.

R¹이 비방향족 복소환식 래디칼에 의해 치환된 C₁-C₆-알킬인 경우, 이 래디칼은 바람직하게는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하고, 그 알킬기에의 결합은 질소원자를 거쳐서 됨이 바람직하다.

R¹이 방향족 또는 비방향족 복소환식 래디칼인 경우, 이것은 바람직하게는 탄소원자를 거쳐서 이미다졸기에 결합된다.

R^1 은 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬, 특히 시클로프로필, 또는 하나 또는 두 개의 질소원자를 갖는 포화 복소환식 래디칼, 특히 피페리디닐 또는 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐이 바람직하다. 특히 바람직하게는, 피페리디닐 또는 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐 래디칼은 제4위치의 이미다졸의 질소원자에 결합된다.

R^2 는 상기와 같이 치환되어도 좋은, C_1-C_3 -알킬(메틸, 에틸, n-프로필 또는 i-부틸) 또는 페닐- C_1-C_4 -알킬, 특히, 벤질이 바람직하다. 특히 바람직하게는, R^2 는 특히 제4위치에, C_1-C_4 -알킬설파닐, C_1-C_4 -알킬설피닐, 또는 C_1-C_4 -알킬설포닐로 치환된 C_1-C_3 -알킬 또는 벤질이다.

상기 식으로 나타내는 화합물의 특히 바람직한 태양에서는, R^4 는 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노 또는 R^5COR^6 -로 치환된 피리딜, 특히 4-피리딜이고, 여기서 R^5 및 R^6 은 상기와 같고, R^1 은 C_1-C_3 -알킬이고, R^2 는 C_1-C_3 -알킬이다.

본 발명의 경우에, 생리학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염 또는 염기 부가 염이어도 좋다. 산 부가 염에는, 염산, 황산, 또는 인산 등의 무기산, 또는 타르타르산, 시트르산, 말레인산, 푸말산, 말산, 만델린산, 아스코르브산, 글루콘산 등의 유기산이 사용된다.

본 발명에 의한 $R^2 \neq H$ 인 화합물은 2단계 공정으로 제조된다. 제1단계에서, 처음에 치환 이미다졸-2-티온($R^2=H$)을 제조한 다음, 이것을 제2단계에서 원하는 치환기가 도입되도록 반응시킨다.

1) 이미다졸 2-티온의 제조

2개의 공정 변형체(variant)는 이미다졸-2-티온의 제조에 사용할 수 있다. 그 두 개의 변형체를 R^3 이 4-플루오로페닐이고 R^4 가 4-피리딜인 화합물을 사용하는 전형적인 방식으로 설명한다. 다른 래디칼 R^3 및 R^4 를 갖는 화합물도 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

변형체 (1)

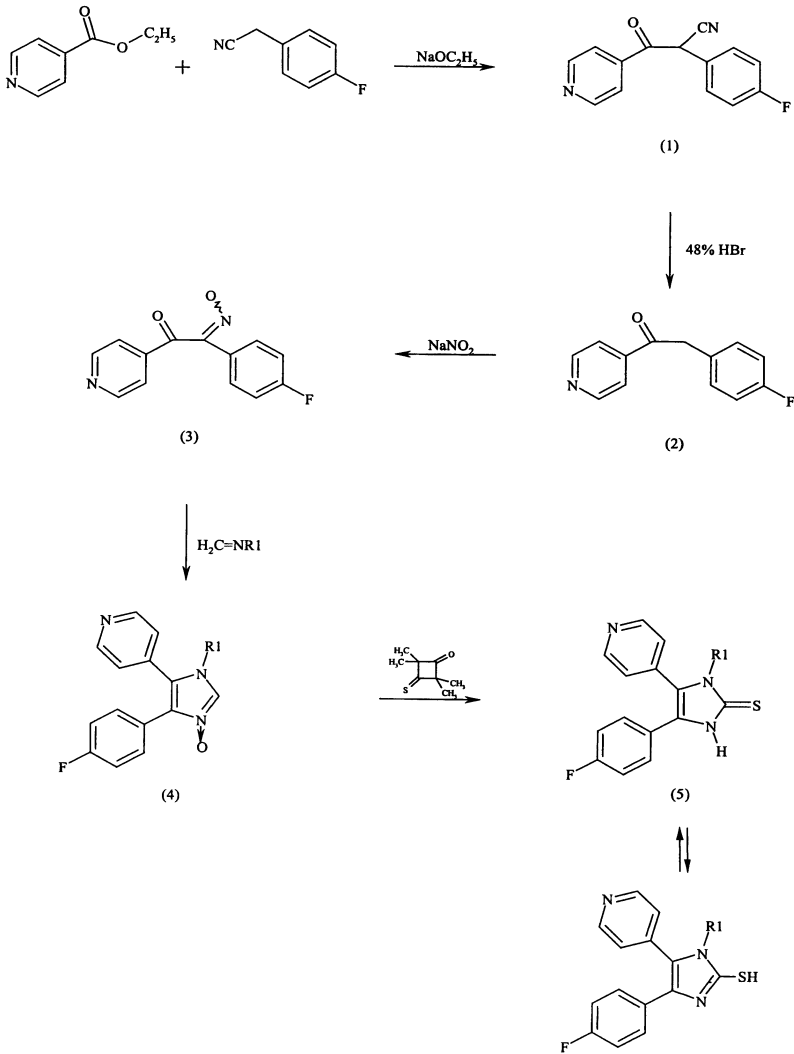
치환 이미다졸-2-티온의 합성은 이소니코틴산에틸과 4-플루오로페닐-아세트니트릴을 출발 물질로 사용하여, 반응식(1)의 반응 과정에 따라 행한다.

상기 출발 물질을, 금속 나트륨함유 알콜(예를 들면 에탄올)을 이용한, 축합반응에 의해, 2-시아노-2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)에타논(화합물(1))으로 변환시킨다. 그 다음, 예를 들면 브롬화수소산으로 가수분해 및 디카복실레이션에 의해 시아노기를 제거하여, 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)에타논(화합물(2))를 얻는다. 그 다음 단계에서, 예를 들면, 아질산나트륨 또는 아질산이소아밀 등의 아질산염을 사용함에 의해 화합물(2)의 제2위치에 니트로소화시킨다. 그 결과 식(3)의 화합물, 옥심 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -하이드록시이미노에탄을 얻는다.

이 중간체를 사용하여, 고온(50~90°C), 알콜 용제(에탄올) 중에서, 1,3,5-트리치환 헥사하이드로-1,3,5-트리아진으로 나타내는 일반식 $H_2C=NR^1$ 의 이민과 고리화 반응을 행함으로써, 식(4)으로 나타내는 이미다졸 변형체인 제3위치의 질소원자에 치환기 R^1 을 갖는 치환 5-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)이미다졸 N-옥사이드를 얻는다. 그 다음, 식(4)의 이미다졸 N-옥사이드를 2,2,4,4-테트라메틸-3-티오시클로부타논의 염소화 용제와 반응시켜 대응하는 3-치환 5-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)이미다졸-2-티온(화합물(5); $R^2=H$ 인 식(I)의 화합물)을 얻는다.

반응식(1):

본 발명에 의한 티온류의 합성 경로(변형체 1)

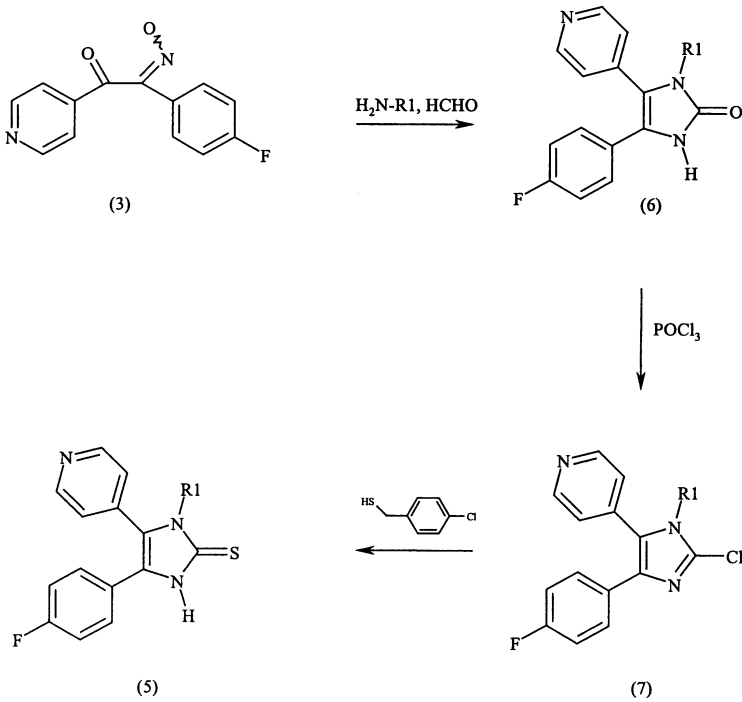


변형체(2)

처음에, 식(3)의 옥심 화합물, 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에탄을 변형체(1)에서 기재한 바와 같이 제조한다(반응식 1, 단계 1~3). 이 출발 물질을 사용하여, 반응식(2)에 따라 치환 이미다졸-2-티온의 합성을 행한다.

반응식(2):

본 발명에 의한 티온의 합성 경로(변형체 2)



반응식(2)에 따라, 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에탄을, 일반식 $\text{NH}_2\text{-R}^1$ 중에서 선택되는 아민 및 포름알데히드와 반응시켜, 폐환을 가진 식(6)의 화합물, 즉, 1-치환 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-온을 얻는다. 이것을 과염의 옥시염화인과 반응시켜 식(7)의 화합물, 즉, 1-치환 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸 2-클로라이드를 형성한다. 이 화합물을, 고온(100~150°C), 극성의 비양성자성 용매 중에서, 4-클로로벤질티올과 반응시켜 대응하는 1-치환 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-이미다졸-2-티온(화합물(5))을 얻는다.

2) 2-티오이미다졸 화합물의 제조

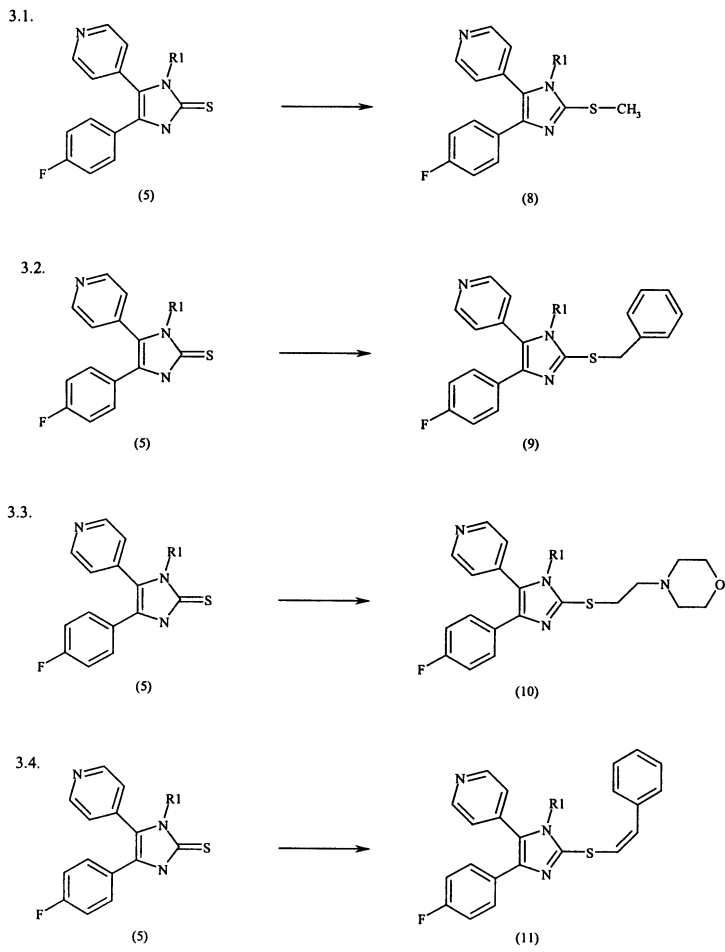
변형체(1 또는 2)에 의해 얻어진 티온 화합물(5)은 제2위치에서의 황 원자의 치환에 의해 본 발명에 의한 $\text{R}^2 \neq \text{H}$ 인 식(I)의 화합물로 변환된다. 상기 치환은, 반응식(3)의 몇몇 화합물에 대해 예시한 방식에 나타난 바와 같이, 친핵성 치환 반응에 의한 공지의 방식으로 행해진다. 여기서, 화합물(5)은 불활성 극성 용제(예, 알콜) 중에서, $\text{R}^2\text{-X}$ 와 반응시킨다. X는 할로젠, 특히 Cl, Br, I, 메틸설포닐, 토실 등의 쉽게 교환할 수 있는 기이다.

황원자[라쿠나(lacuna)] 제2위치가 비닐 래디칼로 치환된 2-티오이미다졸 화합물은 3중 결합으로의 화합물(5)의 친핵성 첨가에 의해 얻을 수 있다. 결국, 화합물(5)은 대응 알콜 중의 염기(예를 들면, 알칼리 금속 알콕사이드)와 반응한 후, 삼중 결합을 가진 과량의 화합물과 반응한다.

3-치환 2-클로로-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸(반응식(2)의 화합물(7))로부터 대응하는 비스아릴티오에테르류를 제조한다. 화합물(7)은 비양성자성 용제(예, 디메틸포름아미드 등)중의 적합한 티오페놀 2당량과 반응하여 식(12)의 화합물을 생성한다.

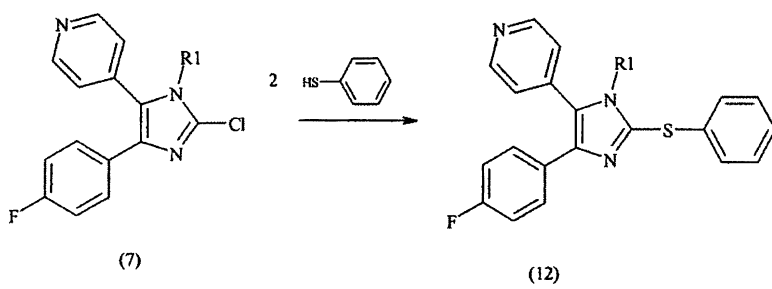
반응식(5)에 따라 대응하는 위치이성질체 화합물을 제조할 수 있다. 1-(4-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에탄(반응식(1)과 유사하게 얻어짐)을 출발물질로 하여, 반응식(1)의 방법과 마찬가지로 적합한 이민과 반응시킴으로써 식(15)의 화합물을 얻는다. 화합물(13)은 WO 93/14081에 기재된 방법으로 제조할 수 있다.

반응식 3:



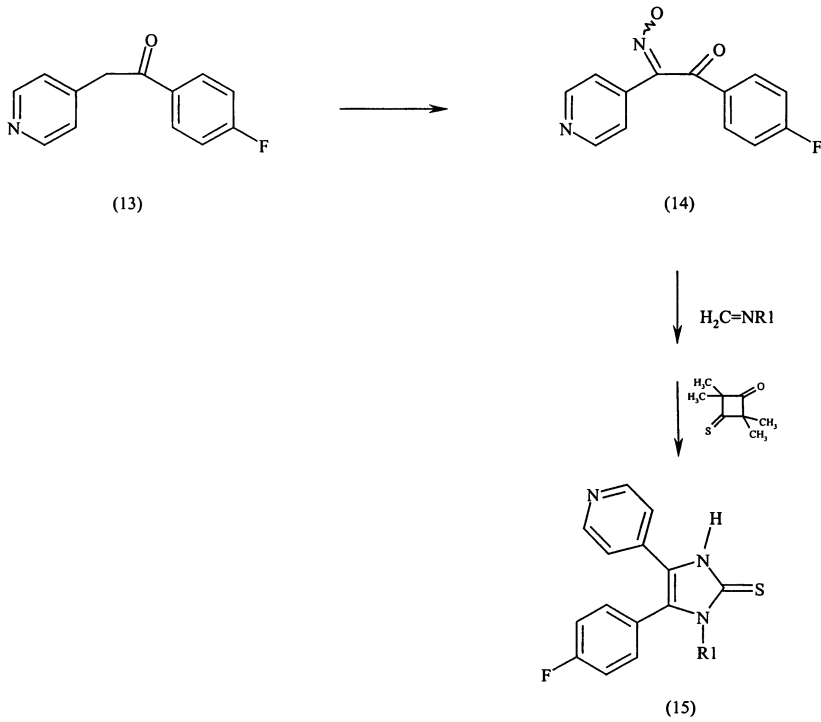
반응식 4:

비스아릴 티오에테르류



반응식 5:

위치이성질 티온류



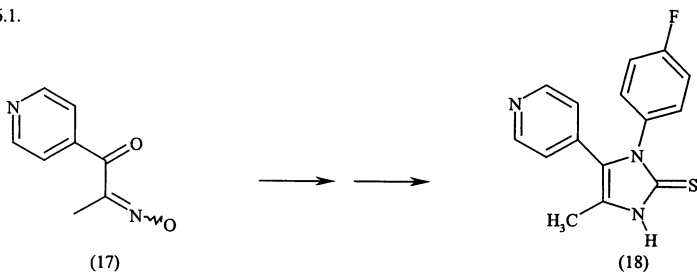
이들 화합물은 반응식(3)에 기재한 바와 같이 더 반응시킬 수 있다.

제4위치에 C₁-C₄-알킬기를 갖는 이미다졸티올류는, 반응식(1 및 2)과 마찬가지로, 대응하는 α-히드록시이미노에탄논(하기 반응식(6)의 화합물(17/19))으로부터 얻는다.

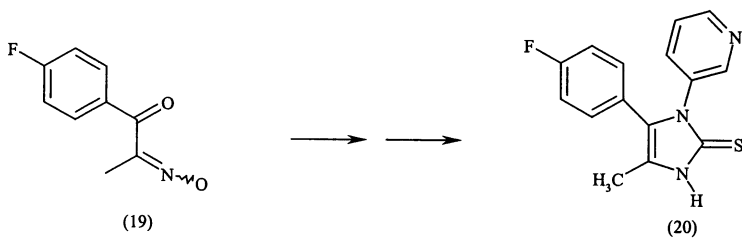
반응식 6:

4-메틸이미다졸티올류

6.1.



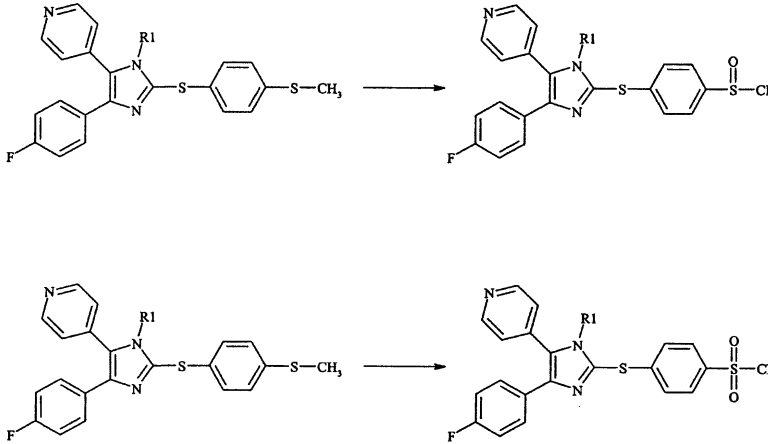
6.2.



이들 화합물은 반응식(3 및 4)에 의해 더 반응시킬 수 있다. 대응하는 위치이성질체 화합물은 반응식(5)과 같이 제조할 수 있다.

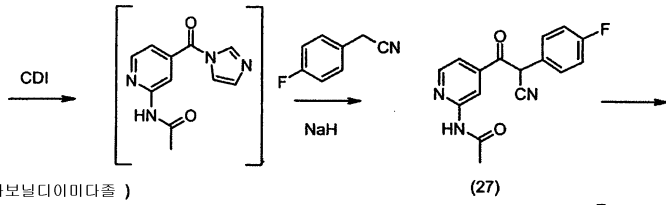
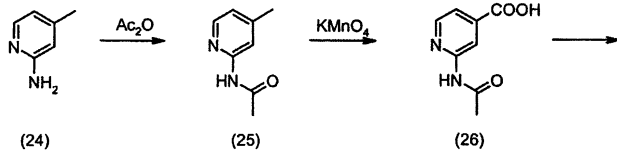
C₁-C₄-알킬설파닐 래디칼을 갖는 상기 식(I)의 화합물은, m-클로로퍼벤조산, 과산화수소, 과산화벤조일 등의 적합한 산화제를 사용하여, 공지된 방법으로 산화시켜서, 대응하는 C₁-C₄-알킬설피닐 또는 C₁-C₄-알킬설폰닐 화합물을 얻을 수 있다(반응식(7) 참조).

반응식 7:

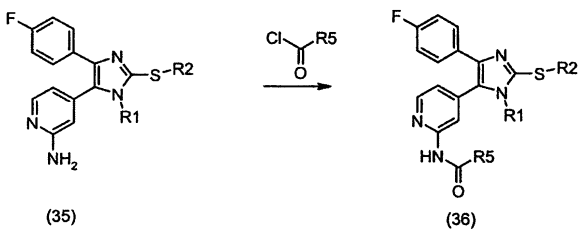
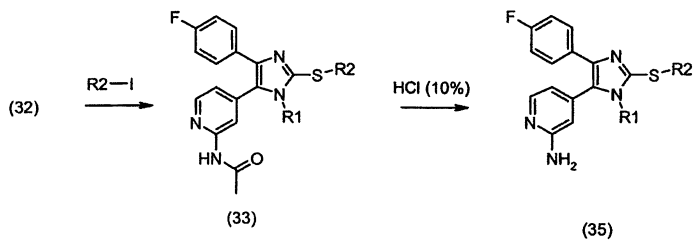
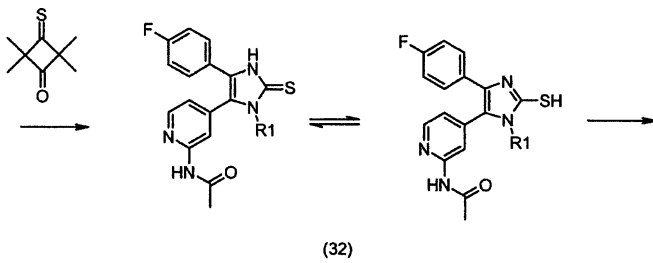
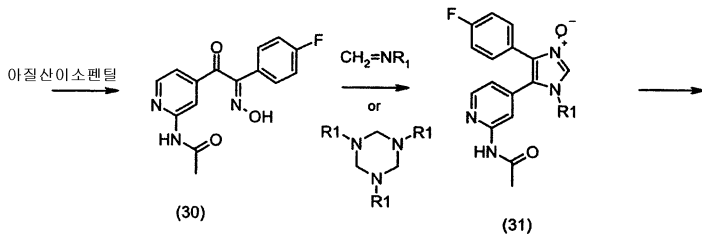
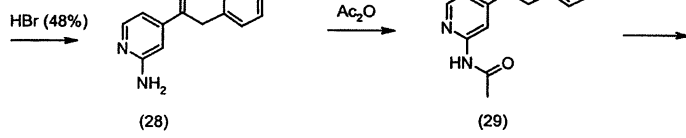


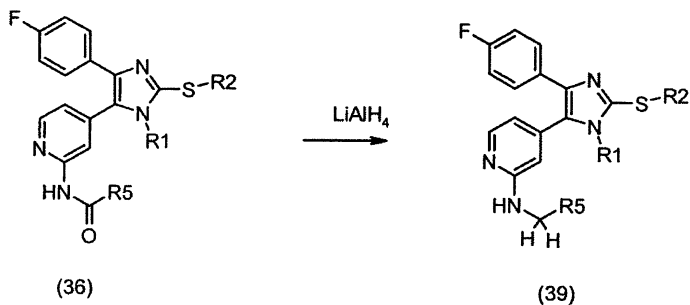
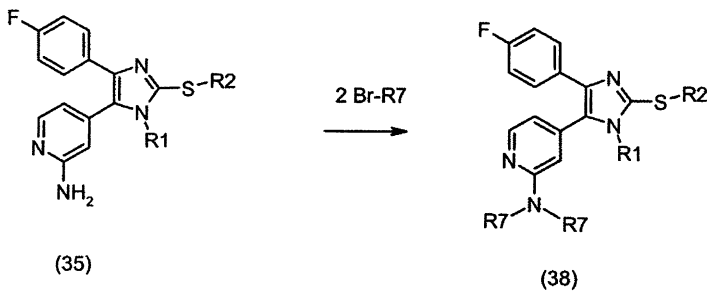
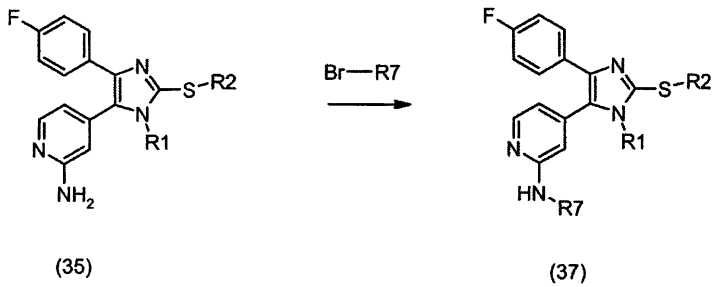
R⁴가 아미노 또는 아미노-치환 복소환식 래디칼, 특히 피리딜 래디칼인 화합물을 반응식(8)에 따라 제조하며, 이 제조는 2-치환 4-피리딘 화합물을 예로 들어 설명한다(R⁴가 알킬-치환 복소환식 래디칼인 화합물은 적합하게 치환된 출발 물질을 사용하여 상술한 방법으로 제조함):

반응식 8:



(CDI = 카보닐디이미다졸)





출발 물질 2-아미노- γ -피콜린(24)의 아미노기는 예를 들면 무수아세트산을 사용하여 아세틸기를 도입함으로써 보호한다. 그 다음, 화합물(25)의 메틸기는, 20~90°C의 수용성 매체 중에서, 과망간산칼륨 등을 사용하여 카복실기로 산화시킨다.

그 결과 얻어진 피리딘카복실산(26)과 4-플루오로-페닐아세트니트릴을 반응시켜 화합물(27)을 얻은 후, 변형체(1)와 같이 니트릴기를 제거한다. 그 결과 피리딘 화합물의 아미노기상의 아세틸기가 제거되어 화합물(28)이 형성된다.

다음 단계에서, 아미노기는 예를 들면, 무수아세트산을 사용하여 아세틸기를 도입함으로써, 다시 보호된다. 그 결과 얻어진 화합물(29)은 변형체(1 또는 2)와 같이, 티오노 화합물(32)로 변환된다. 이 화합물에, 반응식(3, 4 및 7)에서 기재한 바와 같이, 원하는 래디칼 R²를 도입한다.

원하는 치환기를 피리딘기에 도입하기 위해서는, 처음에 예를 들면 수성 산을 사용하여 가수분해하여 아세틸기를 제거하여 아미노 화합물(35)을 얻는다. 아실 래디칼은 특히, 에테르(예, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산) 등의 불활성 용제, 또는 염소화 탄화수소(예, 메틸렌클로라이드 또는 1,2-디클로로에탄) 중에서 대응하는 산 클로라이드 R⁵COCl로 아실화하여 도입시킨다. 상기 아실화는 통상 염기(예, 트리에틸아민)의 존재 하에서 등몰량으로 행해진다.

치환 아민 화합물을 제조하기 위해서는, 화합물(35)을, 수산화나트륨 등의 염기의 존재 하에, 불활성 용제(예, 디메틸포름아미드) 중의 1 또는 2몰당량의 알킬브로마이드 또는 페닐알킬브로마이드와 반응시켜서, 화합물(37) 또는 (38)을 얻는다. 필요에 따라서, 아미드 화합물(34) 또는 (36)은 예를 들면, 테트라하이드로푸란 중에서, 리튬알루미늄하이드라이드로 환원시켜, 화합물(39)를 얻을 수 있다.

본 발명에 의한 화합물은, 시험관내(*In vitro*) 및 생체내(*In vivo*)에서, 면역조정 및 사이토킨-방출 저해 기능을 갖는다. 사이토킨은 다수의 염증성 질병에서 중요한 역할을 하는 TNF- α 및 IL- β 등의 단백질이다. 본 발명에 의한 화합물은 그들의 사이토킨 방출 저해 기능에 기인하여, 면역 시스템 이상과 관련된 질병의 치료에 적합하다. 그들은, 예를 들면, 자가면역 질병, 암, 류마티스성 관절염, 통풍, 패혈증 쇼크, 골다공증, 신경병증 통증, HIV의 확산, HIV성 치매, 바이러스성 심근염, 인슐린-의존적 당뇨병, 치근막 질병, 재발협착증, 탈모증, HIV 감염 또는 AIDS에 관련된 T-세포 감소, 건선, 급성 췌장염, 동종 이식의 거부반응, 알러지성 폐렴, 동맥 경화증, 다중 경화증, 악액질, 알츠하이머병, 발작, 급발증, 궤양성 대장염, 크론병, 염증성 장질환(inflammatory bowel disease: IBD), 빈혈, 울혈성 심장병, 폐 섬유증, 간염, 신경교아세포종, 췌장-바레중후군, 전신성 홍반성루푸스, 성인성 호흡곤란 증후군(ARDS) 및 호흡곤란 증후군 치료용으로 적합하다.

본 발명에 의한 화합물은 개개의 치료학적으로 활성이 있는 화합물 또는 다른 치료학적으로 활성이 있는 화합물과의 혼합물로서 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물은 그자체로 투여될 수 있지만; 통상, 약제학적 조성물의 형태, 즉, 적합한 약제학적 담체 또는 희석제와 활성이 있는 화합물의 혼합물로서, 제제화되어 투여된다. 본 화합물 또는 조성물은 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며; 바람직하게는 경구투여형태로 투여된다.

약제학적 조성물 또는 담체 또는 희석제의 종류는 원하는 투여 형태에 따라 다르다. 경구용 조성물은, 예를 들면, 정제 또는 캡슐로서 존재할 수 있고, 바인더(예, 시럽, 아라비아 고무, 젤라틴, 솔비톨, 트라가칸트 또는 폴리비닐피롤리돈), 필러(예, 락토스, 슈가, 콘스타치, 인산칼슘, 솔비톨 또는 실리카), 활택제(예, 스테아린산마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌글리콜 또는 실리카), 정제분해물질(예, 스타치) 또는 습윤제(예, 소디움라우릴설페이트) 등의 종래의 부형제를 포함해도 좋다. 액상 경구용 약제는 수성 또는 유성 현탁액, 용액, 에멀션, 시럽, 엘릭서제, 또는 분무액 등의 형태로 할 수 있다. 또한, 그들은 물 또는 또다른 적합한 담체를 사용하여 원상태로 재구성되는 건조 분말로서 존재해도 좋다. 이러한 액상의 약제는 통상의 첨가제, 예를 들면, 현탁화제, 향신료, 희석제 또는 유효제를 함유해도 좋다. 비경구 투여에 대해서는, 통상의 약제학적 담체를 함유한 용액 또는 현탁액을 사용할 수 있다.

본 발명에 의한 화합물 또는 조성물은 포유 동물(인간, 또는 동물)에 하루에 몸무게 1kg 당 약 0.5mg~100mg의 복용량으로 투여할 수 있다. 이들은 개별 복용량 또는 복수의 복용량으로 투여해도 좋다. 상기 화합물의 사이토킨 방출 저해제로서의 활성 스펙트럼은, C. Donat 및 S. Laufer에 의해 Arch. Pharm. Med. Chem. 333, Suppl. 1, 1-40, 2000에 기재된 바와 같이, 하기의 테스트 시스템을 사용하여 시험한다.

인간 전혈(human whole blood)을 사용한 시험관내(In vitro) 시험

시험 물질을 인간 칼륨-EDTA 전혈 샘플에 첨가하고 그 샘플을 37°C의 CO₂ 항온기(5% CO₂; 95% 수증기-포화 공기)에서, 15분간 전배양한다. 그 다음, 상기 샘플을 37°C의 CO₂ 항온기(5% CO₂; 95% 수증기-포화 공기)에서 4시간 동안 LPS (E.coli 026:B6) 1 μ g/ml로 자극시킨다. 상기 샘플을 얼음에 두어 반응을 중지시키고, DPBS 완충액을 첨가한 후, 1000xg으로 15분간 원심분리한다. 그 다음, ELISA에 의해 혈청 상청액 중의 IL-1 β 및 TNF α 의 양을 결정한다.

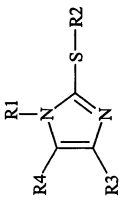
PBMCs를 사용한 시험관내 시험

1:3으로 희석된 인간의 칼륨-EDTA 전혈로부터 밀도구배원심분리 (Histopaque-1.077)(상표명)에 의해 단핵 세포 (PBMCs)를 분리한다. 분리된 세포를 DPBS 완충액으로 2회 세정하고, 마크로파지 SFM 배지에 재현탁시켜 세포수를 1 \times 10⁶세포/ml로 조정한다.

얻어진 PBMCs 현탁액(샘플 각각 390 μ l)과 시험 물질을 37°C, CO₂ 항온기(5% CO₂; 95% 수증기-포화 공기)에서 15분간 전배양한다. 그 다음, 샘플을, 각각의 경우에, 37°C, CO₂ 항온기(5% CO₂; 95% 수증기-포화 공기)에서 4시간 동안, 1 μ l/ml의 LPS(E.coli 026:B6)로 자극(stimulate)시킨다. 샘플을 얼음속에 두어 반응을 정지시키고, DPBS 완충액을 첨가한 후, 15880xg로 12분간 원심분리한다. 그 다음 ELISA에 의해 혈청 상청액 중의 IL-1 β 및 TNF α 의 양을 결정한다.

상기 시험관내 시험의 결과를 하기 표 1 및 2에 나타낸다.

[표 1]



Ex-ample	R1	R2	R3	R4	수용 ^{b)}	TNF- $\alpha^a)$	IL-1 $\beta^a)$
1	CH ₃	H	4-F-페닐	4- 피리딜	36	19	3.6
2	C ₂ H ₅	H	4-F-페닐	4- 피리딜	11	41	1.3
3	n-C ₃ H ₇	H	4-F-페닐	4- 피리딜	31/22	32	2.4
4	i-C ₃ H ₇	H	4-F-페닐	4- 피리딜	15	46%	2.2
5	시클로 헥실	H	4-F-페닐	4- 피리딜	9	33	5.4
6	시클로 프로필	H	4-F-페닐	4- 피리딜	33	^{b)}	-
7	페닐	H	4-F-페닐	4- 피리딜	7	37	2.3
8	벤질	H	4-F-페닐	4- 피리딜	8	20	1.0
9	4-디메틸아미노페닐	H	4-F-페닐	4- 피리딜	8	15	1.8
10	3-피리딜	H	4-F-페닐	4- 피리딜	16	42%	8.0
11	디메틸아미노에틸	H	4-F-페닐	4- 피리딜	15	19%	12
12	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일	H	4-F-페닐	4- 피리딜	13	45	1.6
13	디메틸아미노프로필	H	4-F-페닐	4- 피리딜	22	-	-

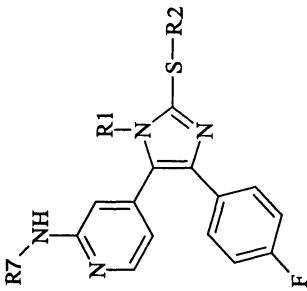
14	N-올포리노프로필	H	4-F-페닐	4-피리딜	38	100	18
15	4-메틸살파닐페닐	H	4-F-페닐	4-피리딜	13	-	-
16	N-올포리노에틸	H	4-F-페닐	4-피리딜	16	34%	44%
17	3-히드록시프로필	H	4-F-페닐	4-피리딜	13	49%	7.3
18	1-벤질피페리딘-4-일	H	4-F-페닐	4-피리딜	18	38	5.8
19	알릴	H	4-F-페닐	4-피리딜	28	-	-
20	CH ₃	CH ₃	4-F-페닐	4-피리딜	15	2.5	0.45
21	n-C ₃ H ₇	CH ₃	4-F-페닐	4-피리딜	6	1.3	0.36
22	시클로프로필	CH ₃	4-F-페닐	4-피리딜	12	1.1	0.34
23	N-올포리노에틸	CH ₃	4-F-페닐	4-피리딜	3	-	-
24	N-올포리노프로필	CH ₃	4-F-페닐	4-피리딜	4	2.7	1.0
25	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일	CH ₃	4-F-페닐	4-피리딜	11	16	0.85
26	1-벤질피페리딘-4-일	CH ₃	4-F-페닐	4-피리딜	3	-	-
27	C ₂ H ₅	4-CH ₃ -SO ₂ -벤질	4-F-페닐	4-피리딜	6	4.1	0.95
28	n-C ₃ H ₇	벤질	4-F-페닐	4-피리딜	24	29	0.65
29	n-C ₃ H ₇	4-Cl-벤질	4-F-페닐	4-피리딜	20	62	1.3
30	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -벤질	4-F-페닐	4-피리딜	20	22	1.3
31	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -S-벤질	4-F-페닐	4-피리딜	12	35%	4.7
32	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO-벤질	4-F-페닐	4-피리딜	3	24	1.6
33	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO ₂ -벤질	4-F-페닐	4-피리딜	9	6.8	0.72
34	i-C ₃ H ₇	4-Cl-벤질	4-F-페닐	4-피리딜	6	53	5.3
35	i-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO ₂ -벤질	4-F-페닐	4-피리딜	7	2.7	1.5
36	시클로프로필	-CH ₂ -CH=CH-페닐	4-F-페닐	4-피리딜	27	-	-
37	시클로프로필	-CH ₂ -CH=CH-4-Cl-페닐 (트렌스)	4-F-페닐	4-피리딜	11	-	-
38	시클로프로필	-CH ₂ -CH=CH-페닐	4-F-페닐	4-피리딜	12	-	-
39	시클로헥실	4-CH ₃ -SO ₂ -벤질	4-F-페닐	4-피리딜	5	13	1.8
40	페닐	4-CH ₃ -SO ₂ -벤질	4-F-페닐	4-피리딜	2	3.4	1.3
41	벤질	4-CH ₃ -SO ₂ -벤질	4-F-페닐	4-피리딜	3	1.0	0.36
42	N-올포리노에틸	벤질	4-F-페닐	4-피리딜	5	11	1.3

[표 2]

43	N-올포리노프로필	벤질	4-F-페닐	4-피리딜	25	5.4	0.89
44	N-올포리노프로필	4-CH ₃ -SO ₂ -벤질	4-F-페닐	4-피리딜	31	12	1.4
45	N-올포리노프로필	4-CH ₃ -SO-벤질	4-F-페닐	4-피리딜	4	12	2.4
46	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일	벤질	4-F-페닐	4-피리딜	9	12	0.87
47	CH ₃	N-올포리노에틸	4-F-페닐	4-피리딜	26	28	1.7
48	CH ₃	cis-페닐에테닐	4-F-페닐	4-피리딜	10	22	1.7
49	n-C ₃ H ₇	cis-페닐에테닐	4-F-페닐	4-피리딜	20	-	-
50	시클로프로필	cis-페닐에테닐	4-F-페닐	4-피리딜	3	-	-
51	n-C ₃ H ₇	-CHBr-CHBr-페닐	4-F-페닐	4-피리딜	20	-	-
52	n-C ₃ H ₇	페닐	4-F-페닐	4-피리딜	26	14	1.0
53	n-C ₃ H ₇	4-Cl-페닐	4-F-페닐	4-피리딜	25	29	3.3
54	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -S-페닐	4-F-페닐	4-피리딜	22	68	2.5
55	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO-페닐	4-F-페닐	4-피리딜	16	6.2	0.72
56	n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ -SO ₂ -페닐	4-F-페닐	4-피리딜	15	19	1.5
57	4-F-페닐	H	CH ₃	4-피리딜	7	34%	19
58	3-피리딜	H	4-F-페닐	CH ₃	15	32%	28
59	n-C ₃ H ₇	H	4-피리딜	4-F-페닐	5	83	16%
60	N-올포리노에틸	H	4-피리딜	4-F-페닐	5	-	-

a) IC₅₀[$\mu\text{mol} \times \text{l}^{-1}$]

b) 모든 단계에 대한 총수율 [%]



실시예	R1	R7	R2	TNF- α^a)	IL-1 β^a)
61	CH ₃	-COCH ₃	CH ₃	0.87	0.07
62	C ₃ H ₇	-COCH ₃	CH ₃	0.49	0.12
63	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일	-COCH ₃	CH ₃	4.5	0.46
64	N-올포리노프로필	-COCH ₃	CH ₃	-	-
65	3-히드록시프로필	-COCH ₃	CH ₃	-	-
66	CH ₃	-H	CH ₃	2.3	0.27
67	CH ₃	-p-메톡시벤조일	CH ₃	0.64	0.44
68	CH ₃	-CO-시클로프로필	CH ₃	-	-
69	CH ₃	-CO-시클로펜틸	CH ₃	-	-
70	CH ₃	-Bz	CH ₃	0.39	0.08
71	CH ₃	-1-페닐에틸	CH ₃	0.13	0.01
73	CH ₃	-C ₂ H ₅	CH ₃	0.35	0.05
74	C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	CH ₃	0.41	0.15
75	2,2,6,6-	-C ₂ H ₅	CH ₃	2.9	0.62
76	N-테트라메틸피페리딘-4-일	-COCH ₃	4-메틸살피닐벤질	-	-

c) IC₅₀[μ mol x l⁻¹] Bz = 벤질

본 발명에 의한 화합물 및 그들의 제조 방법을 하기 실시예에 의하여 더 구체적으로 설명하지만, 이에 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

<실시예>

실시예 1: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

a) 2-시아노-2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)에탄

드라이 에탄올 250ml를 금속 나트륨(17.3g/0.5몰)에 적하시켜 첨가하였다. 그 다음, 이소니코틴산에틸(75.8g/0.5몰)과 4-플루오로페닐아세트니트릴(67.6g/0.5몰)을 적하한 후, 그 혼합물을 15분간 환류하에 가열한다. 냉각 후, 혼합물에 증류수 600ml를 첨가하였다. 그 혼합물을 농축 염산(HCl)을 사용하여 pH1로 산성화시켰을 때, 원하는 화합물 2-시아노-2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)에탄이 황색 침전물로서 침전되었다. 침전물을 여과하고 증류수로 세정하여 감압하에서 오산화인(P₂O₅)으로 건조시킨다. 수율은 85.0g(62%)였다.

b) 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)에타논

실시에 1a)에서 얻어진 2-시아노-2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)에탄 (40.6g/0.15몰)을 48%의 강 브롬화수소산 (HBr) 300ml에 현탁시키고, 그 반응 혼합액을 환류하에 18시간 동안 가열하였다. 이 혼합물을, 냉각 후, 암모니아수를 사용하여 pH9로 조정하였다. 이 조작 동안 침전된, 제묵에 기재한 화합물을 여과하고, 증류수로 세정한 후 감압하에 P₂O₅로 건조시켰다. 수율은 25.6g(80%)였다.

c) 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논

실시에 1b)에서 얻어진 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)에타논 15.0g(0.07몰)을 찬 아세트산 70ml에 용해시켰다. 물 11ml에 NaNO₂ 4.8g(0.07몰)을 함유한 용액을 초기충전물에 천천히 적하시켜 첨가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 교반하였다. 3시간 후, 증류수 400ml를 첨가하고, 그 혼합물을 실온에서 3시간 더 교반하였다. 제묵에 기재한 화합물(3)이 침전되었다. 그 침전 화합물을 여과하고, 증류수로 세정한 후 감압하에 P₂O₅로 건조시켰다. 수율은 15.2g(90%)였다.

d) 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(4-피리딜)이미다졸 N-옥사이드

상기 실시에 1c)에서 얻은 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논 2.0g과 1,3,5-트리메틸헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량을 20ml의 드라이 에탄올에 용해시키고 환류하에 10시간 가열하였다. 냉각 후, 회전 증발기 (rotary evaporator)를 사용하여 에탄올을 제거하였다. 약간 오일리한 잔여물은 디에틸에테르를 첨가하여 고화시켰다. 그 결과 얻어진 침전물을 여과하고 감압하에 건조시켰다. 수율은 82%였다.

e) 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티온

실시에 1d)에서 얻은 5-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딜)-3-메틸이미다졸 N-옥사이드 0.5g을 20ml의 CHCl₃에 용해시켜 얻은 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시켰다. 등몰의 2,2,4,4-테트라메틸-3-티오노시클로부탄논의 CHCl₃ 용액을 초기충전물에 천천히 적하시켜 첨가한 다음, 그 혼합물을 얼음조에서 30분간 교반하였다. 얼음조(ice-bath)를 제거하고, 실온에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 그 후, 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거하고, 고체 잔사를 디에틸에테르로 적정하였다. 얻어진 침전물을 여과하여 감압하에 건조시켰다. 수율은 98%였다.

IR:1/ λ (cm⁻¹)=1601, 1506, 1229, 1004, 843, 832

¹H NMR(d₆-DMSO, ppm):12.95(bs, 1H), 8.69-8.66(m, 2H), 7.45-7.42(m, 2H), 7.27-7.12(m, 4H), 3.39(s, 3H)

실시에 2: 1-에틸-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

a) 1-에틸-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-온

처음에, 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 실시에 1의 단계(a)~(c)에 기재한 바와 같이 제조하였다. 그 다음, 이미노에타논 4.0g을 등몰량의 에틸아민과 등몰량의 포름알데히드(36% 강 수용액) 등몰량과 함께 첨가하고, 환류하에 4시간동안 가열하였다. 냉각 후, 반응 혼합물을 암모니아수를 사용하여 중성화시키고 CH₂Cl₂로 3회 추출하였다. 유기상을 결합시키고 Na₂SO₄로 건조시켰다. 상기 건조제를 여과하여 제거하고 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거하였다. 약간 오일리한 잔여물은 디에틸에테르를 첨가하여 고화시켰다. 그 결과 얻어진 침전물을 여과하여 감압하에 건조시켰다. 수율은 63%였다.

b) 2-클로로-1-에틸-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸

POCl_3 35ml와 소량의 NH_4Cl 을 2.0g의 1-에틸-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-온에 첨가하고, 그 반응 혼합물을 환류하에 9시간 가열하였다. 냉각 후, 과잉의 POCl_3 대부분을 증류하여 제거하고, 증류수를 조심스럽게 잔여물에 첨가하였다. 그 혼합물을 20%의 강 NaOH 를 사용하여 중화시켜 제목의 화합물의 침전물을 얻었다. 그 침전물을 여과하고 감압하에 P_2O_5 로 건조시켰다. 수율은 81%였다.

c) 1-에틸-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티온

NaH (4.5당량)를 10ml의 DMF에 현탁시키고, 4-클로로벤질티올(4.5당량)을 천천히 적하시켜 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 실온에서 45분간 교반하였다. 그 다음, 상기 단계에서 얻어진 2-클로로-1-에틸-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸을 첨가하였다. 그 혼합물을 환류하에 10시간 가열하였다. 냉각 후, 혼합물에 증류수를 첨가하고, 농축 HCl 을 사용하여 pH를 1로 조정하고 그 혼합물을 디에틸에테르로 6회 세정하였다. 20%의 강 NaOH 로 수상을 중화시켜 제목의 화합물의 침전물을 얻었다. 그 결과 얻어진 침전물을 여과하고 감압하에 P_2O_5 로 건조시켰다. 수율은 50%였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=3059, 1587, 1498, 1220, 837, 814$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 12.63(\text{bs}, 1\text{H}), 8.74-8.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.27-7.17(\text{m}, 4\text{H}), 7.0-6.90(\text{m}, 2\text{H}), 4.08(\text{q}, 2\text{H}, \text{J}=7.1\text{Hz}), 1.21(\text{t}, 3\text{H}, \text{J}=7.1\text{Hz})$

실시예 3A: 4-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 2당량의 1,3,5-트리-n-프로필헥사히드로-1,3,5-트라아진과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다. 수율은 60~91%의 범위였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=2932, 1586, 1500, 1221, 831, 814$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 12.47(\text{bs}, 1\text{H}), 8.76-8.73(\text{m}, 2\text{H}), 7.26-7.13(\text{m}, 4\text{H}), 7.0-6.96(\text{m}, 2\text{H}), 3.98(\text{t}, 2\text{H}, \text{J}=7.8\text{Hz}), 1.65(\text{m}, 2\text{H}), 0.82(\text{t}, 3\text{H}, \text{J}=7.4\text{Hz})$

실시예 3B: 4-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

필요에 따라서, 제목의 화합물을 제조하기 위해서, 단계 a)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 등몰량의 n-프로필아민과 반응시킨 것 외에는 실시예 2와 동일한 방법으로 행하였다. 수율은 32~72%의 범위였다.

실시예 4: 4-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

제목의 화합물을 제조하기 위해서, 단계 a)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 등몰량의 이소프로필아민과 반응시킨 것 외에는 실시예 2와 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=3040, 1584, 1500, 1230, 841, 819$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 11.73(\text{bs}, 1\text{H}), 8.76-8.74(\text{m}, 2\text{H}), 7.28(\text{m}, 2\text{H}), 7.17-7.10(\text{m}, 2\text{H}), 7.0-6.92(\text{m}, 2\text{H}), 4.89(\text{m}, 1\text{H}), 1.48(\text{s}, 3\text{H}), 1.45(\text{s}, 3\text{H})$

실시예 5: 1-시클로헥실-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

제목의 화합물을 제조하기 위해서, 단계 a)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 등몰량의 시클로헥실아민과 반응시킨 것 외에는 실시예 2와 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=2934, 1560, 1505, 1228, 842$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 11.32(\text{bs}, 1\text{H}), 8.76\text{--}8.73(\text{m}, 2\text{H}), 7.30\text{--}7.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.15\text{--}7.08(\text{m}, 2\text{H}), 7.01\text{--}6.92(\text{m}, 2\text{H}), 4.60\text{--}4.25(\text{m}, 1\text{H}), 2.0\text{--}1.18(\text{m}, 10\text{H})$

실시예 6: 1-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1,3,5-트리시클로프로필헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 2와 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1}) = 3013, 1589, 1515, 1499, 1487, 1223, 830, 685$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 12.76(\text{bs}, 1\text{H}), 8.68\text{--}8.65(\text{m}, 2\text{H}), 7.26\text{--}7.19(\text{m}, 4\text{H}), 7.07\text{--}6.99(\text{m}, 2\text{H}), 3.12\text{--}3.08(\text{m}, 1\text{H}), 1.02\text{--}0.95(\text{m}, 2\text{H}), 0.76\text{--}0.71(\text{m}, 2\text{H})$

실시예 7: 4-(4-플루오로페닐)-1-페닐-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

제목의 화합물을 제조하기 위해서, 단계 a)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 등몰량의 아닐린과 반응시킨 것 외에는 실시예 2와 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1}) = 2880, 1597, 1504, 1227, 844, 825$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 11.58(\text{bs}, 1\text{H}), 8.48\text{--}8.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.78\text{--}6.74(\text{m}, 11\text{H})$

실시예 8: 1-벤질-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

제목의 화합물을 제조하기 위해서, 단계 a)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 등몰량의 벤질아민과 반응시킨 것 외에는 실시예 2와 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1}) = 3032, 1587, 1497, 1225, 1158, 837, 816$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 12.88(\text{bs}, 1\text{H}), 8.56\text{--}8.53(\text{m}, 2\text{H}), 7.27\text{--}6.90(\text{m}, 11\text{H}), 5.28(\text{s}, 2\text{H})$

실시예 9: 1-디메틸아미노페닐-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

제목의 화합물을 제조하기 위해서, 단계 a)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 등몰량의 4-디메틸아미노벤질아민과 반응시킨 것 외에는 실시예 2와 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1}) = 2891, 1606, 1500, 1357, 1225, 835, 816$

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}, \text{ppm}): 13.05(\text{bs}, 1\text{H}), 8.43\text{--}8.41(\text{m}, 2\text{H}), 7.37\text{--}7.03(\text{m}, 8\text{H}), 6.98\text{--}6.60(\text{m}, 2\text{H}), 2.89(\text{s}, 6\text{H})$

실시예 10: 4-(4-플루오로페닐)-1-(3-피리딜)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

제목의 화합물을 제조하기 위해서, 단계 a)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 등몰량의 3-피리딜아민과 반응시킨 것 외에는 실시예 2와 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1}) = 3035, 1597, 1478, 1433, 1224, 813, 708$

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}, \text{ppm}): 13.34(\text{s}, 1\text{H}), 8.54\text{--}8.45(\text{m}, 4\text{H}), 7.76\text{--}7.75(\text{m}, 1\text{H}), 7.40\text{--}7.13(\text{m}, 7\text{H})$

실시예 11: 1-(디메틸아미노)에틸-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1,3,5-트리(2-디메틸아미노에틸)헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

IR:1/ λ (cm^{-1})=2772, 1597, 1503, 1225, 835, 815

^1H NMR(CDCl_3 , ppm):8.74-8.72(m, 2H), 7.30-7.17(m, 4H), 7.04-6.94(m, 2H), 4.13(t, 2H, J=6.8Hz), 2.56(t, 2H, J=6.7Hz), 2.11(s, 6H)

실시예 12: 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 2,2,6,6-테트라메틸-4-메틸렌아미노피페리딘 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

IR:1/ λ (cm^{-1})=2964, 1587, 1498, 1352, 1234, 838, 815

실시예 13: 1-(디메틸아미노)프로필-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1,3,5-트리(3-디메틸아미노프로필)헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 [라쿠나]시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

실시예 14: 4-(4-플루오로페닐)-1-(3-N-몰포리노)프로필-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1,3,5-트리(N-몰포리노)프로필)헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

IR:1/ λ (cm^{-1})=2847, 1502, 1233, 1114, 842, 817

^1H NMR(CDCl_3 , ppm):12.11(bs, 1H), 8.75-8.71(m, 2H), 7.26-7.18(m, 4H), 7.05-6.95(m, 2H), 4.15-4.07(m, 2H), 3.61-3.57(m, 4H), 2.32-2.23(m, 6H), 1.86-1.75(m, 2H)

실시예 15: 4-(4-플루오로페닐)-1-(4-메틸설파닐페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1,3,5-트리(4-메틸설파닐페닐)헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

IR:1/ λ (cm^{-1})=2693, 1597, 1495, 1220, 844, 817

^1H NMR(CDCl_3 , ppm):12.43(bs, 1H), 8.47-8.44(m, 2H), 7.32-7.12(m, 6H), 7.06-6.97(m, 2H), 6.90-6.87(m, 2H), 2.50(s, 3H)

실시예 16: 4-(4-플루오로페닐)-1-N-몰포리노에틸-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1,3,5-트리(N-몰포리노에틸)헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

IR:1/ λ (cm^{-1})=2813, 1599, 1508, 1232, 1117, 850, 835

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO, ppm}): 12.91(\text{bs, 1H}), 8.71\text{-}8.68(\text{m, 2H}), 7.49\text{-}7.46(\text{m, 2H}), 7.25\text{-}7.16(\text{m, 4H}), 4.04(\text{t, 2H, J= Hz}), 2.40(\text{t, 2H, J= Hz}), 2.16(\text{t, 4H, J=3.8Hz})$

실시예 17: 4-(4-플루오로페닐)-1-(3-히드록시프로필)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1,3,5-트리(3-히드록시프로필)헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=3049, 2926, 1499, 1223, 1162, 1061, 838$

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO, ppm}): 12.98(\text{s, 1H}), 8.71\text{-}8.68(\text{m, 2H}), 7.47\text{-}7.44(\text{m, 2H}), 7.29\text{-}7.12(\text{m, 4H}), 4.47\text{-}4.43(\text{bs, 1H}), 3.97(\text{t, 2H, J=7.4Hz}), 3.27(\text{t, 2H, J=6.2Hz}), 1.68\text{-}1.54(\text{m, 2H})$

실시예 18: 1-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1-벤질-4-메틸렌아미노피페리딘 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=2903, 1504, 1247, 1227, 853, 741$

$^1\text{H NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO, ppm}): 12.93(\text{s, 1H}), 8.73\text{-}8.70(\text{m, 2H}), 7.50\text{-}7.47(\text{m, 2H}), 7.29\text{-}7.11(\text{m, 9H}), 3.96\text{-}4.12(\text{m, 1H}), 3.38(\text{s, 2H}), 3.85\text{-}3.75(\text{m, 2H}), 2.31\text{-}2.18(\text{m, 2H}), 1.93\text{-}1.64(\text{m, 4H})$

실시예 19: 1-알릴-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-2-티오이미다졸

단계 d)의 2-(4-플루오로페닐)-1-(4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논을 1,3,5-트리(프로프-2-엔-1-일)헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 반응시킨 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 행하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=2695, 1700, 1600, 1506, 1421, 1227, 1005, 934, 927, 841, 829, 817$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 12.49(\text{bs, 1H}), 8.72\text{-}8.65(\text{m, 2H}), 7.29\text{-}7.22(\text{m, 4H}), 7.04\text{-}6.96(\text{m, 2H}), 6.00\text{-}5.81(\text{m, 1H}), 5.25\text{-}5.19(\text{m, 1H}), 5.02\text{-}4.93(\text{m, 1H}), 4.66\text{-}4.64(\text{m, 2H})$

실시예 20: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2-메틸티오-5-(4-피리딜)이미다졸

a) 이민 화합물로 1,3,5-트리메틸헥사히드록-1,3,5-트리아진을 첨가하여, 실시예 1에 기재한 바와 같이, 1-치환 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티온(반응식(1)의 화합물(5))을 제조하였다.

b) 황을 메틸화하기 위해서, 얻어진 티온 화합물(5) 0.7g을, 보호가스하에, 20ml의 드라이 에탄올에 현탁시킨 후, 등몰의 디메틸설페이트 또는 메틸요오드를 첨가하였다. 1 스토크분량의 Na_2CO_3 를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 환류하에 3시간 가열하였다. 냉각 후, 상기 무기염을 여과하여 제거하고 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거하였다. 그 결과 얻어진 조(粗)생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율은 43%였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=1603, 1510, 1220, 1160, 850, 830, 814$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.70\text{-}8.67(\text{m, 2H}), 7.43\text{-}7.36(\text{m, 2H}), 7.24\text{-}7.22(\text{m, 2H}), 6.98\text{-}6.89(\text{m, 2H}), 3.47(\text{s, 3H}), 2.72(\text{s, 3H})$

실시예 21: 4-(4-플루오로페닐)-2-메틸티오-1-n-프로필-5-(4-피리딜)이미다졸

이미다졸 화합물의 고리화에 1,3,5-트리-n-프로필헥사히드로-1,3,5-트리아진을 사용한 것 외에는, 실시예 20과 같은 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2929, 1601, 1511, 1221, 849, 829, 816

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.71-8.68(m, 2H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.26-7.23(m, 2H), 6.96-6.87(m, 2H), 3.79(t, 2H, J=7.7Hz), 2.74(s, 3H), 1.64-1.52(m, 2H), 0.80(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 22: 1-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸티오-5-(4-피리딜)이미다졸

이미다졸 화합물의 고리화에 1,3,5-트리스클로프로필헥사히드로-1,3,5-트리아진을 사용한 것 외에는, 실시예 20과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.64-8.61(m, 2H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.27-7.24(m, 2H), 6.98-6.90(m, 2H), 3.13-3.02(m, 1H), 2.74(s, 3H), 0.95-0.91(m, 2H), 0.70-0.66(m, 2H)

실시예 23: 4-(4-플루오로페닐)-2-메틸티오-1-N-몰포리노에틸-5-(4-피리딜)이미다졸

이미다졸 화합물의 고리화에 1,3,5-트리(N-몰포리노)에틸헥사히드로-1,3,5-트리아진에탄아민을 사용한 것 외에는, 실시예 20과 같은 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2852, 1600, 1509, 1215, 1114, 871, 841, 813

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.71-8.68(m, 2H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.30(m, 2H), 6.96-6.87(m, 2H), 3.96(t, 3H, J=7.0Hz), 3.60(t, 4H, J=4.6Hz), 2.74(s, 3H), 2.46(t, 2H, J=7.0Hz), 2.32(t, 4H, J=4.7Hz)

실시예 24: 4-(4-플루오로페닐)-2-메틸티오-1-N-몰포리노프로필-5-(4-피리딜)이미다졸

이미다졸 화합물의 고리화에 1,3,5-트리(3-N-몰포리노프로필)헥사히드로-1,3,5-트리아진을 사용한 것 외에는, 실시예 20과 같은 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2814, 1509, 1219, 1114, 842

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.71-8.68(m, 2H), 7.41-7.36(m, 2H), 7.27-7.23(m, 2H), 6.96-6.87(m, 2H), 3.98-3.90(m, 2H), 3.64-3.59(m, 4H), 2.74(s, 3H), 2.27-2.19(m, 6H), 1.77-1.68(m, 2H)

실시예 25: 4-(4-플루오로페닐)-2-메틸티오-5-(4-피리딜)-1-(2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-4-일)이미다졸

이미다졸 화합물의 고리화에 2,2,6,6-테트라메틸-4-메틸렌아미노피페리딘을 사용한 것 외에는, 실시예 20과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2968, 1600, 1509, 1343, 1229, 1033, 835, 813

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.73-8.70(m, 2H), 7.37-7.22(m, 4H), 6.94-6.86(m, 2H), 4.41-4.28(m, 1H), 2.75(s, 3H), 2.05-2.04(m, 2H), 1.74-1.66(m, 2H), 1.16-1.04(2s, 12H)

실시예 26: 1-벤질피페리딘-4-일-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸티오-5-(4-피리딜)-이미다졸

이미다졸 화합물의 고리화에 1-벤질-4-메틸렌아미노피페리딘을 사용한 것 외에는, 실시예 20과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2929, 2809, 1602, 1509, 1220, 1158, 840, 828, 814, 743, 701

¹H NMR(d₆-DMSO, ppm):8.72-8.69(m, 2H), 7.41-7.38(m, 2H), 7.30-7.21(m, 7H), 7.09-7.0(m, 2H), 3.60-3.72(m, 1H), 3.40(s, 1H), 2.85-2.80(m, 2H), 2.42-2.22(m, 2H), 1.81-1.76(m, 4H)

실시예 27: 1-에틸-4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설포닐)벤질티오-5-(4-피리딜)-이미다졸

a) 아민 화합물로서 에틸아민을 첨가하여, 실시예 2에 기재한 바와 같이, 1-치환 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티온(반응식(2)의 화합물(5))을 제조하였다.

b) 황을 벤질화하기 위해서, 상기에서 얻어진 티온 화합물(5) 0.4g을, 보호가스하에, 15ml의 드라이 에탄올에 현탁시키고, 등몰량의 4-메틸-설포닐벤질클로라이드를 첨가하였다. 1 스톱플라 분량의 Na₂CO₃를 첨가한 다음, 그 반응 혼합물을 환류하에 5시간 가열하였다. 냉각 후, Na₂CO₃를 여과하여 제거하고 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거하였다. 제목 화합물의 조(粗)생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율은 55%였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1510, 1304, 1149, 841, 766

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.71-8.69(m, 2H), 7.91-7.87(m, 2H), 7.62-7.58(m, 2H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.26-7.21(m, 2H), 6.98-6.91(m, 2H), 4.52(s, 2H), 3.73(q, 2H, J=7.2Hz), 3.05(s, 3H), 1.07(t, 3H, J=7.2Hz)

실시예 28: 2-벤질티오-4-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(4-피리딜)이미다졸

a) 이민 화합물로서 1,3,5-트리-n-프로필헥사히드로-1,3,5-트리아진을 첨가하여, 실시예 1에 기재한 바와 같이, 1-치환 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티온(반응식(1)의 화합물(5))을 제조하였다.

b) 벤질클로라이드를 사용하여 황을 벤질화한 후, 실시예 27의 방법(단계 b)을 행하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1602, 1510, 1220, 851, 833, 815, 695

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.70-8.67(m, 2H), 7.43-7.26(m, 6H), 7.19-7.16(m, 2H), 6.98-6.89(m, 2H), 4.39(s, 2H), 3.56(t, 2H, J=7.6Hz), 1.42-1.30(m, 2H), 0.66(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 29: 2-(4-클로로벤질)티오-4-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

벤질화에 4-클로로벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 28에 기재한 바와 같이 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2927, 1602, 1509, 1343, 1222, 1092, 844, 828, 816, 743, 698

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.71-8.68(m, 2H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.27-7.26(m, 4H), 7.19-7.16(m, 2H), 6.98-6.89(m, 2H), 4.38(s, 2H), 3.61(t, 2H, J=7.6Hz), 1.45-1.33(m, 2H), 0.68(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 30: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸벤질)티오-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

벤질화에 4-메틸벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 28에 기재한 바와 같이 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2927, 1603, 1510, 1222, 849, 831, 815

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.70-8.67(m, 2H), 7.43-7.36(m, 2H), 7.23-7.09(m, 6H), 6.98-6.89(m, 2H), 4.37(s, 2H), 3.59(t, 2H, J=7.7Hz), 2.34(s, 3H), 1.44-1.33(m, 2H), 0.67(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 31: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸티오)벤질티오-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 n-프로필아민을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 4-메틸티오벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 27과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2922, 1602, 1508, 1405, 1222, 848, 814

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.70-8.67(m, 2H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.24-7.15(m, 6H), 6.98-6.89(m, 2H), 4.37(s, 2H), 3.60(t, 2H, J=7.6Hz), 2.48(s, 3H), 1.44-1.33(m, 2H), 0.68(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 32: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설피닐)벤질티오-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

벤질화를 위해 단계(b)에 4-메틸설피닐벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 31의 방법을 반복하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2959, 1602, 1509, 1407, 1221, 1089, 1048, 842, 816

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.71-8.68(m, 2H), 7.63-7.51(m, 4H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.21-7.18(m, 2H), 6.98-6.90(m, 2H), 4.48(s, 2H), 3.64(t, 2H, J=7.6Hz), 2.72(s, 3H), 1.42-1.35(m, 2H), 0.69(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 33: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설포닐)벤질티오-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

벤질화를 위해 단계(b)에 4-메틸설포닐벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 31의 방법을 반복하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1509, 1306, 1219, 1150, 964, 844, 768, 744

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.70-8.68(m, 2H), 7.91-7.87(m, 2H), 7.62-7.58(m, 2H), 7.41-7.26(m, 4H), 7.0-6.92(m, 2H), 4.55(s, 2H), 3.66(t, 2H, J=7.6Hz), 3.05(s, 3H), 1.48-1.37(m, 2H), 0.71(t, 3H, J=7.5Hz)

실시예 34: 2-(4-클로로벤질)티오-4-(4-플루오로페닐)-1-이소프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 이소프로필아민을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 4-클로로벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 27과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1509, 1222, 1092, 850, 815

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.73-8.71(m, 2H), 7.38-7.21(m, 8H), 6.97-6.88(m, 2H), 4.49(s, 2H), 4.27-4.20(m, 1H), 1.38(s, 3H), 1.27(s, 3H)

실시예 35: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설포닐)벤질티오-1-이소프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 이소프로필아민을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 4-메틸설포닐벤질클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 27과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1510, 1306, 1219, 1149, 843, 766, 744

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.72-8.69(m, 2H), 7.92-7.88(m, 2H), 7.67-7.62(m, 2H), 7.35-7.21(m, 4H), 4.60(s, 2H), 4.25-4.18(m, 1H), 3.05(s, 3H), 1.39-1.35(2s, 6H)

실시예 36: 1-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-2-(1-페닐프로피닐)티오-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 1,3,5-트리시클로프로필헥사히드로-1,3,5-트리아진을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 1-페닐프로프-1-에닐 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 28과 동일한 방법으로 제물의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1603, 1509, 1388, 1221, 842, 816, 753, 688

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.64-8.61(m, 2H), 7.44-7.22(m, 9H), 6.99-6.91(m, 2H), 4.31(s, 2H), 3.18-3.11(m, 1H), 0.97-0.90(m, 2H), 0.75-0.69(m, 2H)

실시예 37: 1-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-2-(1-(4-클로로)페닐프로피닐)티오-5-(4-피리딜)-이미다졸

벤질화를 위해 단계(b)에 1-(4-클로로-페닐)프로프-1-에닐 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 36과 동일한 방법을 적용하였다.

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.64-8.61(m, 2H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.29-7.26(m, 4H), 7.23-7.20(m, 2H), 7.0-6.91(m, 2H), 6.60(d, 1H, J=15.7Hz), 6.48-6.37(m, 1H), 4.11(d, 2H, J=6.5Hz), 3.12-3.0(m, 1H), 0.94-0.90(m, 2H), 0.68-0.64(m, 2H)

실시예 38: 1-시클로프로필-4-페닐-2-(1-(4-플루오로페닐프로피닐)티오-5-(4-피리딜)-이미다졸

벤질화를 위해 단계(b)에 1-페닐프로프-1-에닐 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 36과 동일한 방법을 적용하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=3025, 1599, 1509, 1384, 1219, 963, 838, 824, 815, 750, 692

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.64-8.61(m, 2H), 7.44-7.28(m, 7H), 7.23-7.20(m, 2H), 7.02-6.92(m, 2H), 6.65(d, 2H, J=15.8Hz), 6.51-6.40(m, 1H), 4.13(d, 2H, J=6.7Hz), 3.11-3.04(m, 1H), 0.95-0.88(m, 2H), 0.71-0.65(m, 2H)

실시예 39: 1-시클로헥실-4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설포닐)벤질티오-5-(4-피리딜)이미다졸

단계(a)에 시클로헥실아민을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 4-메틸설포닐벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 27과 동일한 방법으로 제물의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2930, 1599, 1509, 1304, 1149, 838, 763

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.73-8.70(m, 2H), 7.92-7.88(m, 2H), 7.67-7.63(m, 2H), 7.34-7.21(m, 4H), 6.97-6.88(m, 2H), 4.64(s, 2H), 3.73-3.71(m, 1H), 2.10-1.62(m, 10H)

실시예 40: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설포닐)벤질티오-1-페닐-5-(4-피리딜)이미다졸

단계(a)에 아닐린을 사용한 것 외에는, 실시예 39와 동일한 방법을 적용하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1598, 1510, 1408, 1303, 1149, 1090, 840, 765, 694

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.41-8.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.89-7.85(\text{m}, 2\text{H}), 7.61-7.38(\text{m}, 7\text{H}), 7.07-6.92(\text{m}, 6\text{H}), 4.50(\text{s}, 2\text{H}), 3.04(\text{s}, 3\text{H})$

실시예 41: 1-벤질-4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설포닐)벤질티오-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 사용된 이민이 벤질아민인 것을 제외하고는, 실시예 39와 동일한 방법을 적용하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=1600, 1509, 1304, 1220, 1147, 1090, 843, 767, 725$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.57-8.54(\text{m}, 2\text{H}), 7.90-7.85(\text{m}, 2\text{H}), 7.58-7.54(\text{m}, 2\text{H}), 7.45-7.38(\text{m}, 2\text{H}), 7.26-7.23(\text{m}, 3\text{H}), 7.08-6.97(\text{m}, 4\text{H}), 6.80-6.79(\text{m}, 2\text{H}), 4.93(\text{s}, 2\text{H}), 4.47(\text{s}, 2\text{H}), 3.05(\text{s}, 3\text{H})$

실시예 42: 2-벤질티오-4-(4-플루오로페닐)-1-N-몰포르리노에틸-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 N-몰포르리노에틸아민을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 벤질클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 27와 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=2802, 1603, 1510, 1219, 1116, 870, 836, 814, 712, 695$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.71-8.68(\text{m}, 2\text{H}), 7.44-7.37(\text{m}, 2\text{H}), 7.30-7.26(\text{m}, 5\text{H}), 7.26-7.19(\text{m}, 2\text{H}), 6.99-6.90(\text{m}, 2\text{H}), 4.37(\text{s}, 2\text{H}), 3.80-3.54(\text{m}, 6\text{H}), 2.24-2.17(\text{m}, 6\text{H})$

실시예 43: 2-벤질티오-4-(4-플루오로페닐)-1-N-몰포르리노프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 첨가되는 이민 화합물이 1,3,5-트리(3-N-몰포르리노프로필)헥사히드로-1,3,5-트리아진인 것을 제외하고는, 실시예 28을 반복하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=2814, 1602, 1509, 1460, 1218, 1114, 970, 842, 812, 696$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.70-8.67(\text{m}, 2\text{H}), 7.43-7.26(\text{m}, 7\text{H}), 7.20-7.17(\text{m}, 2\text{H}), 6.98-6.89(\text{m}, 2\text{H}), 4.39(\text{s}, 2\text{H}), 3.74-3.56(\text{m}, 6\text{H}), 2.19-2.06(\text{m}, 6\text{H}), 1.55-1.36(\text{m}, 2\text{H})$

실시예 44: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설포닐)벤질티오-1-N-몰포르리노에틸-5-(4-피리딜)이미다졸

단계(a)에 1,3,5-트리(3-N-몰포르리노프로필)헥사히드로-1,3,5-트리아진을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 4-메틸설포닐벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 28과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=2924, 1600, 1510, 1302, 1147, 1115, 839, 765$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.71-8.68(\text{m}, 2\text{H}), 7.91-7.87(\text{m}, 2\text{H}), 7.59-7.55(\text{m}, 2\text{H}), 7.40-7.33(\text{m}, 2\text{H}), 7.22-7.19(\text{m}, 2\text{H}), 6.99-6.90(\text{m}, 2\text{H}), 4.49(\text{s}, 2\text{H}), 3.77(\text{t}, 2\text{H}, J=5.7\text{Hz}), 3.63-3.58(\text{m}, 4\text{H}), 3.06(\text{s}, 3\text{H}), 2.23-2.12(\text{m}, 6\text{H}), 1.60-1.41(\text{m}, 2\text{H})$

실시예 45: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설포닐)벤질티오-1-N-몰포르리노에틸-5-(4-피리딜)이미다졸

단계(a)에 1,3,5-트리(3-N-몰포르리노프로필)헥사히드로-1,3,5-트리아진을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 4-메틸설포닐-벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 28과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2956, 1601, 1509, 1406, 1220, 1115, 1047, 837, 815

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.71-8.68(m, 2H), 7.63-7.50(m, 4H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.22-7.19(m, 2H), 6.98-6.90(m, 2H), 4.47(s, 2H), 3.78(t, 2H, J=7.8Hz), 3.60-3.56(m, 4H), 2.73(s, 3H), 2.20-2.09(m, 6H), 1.60-1.41(m, 2H)

실시예 46: 2-벤질티오-4-(4-플루오로페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)이미다졸

단계(a)에 2,2,6,6-테트라메틸-4-메틸렌아미노피페리딘을 사용하고, 벤질화를 위해 단계(b)에 벤질 클로라이드를 사용한 것 외에는, 실시예 28과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2739, 1602, 1510, 1390, 1354, 1224, 1158, 840, 700

실시예 47: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-2-N-몰포리노에틸티오-5-(4-피리딜)-이미다졸

a) 이민 화합물로 1,3,5-트리메틸헥사히드로-1,3,5-트리아진을 첨가하여, 실시예 1에 기재한 바와 같이, 1-치환 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티온(반응식(1)의 화합물(5))을 제조하였다.

b) 황을 치환하기 위해, 상기에서 얻어진 티온 화합물(5) 0.4g을 보호가스하에 20ml의 드라이 에탄올에 현탁시킨 후, 등물량의 N-(2-클로로에틸)몰포린 하이드로클로라이드를 첨가하였다. 1 스톡틀라 분량의 Na₂CO₃와 1 스톡틀라 분량의 NaI를 첨가한 다음, 그 반응 혼합물을 환류하에 5시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 염을 여과하여 제거하고 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거하였다. 제목 화합물(반응식(3)의 화합물(10))의 조생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율은 72%였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2930, 2806, 1602, 1508, 1218, 1131, 1113, 1072, 1007, 865, 850, 829, 814

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.70-8.67(m, 2H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.26-7.21(m, 2H), 6.97-6.88(m, 2H), 3.69(t, 4H, J=4.6Hz), 3.50(s, 3H), 3.39(t, 3H, J=6.9Hz), 2.79(t, 2H, J=7.0Hz), 2.52(t, 4H, J=4.6Hz)

실시예 47: 1-시스-페닐에테닐티오-4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(4-피리딜)-이미다졸

a) 이민 화합물로 1,3,5-트리메틸헥사히드로-1,3,5-트리아진을 첨가하여, 실시예 1에 기재한 바와 같이, 1-치환 4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티온(반응식(1)의 화합물(5))을 제조하였다.

b) 0.1g의 금속 나트륨의 초기충전물에 드라이 에탄올을 적하시켜 첨가한 후, 단계(a)에서 얻어진 화합물(5) 1.2g을 첨가하고, 10배가 넘는 페닐아세틸렌을 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 환류하에 6시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 그 혼합물을 얼음속에 넣고 석유에테르로 3회 추출하였다. 유기상을 결합시켰다. 유기상을 회전 증발기로 농축시켰을 때, 제목의 화합물(반응식(3)의 화합물(11))이 침전되었다. 수율은 72%였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=3380, 1600, 1513, 1226, 842

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.72-8.69(m, 2H), 7.52-7.23(m, 9H), 6.99-6.90(m, 3H), 6.74(d, 1H, J=10.6Hz), 3.52(s, 3H)

실시예 49: 1-시스-페닐에테닐티오-4-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 첨가되는 이민 화합물이 1,3,5-트리-n-프로필헥사히드로-1,3,5-트리아진인 것 외에는, 실시예 48과 같이 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1596, 1217, 835, 776, 682

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.74-8.71(\text{m}, 2\text{H}), 7.49-7.25(\text{m}, 9\text{H}), 7.02-6.89(\text{m}, 3\text{H}), 6.73(\text{d}, 1\text{H}, J=10.7\text{Hz}), 3.86(\text{t}, 2\text{H}, J=7.7\text{Hz}), 1.66-1.51(\text{m}, 2\text{H}), 0.78(\text{t}, 3\text{H}, J=7.4\text{Hz})$

실시예 50: 2-시스-페닐에테닐티오-1-시클로프로필-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)-이미다졸

단계(a)에 첨가되는 이민 화합물이 1,3,5-트리시클로프로필헥사히드로-1,3,5-트리아진인 것 외에는, 실시예 48과 동일하게, 제목의 화합물을 제조하였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=1596, 1509, 1385, 1217, 832, 785, 686$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.67-8.64(\text{m}, 2\text{H}), 7.54-7.26(\text{m}, 10\text{H}), 7.0-6.92(\text{m}, 2\text{H}), 6.76(\text{d}, 1\text{H}, J=10.8\text{Hz}), 3.17-3.13(\text{m}, 1\text{H}), 1.0-0.96(\text{m}, 2\text{H}), 0.72-0.68(\text{m}, 2\text{H})$

실시예 51: (1,2-디브로모-2-페닐에틸)티오-4(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(4-피리딜)-이미다졸

제목의 화합물을 제조하기 위해서, 실시예 49의 화합물 0.4g을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, 등몰량의 브롬을 함유한 15ml의 CH_2Cl_2 을 천천히 천천히 적하시켜 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한 후 수성 티오황산나트륨 용액으로 반복해서 세정하였다. 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 상기 건조제를 여과하여 제거하고 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거한다. 수율은 98%였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=2963, 1631, 1603, 1513, 1224, 1158, 840, 815, 697$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.74-8.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.59-7.25(\text{m}, 9\text{H}), 6.99-6.90(\text{m}, 2\text{H}), 6.21(\text{d}, 1\text{H}, J=7.2\text{Hz}), 5.74(\text{d}, 1\text{H}, J=7.1\text{Hz}), 3.89-3.85(\text{m}, 2\text{H}), 1.55-1.51(\text{m}, 2\text{H}), 0.77(\text{t}, 3\text{H}, J=7.3\text{Hz})$

비스아릴 티오에테르

실시예 52: 4-(4-플루오로페닐)-2-페닐티오-1-n-프로필-5-(4-피리딜)이미다졸

a) 아민으로, 실시예 3B 처럼, n-프로필아민을 사용하여, 실시예 2와 동일한 방법으로, 2-클로로-1-n-프로필-4-(4-플루오로페닐)-5-(4-피리딜)이미다졸(반응식(4)의 화합물(7))을 제조하였다.

b) 그 다음, 상기에서 얻어진 이미다졸 화합물(7)을 비스아릴 티오에테르로 변환시켰다. 이렇게 하기 위해서, NaH(2당량)을 10ml의 드라이 DMF에 현탁시키고, 티오페놀(2당량)을 천천히 적하시켜 첨가하였다. 그 반응 혼합물을 실온에서 45분간 교반한 뒤, 화합물(4) 0.3g을 첨가하였다. 그 혼합물은 환류하에 5.5시간 가열하였다. 냉각 후, 그 혼합물에 증류수를 첨가하고, 농축 HCl을 사용하여 pH를 1로 조정한 다음 디에틸에테르로 6회 세정하였다. 20%의 강 NaOH를 사용하여 그 혼합물을 중화시켜, 제목의 화합물(반응식(4)의 화합물(12))을 침전시켰다. 얻어진 침전물을 여과하고 감압하에 P_2O_5 로 건조시켰다. 수율은 70%였다.

IR: $1/\lambda(\text{cm}^{-1})=1509, 1226, 847, 729, 685$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, \text{ppm}): 8.75-8.72(\text{m}, 2\text{H}), 7.45-7.26(\text{m}, 9\text{H}), 6.98-6.89(\text{m}, 2\text{H}), 3.95-3.87(\text{m}, 2\text{H}), 1.49-1.34(\text{m}, 2\text{H}), 0.71(\text{t}, 3\text{H}, J=7.4\text{Hz})$

실시예 53: 2-(4-클로로페닐)티오-4-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(4-피리딜)이미다졸

단계(b)에서 4-클로로티오페놀을 사용한 것 외에는, 실시예 52와 동일한 방법으로 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2958, 1601, 1511, 1473, 1226, 1090, 1013, 854, 824

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.74-8.71(m, 2H), 7.49-7.32(m, 8H), 7.14-7.05(m, 2H), 3.92(t, 2H, J=7.5Hz), 1.37-1.26(m, 2H), 0.59(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 54: 4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설파닐)페닐설파닐-1-n-프로필-5-(4-피리딜)이미다졸

단계(b)에서 4-메틸설파닐티오페놀을 사용한 것 외에는, 실시예 52와 동일한 방법으로 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2961, 1602, 1510, 1478, 1226, 1103, 851, 796

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.74-8.71(m, 2H), 7.43-7.17(m, 8H), 6.97-6.88(m, 2H), 3.90(t, 2H, J=7.7Hz), 2.47(s, 3H), 1.50-1.38(m, 2H), 0.72(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 55: 4-(4-플루오로페닐)-2-[(4-메틸설피닐)페닐]티오-1-n-프로필-5-(4-피리딜)이미다졸

실시예 54의 생성물 0.4g을 10ml의 CH₂Cl₂에 용해시키고, m-클로로퍼벤조산 0.9당량을 첨가하였다. 그 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 결과 얻어진 침전물을 여과하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율은 73%였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=1602, 1510, 1226, 1056, 814, 699

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.77-8.74(m, 2H), 7.61-7.57(m, 2H), 7.46-7.37(m, 4H), 7.30-7.28(m, 2H), 6.98-6.90(m, 2H), 3.92(t, 2H, J=7.7Hz), 2.72(s, 3H), 1.49-1.45(m, 2H), 0.72(t, 3H, J=7.4Hz)

실시예 56: 4-(4-플루오로페닐)-2-[(4-메틸설피닐)페닐]티오-1-n-프로필-5-(4-피리딜)이미다졸

실시예 54의 생성물 0.4g을 10ml의 CH₂Cl₂에 용해시키고 m-클로로벤조산 2.5당량을 첨가하였다. 그 혼합물을 환류하에 3시간동안 가열하였다. 그 결과 얻어진 침전물을 여과하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율은 67%였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2967, 1604, 1510, 1316, 1226, 1153, 1094, 1078, 954, 815, 771

¹H NMR(CDCl₃, ppm):8.79-8.76(m, 2H), 7.88-7.83(m, 2H), 7.45-7.27(m, 6H), 6.99-6.90(m, 2H), 3.92(t, 2H, J=7.7Hz), 3.04(s, 3H), 1.50-1.43(m, 2H), 0.73(t, 3H, J=7.4Hz)

4-메틸이미다졸티올류

실시예 57: 1-(4-플루오로페닐)-4-메틸-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티올

대응 α-히드록시이미노에탄(반응식(6)의 화합물(17))로부터 실시예 1과 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=3039, 1591, 1516, 1372, 849, 832, 780

¹H NMR(d₆-DMSO, ppm):12.76(bs, 1H), 8.47-8.44(m, 2H), 7.28-7.24(m, 4H), 7.03-7.0(m, 2H), 2.19(s, 3H)

실시예 58: 4-(4-플루오로페닐)-5-메틸-1-(3-피리딜)이미다졸-2-티올

대응 α-히드록시이미노에탄(반응식(6)의 화합물(19))로부터 실시예 2와 동일한 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=3035, 1515, 1482, 1430, 1367, 1227, 844, 815, 711

¹H NMR(d₆-DMSO, ppm):12.67(bs, 1H), 8.50-8.49(m, 1H), 8.48-8.47(m, 1H), 7.69-7.65(m, 1H), 7.45-7.41(m, 1H), 7.16-7.12(m, 4H), 2.08(s, 3H)

위치이성질 티올류

실시에 59: 5-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-4-(4-피리딜)이미다졸-2-티올

a) 1-(4-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)-α-히드록시이미노에타논

1-(4-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)에타논(반응식(5)의 화합물(13)) 2.2g(0.01몰)을 10ml의 찬 아세트산에 용해시켰다. 물 1ml에 0.7g의 NaNO₂를 함유한 용액을 초기충전물에 적하시켜 첨가하고 그 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 증류수 50ml를 첨가하고 1시간 동안 교반을 계속하였다. 얻어진 침전 화합물(14), 1-(4-플루오로페닐)-2-(4-피리딜)-α-히드록시이미노에타논을 여과하고, 증류수로 세정하여 감압하에 P₂O₅로 건조시켰다. 수율은 2.0g(80%)였다.

b) 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(4-피리딜)이미다졸-2-티올

화합물(14) 0.5g을, 1,3,5-트리메틸헥사히드로-1,3,5-트리아진 2당량과 함께, 20ml의 드라이 에탄올에 용해시키고 환류하에 24시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거하였다. 잔사를 얼음조에서 냉각시킨 20ml의 CHCl₃에 넣고, 2,2,4,4-테트라메틸-3-티오노시클로부타논을 교반하에 천천히 첨가하였다. 그 다음 얼음조를 제거하고 실온에서 1시간 동안 교반을 계속하였다. 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거하고 그 결과 얻어진 유성의 잔여물을 디에틸에테르를 첨가하여 고화시켰다. 얻어진 침전물(15)을 여과하고 재결정화에 의해 정제하였다. 수율은 15%였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2727, 1604, 1397, 1223, 833, 817

¹H NMR(CDCl₃, ppm):12.03(bs, 1H), 8.50-8.47(m, 2H), 7.39-7.20(m, 4H), 7.10-7.07(m, 2H), 3.93-3.85(m, 2H), 1.72-1.56(m, 2H), 0.82(t, 3H, J=7.4Hz)

실시에 60: 5-(4-플루오로페닐)-1-N-몰포리노에틸-4-(4-피리딜)이미다졸-2-티올

단계(b)의 이민으로 N-메틸렌-(N-몰포리노)에탄아민을 사용한 것 외에는 실시에 59과 동일한 방법을 적용하였다.

IR:1/λ(cm⁻¹)=2803, 1605, 1220, 1118, 849, 833

¹H NMR(CDCl₃, ppm):13.09(bs, 1H), 8.44-8.41(m, 2H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.47-7.38(m, 2H), 7.14-7.11(m, 2H), 3.93(t, 2H, J=6.8Hz), 3.44(t, 4H, J=4.5Hz), 2.42(t, 2H, J=6.8Hz), 2.14(t, 4H, J=4.4Hz)

실시에 61~65

(화합물 번호는 반응식(8)에 대한 것임)

a) 2-아세트아미드-4-메틸피리딘(25)

4-디메틸아미노피리딘 100mg을 2-아미노피콜린 200.0g과 무수아세트산 400ml에 첨가하고, 그 혼합물을 5시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 과잉의 무수아세트산 대부분은 증류하여 제거하고, 그 잔사를 얼음속에 넣고 그 혼합물을 암모니아수 용액을 사용하여 중성화시켰다. 그 결과 얻어진 침전물(25)을 여과하고 감압하에 P₂O₅로 건조시켰다. 수율은 209.0g (75%)였다.

b) 2-아세트아미도피리딘-4-카복실산(26)

교반하면서, 화합물(25) 214.0g을 160g의 과망간산칼륨을 함유한 수용액에 한번에 조금씩 첨가한다. 과망간산칼륨 360g을 한번에 조금씩 한시간에 걸쳐서 더 첨가한다. 여기서, 반응 혼합물의 온도는 90°C를 초과하지 않아야 한다. 그 혼합물을 1.5시간 더 교반한 다음 여과하고, 얻어진 여과액을 농축 HCl을 사용하여 pH3-4로 조정한다. 그 결과 얻어진 침전물(26)을 여과하여 감압하에 P₂O₅로 건조시켰다. 수율은 108.0g(42%)였다.

c) 2-시아노-2-(4-플루오로페닐)-1-(2-아세트아미도-4-피리딜)에타논(27)

화합물(26) 18.0g을 무수 디메틸포름아미드(DMF) 50ml에 넣고, 카보닐디이미다졸(CDI) 17.0g을 첨가하고 그 혼합물을 실온에서 45분간 교반한다. 4-플루오로아세트니트릴 14.9g과 칼륨 tert-부톡사이드 14.6g을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 120°C에서 2시간 가열한다. 냉각 후, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 그 다음, 그 용액에 얼음을 첨가하고, 그 혼합물을 농축 HCl을 사용하여 중성화시킨다. 그 결과 얻어진 침전물(27)을 여과하고 감압하에 P₂O₅로 건조시킨다. 수율은 18.1g(65%)였다.

d) 2-(4-플루오로페닐)-1-(2-아미노-4-피리딜)에타논(28)

48%의 강 브롬화수소산 150ml에 화합물(27) 27.9g을 첨가하고, 그 반응 혼합물을 30시간 동안 온화하게 끓인다. 냉각 후, 그 혼합물을 얼음에 넣고 농축 암모니아수로 중성화시킨다. 그 결과 얻어진 침전물(28)을 흡인 건조시키고, 석유 에테르와 차가운 디에틸에테르로 반복해서 세정하고, 건조시킨다. 수율은 11.7g(55%)였다.

e) 2-(4-플루오로페닐)-1-(2-아세트아미도-4-피리딜)에타논(29)

화합물(28) 12.0g을 무수아세트산 100ml에 현탁시키고, 1 스푼티라 분량의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가한 다음, 그 반응 혼합물을 환류하에 5시간 동안 가열한다. 과잉의 무수아세트산 대부분을 증류하여 제거하고, 그 잔여물을 가수분해하고 그 혼합물을 농축 암모니아수를 사용하여 pH7로 조정한다. 그 결과 얻어진 투명한 침전물(29)을 여과하여 감압하에 P₂O₅로 건조시킨다. 수율은 13.5g(94%)였다.

f) 2-(4-플루오로페닐)-1-(2-아세트아미도-4-피리딜)- α -히드록시이미노에타논(30)

메탄올 30ml에 소듐 메톡사이드 용액(30% in methanol) 2.1g을 첨가하고, 이 혼합물을 아질산이소아밀 1.2g을 함유한 20ml의 메탄올 용액에 첨가한다. 교반하면서, 화합물(29) 3.0g을 한번 조금씩 첨가한 다음, 그 혼합물을 실온에서 2시간 더 교반한다. 용제를 증류하여 제거하고, 그 고체 잔여물을 물에 넣고 10%의 강 HCl을 사용하여 pH7로 조정한다. 그 결과 얻어진 투명한 침전물(30)을 여과하고 감압하에 P₂O₅로 건조시킨다. 수율은 1.8g(54%)였다.

g) 화합물(31)의 제조

화합물(30)을, 두배량의 적합한 트리아진과 함께, 무수 에탄올에 용해시키고 출발물질이 완전히 변환될 때까지 환류시킨다. 냉각 후, 회전 증발기를 사용하여 에탄올을 제거한다. 약간 오일리한 잔여물을 디에틸에테르를 첨가하여 고화시킨다. 그 결과 얻어진 화합물(31)의 침전물을 여과하고 감압하에 건조시킨다.

수율 : R¹=-CH₃: 74%

R¹=-C₃H₇: 62%

R¹=2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일:81%

R¹=N-몰포리노프로필 -:72%

$R^1=3\text{-히드록시프로필}$: 56%

h) 화합물(32)의 제조

화합물(31)을 CHCl_3 에 용해시키고, 그 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시킨다. 등몰의 2,2,4,4-테트라메틸시클로부탄-3-티오부타논의 CHCl_3 용액을 초기침전물에 천천히 적하시켜 첨가한 후, 그 혼합물을 얼음조에서 30분간 교반한다. 얼음조를 제거하고 실온에서 1시간 동안 교반을 계속한다. 그 다음, 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거하고 그 고체 잔여물을 디에틸에테르 중에서 적정한다. 그 결과 얻어진 침전물(32)를 여과하여 감압하에 건조시킨다.

수율 : $R^1=-\text{CH}_3$: 96%

$R^1=-\text{C}_3\text{H}_7$: 74%

$R^1=2,2,6,6\text{-테트라메틸피페리딘-4-일}$: 61%

$R^1=\text{N-몰포리노프로필}$: 82%

$R^1=3\text{-히드록시프로필}$: 71%

i) 화합물(33)의 제조

보호 가스 하에, 화합물(32)을 무수 에탄올에 현탁시키고, 등몰량의 메틸요오드를 첨가한다. 1 스푼들라 분량의 Na_2CO_3 를 첨가하고 그 반응 혼합물을 출발물질이 완전히 변환될 때까지 환류시켰다. 냉각 후, 상기 무기염을 여과하여 제거하고 회전 증발기를 사용하여 용제를 제거한다. 얻어진 조생성물(33)을 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

실시예 61: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-아세트아미도-4-피리딜)-2-메틸-티오이미다졸

$R^1=-\text{CH}_3$: 수율 63%

NMR(CDCl_3 , ppm): 8.75(bs, 1H), 8.26-8.24(m, 2H), 7.46-7.39(m, 2H), 6.97-6.88(m, 3H), 3.53(s, 3H), 2.71(s, 3H), 2.23(s, 3H)

IR(1/cm): 1669, 1607, 1543, 1505, 1416, 1268, 1218, 843

실시예 62: 4-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(2-아세트아미도-4-피리딜)-2-메틸-티오이미다졸

$R^1=-\text{C}_3\text{H}_7$: 수율 28%

NMR(CDCl_3 , ppm): 8.28-8.25(m, 2H), 7.44-7.37(m, 2H), 6.96-6.88(m, 2H), 3.85(t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$), 2.73(s, 3H), 2.24(s, 3H), 1.65-1.57(m, 2H), 0.83(t, 3H, $J=7.4\text{Hz}$)

IR(1/cm): 3303, 1674, 1544, 1501, 1416, 1264, 1213, 845

실시예 63: 4-(4-플루오로페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5-(2-아세트아미도-4-피리딜)-2-메틸티오이미다졸

$R^1=2,2,6,6\text{-테트라메틸피페리딘-4-일}$: 수율 23%

NMR(CDCl₃, ppm): 10.62(s, 1H), 8.38-8.35(m, 2H), 8.01(s, 1H), 7.33-7.26(m, 2H), 7.04-6.95(m, 3H), 4.19-4.03(m, 1H), 2.61(s, 3H), 2.00(s, 3H), 1.87-1.81(m, 2H), 1.52-1.47(m, 2H), 0.93(s, 6H), 0.78(s, 6H)

IR(1/cm): 2976, 1699, 1533, 1407, 1255, 838

실시예 64: 4-(4-플루오로페닐)-1-[3-(N-몰포리노)프로필]-5-(2-아세트아미도-4-피리딜)-2-메틸티오이미다졸

R¹=N-몰포리노프로필-: 수율 52%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.29(m, 1H), 8.12(s, 1H), 7.42-7.35(m, 2H), 6.96-6.87(m, 3H), 4.08-3.92(m, 6H), 3.17-3.00(m, 6H), 2.74(s, 3H), 2.41-2.34(m, 2H), 2.24(s, 3H)

실시예 65: 4-(4-플루오로페닐)-1-(3-히드록시프로필)-5-(2-아세트아미도-4-피리딜)-2-메틸티오이미다졸

R¹=3-히드록시프로필-: 수율 32%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.69(bs, 1H), 8.23-8.19(m, 2H), 7.44-7.37(m, 2H), 6.98-6.86(m, 3H), 4.04(t, 2H, J=7.9Hz), 3.70(t, 2H, J=7.2Hz), 2.74(s, 3H), 2.25(s, 3H), 2.13-2.05(m, 2H)

실시예 66: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-아미노-4-피리딜)-2-메틸-티오이미다졸

실시예 61의 화합물을 10%의 강 HCl에 용해시키고, 14시간 동안 환류시킨다. 냉각 후, 그 혼합물을 20%의 강 NaOH로 중성화시킨다. 그 결과 얻어진 투명 침전물을 여과하고 감압 하에 P₂O₅로 건조시킨다.

수율 : 82%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.16-8.13(m, 1H), 7.50-7.43(m, 2H), 6.98-6.86(m, 2H), 6.60-6.57(m, 1H), 6.41(s, 1H), 4.60(bs, 2H), 3.46(s, 3H), 2.70(s, 3H)

IR(1/cm): 1629, 1542, 1509, 1215, 837, 814

실시예 67~69

실시예 66의 화합물을 무수 테트라히드로푸란(THF)에 용해시키고, 트리에틸아민을 1.2배의 양으로 첨가한다. 그 다음, 그 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시킨다. 교반하면서, 산염화물을 1.2배의 양으로 적하시켜 첨가하고 더 이상 출발물질이 존재하지 않을 때까지 계속 교반한다. 그 반응 혼합물을 여과하여 얻어진 여과액을 건조하여 농축시킨다. 조생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

실시예 67: 4-([라쿠나]-플루오로페닐)-1-메틸-5-[2-(4-메톡시벤즈아미도)-4-피리딜]-2-메틸티오이미다졸

수율 : 62%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.66(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.29-8.28(m, 1H), 7.94-7.89(m, 2H), 7.49-7.42(m, 2H), 6.95-6.90(m, 4H), 3.90(s, 3H), 3.58(s, 3H), 2.72(s, 3H)

IR(1/cm): 3410, 1674, 1500, 1412, 1253, 1175, 759

실시예 68: 4-([라쿠나]-플루오로페닐)-1-메틸-5-[2-시클로프로필아미도-4-피리딜]-2-메틸티오이미다졸

수율 : 24%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.67-8.62(m, 1H), 7.63-7.38(m, 3H), 6.98-6.85(m, 3H), 3.90(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.26-1.14(m, 2H), 1.21-1.14(m, 2H)

실시예 69: 4-([라쿠나]-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-시클로헥틸아미도-4-피리딜)-2-메틸티오이미다졸

수율 : 53%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.28-8.22(m, 3H), 7.46-7.39(m, 2H), 6.97-6.87(m, 3H), 3.54(s, 3H), 2.69(s, 3H), 1.97-1.67(m, 8H)

실시예 70~72

NaH 1.2당량을 DMF에 현탁시키고, 실시예 66의 화합물을 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 등몰량의 벤질브로마이드 또는 페닐에틸브로마이드를 첨가하고 그 혼합물을 더 이상 출발물질이 존재하지 않을 때까지 환류시킨다. 그 반응 혼합물을 물로 희석하고 그 결과 얻어진 침전물을 여과한다. 얻어진 조생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

실시예 70: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-벤질아미노-4-피리딜)-2-메틸-티오이미다졸

수율 : 13%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.12-8.16(m, 1H), 7.47-7.26(m, 7H), 6.95-6.86(m, 2H), 6.53-6.50(m, 1H), 6.24(s, 1H), 5.30(bs, 1H), 4.47(d, 2H, J=5.8Hz), 3.32(s, 3H), 2.68(s, 3H)

IR(1/cm): 3241, 1610, 1507, 1219, 839, 813, 737, 698

실시예 71: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-페닐에틸)아미노-4-피리딜]-2-메틸티오이미다졸

수율 : 54%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.12-8.10(m, 1H), 7.41-7.19(m, 7H), 6.92-6.84(m, 2H), 6.46-6.43(m, 1H), 6.06(s, 1H), 5.18(d, 1H, J=6.3Hz), 4.63-4.57(m, 1H), 3.11(s, 3H), 2.70(s, 3H)

IR(1/cm): 1605, 1505, 1432, 1219, 839, 701

벤질브로마이드의 양을 2.5배로 첨가한 경우, 상기 질소(13)는 2치환된다.

실시예 72: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-디벤질아미노-4-피리딜)-2-메틸-티오이미다졸

수율 : 81%

NMR(CDCl₃, ppm): 8.27-8.24(m, 1H), 7.45-7.19(m, 12H), 6.95-6.86(m, 2H), 6.51-6.48(m, 1H), 6.31(s, 1H), 4.80(s, 4H), 3.17(s, 3H), 2.66(s, 3H)

IR(1/cm): 1598, 1496, 1427, 1219, 840, 831, 734, 702

실시예 73~75

실시에 61, 62 또는 63의 화합물을 THF에 용해시키고, 교반하면서, LiAlH_4 를 10배 넘게 첨가한다. 그 다음, 반응 혼합물을 2시간 동안 가열한다. 냉각 후, 물을 천천히 첨가하고, 그 혼합물을 CH_2Cl_2 로 반복해서 추출하고, 결합된 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시킨다. 이 건조제를 여과하여 제거하고 용제를 제거한다. 그 결과 얻어진 조생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

실시에 73: 4-(4-플루오로페닐)-1-메틸-5-(2-에틸아미노-4-피리딜)-2-메틸티오이미다졸

수율 : 70%

NMR(CDCl_3 , ppm): 8.17-8.15(m, 1H), 7.53-7.46(m, 2H), 6.98-6.89(m, 2H), 6.52-6.49(m, 1H), 6.27-6.26(m, 1H), 4.59(t, 1H, J=6.0Hz), 3.47(s, 3H), 3.29-3.23(m, 2H), 2.70(s, 3H), 1.23(t, 3H, J=7.1Hz)

IR(1/cm): 3235, 1604, 1562, 1506, 1435, 1221, 844, 806

실시에 74: 4-(4-플루오로페닐)-1-n-프로필-5-(2-에틸아미노-4-피리딜)-2-메틸티오이미다졸

수율 : 25%

NMR(CDCl_3 , ppm): 8.17-8.14(m, 1H), 7.51-7.43(m, 2H), 6.98-6.87(m, 2H), 6.53-6.50(m, 1H), 6.27(s, 1H), 4.61(t, 1H, J=2.8Hz), 3.79(t, 2H, 7.7Hz), 3.28-3.22(m, 2H), 2.71(s, 3H), 1.66-1.54(m, 2H), 1.24(t, 3H, J=7.2Hz), 0.83(t, 3H, J=7.4Hz)

IR(1/cm): 3275, 2930, 1607, 1525, 1507, 1219, 846, 813

실시에 75: 4-(4-플루오로페닐)-1-(2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-4-일)-5-(2-에틸아미노-4-피리딜)-2-메틸티오이미다졸

수율 : 52%

NMR(CDCl_3 , ppm): 8.10-8.07(m, 2H), 7.47-7.40(m, 2H), 7.12-7.03(m, 2H), 6.44-6.41(m, 1H), 6.37(s, 1H), 4.30-4.14(m, 1H), 3.27-3.21(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.11-1.91(m, 2H), 1.59-1.52(m, 2H), 1.12-1.01(m, 9H), 0.90(s, 6H)

IR(1/cm): 3325, 2959, 1603, 1516, 1499, 1217, 1158, 849, 812

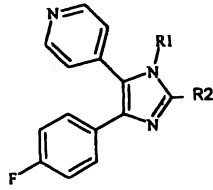
실시에 76: 4-(4-플루오로페닐)-1-(3-N-몰포리노프로필)-5-(2-아세트아미도-4-피리딜)-2-(4-메틸설피닐벤질)티오이미다졸

보호가스 하에, 4-(4-플루오로페닐)-1-(3-N-몰포리노프로필)-5-(2-아세트아미도-4-피리딜)이미다졸-2-티온을 무수 에탄올에 현탁시키고, 등몰량의 4-메틸설피닐벤질클로라이드를 첨가한다. 1 스토틀라 분량의 Na_2CO_3 를 첨가한 후, 그 반응 혼합물을 출발물질이 완전히 변환될 때까지 환류시켰다. 냉각 후, 상기 무기염은 여과하여 제거하고 그 용제를 회전 증발기를 사용하여 제거한다. 그 결과 얻어진 조생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

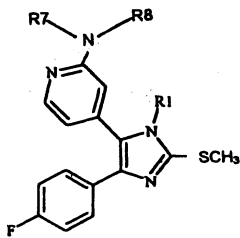
수율 : 27%

NMR(CDCl_3 , ppm): 8.67(bs, 1H), 8.28-8.25(m, 2H), 8.12(s, 1H), 7.64-7.49(m, 2H), 7.44-7.37(m, 2H), 6.98-6.86(m, 3H), 4.45(s, 2H), 3.81-3.65(m, 6H), 2.72(s, 3H), 2.54-2.52(m, 6H), 2.22(s, 3H), 1.85-1.73(m, 2H)

상술한 방법을 사용하여, 하기의 화합물을 얻었다:



실시예	R ¹	R ²
77	시클로-C ₆ H ₁₁	CH ₃
78	-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	CH ₃
79	-(CH ₂) ₃ -OH	CH ₃
80	-(CH ₂) ₃ -OCH ₃	CH ₃
81	CH ₃	-(CH ₂) ₂ S CH ₃
82	CH ₃	-(CH ₂) ₂ SO CH ₃
83	시클로-C ₆ H ₁₁	CH ₂ -Ph-4-SO CH ₃
84	시클로-C ₆ H ₁₁	CH ₂ -Ph-4-SCH ₃



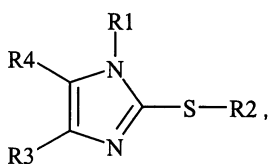
실시예	R ₁	R ₇	R ₈
85		COCH ₃	H
86		C ₂ H ₅	H
87	n-C ₃ H ₇	H	H
88	CH ₃	benzyl	benzyl

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체, 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염:

식(1)



식 중,

R¹은
 비치환 또는, 하나 또는 두 개의 히드록실 또는 C₁-C₄-알콕시기로, 또는 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로 원자를 갖는 비방향족 복소환식 래디칼로 치환된 C₁-C₆-알킬;
 C₂-C₆-알케닐;
 C₃-C₆-시클로알킬;
 비치환 또는, 하나 이상의 할로젠 원자 또는 C₁-C₄-알킬설파닐기로 치환된 페닐;
 아미노기가 비치환 또는, 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬기로 치환된 아미노-C₁-C₄-알킬;
 아미노기가 비치환 또는, 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬기로 치환된 아미노페닐;
 페닐-C₁-C₄-알킬; 또는
 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 방향족 또는 비방향족 복소환식 래디칼(이 복소환식 래디칼은 비치환 또는, 1,2,3 또는 4개의 C₁-C₄-알킬기, 페닐 또는 페닐-C₁-C₄-알킬기로 치환됨)
 로 이루어진 군에서 선택되고,

R²는
 C₁-C₆-알킬;
 페닐기가 C₁-C₄-알킬, 할로젠, C₁-C₄-알킬설파닐, C₁-C₄-알킬설피닐 및 C₁-C₄-알킬설포닐로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 가져도 좋은 페닐-C₁-C₄-알킬;
 C₂-C₆-알케닐;
 하나 또는 두 개의 할로젠 원자 또는 페닐기로 치환된 C₂-C₆-알케닐(페닐기는 독립적으로 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬 또는 할로젠 원자로 치환되어도 좋음);
 C₂-C₆-알킬닐;
 비치환 또는, 하나 또는 두 개의 C₁-C₄-알킬 또는 할로젠 원자로 치환되어도 좋은 페닐기로 치환된 C₂-C₆-알킬닐;
 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 비방향족 복소환식 래디칼, C₁-C₄-알킬설파닐, C₁-C₄-알킬설피닐 또는 C₁-C₄-알킬설포닐에 의해 치환된 C₁-C₆-알킬;
 페닐; 또는
 C₁-C₄-알킬, 할로젠, C₁-C₄-알킬설파닐, C₁-C₄-알킬설피닐 및 C₁-C₄-알킬설포닐로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 갖는 페닐

로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

R^1 과 R^2 가 함께, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고,

R^3 은 할로젠으로 치환된 페닐이고,

R^4 는 아미노, C_1 - C_4 -알킬아미노, 페닐- C_1 - C_4 -알킬아미노 또는 R^5CONR^6 -로 치환된 4-피리딜이고(여기서 R^5 는 C_1 - C_4 -알킬; C_1 - C_4 -알킬, C_1 - C_4 -알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 가져도 좋은 페닐; 또는 C_3 - C_6 -시클로알킬기이고, R^6 은 H; C_1 - C_4 -알킬; 또는 벤질임), 또한

R^1 이 페닐- C_1 - C_5 -알킬 또는 아미노- C_1 - C_6 -알킬을 나타내는 경우(여기서, 아미노기는 비치환 또는, 하나 또는 두 개의 C_1 - C_4 -알킬기로 치환됨), R^2 는 알킬설폰닐- 또는 알킬설피닐페닐- C_1 - C_5 -알킬을 나타냄.

청구항 2.

제1항에 있어서,

상기 피리딜이 2-위치에서 치환된 것인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^4 는 페닐- C_1 - C_4 -알킬아미노로 치환된 4-피리딜인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^3 이 4-플루오로페닐인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬 또는 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 9.

제8항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_3 -알킬 또는 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 10.

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^2 가 C_1-C_6 -알킬 또는 페닐- C_1-C_4 -알킬(여기서, 페닐기는 C_1-C_4 -알킬설파닐, C_1-C_4 -알킬설피닐 또는 C_1-C_4 -알킬설포닐로 치환됨)인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 11.

삭제

청구항 12.

제1항에 있어서,

R^1 은 비치환 또는, 하나 또는 두 개의 히드록실 또는 C_1-C_4 -알콕시기, 또는 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 비방향족 복소환식 래디칼에 의해 치환된 C_1-C_6 -알킬; C_3-C_6 -시클로알킬; 또는 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 방향족 또는 비방향족 복소환식 래디칼(여기서, 복소환식 래디칼은 비치환 또는, 1,2,3 또는 4개의 C_1-C_4 -알킬기, 페닐 또는 페닐- C_1-C_4 -알킬기로 치환됨)이고,

R^2 는 C_1-C_6 -알킬; 페닐기가 C_1-C_4 -알킬, 할로젠, C_1-C_4 -알킬설파닐, C_1-C_4 -알킬설피닐 및 C_1-C_4 -알킬설포닐로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 가져도 좋은 페닐- C_1-C_4 -알킬; 페닐; 5 또는 6개의 환원자와, N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 비방향족 복소환식 래디칼, C_1-C_4 -알킬설파닐, C_1-C_4 -알킬설피닐, 또는 C_1-C_4 -알킬설포닐로 치환된 C_1-C_6 -알킬; 또는 C_1-C_4 -알킬, 할로젠, C_1-C_4 -알킬설파닐, C_1-C_4 -알킬설피닐 및 C_1-C_4 -알킬설포닐로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 갖는 페닐이거나, 또는

R^1 과 R^2 가 함께, $-CH_2CH_2-$, 또는 $-CH_2CH_2CH_2-$ 이고,

R^3 은 할로젠으로 치환된 페닐이고,

R^4 는 아미노, C_1-C_4 -알킬아미노, 페닐- C_1-C_4 -알킬아미노 또는 R^5CONR^6 -으로 치환된 4-피리딜(여기서 R^5 는 C_1-C_4 -알킬; C_1-C_4 -알킬, C_1-C_4 -알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군에서 선택되는 서로 독립적인 하나 또는 두 개의 치환기를 가져도 좋은 페닐; 또는 C_3-C_6 -시클로알킬기이고, R^6 은 H; C_1-C_4 -알킬; 또는 벤질임)인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염

청구항 13.

제12항에 있어서,

R^1 이 C_1-C_3 -알킬, C_3-C_6 -시클로알킬 또는 2,2,6,6-테트라메틸피페리디닐인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 14.

제12항 또는 제13항에 있어서,

R^2 가 C_1-C_6 -알킬 또는 페닐- C_1-C_4 -알킬(여기서, 페닐기는 C_1-C_4 -알킬설피닐, C_1-C_4 -알킬설피닐 또는 C_1-C_4 -알킬설포닐로 치환됨)인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 15.

제12항 또는 제13항에 있어서,

R^4 가 페닐- C_1-C_4 -알킬아미노로 치환된 4-피리딜인, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 16.

약제학적으로 허용가능한 하나 이상의 담체 또는 첨가제와, 제1항 또는 제2항 또는 제12항 또는 제13항 중 어느 한 항에 기재된 적어도 하나의 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 면역 조정 및 사이토킨 방출 저해 작용에 의한 항염 및 항알러지 제제용 약제학적 조성물.

청구항 17.

제1항 또는 제2항 또는 제12항 또는 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

면역 조정 및 사이토킨 방출 저해 작용에 의한 항염 및 항알러지 제제용 약제학적 조성물의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는, 상기 식(1)으로 나타내는 2-티오 치환 이미다졸 유도체 또는 그들의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 18.

삭제