



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0085798
(43) 공개일자 2022년06월22일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 401/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/454</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) <i>A61K 8/49</i> (2006.01)
 <i>A61Q 11/00</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 405/14</i> (2006.01) <i>C07D 409/14</i> (2006.01)
 <i>C07D 413/04</i> (2006.01) <i>C07D 417/04</i> (2006.01)
 <i>C07D 417/14</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 401/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/454</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7016597</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년10월15일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년05월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2020/079009</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/074281
 국제공개일자 2021년04월22일</p> <p>(30) 우선권주장
 PCT/CN2019/111690 2019년10월17일 중국(CN)</p> | <p>(71) 출원인
 지보당 에스아
 스위스 체하-1214 베르니에 슈멩 드 라 파르튀르 5</p> <p>(72) 발명자
 코시토 아르마니노 니콜라스
 스위스 5400 바텐 쿠르플라츠 3
 뫼브룬 아그네스
 스위스 8032 취리히 발트술베크 15
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 제일특허법인(유)</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 TRMP8 조절제로서의 치환된 아자사이클

(57) 요약

피부 및 점막에서 냉각 효과를 달성하는, 화학식 I에 의해 정의되는 TRPM8 조절제가 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 8/4946 (2013.01)
A61Q 11/00 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 405/14 (2013.01)
C07D 409/14 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 417/04 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

차이 안

중국 200436 상하이 바오산 디스트릭트 노쓰 후안
전 로드 넘버 1258 룸 6#1702

샤르팡티에 줄리

스위스 4057 바젤 아메르바흐스트라쎄 23

천 춘

중국 200062 상하이 구양 푸 웨스트 로드 2077 넘
버 23 룸 302

엠테르 로저

스위스 8053 취리히 부흐홀츠스트라쎄 92

마티스 마리온

스위스 8600 뒤벤도르프 겐퍼스부엘스트라쎄 37

나트슈 안드레아스

스위스 8707 우에티콘 클라인도르프스트라쎄 40

왕 차오

중국 201600 상하이 손지앙 디스트릭트 시 카이 로
드 넘버 415 빌딩 14 룸 1401

저우 리준

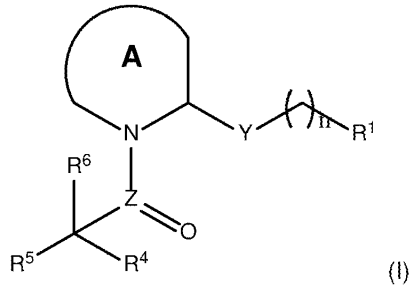
중국 201203 상하이 푸 동 장 지앙 하이 테크 파크
지 웨이 로드 레인 193 넘버 16 룸 601

명세서

청구범위

청구항 1

일시적 수용체 전위 채널 멜라스타틴 멤버 8(transient receptor potential channel melastatin member 8; TRPM8)을 조절하는 방법으로서, 상기 수용체를 하기 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는 방법:



상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R¹은 하기 i) 내지 v) 중에서 선택되고:

i) 할로젠,

ii) C₆-C₁₀ 아릴,

iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체된 C₅-C₁₀ 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴,

iv) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음):

할로젠; OH; C≡N; NO₂; C₁-C₆ 알킬;

5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알킬;

3개 이하의 OH 기를 포함하는 C₁-C₃ 알킬;

C₂-C₆ 알케닐;

C₁-C₆ 알콕시;

3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시;

C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₃ 알킬;

C₃-C₇ 사이클로알킬;

-C(O)R¹⁰(이때, R¹⁰은 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-OC(O)R¹¹(이때, R¹¹은 H, 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

$-C(O)O-R^{12}$ (이때, R^{12} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

$-(CH_2)_m N(R^{13})R^{14}$ (이때, m 은 0 또는 1이고, R^{13} 은 수소, C_1-C_3 알킬 및 $-SO_2R^{15}$ 로부터 선택되고, R^{15} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{14} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{16}$ 으로부터 선택되고, R^{16} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);

$-SR^{17}$ (이때, R^{17} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및

$-S(O)_2R^{18}$ (이때, R^{18} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및

v) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하의 치환기로 치환된, C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴;

할로젠; OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로); C_1-C_6 알킬;

5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알킬;

C_2-C_6 알케닐;

C_1-C_6 알콕시;

3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알콕시;

C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬;

C_3-C_7 사이클로알킬;

$-C(O)R^{20}$ (이때, R^{20} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

$-OC(O)R^{21}$ (이때, R^{21} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

$-C(O)O-R^{22}$ (이때, R^{22} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

$-(CH_2)_m N(R^{23})R^{24}$ (이때, m 은 0 또는 1이고, R^{23} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{25}$ 로부터 선택되고, R^{25} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{24} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);

$-SR^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및

$-S(O)_2R^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

Y는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 고리는 임의적으로, 할로젠, 메틸, 에틸, $-N(R^{40})R^{41}$, $-CON(R^{40})R^{41}$, $-[C(R^{40})R^{41}]_p-C(O)OR^{40}$, $-C(O)R^{40}$, 및 $-SO_2N(R^{40})R^{41}$ 로부터 선택된 기로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, R^{40} 및 R^{41} 은 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고, p 는 0, 1 또는 2이고;

A는, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리 A는 -OH 및 =O로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;

Z는 C, S 또는 S(O)이고;

R⁴, R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N, S 및 F로부터 선택된 5개 이하의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 I의 화합물이 (2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(1,2,3-티아디아졸-5-일)메탄온, (2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(티에탄-3-일)메탄온, (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-에톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-메톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, (5-메틸테트라하이드로푸란-3-일)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (E)-1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-2-엔-1-온, (E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, (E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-3-엔-1-온, (R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-(메틸티오)-1-((S)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-메틸-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, (테트라하이드로푸란-3-일)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,5-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-사이클로프로필옥사졸-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3,5-디메틸옥사졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-((1,1-디옥사이도티오모르폴리노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(디플루오로메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(tert-부틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-사이클로부틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-이소프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-((디메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-((트리플루오로메틸)티오)에탄-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)헥사-3,5-디엔-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-4-엔-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,3-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리

딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-(메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-메톡시소티아졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(2-메톡시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-아세틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-아미노페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메틸-6-(메틸티오)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(5-(메톡시메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(2-(5-벤질-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 2-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 2-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판-1-카보니트릴, 2-(5-메틸푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(알릴티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(에틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(푸란-3-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(푸란-3-일)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸아미노)-N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트아미드, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(2-(p-톨릴)-2H-테트라졸-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-메틸티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리미

딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(퀴녹살린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-비닐페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)아제판-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)티아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(4-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)티아졸리딘-3-일)프로판-1-온, 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온, 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,2-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,3-디메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2,3-디메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,5-디플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 2-아미노-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로부틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로펜틸-2-에톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로프로필-2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-에톡시-1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, 2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 2-머캅토-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메톡시-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1,3-디온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-3-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸렌-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3,3-디플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤즈알데히드, 4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사이클로부틸(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사

이클로펜틸(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사이클로프로필(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 메틸 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트, N-(2-하이드록시에틸)-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤젠설포아미드, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)메탄-설포아미드, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((1-(메틸티오)에틸)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((1-(메틸티오)에틸)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-(메틸티오)프로판-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-(메틸티오)프로판-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(부트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(부트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(펜트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(펜트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-메틸부트-3-엔-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-메틸부트-3-엔-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산, 4-(2-(1-(2-(메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산, (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 2-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴, 2-(4-(2-(1-(2-(메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴, 2,3-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 2-

메틸-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온,
2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 및 2-메틸-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 3

인간 또는 동물을 제1항 또는 제2항에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 인간 또는 동물에서 청량감(cooling sensation)을 유도하는 비의학적 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 정의된 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 제품과 피부 또는 점막을 접촉시키는 것을 포함하는, 피부 또는 점막에 대한 청량 효과(cooling effect)를 달성하는 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 정의된 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 소비재(consumer product).

청구항 6

제1항 또는 제2항에 정의된 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 7

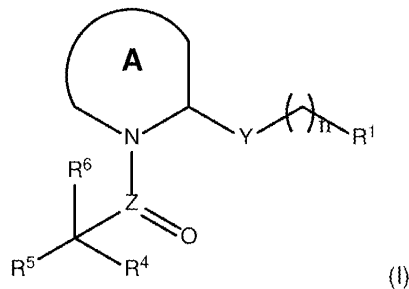
청량감을 제공하는데 사용하기 위한 제1항 또는 제2항에 정의된 화학식 I의 화합물.

청구항 8

의약으로서 사용하기 위한 제1항 또는 제2항에 정의된 화학식 I의 화합물.

청구항 9

청량감을 나타내는 조성물로서, 상기 조성물은 하기 화학식 I의 화합물을 포함하는, 조성물:



상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R¹은 하기 i) 내지 v) 중에서 선택되고:

i) 할로젠,

ii) C₆-C₁₀ 아릴,

iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체된 C₅-C₁₀ 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴,

iv) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음):

할로젠; OH; C≡N; NO₂; C₁-C₆ 알킬;

5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알킬;

3개 이하의 OH 기를 포함하는 C₁-C₃ 알킬;

C₂-C₆ 알케닐;

C₁-C₆ 알콕시;

3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시;

C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₃ 알킬;

C₃-C₇ 사이클로알킬;

-C(O)R¹⁰(이때, R¹⁰은 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-OC(O)R¹¹(이때, R¹¹은 H, 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-C(O)O-R¹²(이때, R¹²는 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-(CH₂)_mN(R¹³)R¹⁴(이때, m은 0 또는 1이고, R¹³은 수소, C₁-C₃ 알킬 및 -SO₂R¹⁵로부터 선택되고, R¹⁵는 C₁-C₃ 알킬이고, R¹⁴는 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R¹⁶으로부터 선택되고, R¹⁶은 C₁-C₃ 알킬이거나, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);

-SR¹⁷(이때, R¹⁷은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨); 및

-S(O)₂R¹⁸(이때, R¹⁸은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨); 및

v) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하의 치환기로 치환된, C₅-C₁₀ 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴;

할로젠; OH(하이드록실); C≡N(시아노); NO₂(니트로); C₁-C₆ 알킬;

5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알킬;

C₂-C₆ 알케닐;

C₁-C₆ 알콕시;

3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시;

C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₃ 알킬;

C₃-C₇ 사이클로알킬;

-C(O)R²⁰(이때, R²⁰은 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-OC(O)R²¹(이때, R²¹은 H, 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-C(O)O-R²²(이때, R²²는 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-(CH₂)_mN(R²³)R²⁴(이때, m은 0 또는 1이고, R²³은 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁵로부터 선택되고, R²⁵는 C₁-C₃ 알킬

이고, R^{24} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);

$-SR^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및

$-S(O)_2R^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

Y는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 고리는 임의적으로, 할로젠, 메틸, 에틸, $-N(R^{40})R^{41}$, $-\text{CON}(R^{40})R^{41}$, $-[CR^{40}R^{41}]_p-C(O)OR^{40}$, $-C(O)R^{40}$, 및 $-SO_2N(R^{40})R^{41}$ 로부터 선택된 기로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, R^{40} 및 R^{41} 은 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고, p는 0, 1 또는 2이고;

A는, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리 A는 $-OH$ 및 $=O$ 로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;

Z는 C, S 또는 S(O)이고;

R^4 , R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N, S 및 F로부터 선택된 5개 이하의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성한다.

청구항 10

제9항에 있어서,

하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물, 및 추가 청량(cooling) 화합물을 포함하는 조성물.

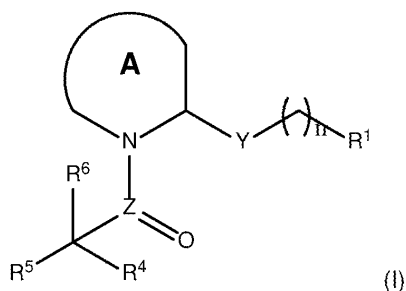
청구항 11

제10항에 있어서,

상기 추가 청량 화합물이 멘톨, 멘톤, p-멘탄카복사미드, N-2,3-트리메틸-2-이소프로필-부탄아미드, 멘틸 락테이트, 멘톤 글리세롤 아세탈, 3-(1-멘톡시)-프로판-1,2-디올, p-멘탄-3,8-디올, 이소폴레콜, 모노멘틸 석시네이트, 모노멘틸 글루타레이트, o-멘틸글리세롤, 멘틸 N,N-디메틸석시나메이트, 2-(sec-부틸)사이클로hexan-1-온, N-(피라졸-3-일)-N-(티오펜-2-일메틸)-2-(p-톨릴옥시)아세트아미드, 2-(4-에틸페녹시)-N-(피라졸-3-일)-N-(티오펜-2-일메틸)아세트아미드, 3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N,N-디페닐아크릴아미드, 4-(2-(4-알릴-2,6-디메톡시페녹시)-1-에톡시프로필)-2-메톡시페놀, 4-(2-(4-알릴-2,6-디메톡시페녹시)-1-((2-이소프로필-5-메틸사이클로hexyl)옥시)프로필)-2-메톡시페놀, N-(2-하이드록시-2-페닐에틸)-2-이소프로필-5,5-디메틸사이클로hexan-1-카복사미드, N-(4-(시아노메틸)페닐)-2-이소프로필-5,5-디메틸사이클로hexan카복사미드 및 N-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-이소프로필-5,5-디메틸사이클로hexan카복사미드로부터 선택되는, 조성물.

청구항 12

하기 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물:



상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R^1 은 하기 i) 내지 v) 중에서 선택되고:

i) 할로젠,

ii) C_6-C_{10} 아릴,

iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체된 C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴,

iv) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 치환된 C_6-C_{10} 아릴(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음):

할로젠; OH; $C\equiv N$; NO_2 ; C_1-C_6 알킬;

5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알킬;

3개 이하의 OH 기를 포함하는 C_1-C_3 알킬;

C_2-C_6 알케닐;

C_1-C_6 알콕시;

3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알콕시;

C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬;

C_3-C_7 사이클로알킬;

$-C(O)R^{10}$ (이때, R^{10} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

$-OC(O)R^{11}$ (이때, R^{11} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

$-C(O)OR^{12}$ (이때, R^{12} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

$-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{13} 은 수소, C_1-C_3 알킬 및 $-SO_2R^{15}$ 로부터 선택되고, R^{15} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{14} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{16}$ 으로부터 선택되고, R^{16} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);

$-SR^{17}$ (이때, R^{17} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및

$-S(O)_2R^{18}$ (이때, R^{18} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및

v) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하의 치환기로 치환된, C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴:

할로젠; OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로); C_1-C_6 알킬;

5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알킬;

C_2-C_6 알케닐;

C_1-C_6 알콕시;

3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시;

C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₃ 알킬;

C₃-C₇ 사이클로알킬;

-C(O)R²⁰(이때, R²⁰은 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-OC(O)R²¹(이때, R²¹은 H, 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-C(O)O-R²²(이때, R²²는 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-(CH₂)^mN(R²³)R²⁴(이때, m은 0 또는 1이고, R²³은 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁵로부터 선택되고, R²⁵는 C₁-C₃ 알킬이고, R²⁴는 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁶으로부터 선택되고, R²⁶은 C₁-C₃ 알킬이거나, 또는 R²³ 및 R²⁴는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);

-SR²⁷(이때, R²⁷은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨); 및

-S(O)₂R²⁸(이때, R²⁸은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

Y는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 고리는 임의적으로, 할로젠, 메틸, 에틸, -N(R⁴⁰)R⁴¹, -CON(R⁴⁰)R⁴¹, -[CR⁴⁰R⁴¹]_p-C(O)OR⁴⁰, -C(O)R⁴⁰, 및 -SO₂N(R⁴⁰)R⁴¹로부터 선택된 기로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, R⁴⁰ 및 R⁴¹은 수소 및 C₁-C₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되고, p는 0, 1 또는 2이고;

A는, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리 A는 -OH 및 =O로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;

Z는 C, S 또는 S(O)이고;

R⁴, R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N, S 및 F로부터 선택된 5개 이하의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성한다.

청구항 13

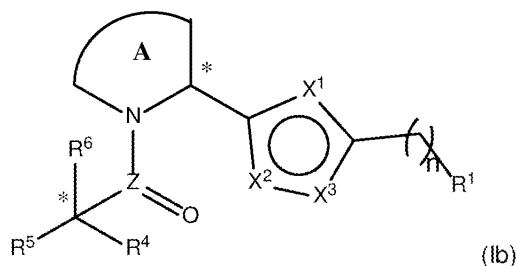
제12항에 있어서,

Y가 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 불포화 헤테로사이클릭 고리이거나, 또는 Y가 벤즈이미다졸인, 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서,

상기 화합물이 하기 화학식 Ib의 화합물로부터 선택되는, 화합물:



상기 식에서,

n은 0 또는 1이고;

R¹은 하기 i) 및 ii) 중에서 선택되고:

i) 2개 이하의 C 원자가 N 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개(예컨대, 2 또는 3개)의 치환기로 치환된 C₆ 아릴 또는 헤테로아릴;

할로겐; OH(하이드록실); C≡N(시아노); NO₂(니트로); C₁-C₆ 알킬;

5개 이하의 할로겐 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알킬;

C₂-C₆ 알케닐;

C₁-C₆ 알콕시;

3개 이하의 할로겐 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시;

C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₃ 알킬;

C₃-C₇ 사이클로알킬;

-C(O)R²⁰(이때, R²⁰은 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-OC(O)R²¹(이때, R²¹은 H, 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-C(O)O-R²²(이때, R²²는 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-(CH₂)_mN(R²³)R²⁴(이때, m은 0 또는 1이고, R²³은 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁵로부터 선택되고, R²⁵는 C₁-C₃ 알킬 이고, R²⁴는 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁶으로부터 선택되고, R²⁶은 C₁-C₆ 알킬이거나, 또는 R²³ 및 R²⁴는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);

-SR²⁷(이때, R²⁷은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨); 및

-S(O)₂R²⁸(이때, R²⁸은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨)

[단, 화학식 Ib의 나머지 부분에 대한 R¹의 부착에 대해 파라 위치에 하나의 치환기가 부착됨(예컨대, R¹은 파라-톨릴임)]; 및

ii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환된 티오펜:

할로겐; OH(하이드록실); C≡N(시아노); NO₂(니트로); C₁-C₆ 알킬;

5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알킬;

C₂-C₆ 알케닐;

C₁-C₆ 알콕시;

3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C₁-C₆ 알콕시;

C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₃ 알킬;

C₃-C₇ 사이클로알킬;

-C(O)R²⁰(이때, R²⁰은 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-OC(O)R²¹(이때, R²¹은 H, 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-C(O)O-R²²(이때, R²²는 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

-(CH₂)_mN(R²³)R²⁴(이때, m은 0 또는 1이고, R²³은 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁵로부터 선택되고, R²⁵는 C₁-C₃ 알킬이고, R²⁴는 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁶으로부터 선택되고, R²⁶은 C₁-C₃ 알킬이거나, 또는 R²³ 및 R²⁴는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);

-SR²⁷(이때, R²⁷은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨); 및

-S(O)₂R²⁸(이때, R²⁸은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

A는, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리 A는 -OH 및 =O로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;

Z는 C, S 또는 S(O)이고;

X¹은 NH, O 또는 S이고;

X² 및 X³은 C, N 및 O로부터 독립적으로 선택되고, 단 X² 또는 X³은 C가 아니고;

R⁴는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R⁵는 수소, C₁-C₂ 알킬, 및 C₂-C₃ 알케닐로부터 선택되고;

R⁶은, C₁-C₄ 알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 C₂-C₆ 알케닐, C₁-C₃ 알콕시, C₁-C₄ 알킬-C(O)-, C₁-C₄ 알킬-S-, C₁-C₄ 알킬-SCH₂-, C₁-C₄ 알케닐-S-, C₁-C₄ 알킬-S(O)-, C₁-C₄ 알킬-S(O)₂-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)-, C₁-C₄ 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대, 2-푸릴 또는 3-푸릴), C₁-C₆ 플루오로-알킬(예컨대, 펜타플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 디플루오로에틸), 및 -NR³⁰R³¹(이때, R³⁰ 및 R³¹은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택됨)로부터 선택되거나; 또는

R⁶ 및 R⁵는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐 기(C=O), 비닐 기(C=CR³²R³³, 이때 R³² 및 R³³은 H 또는 C₁-C₃ 알킬로부터 독립적으로 선택됨), 또는 2,2-디메틸사이클로프로필을 형성하고; 단, R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4개 이상의 C 원자를 포함하고, 이때 1개의 C 원자는 S 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자

로 임의적으로 대체된다.

청구항 15

제12항에 있어서,

상기 화합물이 (2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(1,2,3-티아디아졸-5-일)메탄온, (2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(티에탄-3-일)메탄온, (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-에톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-메톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, (5-메틸테트라하이드로푸란-3-일)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (E)-1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-2-엔-1-온, (E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, (E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-3-엔-1-온, (R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-(메틸티오)-1-((S)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-메틸-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, (테트라하이드로푸란-3-일)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,5-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-사이클로프로필옥사졸-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-((1,1-디옥사이도티오모르폴리노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(1-하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(디플루오로메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(tert-부틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-사이클로부틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-이소프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-((디메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)티오에탄-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)헥사-3,5-디엔-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-4-엔-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,3-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,4-디플

루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-(메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-3-엔-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-메톡시이소티아졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(2-메톡시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-아세틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-아미노페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메틸-6-(메틸티오)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(5-(메톡시메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(2-(5-벤질-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 2-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 2-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)카보닐)사이클로프로판-1-카보니트릴, 2-(5-메틸푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(알릴티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(에틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(푸란-3-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(푸란-3-일)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸아미노)-N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트아미드, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(2-(p-톨릴)-2H-테트라졸-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-메틸티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리미

딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(퀴녹살린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-비닐페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)아제판-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)티아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(4-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)티아졸리딘-3-일)프로판-1-온, 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온, 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,2-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,3-디메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2,3-디메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,5-디플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 2-아미노-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로부틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로펜틸-2-에톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로프로필-2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-에톡시-1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, 2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 2-머캅토-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메톡시-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1,3-디온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-3-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸렌-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3,3-디플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤즈알데히드, 4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사이클로부틸(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사

이클로펜틸(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사이클로프로필(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 메틸 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트, N-(2-하이드록시에틸)-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤젠설포아미드, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)메탄-설포아미드, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((1-(메틸티오)에틸)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((1-(메틸티오)에틸)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-(메틸티오)프로판-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-(메틸티오)프로판-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(부트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(부트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(펜트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(펜트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-메틸부트-3-엔-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-메틸부트-3-엔-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산, 4-(2-(1-(2-(메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산, (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 2-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴, 2-(4-(2-(1-(2-(메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴, 2,3-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 2-

메틸-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 및 2-메틸-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 TRPM8 이온 채널을 활성화할 수 있는 특정 부류의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 냉감을 유도하기 위한 상기 화합물의 용도, 및 이러한 화합물을 포함하는 소비재에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] TRPM8(Trp-p8 또는 MCR1이라고도 하는 일시적 수용체 전위 멜라스타틴 멤버 8)은 무해한 청량에 의해 활성화되므로 온도 센서로서 중요한 역할을 한다. 채널은 다양한 조직(예: 인간의 피부 및 점막(예: 구강 점막, 인후 점막 및 코 점막), 남성 비뇨 생식기 관, 폐 상피 세포 및 동맥 근육(artery myocyte))에 널리 분포되어 있다. 이들은 Ca^{2+} 투과성, 비선택적 양이온 채널로서, 이는 다봉 게이팅 메커니즘을 나타내며, 저온으로의 무해한 청량, 막 탈분극 및 천연 및 합성 화합물을 포함하는 냉각제로 알려진 분자에 의해 활성화된다. 수용체는 여러 간행물에서 2002년에 냉 수용체로 처음 기술되었다.

[0003] 본 발명은, 시험관내 및 생체내에서 TRPM8 수용체와 접촉할 때 청량 반응을 유도하기 위해 특정 부류의 화합물이 사용될 수 있다는 발견에 기초한다.

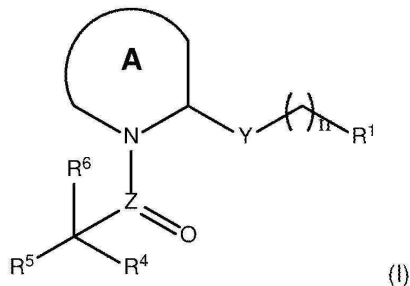
[0004] 청량감을 제공하는 화합물은, 신선함 및 청결함과의 연관성을 생성하기 위해 풍미 및 향료 산업에서 오랫동안 중요한 역할을 해왔다. 청량 화합물은 식품, 담배 제품, 음료, 치약(dentifrice), 구강 세정제, 치아페이스트(toothpaste) 및 세면도구와 같은 다양한 제품에 널리 사용된다. 제공되는 청량감은 소비재의 매력과 수용성에 기여했다. 특히, 치약, 구강청결제 등의 구강 케어 제품은 청량한 효과와 입안에서 깨끗하고 시원하며 상쾌한 느낌을 주기 때문에 냉각제와 함께 제형화된다.

[0005] 청량감을 제공하는 다수의 화합물이 기술되어 있다. 가장 잘 알려진 천연 발생 화합물은 멘톨, 특히 L-멘톨이다. 청량감을 제공하는 합성 화합물 중, 많은 것이 멘톨의 유도체이거나 멘톨과 구조적으로 관련되어 있고, 즉 사이클로헥산 잔기를 함유하고 카복사미드, 케탈, 에스테르, 에테르 및 알코올을 포함하는 작용기로 유도체화된다.

[0006] 본 출원인은 놀랍게도 지금까지 알려진 TRPM8 조절제와 구조적 측면에서 상당히 다른 새로운 부류의 화합물을 발견했다. 본원에 추가로 기재된 바와 같은 이러한 부류의 화합물은 매우 낮은 농도에서 인간 피부 및/또는 점막에 장기간 지속되는 냉각을 제공할 수 있다는 것이 놀랍게도 발견되었다.

발명의 내용

[0007] 제1 측면에서, (특히 청량감을 제공하는데 사용하기 위한) 하기 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이 제공된다:



[0008]

[0009] 상기 식에서,

[0010] n은 0 또는 1이고;

- [0011] R^1 은 하기 i) 내지 v) 중에서 선택되고:
- [0012] i) 할로젠,
- [0013] ii) C_6-C_{10} 아릴,
- [0014] iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체된 C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴,
- [0015] iv) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하의 치환기로 치환된 C_6-C_{10} 아릴(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음):
- [0016] 할로젠; OH; $C\equiv N$; NO_2 ; C_1-C_6 알킬;
- [0017] 5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알킬;
- [0018] 3개 이하의 OH 기를 포함하는 C_1-C_3 알킬;
- [0019] C_2-C_6 알케닐;
- [0020] C_1-C_6 알콕시;
- [0021] 3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알콕시;
- [0022] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬;
- [0023] C_3-C_7 사이클로알킬;
- [0024] $-C(O)R^{10}$ (이때, R^{10} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0025] $-OC(O)R^{11}$ (이때, R^{11} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0026] $-C(O)O-R^{12}$ (이때, R^{12} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0027] $-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{13} 은 수소, C_1-C_3 알킬 및 $-SO_2R^{15}$ 로부터 선택되고, R^{15} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{14} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{16}$ 으로부터 선택되고, R^{16} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);
- [0028] $-SR^{17}$ (이때, R^{17} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0029] $-S(O)_2R^{18}$ (이때, R^{18} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0030] v) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하의 치환기로 치환된, C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴:
- [0031] 할로젠; OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로); C_1-C_6 알킬;
- [0032] 5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알킬;
- [0033] C_2-C_6 알케닐;
- [0034] C_1-C_6 알콕시;
- [0035] 3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알콕시;

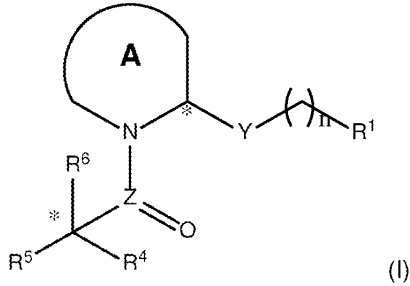
- [0036] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬;
- [0037] C_3-C_7 사이클로알킬;
- [0038] $-C(O)R^{20}$ (이때, R^{20} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0039] $-OC(O)R^{21}$ (이때, R^{21} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0040] $-C(O)OR^{22}$ (이때, R^{22} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0041] $-(CH_2)^mN(R^{23})R^{24}$ (이때, m 은 0 또는 1이고, R^{23} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{25}$ 로부터 선택되고, R^{25} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{24} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);
- [0042] $-SR^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0043] $-S(O)_2R^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0044] Y는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 고리는 임의적으로, 할로젠, 메틸, 에틸, $-N(R^{40})R^{41}$, $-CON(R^{40})R^{41}$, $-[CR^{40}R^{41}]_p-C(O)OR^{40}$, $-C(O)R^{40}$, 및 $-SO_2N(R^{40})R^{41}$ 로부터 선택된 기로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, R^{40} 및 R^{41} 은 수소 및 C_1-C_4 알킬로부터 독립적으로 선택되고, p 는 0, 1 또는 2이고;
- [0045] A는, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리 A는 -OH 및 =O로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;
- [0046] Z는 C, S 또는 S(O)이고;
- [0047] R^4 , R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N, S 및 F로부터 선택된 5개 이하의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기를 형성한다.
- [0048] 제2 측면에 따르면, 일시적 수용체 전위 멜라스타틴 멤버 8(TRPM8)을 조절(시험관내 및 생체내 조절)하는 방법이 제공되며, 이는 상기 수용체를 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0049] 제3 측면에서, 인간 또는 동물을 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 인간 또는 동물에서 청량감을 유도하는 방법이 제공된다.
- [0050] 제4 측면에서, 화학식 I에 의해 정의된 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 제품, 특히 소비재가 제공되며, 이는 인간 피부 및/또는 점막과 접촉된다.
- [0051] 제5 측면에서, 청량감을 나타내는 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물, 및 추가 청량 화합물을 포함한다.
- [0052] 제6 측면에서, 하나 이상의 화학식 I에 의해 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0053] 본 발명의 언급된 측면 중 임의의 특징의 하나 이상과 관련하여 제공된 세부사항, 실시예 및 선호도는 본 명세서에서 추가로 설명될 것이며, 본 발명의 모든 측면에 동일하게 적용될 것이다. 모든 가능한 변형의 본 명세서에 기술된 실시양태, 실시예 및 선호도의 임의의 조합은 본 명세서에서 달리 나타내지 않거나 달리 문맥에 의해 명백하게 모순되지 않는 한 본 발명에 포함된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0054] 본 발명은 적어도 부분적으로, 지금까지 알려진 TRPM8 조절제와 구조적 측면에서 상당히 다른 새로운 부류의 화

합물의 놀라운 발견에 기초하고 있으며, 이 화합물은 TRPM8 이온 채널을 활성화하여 Ca^{2+} 추위에 민감한 뉴런으로 유입된다. 결과적으로 생성된 전기 신호는 궁극적으로 차가움을 감지하게 된다. 출원인은 본 명세서에 추가로 기재된 바와 같은 이러한 부류의 화합물이 매우 낮은 농도에서 인간 피부 및/또는 점막에 장기간 지속되는 냉각을 제공할 수 있다는 놀라운 사실을 발견하였다.

[0055] 따라서, 제1 측면에서, (특히 청량감을 제공하는데 사용하기 위한) 하기 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매 화물이 제공된다:



- [0056]
- [0057] 상기 식에서,
- [0058] n은 0 또는 1이고;
- [0059] R^1 은 하기 i) 내지 iii) 중에서 선택되고:
- [0060] i) 할로젠(Br, Cl 및 F 포함),
- [0061] ii) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸)(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음);
- [0062] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); $\text{C}\equiv\text{N}$ (시아노); NO_2 (니트로);
- [0063] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬, 예를 들어 CH_3 , CF_3 또는 CHF_2 ;
- [0064] 3개 이하의 OH 기를 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 예컨대 CH_2OH ;
- [0065] $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, 예컨대 $-\text{CH}=\text{CH}_2$;
- [0066] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 알콕시, 예를 들어 OCH_3 , OCH_3 , OCF_3 ;
- [0067] $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 예를 들어 2-메톡시에틸;
- [0068] $\text{C}_3\text{-C}_7$ 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0069] $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ (이때, R^{10} 은 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택됨);
- [0070] $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$ (이때, R^{11} 은 H, 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택됨);
- [0071] $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}^{12}$ (이때, R^{12} 는 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택됨);
- [0072] $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^{13})\text{R}^{14}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{13} 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬 및 $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 로부터 선택되고, R^{15} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고, R^{14} 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 및 $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 으로부터 선택되고, R^{16} 은 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);
- [0073] $-\text{SR}^{17}$ (이때, R^{17} 은 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택됨); 및

- [0074] $-S(O)_2R^{18}$ (이때, R^{18} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0075] iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된, C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴;
- [0076] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로);
- [0077] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 CH_3 , CF_3 , 또는 CHF_2 ;
- [0078] C_2-C_6 알케닐, 예컨대 $-CH=CH_2$;
- [0079] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어 OCH_3 , OCH_3 , OCF_3 ;
- [0080] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예컨대 2-메톡시-에틸;
- [0081] C_3-C_7 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0082] $-C(O)R^{20}$ (이때, R^{20} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0083] $-OC(O)R^{21}$ (이때, R^{21} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0084] $-C(O)OR^{22}$ (이때, R^{22} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0085] $-(CH_2)^mN(R^{23})R^{24}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{23} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{25}$ 로부터 선택되고, R^{25} 은 C_1-C_3 알킬이고, R^{24} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 모르폴린, 티오모르폴린 또는 1,1-디옥소티오모르폴린을 형성함);
- [0086] $-SR^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0087] $-S(O)_2R^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0088] Y는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 고리는 임의적으로, 할로젠(Br, Cl, 및 F 포함), 메틸, 에틸, $-N(R^{40})R^{41}$, $-CON(R^{40})R^{41}$, $-[CR^{40}R^{41}]_p-C(O)OR^{40}$, $-C(O)R^{40}$, 및 $-SO_2N(R^{40})R^{41}$ 로부터 선택된 기로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, R^{40} 및 R^{41} 은 수소 및 C_1-C_4 알킬(에틸 및 프로필 포함)로부터 독립적으로 선택되고, p는 0, 1 또는 2이고;
- [0089] A는, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리 A는 $-OH$ 및 $=O$ 로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;
- [0090] Z는 C, S 또는 $S(O)$ 이고;
- [0091] R^4 , R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N, S 및 F로부터 선택된 5개 이하(예: 1, 2, 3, 4개)의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기[바람직하게는 상기 탄화수소 기는 2 내지 15개의 C 원자(예: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개의 C 원자)를 포함함]를 형성한다.
- [0092] 비제한적인 예는 하기 정의를 갖는 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다:
- [0093] R^4 는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

- [0094] R^5 는 수소, C_1-C_2 알킬, 및 C_2-C_3 알케닐로부터 선택되고;
- [0095] R^6 은 C_1-C_4 알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 C_2-C_5 알케닐, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬- $C(O)-$, C_1-C_4 알킬-S-, C_1-C_4 알킬-SCH₂-, C_1-C_4 알케닐-S-, C_1-C_4 알킬-S(O)-, C_1-C_4 알킬-S(O)₂-, C_1-C_4 알케닐-S(O)-, C_1-C_4 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대 2-푸릴 또는 3-푸릴), C_1-C_6 플루오로-알킬(예컨대 펜타플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 디플루오로에틸), 및 -NR₃OR³¹(이때, R³⁰ 및 R³¹은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨)로부터 독립적으로 선택되거나; 또는
- [0096] R^6 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께
- [0097] a) 카보닐 기($C=O$) 또는 비닐 기($C=CR^{32}R^{33}$, 여기서 R³² 및 R³³은 H 또는 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는
- [0098] b) 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 7원 포화 또는 불포화 사이클 고리[이때, 상기 사이클 고리는 C_1-C_3 알킬(예: 메틸, 에틸, 이소프로필), C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨]
- [0099] 를 형성한다(예: R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 티오디아졸 또는 푸라닐을 형성함).
- [0100] 추가의 비제한적인 예는 하기 정의를 갖는 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다: Y는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 5원 불포화 헤테로사이클릭 고리이거나(예를 들어, Y는 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트리아졸, 테트라졸, 옥사디아졸, 티아디아졸, 피롤, 푸란, 티오펜, 및 이속사졸로부터 선택됨), 또는 Y는 벤즈이미다졸이다.
- [0101] 추가의 비제한적 예는 하기 정의를 갖는 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다:
- [0102] Z는 C이고;
- [0103] R¹은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하(예컨대 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸)로부터 선택되고(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환될 때, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음);
- [0104] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO₂(니트로);
- [0105] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 CH₃, CF₃ 또는 CHF₂;
- [0106] 3개 이하의 OH 기를 포함하는 C_1-C_3 알킬, 예컨대 CH₂OH;
- [0107] C_2-C_6 알케닐, 예컨대 -CH=CH₂;
- [0108] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어 OCH₃, OCH₃, OCF₃;
- [0109] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예컨대 2-메톡시-에틸;
- [0110] C_3-C_7 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0111] -C(O)R¹⁰(이때, R¹⁰은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0112] -OC(O)R¹¹(이때, R¹¹은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0113] -C(O)O-R¹²(이때, R¹²은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

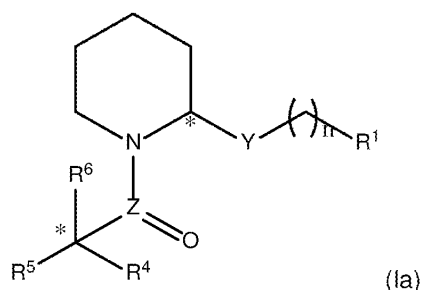
[0114] $-(CH_2)_m(R^{13})R^{14}$ (이때, m 은 0 또는 1이고, R^{13} 은 수소, C_1-C_3 알킬 및 $-SO_2R^{15}$ 으로부터 선택되고, R^{15} 은 C_1-C_3 알킬이고, R^{14} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{16}$ 이고, R^{16} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 은 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);

[0115] $-SR^{17}$ (이때, R^{17} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및

[0116] $-S(O)_2R^{18}$ (이때, R^{18} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

[0117] R^4 , R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3-티아부트-2-일, 2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-티아펜트-2-일, 4-티아펜트-2-일, 2-티아프로프-1-일, 2-메틸-3-티아펜트-2-일, 3-옥소-3-티아부트-2-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-옥소-3-티아펜트-2-일, 4-옥소-4-티아펜트-2-일, 2-옥소-2-티아프로프-1-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아펜트-2-일, 부트-2-일, 펜트-2-일, 부트-3-엔-2-일, 펜트-3-엔-2-일, 부트-2-엔-2-일, 펜트-2-엔-2-일, 부트-1-엔-2-일, 펜트-1-엔-2-일, 2-메틸부트-2-일, 2-메틸펜트-2-일, 2-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-일, 3-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-엔-2-일, 2,3-디메틸부트-2-일, 2,3-디메틸펜트-2-일, 2,3-디메틸부트-3-엔-2-일, 2,3-디메틸펜트-3-엔-2-일, 2-메틸펜트-3-엔-2-일, 프로프-2-일, 프로프-1-일, 에틸, 사이클로프로필, 1,1-디메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-1-일, 3-티아헥스-5-엔-2-일, 2-메틸-3-티아헥스-5-엔-2-일, 1-머캅토에트-1-일, 2-머캅토프로프-2-일, 3,3,3-트리플루오로프로프-2-일, 2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로프-2-일, 1-(2-푸틸)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-2-일)에트-1-일, 2-(2-푸틸)프로프-2-일, 1-(3-푸틸)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-3-일)에트-1-일, 2-(3-푸틸)프로프-2-일, 1-(2-테트라하이드로푸틸)에트-1-일, 2-(2-테트라하이드로푸틸)프로프-2-일, 1-(3-테트라하이드로푸틸)에트-1-일, 2-(3-테트라하이드로푸틸)프로프-2-일, 1-사이클로프로필에트-1-일, 2-사이클로프로필프로프-2-일, 1-사이클로부틸에트-1-일, 2-사이클로부틸프로프-2-일, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 펜트-2-엔-3-일, 1-메톡시프로프-1-일, 1-메톡시에트-1-일, 1,1,1-트리플루오로부트-3-일 및 3-티아사이클로부트-1-일로부터 선택된 탄화수소 기를 형성한다.

[0118] 추가로, 비제한적인 예는 하기 화학식 Ia의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다:



[0119]

[0120] 상기 식에서,

[0121] n 은 0 또는 1이고;

[0122] R^1 은 하기 i) 내지 iii) 중에서 선택되고:

[0123] i) 할로젠(Br, Cl 및 F 포함),

[0124] ii) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸)(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음);

[0125] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로);

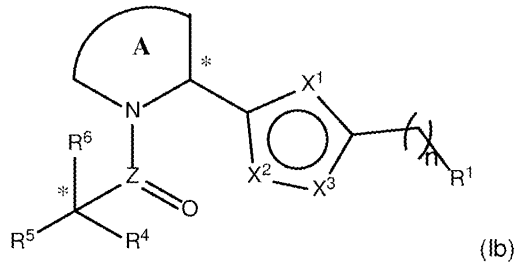
[0126] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 CH_3 , CF_3 또는 CHF_2 ;

[0127] 3개 이하의 OH 기를 포함하는 C_1-C_3 알킬, 예컨대 CH_2OH ;

- [0128] C_2-C_6 알케닐, 예컨대 $-CH=CH_2$;
- [0129] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어 OCH_3 , OCH_3 , OCF_3 ;
- [0130] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예를 들어 2-메톡시-에틸;
- [0131] C_3-C_7 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0132] $-C(O)R^{10}$ (이때, R^{10} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0133] $-OC(O)R^{11}$ (이때, R^{11} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0134] $-C(O)O-R^{12}$ (이때, R^{12} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0135] $-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{13} 은 수소, C_1-C_3 알킬 및 $-SO_2R^{15}$ 로부터 선택되고, R^{15} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{14} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{16}$ 으로부터 선택되고, R^{16} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);
- [0136] $-SR^{17}$ (이때, R^{17} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0137] $-S(O)_2R^{18}$ (이때, R^{18} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0138] iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된, C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴;
- [0139] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로);
- [0140] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 CH_3 , CF_3 , 또는 CHF_2 ;
- [0141] C_2-C_6 알케닐, 예컨대 $-CH=CH_2$;
- [0142] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어 OCH_3 , OCH_3 , OCF_3 ;
- [0143] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예컨대 2-메톡시-에틸;
- [0144] C_3-C_7 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0145] $-C(O)R^{20}$ (이때, R^{20} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0146] $-OC(O)R^{21}$ (이때, R^{21} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0147] $-C(O)O-R^{22}$ (이때, R^{22} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0148] $-(CH_2)^mN(R^{23})R^{24}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{23} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{25}$ 로부터 선택되고, R^{25} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{24} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);
- [0149] $-SR^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0150] $-S(O)_2R^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

- [0151] Y는 질소, 황 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 비사이클릭, 불포화 또는 방향족 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 고리는 임의적으로, 할로젠(Br, Cl, 및 F 포함), 메틸, 에틸, $-N(R^{40})R^{41}$, $-CON(R^{40})R^{41}$, $-[CR^{40}R^{41}]_p-C(O)OR^{40}$, $-C(O)R^{40}$, 및 $-SO_2N(R^{40})R^{41}$ 로부터 선택된 기로 일-, 이- 또는 삼-치환되고, R^{40} 및 R^{41} 은 수소 및 C_1-C_4 알킬(에틸 및 프로필 포함)로부터 독립적으로 선택되고, p는 0, 1 또는 2이고;
- [0152] Z는 C, S 또는 S(O)이고;
- [0153] R^4 , R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N, S 및 F로부터 선택된 5개 이하(예: 1, 2, 3, 4개)의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기[바람직하게는 상기 탄화수소 기는 2 내지 15개의 C 원자(예: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개의 C 원자)를 포함함]를 형성한다.
- [0154] 추가의 비제한적인 예는 하기 정의를 갖는 화학식 Ia의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다: R^4 는 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^5 는 수소, C_1-C_2 알킬 및 C_2-C_3 알케닐로부터 선택되고; R^6 은 C_1-C_4 알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 C_2-C_5 알케닐, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬- $C(O)-$, C_1-C_4 알킬-S-, C_1-C_4 알킬-SCH₂-, C_1-C_4 알케닐-S-, C_1-C_4 알킬-S(O)-, C_1-C_4 알킬-S(O)₂-, C_1-C_4 알케닐-S(O)-, C_1-C_4 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대 2-푸릴 또는 3-푸릴), C_1-C_6 플루오로-알킬(예컨대 펜타플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 디플루오로에틸), 및 $-NR^{30}R^{31}$ (이때, R^{30} 및 R^{31} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨)로부터 선택되거나; 또는
- [0155] R^6 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께
- [0156] a) 카보닐 기($C=O$) 또는 비닐 기($C=CR^{32}R^{33}$, 여기서 R^{32} 및 R^{33} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는
- [0157] b) 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 7원 포화 또는 불포화 사이클 고리[이때, 상기 사이클 고리는 C_1-C_3 알킬(예: 메틸, 에틸, 이소프로필), C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨]
- [0158] 를 형성한다(예: R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 티오디아졸 또는 푸라닐을 형성함).
- [0159] 추가의 비제한적 예는 하기 정의를 갖는 화학식 Ia의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다: Z는 C이고, R^4 , R^5 및 R^6 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-티아부트-2-일, 2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-티아펜트-2-일, 4-티아펜트-2-일, 2-티아프로프-1-일, 2-메틸-3-티아펜트-2-일, 3-옥소-3-티아부트-2-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-옥소-3-티아펜트-2-일, 4-옥소-4-티아펜트-2-일, 2-옥소-2-티아프로프-1-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아펜트-2-일, 부트-2-일, 펜트-2-일, 부트-3-엔-2-일, 펜트-3-엔-2-일, 부트-2-엔-2-일, 펜트-2-엔-2-일, 부트-1-엔-2-일, 펜트-1-엔-2-일, 2-메틸부트-2-일, 2-메틸펜트-2-일, 2-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-일, 3-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-엔-2-일, 2,3-디메틸부트-2-일, 2,3-디메틸펜트-2-일, 2,3-디메틸부트-3-엔-2-일, 2,3-디메틸펜트-3-엔-2-일, 프로프-2-일, 프로프-1-일, 에틸, 사이클로프로필, 1,1-디메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-1-일, 3-티아헥스-5-엔-2-일, 2-메틸-3-티아헥스-5-엔-2-일, 1-머캅토에트-1-일, 2-머캅토프로프-2-일, 3,3,3-트리플루오로프로프-2-일, 2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로프-2-일, 1-(2-푸릴)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-2-일)에트-1-일, 2-(2-푸릴)프로프-2-일, 1-(3-푸릴)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-3-일)에트-1-일, 2-(3-푸릴)프로프-2-일, 1-(2-테트라하이드로푸릴)에트-1-일, 2-(2-테트라하이드로푸릴)프로프-2-일, 1-(3-테트라하이드로푸릴)에트-1-일, 2-(3-테트라하이드로푸릴)프로프-2-일, 1-사이클로프로필에트-1-일, 2-사이클로프로필프로프-2-일, 1-사이클로부틸에트-1-일, 2-사이클로부틸프로프-2-일, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 펜트-2-엔-3-일, 1-메톡시프로프-1-일, 1-메톡시에트-1-일, 1,1,1-트리플루오로부트-3-일 및 3-티아사이클로부트-1-일로부터 선택된 탄화수소 기를 형성한다.

[0160] 추가의 비제한적 예는 하기 화학식 Ib의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다:



[0161]

[0162] 상기 식에서,

[0163] n은 0 또는 1이고;

[0164] R¹은 하기 i) 내지 iii) 중에서 선택되고:

[0165] i) 할로젠(Br, Cl 및 F 포함),

[0166] ii) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸)(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음);

[0167] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); C≡N(시아노); NO₂(니트로);

[0168] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C₁-C₆ 알킬, 예를 들어 CH₃, CF₃ 또는 CHF₂;

[0169] 3개 이하의 OH 기를 포함하는 C₁-C₃ 알킬, 예컨대 CH₂OH;

[0170] C₂-C₆ 알케닐, 예컨대 -CH=CH₂;

[0171] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C₁-C₆ 알콕시, 예를 들어 OCH₃, OCH₃, OCF₃;

[0172] C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₃ 알킬, 예를 들어 2-메톡시-에틸;

[0173] C₃-C₇ 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸;

[0174] -C(O)R¹⁰(이때, R¹⁰은 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

[0175] -OC(O)R¹¹(이때, R¹¹은 H, 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

[0176] -C(O)O-R¹²(이때, R¹²는 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);

[0177] -(CH₂)_mN(R¹³)R¹⁴(이때, m은 0 또는 1이고, R¹³은 수소, C₁-C₃ 알킬 및 -SO₂R¹⁵로부터 선택되고, R¹⁵는 C₁-C₃ 알킬이고, R¹⁴는 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R¹⁶으로부터 선택되고, R¹⁶은 C₁-C₃ 알킬이거나, 또는 R¹³ 및 R¹⁴는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥스티오모폴린을 형성함);

[0178] -SR¹⁷(이때, R¹⁷은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨); 및

[0179] -S(O)₂R¹⁸(이때, R¹⁸은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨); 및

[0180] iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된, C₅-C₁₀ 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴;

- [0181] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); C≡N(시아노); NO₂(니트로);
- [0182] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C₁-C₆ 알킬, 예를 들어 CH₃, CF₃, 또는 CHF₂;
- [0183] C₂-C₆ 알케닐, 예컨대 -CH=CH₂;
- [0184] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C₁-C₆ 알콕시, 예를 들어 OCH₃, OCH₃, OCF₃;
- [0185] C₁-C₃ 알콕시 C₁-C₃ 알킬, 예컨대 2-메톡시-에틸;
- [0186] C₃-C₇ 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0187] -C(O)R²⁰(이때, R²⁰은 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);
- [0188] -OC(O)R²¹(이때, R²¹은 H, 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);
- [0189] -C(O)O-R²²(이때, R²²는 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);
- [0190] -(CH₂)^mN(R²³)R²⁴(이때, m은 0 또는 1이고, R²³은 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁵로부터 선택되고, R²⁵는 C₁-C₃ 알킬이고, R²⁴는 수소, C₁-C₃ 알킬, 및 -SO₂R²⁶으로부터 선택되고, R²⁶은 C₁-C₃ 알킬이거나, 또는 R²³ 및 R²⁴는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);
- [0191] -SR²⁷(이때, R²⁷은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨); 및
- [0192] -S(O)₂R²⁸(이때, R²⁸은 수소 및 C₁-C₃ 알킬로부터 선택됨);
- [0193] A는, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리 A는 -OH 및 =O로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;
- [0194] Z는 C, S 또는 S(O)이고;
- [0195] R⁴, R⁵ 및 R⁶은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N, S 및 F로부터 선택된 5개 이하(예: 1, 2, 3, 4개)의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기[바람직하게는 상기 탄화수소 기는 2 내지 15개의 C 원자(예: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개의 C 원자)를 포함함]를 형성하고;
- [0196] X¹은 NH, O 또는 S이고;
- [0197] X² 및 X³은 C, N 및 O로부터 독립적으로 선택되고, 단 X² 또는 X³은 C가 아니다.
- [0198] 추가의 비제한적 예는 하기 정의를 갖는 화학식 Ib의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다:
- [0199] R¹은 하기 i) 내지 iii) 중에서 선택되고:
- [0200] i) 할로젠(Br, Cl 및 F 포함),
- [0201] ii) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된 C₆-C₁₀ 아릴(예: 페닐 또는 나프틸)(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환될 때 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음);
- [0202] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); C≡N(시아노); NO₂(니트로);
- [0203] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C₁-C₆ 알킬, 예를 들어 CH₃, CF₃ 또는 CHF₂;
- [0204] 3개 이하의 OH 기를 포함하는 C₁-C₃ 알킬, 예컨대 CH₂OH;

- [0205] C_2-C_6 알케닐, 예컨대 $-CH=CH_2$;
- [0206] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어 OCH_3 , OCH_3 , OCF_3 ;
- [0207] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예컨대 2-메톡시-에틸;
- [0208] C_3-C_7 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0209] $-C(O)R^{10}$ (이때, R^{10} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0210] $-OC(O)R^{11}$ (이때, R^{11} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0211] $-C(O)O-R^{12}$ (이때, R^{12} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0212] $-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{13} 은 수소, C_1-C_3 알킬 및 $-SO_2R^{15}$ 로부터 선택되고, R^{15} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{14} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{16}$ 으로부터 선택되고, R^{16} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);
- [0213] $-SR^{17}$ (이때, R^{17} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0214] $-S(O)_2R^{18}$ (이때, R^{18} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0215] iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된, C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴;
- [0216] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로);
- [0217] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 CH_3 , CF_3 또는 CHF_2 ;
- [0218] C_2-C_6 알케닐, 예컨대 $-CH=CH_2$;
- [0219] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어 OCH_3 , OCH_3 , OCF_3 ;
- [0220] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예컨대 2-메톡시-에틸;
- [0221] C_3-C_7 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0222] $-C(O)R^{20}$ (이때, R^{20} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0223] $-OC(O)R^{21}$ (이때, R^{21} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0224] $-C(O)O-R^{22}$ (이때, R^{22} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0225] $-(CH_2)_mN(R^{23})R^{24}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{23} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{25}$ 에서 선택되고, R^{25} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{24} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);
- [0226] $-SR^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0227] $-S(O)_2R^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

[0228] R^4 , R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3-티아부트-2-일, 2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-티아펜트-2-일, 4-티아펜트-2-일, 2-티아프로프-1-일, 2-메틸-3-티아펜트-2-일, 3-옥소-3-티아부트-2-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-옥소-3-티아펜트-2-일, 4-옥소-4-티아펜트-2-일, 2-옥소-2-티아프로프-1-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아펜트-2-일, 부트-2-일, 펜트-2-일, 부트-3-엔-2-일, 펜트-3-엔-2-일, 부트-2-엔-2-일, 펜트-2-엔-2-일, 부트-1-엔-2-일, 펜트-1-엔-2-일, 2-메틸부트-2-일, 2-메틸펜트-2-일, 2-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-일, 3-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-엔-2-일, 2,3-디메틸부트-2-일, 2,3-디메틸펜트-2-일, 2,3-디메틸부트-3-엔-2-일, 2,3-디메틸펜트-3-엔-2-일, 2-메틸펜트-3-엔-2-일, 프로프-2-일, 프로프-1-일, 에틸, 사이클로프로필, 1,1-디메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-1-일, 3-티아헥스-5-엔-2-일, 2-메틸-3-티아헥스-5-엔-2-일, 1-머캅토에트-1-일, 2-머캅토프로프-2-일, 3,3,3-트리플루오로프로프-2-일, 2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로프-2-일, 1-(2-푸릴)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-2-일)에트-1-일, 2-(2-푸릴)프로프-2-일, 1-(3-푸릴)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-3-일)에트-1-일, 2-(3-푸릴)프로프-2-일, 1-(2-테트라하이드로푸릴)에트-1-일, 2-(2-테트라하이드로푸릴)프로프-2-일, 1-(3-테트라하이드로푸릴)에트-1-일, 2-(3-테트라하이드로푸릴)프로프-2-일, 1-사이클로프로필에트-1-일, 2-사이클로프로필프로프-2-일, 1-사이클로부틸에트-1-일, 2-사이클로부틸프로프-2-일, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 펜트-2-엔-3-일, 1-메톡시프로프-1-일, 1-메톡시에트-1-일, 1,1,1-트리플루오로부트-3-일 및 3-티아사이클로부트-1-일로부터 선택된 탄화수소 기를 형성한다.

[0229] 추가의 비제한적인 예는 Z가 C인 화학식 Ib의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다.

[0230] 추가의 비제한적 예는 하기 정의를 갖는 화학식 Ib의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다: Z는 C이고, R^4 는 수소 및 메틸로부터 선택되고; R^5 는 수소, C_1-C_2 알킬 및 C_2-C_3 알케닐로부터 선택되고; R^6 은 C_1-C_4 알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 C_2-C_5 알케닐, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬-C(O)-, C_1-C_4 알킬-S-, C_1-C_4 알킬-SCH₂-, C_1-C_4 알케닐-S-, C_1-C_4 알킬-S(O)-, C_1-C_4 알킬-S(O)₂-, C_1-C_4 알케닐-S(O)-, C_1-C_4 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대 2-푸릴 또는 3-푸릴), C_1-C_6 플루오로-알킬(예컨대 펜타플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 디플루오로에틸), 및 -NR^{30,31}(이때, R^{30} 및 R^{31} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨)로부터 선택되거나; 또는

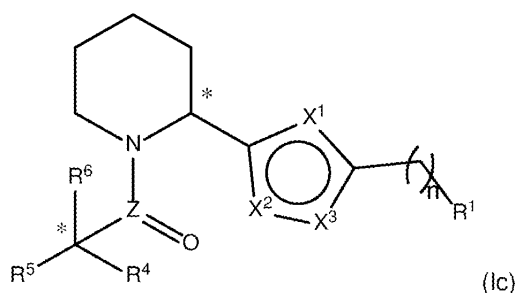
[0231] R^6 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께

[0232] a) 카보닐 기(C=O) 또는 비닐 기(C=CR^{32,33}, 여기서 R^{32} 및 R^{33} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는

[0233] b) 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 7원 포화 또는 불포화 사이클 고리[이때, 상기 사이클 고리는 C_1-C_3 알킬(예: 메틸, 에틸, 이소프로필), C_1-C_3 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨]

[0234] 를 형성한다(예: R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 티오디아졸 또는 푸라닐을 형성함).

[0235] 추가의 비제한적 예는 하기 화학식 Ic의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다:



[0236]

[0237] 상기 식에서,

- [0238] n은 0 또는 1이고;
- [0239] R^1 은 하기 i) 내지 iii) 중에서 선택되고:
- [0240] i) 할로젠(Br, Cl 및 F 포함),
- [0241] ii) 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴(예: 페닐 또는 나프틸)(단, 아릴 고리가 2개 이상의 치환기로 치환되는 경우, 2개의 치환기는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 사이클릭 고리를 형성할 수 있음);
- [0242] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로);
- [0243] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 CH_3 , CF_3 또는 CHF_2 ;
- [0244] 3개 이하의 OH 기를 포함하는 C_1-C_3 알킬, 예컨대 CH_2OH ;
- [0245] C_2-C_6 알케닐, 예컨대 $-CH=CH_2$;
- [0246] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어 OCH_3 , OCH_3 , OCF_3 ;
- [0247] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예를 들어 2-메톡시-에틸;
- [0248] C_3-C_7 사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0249] $-C(O)R^{10}$ (이때, R^{10} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0250] $-OC(O)R^{11}$ (이때, R^{11} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0251] $-C(O)OR^{12}$ (이때, R^{12} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0252] $-(CH_2)_mN(R^{13})R^{14}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{13} 은 수소, C_1-C_3 알킬 및 $-SO_2R^{15}$ 로부터 선택되고, R^{15} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{14} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{16}$ 으로부터 선택되고, R^{16} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{13} 및 R^{14} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);
- [0253] $-SR^{17}$ (이때, R^{17} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0254] $-S(O)_2R^{18}$ (이때, R^{18} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0255] iii) 2개 이하의 C 원자가 황, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 헤테로 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이하(예: 1, 2 또는 3개)의 치환기로 임의적으로 치환된, C_5-C_{10} 모노사이클릭 또는 비사이클릭 헤테로아릴;
- [0256] 할로젠(F, Cl, Br 포함); OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로);
- [0257] 5개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알킬, 예를 들어 CH_3 , CF_3 , 또는 CHF_2 ;
- [0258] C_2-C_6 알케닐, 예컨대 $-CH=CH_2$;
- [0259] 3개 이하의 할로젠 원자(예: F)를 임의적으로 포함하는 C_1-C_6 알콕시, 예를 들어 OCH_3 , OCH_3 , OCF_3 ;
- [0260] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬, 예컨대 2-메톡시-에틸;
- [0261] C_3-C_7 사이클로알킬, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸;
- [0262] $-C(O)R^{20}$ (이때, R^{20} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

- [0263] $-\text{OC(O)}\text{R}^{21}$ (이때, R^{21} 은 H, 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택됨);
- [0264] $-\text{C(O)O-R}^{22}$ (이때, R^{22} 는 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택됨);
- [0265] $-(\text{CH}_2)^m\text{N(R}^{23})\text{R}^{24}$ (이때, m 은 0 또는 1이고, R^{23} 은 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 및 $-\text{SO}_2\text{R}^{25}$ 로부터 선택되고, R^{25} 는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이고, R^{24} 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬, 및 $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);
- [0266] $-\text{SR}^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택됨); 및
- [0267] $-\text{S(O)}_2\text{R}^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 선택됨);
- [0268] Z는 C, S 또는 S(O) 이고;
- [0269] R^4 , R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 O, N, S 및 F로부터 선택된 5개 이하(예: 1, 2, 3, 4개)의 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 탄화수소 기[바람직하게는 상기 탄화수소 기는 2 내지 15개의 C 원자(예: 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개의 C 원자)를 포함함]를 형성하고;
- [0270] X^1 은 NH 또는 O이고;
- [0271] X^2 및 X^3 은 C, N 및 O로부터 독립적으로 선택되고, 단 X^2 또는 X^3 은 C가 아니다.
- [0272] 추가의 비제한적 예는 Z가 C인 화학식 Ic의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다.
- [0273] 추가의 비제한적인 예는 하기 정의를 갖는 화학식 Ic의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다:
- [0274] Z가 C이고;
- [0275] R^4 는 수소 및 메틸로부터 선택되고;
- [0276] R^5 는 수소, $\text{C}_1\text{-C}_2$ 알킬 및 $\text{C}_2\text{-C}_3$ 알케닐로부터 선택되고;
- [0277] R^6 은 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 포함하는 $\text{C}_2\text{-C}_5$ 알케닐, $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- C(O)- , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- S- , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- $\text{SCH}_2\text{-}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알케닐- S- , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- S(O)- , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬- $\text{S(O)}_2\text{-}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알케닐- S(O)- , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알케닐- $\text{S(O)}_2\text{-}$, $-\text{SH}$, $\text{CF}_3\text{S-}$, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대 2-푸릴 또는 3-푸릴), $\text{C}_1\text{-C}_6$ 플루오로-알킬(예컨대 펜타플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 디플루오로에틸), 및 $-\text{NR}^{30}\text{R}^{31}$ (이때, R^{30} 및 R^{31} 은 수소 및 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 독립적으로 선택됨)로부터 선택되거나; 또는
- [0278] R^6 및 R^5 는 이들이 부착된 탄소 원자와 함께
- [0279] a) 카보닐 기(C=O) 또는 비닐 기($\text{C=CR}^{32}\text{R}^{33}$, 여기서 R^{32} 및 R^{33} 은 H 또는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬로부터 독립적으로 선택됨); 또는
- [0280] b) 산소, 질소 및 황으로부터 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하는 3 내지 7원 포화 또는 불포화 사이클 고리[이때, 상기 사이클 고리는 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알킬(예: 메틸, 에틸, 이소프로필), $\text{C}_1\text{-C}_3$ 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환됨]
- [0281] 를 형성한다(예: R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 티오디아졸 또는 푸라닐을 형성함).
- [0282] 추가의 비제한적 예는 하기 정의를 갖는 화학식 Ic의 화합물, 이의 염 또는 용매화물이다: Z는 C이고, R^4 는 수

소 및 메틸로부터 선택되고; R^5 는 수소, C_1-C_2 알킬, C_2-C_3 알케닐로부터 선택되고; R^6 은 C_1-C_4 알킬, 1 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 C_2-C_5 알케닐, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬- $C(O)-$, C_1-C_4 알킬-S-, C_1-C_4 알킬-SCH₂-, C_1-C_4 알케닐-S-, C_1-C_4 알킬-S(O)-, C_1-C_4 알킬-S(O)₂-, C_1-C_4 알케닐-S(O)-, C_1-C_4 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대 2-푸릴 또는 3-푸릴), C_1-C_6 플루오로-알킬(예컨대 펜타플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 디플루오로에틸), 및 -NR³⁰R³¹(이때, R³⁰ 및 R³¹은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨)로부터 선택된다.

[0283] 추가의 비제한적인 예는 하기 정의를 갖는 화학식 Ic의 화합물이다: Z가 C이고, R⁴, R⁵ 및 R⁶이 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 3-티아부트-2-일, 2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-티아펜트-2-일, 4-티아펜트-2-일, 2-티아프로프-1-일, 2-메틸-3-티아펜트-2-일, 3-옥소-3-티아부트-2-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아부트-2-일, 3-옥소-3-티아펜트-2-일, 4-옥소-4-티아펜트-2-일, 2-옥소-2-티아프로프-1-일, 3-옥소-2-메틸-3-티아펜트-2-일, 부트-2-일, 펜트-2-일, 부트-3-엔-2-일, 펜트-3-엔-2-일, 부트-2-엔-2-일, 펜트-2-엔-2-일, 부트-1-엔-2-일, 펜트-1-엔-2-일, 2-메틸부트-2-일, 2-메틸펜트-2-일, 2-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-일, 3-메틸부트-3-엔-2-일, 3-메틸부트-2-엔-2-일, 2,3-디메틸부트-2-일, 2,3-디메틸펜트-2-일, 2,3-디메틸부트-3-엔-2-일, 2,3-디메틸펜트-3-엔-2-일, 2-메틸펜트-3-엔-2-일, 프로프-2-일, 프로프-1-일, 에틸, 사이클로프로필, 1,1-디메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-2-일, 1-메틸사이클로프로프-1-일, 3-티아헥스-5-엔-2-일, 2-메틸-3-티아헥스-5-엔-2-일, 1-머캅토에트-1-일, 2-머캅토프로프-2-일, 3,3,3-트리플루오로프로프-2-일, 2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로프-2-일, 1-(2-푸릴)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-2-일)에트-1-일, 2-(2-푸릴)프로프-2-일, 1-(3-푸릴)에트-1-일, 1-(5-메틸푸르-3-일)에트-1-일, 2-(3-푸릴)프로프-2-일, 1-(2-테트라하이드로푸릴)에트-1-일, 2-(2-테트라하이드로푸릴)프로프-2-일, 1-(3-테트라하이드로푸릴)에트-1-일, 2-(3-테트라하이드로푸릴)프로프-2-일, 1-사이클로프로필에트-1-일, 2-사이클로프로필프로프-2-일, 1-사이클로부틸에트-1-일, 2-사이클로부틸프로프-2-일, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 펜트-2-엔-3-일, 1-메톡시프로프-1-일, 1-메톡시에트-1-일, 1,1,1-트리플루오로부트-3-일 및 3-티아사이클로부트-1-일로부터 선택되는 탄화수소 기를 형성한다.

[0284] 추가의 비제한적인 예는, n이 0인 화학식 I, Ia, Ib 및 Ic의 화합물이다.

[0285] 추가의 비제한적인 예는, R¹이 파라-메틸-페닐인 화학식 I, Ia, Ib 및 Ic의 화합물이다.

[0286] 추가의 비제한적 예는, n이 0이고, R¹이 파라-메틸-페닐인 화학식 I, Ia, Ib 및 Ic의 화합물이다.

[0287] 추가의 비제한적인 예는, Z가 C이고, n이 0이고, R¹이 파라-메틸-페닐인 화학식 I, Ia, Ib 및 Ic의 화합물이다.

[0288] 추가의 비제한적 예는, n이 0이고, Z가 C이고, R⁴가 수소 및 메틸로부터 선택되고, R⁵가 수소, C_1-C_2 알킬, C_2-C_3 알케닐로부터 선택되고, R⁶은 C_1-C_4 알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 C_2-C_5 알케닐, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬- $C(O)-$, C_1-C_4 알킬-S-, C_1-C_4 알킬-SCH₂-, C_1-C_4 알케닐-S-, C_1-C_4 알킬-S(O)-, C_1-C_4 알킬-S(O)₂-, C_1-C_4 알케닐-S(O)-, C_1-C_4 알케닐-S(O)₂-, 및 -SH로부터 선택된 화학식 I, Ia, Ib 및 Ic의 화합물이다.

[0289] 추가의 비제한적 예는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 I, Ia 또는 Ib의 화합물이다: (2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(1,2,3-티아디아졸-5-일)메탄온, (2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(티에탄-3-일)메탄온, (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-에톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-메톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2-메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, (5-메틸테트라하이드로푸란-3-일)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, (E)-1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-2-엔-1-온, (E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, (E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-3-엔-1-온, (R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-(메틸티오)-1-((S)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, (S)-2-메틸-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, (테트라하이드로푸란-3-일)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-

2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2,5-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-사이클로프로필옥사졸-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(2-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(3-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-((1,1-디옥사이도티오모르폴리노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(디플루오로메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(메틸설페닐)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-(tert-부틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-사이클로부틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-이소프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-((디메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(5-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-(벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)티오)에탄-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)헥사-3,5-디엔-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-4-엔-1-온, 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,3-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-(메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-3-엔-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3,4-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-메톡시이소티아졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(3-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(2-메톡시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-아세틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-

(5-(4-아미노페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온,

1-(2-(5-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-메틸-6-(메틸티오)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(5-(메톡시메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(2-(5-벤질-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온,

1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 2-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 2-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판-1-카보니트릴, 2-(5-메틸푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(알릴티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(에틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(푸란-3-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(푸란-3-일)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸아미노)-N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트아미드, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(메틸설폰)닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(2-(p-톨릴)-2H-테트라졸-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온,

2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-메틸티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(퀴녹살린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-비닐페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)아제판-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)티아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐옥사졸-2-일)피

페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(4-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)티아졸리딘-3-일)프로판-1-온, 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온, 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,2-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온, 2,2-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,3-디메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2,3-디메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2,5-디플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 2-아미노-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로부틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로헥틸-2-에톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-사이클로프로필-2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온, 2-에톡시-1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, 2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 2-머캅토-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메톡시-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1,3-디온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-3-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸렌-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 3,3,4,4-헥사플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3,3-디플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 3-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴, 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온, 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤즈알데히드, 4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사이클로부틸(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사이클로헥틸(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 사이클로프로필(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 메틸 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트, N-(2-하이드록시에틸)-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤젠설포아미드, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)메탄-설포아미드, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((1-(메틸티오)에틸)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((1-(메틸티오)에틸)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-(메틸티오)프로판-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-(메틸티오)프로판-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(부트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(부트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(헥트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(헥트-3-엔-2-일설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-메틸부트-3-엔-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-((2-메틸부트-3-엔-2-일)설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)-페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-

1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸설포닐)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온, 1-(2-하이드록시-6-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(5-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(4-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(3-하이드록시-2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 4-(2-(1-(2-메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤즈알데히드, 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산, 4-(2-(1-(2-메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조산, (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온, 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 2-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴, 2-(4-(2-(1-(2-메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴, 2-(4-(2-(1-(2-메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴, 2,3-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-메틸-1-(2-(5-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온, 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘, 2-메틸-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 및 2-메틸-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온.

[0290] 화학식 I에 의해 정의된 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 여러 키랄 중심(이 중 2개는 각각의 화학식에서 *로 표시됨)을 포함하며, 그 자체로 입체 이성질체의 혼합물로 존재하거나 이성질체적으로 순수한 형태로 분해될 수 있다. 입체 이성질체를 분해하면, 이러한 화합물의 제조 및 정제가 복잡해지기 때문에 단순히 경제적인 이유로 입체 이성질체의 혼합물로 화합물을 사용하는 것이 바람직하다. 그러나, 개별 입체 이성질체를 제조하는 것이 바람직한 경우, 이는 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 분취용 HPLC 및 GC, 결정화 또는 입체선택적 합성에 따라 달성될 수 있다. 화학식 I에 의해 정의된 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 또한, 에놀-케토 형태, 락탐-락탐 형태, 아마이드-이미드산 형태, 아민-이민 형태 및 1H-이미다졸-3H-이미다졸 형태를 비롯한 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 도시된 화학 구조는 예시된 화합물의 모든 가능한 입체 이성질체 및 호변이성질체 형태를 포함한다.

[0291] 화학식 I에 의해 정의된 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 비용매화된 형태 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함하는 용매화된 형태 및 N-산화물로서 존재할 수 있다. 일반적으로, 화합물은 수화, 용매화될 수 있거나 또는 N-산화물일 수 있다. 특정 화합물은 다중 결정질 또는 무정형 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 모든 물리적 형태는 본 명세서에서 고려되는 용도에 대해 동등하고 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 의도된다.

- [0292] "용매화물"은, 용매화에 의해 형성된 화합물(용매 분자와 용질의 분자 또는 이온의 조합), 또는 용질 이온 또는 분자로 구성된 응집체, 즉 하나 이상의 용매 분자를 갖는 화학식 I로 정의된 화합물(화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물 포함)을 의미한다. 물이 용매인 경우, 해당 용매화물은 "수화물"이다. 추가의 적합한 용매는, 아세톤, 아세토니트릴, 벤젠, 사이클로헥산, 디하이드로레보글루코세논, 메틸-테트라하이드로푸란, 펜틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 석유 에테르, 에틸 락테이트, 메틸 락테이트, 프로필 락테이트, 디에틸에테르, tert-부틸 메틸 에테르, 디메틸설폭사이드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 디옥산, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 헵탄, 헥산, 메탄올, 톨루엔 및 자일렌일 수 있지만 이에 제한되지는 않는다.
- [0293] "염"은, 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 갖는, 화학식 I에 의해 정의된 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)의 염을 지칭한다. 이러한 염은 다음을 포함한다: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 산 부가염; 또는 아미노산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로헥탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 젖산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설포산, 에탄설포산, 1,2-에탄-디설포산, 2-하이드록시에탄설포산, 벤젠설포산, 4-클로로벤젠설포산, 2-나프탈렌설포산, 4-톨루엔설포산, 캄포설포산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔-1-카복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, tert-부틸아세트산, 라우릴황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮌콘산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위결합할 때 형성된 염.
- [0294] 화학식 I에 의해 정의된 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 "TRPM8 작용제"이며, 이는 이들이 TRPM8 채널의 세포 Ca^{2+} 이온 투과성에 작용 효과(agonistic effect)를 갖는다는 것을 의미한다. 따라서, "TRPM8 작용제"는, TRPM8 수용체와 접촉할 때, 예를 들어 실험 부분에서 더 자세히 설명되는 문헌[Klein et al.(Chem. Senses 36 : 649-658, 2011)]에 기재된 FLIPR 방법을 이용하여 배경 위에 형광을 증가시키는 임의의 화합물을 의미한다.
- [0295] 따라서, 제2 측면에서, 일시적 수용체 전위 멜라스타틴 멤버 8(TRPM8)을 조절(시험관내 및 생체내 조절)하는 방법이 제공되며, 이는 상기 수용체를 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0296] 본 발명의 제2 측면의 특정 실시양태에서, 조절 방법은 시험관내 방법이다.
- [0297] 제3 측면에서, 인간 또는 동물을 화학식 I의 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함), 또는 이의 염 또는 용매화물과 접촉시키는 것을 포함하는, 인간 또는 동물에서 청량감을 유도하는 비의학적 방법이 제공된다.
- [0298] 특정 실시양태에서, 상기 방법은, 피부 또는 점막을 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 제품과 접촉시키는 것을 포함하는 피부 또는 점막에 대한 청량 효과를 달성하는 방법이다.
- [0299] 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 직접, 또는 유효량의 화학식 I의 화합물을 포함하는 용액 또는 현탁액으로서 적용될 수 있다. 효과적인 양은 특히 신체의 표적 TRPM8 영역뿐만 아니라 화합물 또는 화합물들의 혼합물의 청량 효능에 따라 좌우된다.
- [0300] 제4 측면에서, 소비재, 특히 화학식 I에 의해 정의되는 화합물(화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)을 포함하는, 인간 피부 및/또는 점막과 접촉하는 소비재가 제공된다.
- [0301] 점막과 접촉하는 소비재에는, 식품, 음료, 츄잉껌, 담배 및 담배 대체 제품, 치과 케어 제품, 립 케어 제품을 포함한 개인 케어 제품, 성 건강 및 밀접 케어(intimate care) 제품이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.
- [0302] 특정 실시양태에서, 치과 케어 제품은 구강 케어 제품, 치아 케어 제품, 치과 보철물용 세정제, 치과 보철물용 접착제 등이다.
- [0303] 특정 실시양태에서, 식품은 아이스크림, 셔벗과 같은 아이스 소비재; 사탕 및 초콜릿과 같은 과자류; 민트 또는 민트 향을 함유한 식품, 소스, 우유 기반 음료 및 요구르트와 같은 유제품; 및 스낵이다.
- [0304] 특정 실시양태에서, 담배 대체 제품은 전기 수단에 의해 소비되기에 적합한 액체 또는 고체, 예를 들어 베이핑할 수 있는 액체이다.

- [0305] 특정 실시양태에서, 점막과 접촉하는 개인 케어 용품은 립밤, 코 스프레이 및 점안액이다.
- [0306] 사람의 피부와 접촉하는 소비재에는 화장품이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 화장품은 스킨케어 제품, 특히 목욕 제품, 피부 세척 및 클렌징 제품, 스킨케어 제품, 아이 메이크업, 네일 케어 제품, 풋 케어 제품 등이 있다. 특정 실시양태에서, 화장품은, 특정 효과를 갖는 제품, 특히 선스크린, 곤충 퇴치 제품, 태닝 제품, 탈색(depigmenting) 제품, 탈취제, 발한 억제제, 헤어 제거제 및 면도 제품이다. 특정 실시양태에서, 화장품은 헤어 케어 제품, 특히 헤어 샴푸, 헤어 케어 제품, 헤어 세팅 제품, 헤어-성형 제품, 및 헤어 착색 제품 뿐만 아니라 두피-청량 샴푸 및 크립과 같은 두피 케어 제품이다.
- [0307] 특정 실시양태에서, 소비재는 공기 케어 제품, 예컨대 가정 공간(방, 냉장고, 찬장, 신발 또는 자동차) 및/또는 또는 공공 공간(홀, 호텔, 물 등)에서 사용될 수 있는 공기 프레쉬너 또는 "즉석 사용식(ready to use)" 분말화된 공기 프레쉬너로부터 선택된다.
- [0308] 소비재는 고체, 반고체, 플라스터, 용액, 현탁액, 로션, 크림, 포움, 젤, 페이스트, 또는 이들의 조합과 같은 임의의 물리적 형태일 수 있다. 남성에게 적합한 소비재의 물리적 형태는, 이러한 소비재가 충족해야 하는 세정, 연화, 케어, 청량 등과 같은 특정 작용에 따라 달라진다.
- [0309] 특정 실시양태에서, 인간의 피부와 접촉하는 소비재는, 제1 단계에서 패브릭에 적용되는, 예를 들어, 패브릭을 세탁할 때, 트레드 처리된(treaded) 패브릭이 인간의 피부에 접촉하게 되는 패브릭 케어 제품(예: 패브릭 세제, 패브릭 컨디셔너(회전식 건조기 시트 포함) 및 향 부스터(액체 또는 고체))이다.
- [0310] 본 발명의 화합물(화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함하는, 화학식 I에 의해 정의된 화합물)의 사용 수준은 특히 신체의 표적 TRPM8 면적뿐만 아니라 화합물 또는 화합물들의 혼합물의 청량 효능에 따라 좌우된다. 예를 들어, 치약, 치실, 휴잉검 또는 백색 스트립과 같은 본 발명의 화합물의 경구 적용례에서 사용 수준은, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.00001% (0.01 ppm) 내지 약 0.1% (1000 ppm); 약 0.00005% (0.5 ppm) 내지 약 0.1% (1000 ppm); 약 0.0001% (1 ppm) 내지 약 0.05% (500 ppm); 또는 약 0.001% (10 ppm) 내지 약 0.01% (100 ppm)일 수 있다. 본 발명의 화합물이 구강 세정제에 사용되는 경우, 사용 수준은, 조성물의 중량을 기준으로 약 0.000001% (10 ppb) 내지 약 0.01% (100 ppm) 또는 약 0.0001% (1 ppm) 내지 약 0.001% (10 ppm)일 수 있다. 본 발명의 화합물이 국소적으로, 예를 들어 샴푸 및 로션으로 전달되는 경우, 그 수준은 조성물의 중량을 기준으로 약 0.001% (10 ppm) 내지 약 0.5% (5000 ppm) 또는 약 0.01% (100 ppm) 내지 약 0.4% (4000 ppm)일 수 있다.
- [0311] 화합물의 청량 능력(강도)은 EC_{50} 값으로 정의된다. EC_{50} (1/2 최대 유효 농도)은, 지정된 노출 시간 후 기준선과 최대치 사이의 중간 반응(response halfway)을 유도하는 화합물의 농도를 지칭한다. 이는 일반적으로 효능(potency)의 척도로 사용된다. EC_{50} 은 μM (μmol) 단위로 표시되는 농도 측정치이고, 이때 $1 \mu M$ ($\mu molar$)은 $1 \mu mol/L$ 에 해당한다.
- [0312] EC_{50} 이 $10 \mu M$ 이하인 화합물은 사람이 청량으로 인식한다. EC_{50} 값이 낮을수록 청량 효능이 높다. 예를 들어, EC_{50} 값이 약 $0.1 \mu M$ 인 화합물은 강력한 청량 화합물로 인식된다.
- [0313] 그러나, 화합물의 청량 특성은, 강도(효능, EC_{50})뿐만 아니라 청량 효과가 감지되는 시간(분)을 나타내는 지속성(longevity)으로 정의된다. 지속성은 행군 후 수 초에서 수 시간 또는 수 일까지의 범위일 수 있다. 구강 케어 제품의 맥락에서, 바람직한 "오래 지속되는" 효과는 전형적으로 행군 후 20분 내지 3시간이다.
- [0314] 화학식 I에 의해 정의된 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 일반적으로 원하는 농도에서 물에 잘 용해된다. 다만, 용해도를 높이기 위하여, 이성질체 혼합물 대신 특정 이성질체를 사용할 수 있다. 당업자에게 잘 알려진 바와 같이, 시스/트랜스-이성질체 및/또는 부분입체 이성질체는 상이한 용해도 특성을 가질 수 있으므로, 이성질체의 혼합물 또는 개별 이성질체는, 청량 효과가 달성되게 함에 따라 소비재에 사용하기 위해 선택될 수 있다.
- [0315] 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 상대적으로 낮은 농도에서 매우 강력하다. 따라서, 소비재에 혼합하기 전에 더 희석된 스톡 용액(stock solution)을 제조하는 것이 바람직하다. 물 외에, 특히 적합한 용매는 트리아세틴 및 프로필렌 글리콜이다. 또한, 아세톤, 벤질 알코올, 디하이드로레보글루코세논, 메틸-테트라하이드로푸란, 펜틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 에틸 락테이트, 메틸 락테이트, 프로필 락테이트, 디메틸설폭사이드, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 트리아세틴을

언급할 수 있으며, 이들은 화학식 I의 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)에 적합한 용매이다. 그러나, 계면활성제를 포함하는 다른 용매 시스템도 사용될 수 있다.

- [0316] 화학식 I에 의해 본원에 정의된 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)의 청량 효과를 개선하기 위해, 상기 화합물, 이의 염 또는 용매화물, 칼슘 이온 및 염, 마그네슘 이온 및 염, 아르기닌, 또는 칼슘 또는 마그네슘을 결합할 수 있는 임의의 킬레이트제로부터 선택된 화합물과 조합할 수 있다.
- [0317] 이러한 화합물은, 세포외 공간에서 이러한 이온의 농도를 조절할 수 있는 것으로 알려져 있으며 따라서 TRPM8 이온-채널의 반응에 영향을 주어 인지된 청량 효과의 변화를 초래한다.
- [0318] 키질바쉬(Kizilbash) 등(WO2019/121193 A1)에 따르면, 냉각 강도 및 풍미 강도 둘다는, 상기 효과를 강화하는 특성을 갖는 제제와 조합될 때 향상될 수 있다. 따라서, 본원에서 화학식 I로 정의된 화합물은, 특히 강화제와 관련하여 참고로 인용되는 WO2019/121193에 개시된 강화제(potentiating agent)와 한 특정 실시양태에서 조합될 수 있다.
- [0319] 추가 증강제(enhancement agent)로는, 특히 화학식 I로 정의된 청량 증강 물질과 관련하여, 예를 들어 참고로 인용되는 PCT 국제 공보 WO 2008/107137에서 청량제용 증강제로 알려진 N-락토일 에탄올아민(2-하이드록시-N-(2-하이드록시에틸)프로판아미드; CAS 5422-34-4)을 들 수 있다.
- [0320] 화학식 I의 화합물(화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 당업계에 공지된 다른 청량 화합물과 조합하여 사용될 수 있다.
- [0321] 따라서, 제5 측면에서, 청량감을 나타내는 조성물이 제공되며, 상기 조성물은 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 염 또는 용매화물, 및 추가 청량 화합물을 포함한다.
- [0322] 한 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 멘톨(예를 들어, 페퍼민트 오일 및/또는 스피어민트 오일의 형태로), 멘톤, p-멘탄카복사미드, N-2,3-트리메틸-2-이소프로필-부탄아미드(WS-23), 멘틸 락테이트(Frescolat®mL), 멘톤 글리세롤 아세탈(Frescolat®mgA), 3-(1-멘톡시)-프로판-1,2-디올(TK-10), p-멘탄-3,8-디올(Coolact 38D로 알려짐), 이소플레콜(Coolact P로 알려짐), 모노멘틸 석시네이트(Physcool®), 모노멘틸 글루타레이트, o-멘틸글리세롤, 멘틸 N,N-디메틸석시나메이트, 2-(sec-부틸)사이클로헥산-1-온(Freskomenthe), N-(피라졸-3-일)-N-(티오펜-2-일메틸)-2-(p-톨릴옥시)아세트아미드, 2-(4-에틸페녹시)-N-(피라졸-3-일)-N-(티오펜-2-일메틸)아세트아미드, 3-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-N,N-디페닐아크릴아미드, 4-(2-(4-알릴-2,6-디메톡시페녹시)-1-에톡시프로필)-2-메톡시페놀, 4-(2-(4-알릴-2,6-디메톡시페녹시)-1-((2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실)옥시)프로필)-2-메톡시페놀(4-(2-(4-알릴-2,6-디메톡시페녹시)-1-(((1S,2R,5S)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실)옥시)프로필)-2-메톡시페놀 및 4-(2-(4-알릴-2,6-디메톡시페녹시)-1-(((1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실)옥시)프로필)-2-메톡시페놀 포함), N-(2-하이드록시-2-페닐에틸)-2-이소프로필-5,5-디메틸사이클로헥산-1-카복사미드, N-(4-(시아노메틸)페닐)-2-이소프로필-5,5-디메틸사이클로헥산카복사미드 및 N-(3-하이드록시-4-메톡시페닐)-2-이소프로필-5,5-디메틸사이클로헥산카복사미드와 조합될 수 있다.
- [0323] p-메탄카복사미드의 예는 N-에틸-p-멘탄-3-카복사미드(상업적으로는 WS-3으로 알려짐), N-에톡시카보닐메틸-p-멘탄-3-카복사미드(WS-5), N-(4-메톡시페닐)-p-멘탄-3-카복사미드(WS-12) 및 N-tert-부틸-p-멘탄-3-카복사미드(WS-14), N-(4-(시아노메틸)페닐)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥산-1-카복사미드(상업적으로 Evercool 180으로 공지됨), 2-이소프로필-5-메틸-N-(2-(피리딘-2-일)에틸)사이클로헥산-1-카복사미드(상업적으로 Evercool 190으로 공지됨) 및 (1R,2S,5R)-N-((S)-2-((R)-2-아미노프로판아미도)-2-페닐에틸)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥산-1-카복사미드와 같은 화합물을 포함한다.
- [0324] 단순한 청량 효과를 초과하여 달성하기 위해, 화학식 I의 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함), 이의 염 또는 용매화물을 다른 활성제, 예를 들어 풍미제, 향료 및 감미제와 조합할 수 있다.
- [0325] 풍미 성분의 예는 천연 풍미제, 인공 풍미제, 향신료, 조미료 등을 포함한다. 예시적인 풍미 성분은 합성 풍미 오일(flavor oil) 및 풍미 방향족 및/또는 오일, 울레오레진, 에센스, 및 증류물, 및 전술한 것들 중 적어도 하나를 포함하는 조합물을 포함한다.
- [0326] 풍미 오일은, 스피어민트 오일, 계피 오일, 윈터그린 오일(메틸 살리실레이트), 페퍼민트 오일, 일본 민트 오일, 클로브 오일, 베이 오일, 아니스 오일, 유칼립투스 오일, 타임 오일, 삼나무 잎 오일, 너트메그 오일(oil of nutmeg), 울스파이스, 세이지 오일, 메이즈, 비터 아몬드 오일, 카시아 오일을 포함하고; 유용한 풍미제에는

바닐라와 같은 인공, 천연 및 합성 과일 향료, 레몬, 오렌지, 라임, 자몽, 유자, 수다치를 포함하는 시트러스 오일 및 사과, 배, 복숭아, 포도, 라즈베리, 블랙베리, 구스베리, 블루베리, 딸기, 체리, 플럼, 프룬, 건포도, 콜라, 구아라나, 네올리, 파인애플, 살구, 바나나, 멜론, 살구, 체리, 열대 과일, 망고, 망고스틴, 석류, 파파야 등을 포함하는 과일 에센스가 포함된다.

[0327] 풍미 조성물에 의해 부여되는 추가의 예시적인 향(flavor)은, 우유 향, 버터 향, 치즈 향, 크림 향 및 요구르트 향; 바닐라 향; 녹차 향, 우롱차 향, 차 향, 코코아 향, 초콜릿 향 및 커피 향과 같은 차 또는 커피 향; 박하 향, 스피어민트 향, 일본 민트 향 등의 민트 향; 아사페티다 향, 아조완 향, 아니스 향, 안젤리카 향, 펜넬 향, 울스파이스 향, 계피 향, 카모마일 향, 머스타드 향, 카다멈 향, 캐러웨이 향, 커민 향, 클로브 향, 후추 향, 고수 향, 사사프라스 향, 사보리 향, 잔톡실리 프럭투스(Zanthoxyli Fructus) 향, 들깨 향, 주니퍼 베리 향, 생강 향, 스타 아니스 향, 호스래디쉬 향, 타임 향, 타라곤 향, 딜 향, 고추 향, 너트메그 향, 바질 향, 마조람 향, 로즈마리 향, 월계수 잎 향 및 와사비(일본 호스래디쉬) 향과 같은 스파이시 향(spicy flavor); 아몬드 향, 헤이즐넛 향, 마카다미아넛 향, 땅콩 향, 피칸 향, 피스타치오 향, 호두 향과 같은 견과 향; 와인 향, 위스키 향, 브랜디 향, 럼 향, 진 향 및 리큐어 향과 같은 알코올 향; 꽃 향기; 양파 향, 마늘 향, 양배추 향, 당근 향, 셀러리 향, 버섯 향, 및 토마토 향과 같은 야채 향을 포함한다.

[0328] 일반적으로 Leatherhead Food International Ltd.의 문헌["Essential guide to food additives", Third edition 2008, page 101 - 321 (ISBN: 978-1-905224-50-0)]에 설명된 것과 같은 임의의 풍미 또는 식품 첨가물 (식품 색소 포함)이 사용될 수 있다. 상기 문헌은 본원에 참고로 인용된다.

[0329] 한 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)은 아네톨, 멘톨 라에보, 카르본 라에보, 에틸 말톨, 바닐린, 유칼립톨, 유제놀, 멘톨 라세미, 시스-3-헥세놀, 리날롤, 민트 오일(예: 페퍼민트 아르벤시스 오일, 페퍼민트 피페리타 오일, 스피어민트 네이티브 오일, 스피어민트 스카치 오일), 코릴론, 에틸 부티레이트, 시스-3-헥세닐 아세테이트, 시트랄, 유칼립투스 오일, 에틸-바닐린, 메틸 살리실레이트, 2'-하이드록시프로피오페논, 에틸 아세테이트, 메틸 디하이드로 자스모네이트, 게라니올, 레몬 오일, 이소 아밀 아세테이트, 티몰, 이오논 베타, 리날릴 아세테이트, 데카날, 시스 자스몬, 에틸 헥사노에이트, 멜로날(2,6- 디메틸헵트-5-엔알), 시트로넬롤, 에틸 아세토아세테이트, 너트메그 오일 및 클로브 오일, 또는 이들의 혼합물과 조합될 수 있다.

[0330] 한 특정 실시양태에서 화학식 I의 화합물은, 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온((2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 또는 라세미 혼합물 포함), 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 2,2-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온, 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온, 및 2-메틸-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온, 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0331] 감미제의 예는, 수크로스, 과당, 포도당, 고과당 옥수수 시럽, 옥수수 시럽, 자일로스, 아라비노스, 람노스, 에리트리톨, 자일리톨, 만니톨, 소르비톨, 이노시톨, 아세실팜 칼륨, 아스파탐, 네오탐, 수크랄로스 및 사카린, 및 이들의 혼합물; 트릴로바틴, 헤스페레틴 디하이드로칼콘 글루코시드, 나린긴 디하이드로칼콘, 모그로시드 V, Luo Han Guo 추출물, 루부소시드, 루부스 추출물, 글리시피린, 이소모그로시드 V, 모그로시드 IV, 시아메노시드 I, 네오모그로시드, 무쿠로지오시드 IIb, (+)-헤르난둘신, 4β-하이드록시헤르난둘신, 바이유노시드, 플로미소사이드 I, 브리도물코사이드, 브리오시드 브리오노시드, 아브루소시드 A-E, 사이클로카리오시드 A, 사이클로카리오시드 I, 알비지아사포닌 A-E, 글리시리진, 아라보글리시리진, 페리안드린 I-V, 프테로카리오시드 A 및 B, 오슬라딘, 폴리포도시드 A 및 B, 텔로스모시드 A8-18, 필로둘신, 후양치오시드 E 네오아스틸빈, 모나틴, 3-아세톡시-5,7-디하이드록시-4'-메톡시플라바논, 2R,3R-(+)-3-아세톡시-5,7,4'-트리하이드록시플라바논, (2R,3R)-디하이드로케르세틴 3-O- 아세테이트, 디하이드로케르세틴 3-O-아세테이트 4'-메틸 에테르, 브라제인, 커쿨린, 마빈린, 모넨린, 네오쿨린, 펜타딘, 타우마틴 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 상기에 나열된 화합물 중 일부는 단맛 증강제뿐만 아니라 감미제로 알려져 있다. 단맛 증강제로 사용되는 경우 이들은 일반적으로 단맛 검출 임계값 미만으로 사용된다.

[0332] 특정 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 경구로 허용가능한 담체 물질을 집합적으로 지칭하는 추가 성분과 조합될 수 있다.

[0333] 일부 측면에서, 경구로 허용가능한 담체는 국소 경구 투여에 적합한 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 부형제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 "상용성(compatible)"은, 조성물의 성분이 안정성 및/또는 효능

을 실질적으로 감소시키는 방식으로 상호작용 없이 혼합될 수 있음을 의미한다. 담체는 치약, 비연마성 젤, 치은연하(subgingival) 젤, 구강 세정제 또는 린스, 구강 스프레이, 츄잉껌, 로젠지 및 호흡 민트의 일반의 통상적인 성분을 포함할 수 있다. 사용할 담체의 선택은 기본적으로 조성물이 구강 내로 도입되는 방식에 따라 결정된다. 치약, 치아 젤 등을 위한 담체 재료는 예를 들어 베네딕트의 미국 특허 번호 3,988,433에 개시된 연마 재료, 발포제(sudsing agent), 결합제, 습윤제, 풍미 및 감미제 등을 포함한다. 2상 치약 제형을 위한 담체 재료는 모두 루카코빅 등의 미국 특허 번호 5,213,790; 5,145,666 및 5,281,410, 및 쉐퍼의 미국 특허 번호 4,849,213 및 4,528,180에 개시되어 있다. 구강 세척제, 린스 또는 구강 스프레이 담체 재료는 예를 들어 베네딕트의 미국 특허 번호 3,988,433에 개시된 바와 같이 전형적으로 물, 풍미 및 감미제 등을 포함한다. 로젠지 담체 재료는 전형적으로 캔디 베이스를 포함하고; 츄잉 껌 담체 재료는 예를 들어 그라벤스테터 등의 미국 특허 번호 4,083,955에 개시된 바와 같이 전형적으로 껌 베이스, 풍미 및 감미제를 포함한다. 샷레 담체 재료는 전형적으로 샷레 백, 풍미 및 감미제를 포함한다. 치주낭으로 또는 치주낭 주위로 활성제를 전달하기 위해 사용되는 치은연하 젤의 경우, "치은연하 젤 담체"는 예를 들어 둘다 다마니의 미국 특허 번호 5,198,220 및 5,242,910에 개시된 바와 같이 선택된다. 본 발명의 조성물의 제조에 적합한 담체는 당업계에 잘 알려져 있다. 이의 선택은 맛, 비용 및 저장 안정성 등과 같은 2차 고려 사항에 의존할 것이다.

[0334] 경구로 허용가능한 담체 재료 또는 부형제의 추가의 적합한 유형은 W02010/059289(특히 17-31페이지)에 나열되어 있으며, 이는 참고로 인용된다.

[0335] 과학 문헌은, TRPM8 채널의 활성화가 대부분의 TRPM8-매개 병리의 치료에 유용할 수 있다고 지적한다(J. Med. Chem. 2016, 59(22), 10006-10029). 따라서, 화학식 I의 화합물은 또한, 환자를 본원에 정의된 하나 이상의 화학식 I의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, 전립선 암증, 방광 석약, 염증 또는 통증을 치료하는 데 적합할 수 있다고 가정할 수 있다. 또한 본원에 정의된 화학식 I의 화합물은 기침 및 감기, 자극, 인후통 또는 쉼 목소리의 증상을 완화할 뿐만 아니라 후두인두 연하곤란(laryngopharyngeal dysphagia)의 치료에 적합하다고 가정할 수 있다(Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 4113).

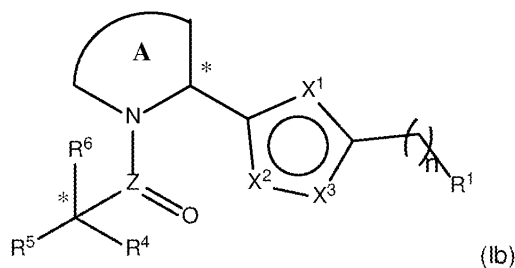
[0336] 따라서, 제6 측면에서 화학식 I에 의해 정의된 바와 같은 하나 이상의 화합물(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함), 또는 이의 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0337] 고려되는 특정 치료 요법에 따라, 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 비경구적으로, 국소적으로, 경구적으로 또는 국소적으로 투여될 수 있다. 약학 조성물은 액체, 현탁액 또는 고체 제형일 수 있다.

[0338] 특정 실시양태에서, 약학 조성물은 비강 스프레이, 국소 크림, 피부 스프레이, 인후 스프레이 또는 점안제이다.

[0339] 그 자체로 일부 화합물은 문헌에 공지되어 있지만, 상기 정의된 화학식 I의 정의에 속하는 다른 화합물은 문헌에 기재되어 있지 않으므로, 그 자체로 신규하다.

[0340] 따라서, 본 발명의 추가 측면에서 하기 화학식 Ib의 화합물이 제공된다:



[0341]

[0342] 상기 식에서,

[0343] n은 0 또는 1이고;

[0344] R¹은 하기 i) 및 ii) 중에서 선택되고:

[0345] i) 2개 이하의 C 원자가 N 원자로 대체되고, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1-4개(예컨대, 2 또는 3개)의 치환기로 치환된 C₆ 아릴 또는 헤테로아릴;

- [0346] 할로젠; OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로); C_1-C_6 알킬;
- [0347] 5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알킬;
- [0348] C_2-C_6 알케닐;
- [0349] C_1-C_6 알콕시;
- [0350] 3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알콕시;
- [0351] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬;
- [0352] C_3-C_7 사이클로알킬;
- [0353] $-C(O)R^{20}$ (이때, R^{20} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0354] $-OC(O)R^{21}$ (이때, R^{21} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0355] $-C(O)O-R^{22}$ (이때, R^{22} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0356] $-(CH_2)_mN(R^{23})R^{24}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{23} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{25}$ 로부터 선택되고, R^{25} 는 C_1-C_3 알킬이고, R^{24} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 C_1-C_6 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);
- [0357] $-SR^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및
- [0358] $-S(O)_2R^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨)
- [0359] [단, 화학식 Ib의 나머지 부분에 대한 R^1 의 부착에 대해 파라 위치에 하나의 치환기가 부착됨(예컨대, R^1 은 파라-톨릴임)]; 및
- [0360] ii) 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이하의 치환기로 치환된 티오펜:
- [0361] 할로젠; OH(하이드록실); $C\equiv N$ (시아노); NO_2 (니트로); C_1-C_6 알킬;
- [0362] 5개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알킬;
- [0363] C_2-C_6 알케닐;
- [0364] C_1-C_6 알콕시;
- [0365] 3개 이하의 할로젠 원자를 포함하는 C_1-C_6 알콕시;
- [0366] C_1-C_3 알콕시 C_1-C_3 알킬;
- [0367] C_3-C_7 사이클로알킬;
- [0368] $-C(O)R^{20}$ (이때, R^{20} 은 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0369] $-OC(O)R^{21}$ (이때, R^{21} 은 H, 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0370] $-C(O)O-R^{22}$ (이때, R^{22} 는 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);
- [0371] $-(CH_2)_mN(R^{23})R^{24}$ (이때, m은 0 또는 1이고, R^{23} 은 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{25}$ 로부터 선택되고, R^{25} 는 C_1-C_3 알킬

이고, R^{24} 는 수소, C_1-C_3 알킬, 및 $-SO_2R^{26}$ 으로부터 선택되고, R^{26} 은 C_1-C_3 알킬이거나, 또는 R^{23} 및 R^{24} 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 모폴린, 티오모폴린 또는 1,1-디옥소티오모폴린을 형성함);

[0372] $-SR^{27}$ (이때, R^{27} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨); 및

[0373] $-S(O)_2R^{28}$ (이때, R^{28} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택됨);

[0374] A는, 산소 및 황으로부터 선택된 하나의 추가 헤테로 원자를 임의적으로 포함하는 5 내지 7원 헤테로사이클릭 고리이고, 이때 상기 헤테로사이클릭 고리 A는 -OH 및 =O로부터 선택된 1개 또는 2개의 기로 임의적으로 치환되고;

[0375] Z는 C, S 또는 S(O)이고;

[0376] X^1 은 NH, O 또는 S이고;

[0377] X^2 및 X^3 은 C, N 및 O로부터 독립적으로 선택되고, 단 X^2 또는 X^3 은 C가 아니고;

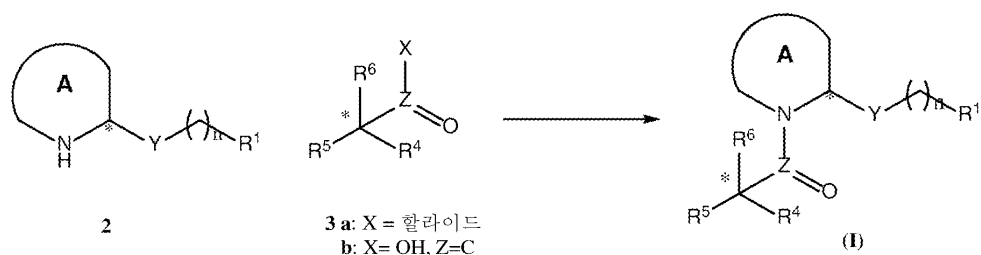
[0378] R^4 는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0379] R^5 는 수소, C_1-C_2 알킬, 및 C_2-C_3 알케닐로부터 선택되고;

[0380] R^6 은, C_1-C_4 알킬, 1개 또는 2개의 이중 결합을 함유하는 C_2-C_5 알케닐, C_1-C_3 알콕시, C_1-C_4 알킬-C(O)-, C_1-C_4 알킬-S-, C_1-C_4 알킬-SCH₂-, C_1-C_4 알케닐-S-, C_1-C_4 알킬-S(O)-, C_1-C_4 알킬-S(O)₂-, C_1-C_4 알케닐-S(O)-, C_1-C_4 알케닐-S(O)₂-, -SH, CF₃S-, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 메틸로 임의적으로 치환된 푸릴(예컨대, 2-푸릴 또는 3-푸릴), C_1-C_6 플루오로-알킬(예컨대, 펜타플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 디플루오로에틸), 및 $-NR^{30}R^{31}$ (이때, R^{30} 및 R^{31} 은 수소 및 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨)로부터 선택되거나; 또는

[0381] R^6 및 R^5 는, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 카보닐 기(C=O), 비닐 기($C=CR^{32}R^{33}$, 이때 R^{32} 및 R^{33} 은 H 또는 C_1-C_3 알킬로부터 독립적으로 선택됨), 또는 2,2-디메틸사이클로프로필을 형성하고; 단, R^5 및 R^6 은 이들이 부착된 탄소 원자와 함께 4개 이상의 C 원자(예: 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14개의 C 원자)를 포함하고, 이때 1개의 C 원자는 S 및 N으로부터 선택된 1개의 헤테로원자로 임의적으로 대체된다.

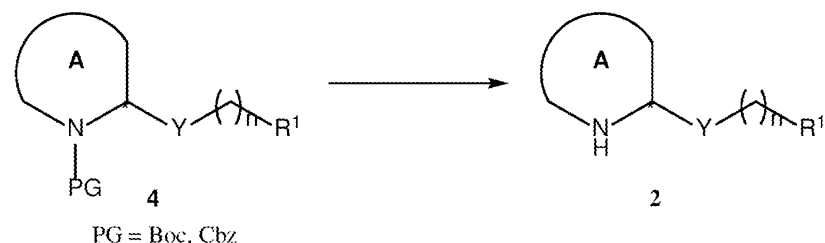
[0382] 화학식 I의 화합물은 일반적으로 유형 2의 2차 아민을 적합한 반응 파트너 3과 반응시켜 제조할 수 있다. 이 반응 파트너가 아실 할라이드, 설폰일 할라이드 또는 설피닐 할라이드(예: 할라이드는 클로라이드, 브로마이드 또는 플루오라이드임)(3a)인 경우, 이 반응은 적절한 용매(예를 들어, 디클로로메탄, 물, 디옥산, N,N-디메틸포름아미드, 테트라하이드로푸란)에서 또는 무용매 조건에서 유기 염기(예: 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민) 또는 무기 염기(예: 탄산칼륨, 인산칼륨, 중탄산나트륨, 수산화나트륨)와 같은 염기의 존재하에 일어날 수 있다. 반응 파트너가 카복실산 3b인 경우, N,N-디메틸포름아미드 또는 디클로로메탄과 같은 적절한 용매에서 아미드-커플링 시약(예: 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC 또는 EDCI) 또는 이의 하이드로클로라이드 염 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(EDC·HCl)), 친핵성 매개체(예: 4-디메틸아미노피리딘(DMAP), 1-하이드록시-벤조트리아졸(HOBT)) 및 유기 염기(예: 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민)의 도움으로 반응이 일어날 수 있다. 일부 경우에, 아미드 커플링 시약 및 친핵성 매개체는 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU) 또는 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(1H-벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)와 같은 단일 시판 시약에서 조합될 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 아민 2의 작용화를 위한 다른 조건이 사용될 수 있다.



[0383]

[0384]

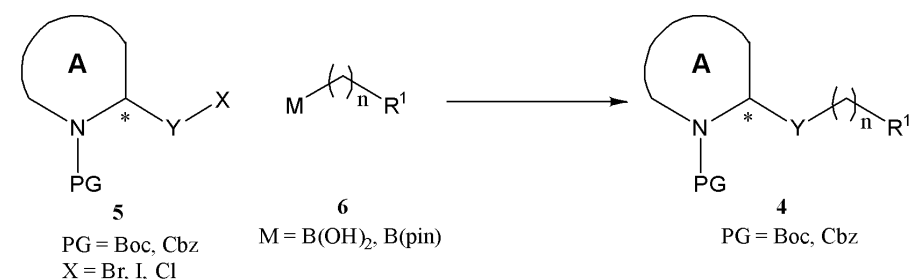
2차 아민 2는, 카바메이트로 보호된 형태 4를 탈보호하여 제조할 수 있다. 카바메이트가 tert-부틸 카바메이트 (PG = Boc 기 = tert-부톡시카보닐)인 경우, 이러한 탈보호는 4를 디클로로메탄과 같은 적합한 용매에서 산(예: 양성자성 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산 또는 염산)으로 처리하여 수행할 수 있다. 카바메이트가 벤질 카바메이트(PG = Cbz 기 = 벤질옥시카보닐)인 경우, 이러한 탈보호는, 차콜 상 팔라듐과 같은 수소화 촉매 및 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, 에탄올 또는 메탄올과 같은 적합한 용매의 존재 하에 4를 수소 가스(전형적으로 주변 압력에서, 때때로는 더 높은 압력에서도)에 노출시켜 벤질 기의 수소화분해를 통해 수행할 수 있다. 유기 합성 분야의 숙련자에게 공지된 카바메이트 4의 탈보호를 위한 다른 조건이 사용될 수 있다. 2차 아민에 대한 보호기의 사용은 화합물에 존재하는 다른 작용기와 직교할 수 있기 때문에 필요하지 않을 수 있으므로, 보호되지 않은 형태로 직접 제조할 수 있다는 점에 유의해야 한다. 보호는 보다 일반적으로 적용가능한 합성 방법을 제공하므로 본원에서 명시적으로 언급된다.



[0385]

[0386]

4의 제조는 헤테로사이클 할라이드 5와 유기금속 화합물, 예를 들어, 유형 6의 유기붕소 화합물(-B(pin)은 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤릴 기임) 또는 유사한 유기-주석, 유기-아연 또는 유기-마그네슘 화합물로부터 교차-커플링 반응(예: Suzuki 교차 커플링)에 의해 수행될 수 있다. 이는 전형적으로, 적합한 리간드(전형적으로 트리페닐포스핀, 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센(dppf)과 같은 포스핀계 리간드)와 함께 전이 금속 촉매(일반적으로 팔라듐 또는 니켈 촉매), 예컨대 팔라듐 아세테이트 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)-디팔라듐(Pd₂(dba)₃)의 존재하에 화합물 5 및 6 또는 유사물을 반응시켜 수행된다. 금속 촉매 및 리간드는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 착체와 같은 미리 형성된 착체의 형태로 반응에 첨가될 수 있다. 반응은 전형적으로, 염기, 전형적으로 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘과 같은 이온유기 염기, 및 적합한 용매 시스템, 전형적으로 물과 테트라하이드로푸란 또는 디옥산과 같은 유기 용매의 혼합물의 존재하에 수행되지만, 단일-용매 시스템도 적합할 수 있다. 반응은 일반적으로, 종종 이질소 또는 아르곤과 같은 불활성 가스 분위기에서 승온(예: 80℃ 또는 100℃)에서 수행된다. 유기 합성 분야의 당업자에게 공지된 할라이드 5와 유기금속 화합물 6 또는 유사체의 교차-커플링을 위한 다른 조건이 사용될 수 있다.

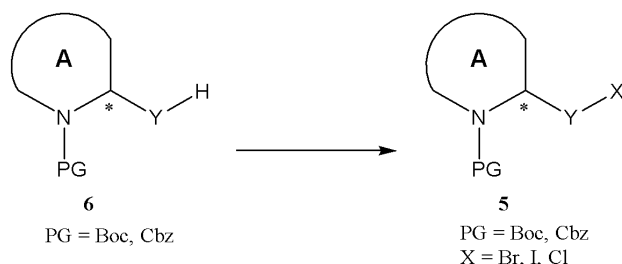


[0387]

[0388]

유형 5의 할라이드는 헤테로사이클 Y의 할로겐화에 의해 제조될 수 있다. 이는 전형적으로 헤테로사이클 6을 적합한 용매, 예를 들어 디클로로메탄 또는 클로로포름에서 브롬, 염소, 요오드, N-브로모숙신이미드, N-클로로숙신이미드 또는 N-요오도숙신이미드와 같은 할로겐화제에 노출시켜 수행된다. 일부 경우에, 반응은 과-할로겐화

로 이어질 수 있으며, 예를 들어 헤테로사이클 Y에 2개의 할로겐 원자를 포함하는 화합물을 생성한다. 이 경우, 원치 않는 할로겐의 선택적 제거는 생성된 과-할로겐화된 중간체를 승온(예: 100℃)에서 에탄올/물 혼합물과 같은 적합한 용매에 아황산나트륨 또는 티오황산나트륨과 같은 환원제에 노출시킴으로써 달성된다.



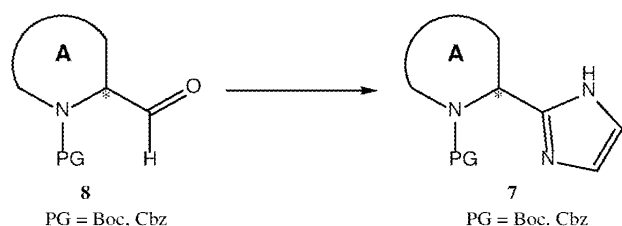
[0389]

[0390]

화합물 6 및 4에서 헤테로사이클 Y의 형성은 당업자에게 공지된 합성 전략을 적용하는 다양한 방식으로 달성될 수 있다.

[0391]

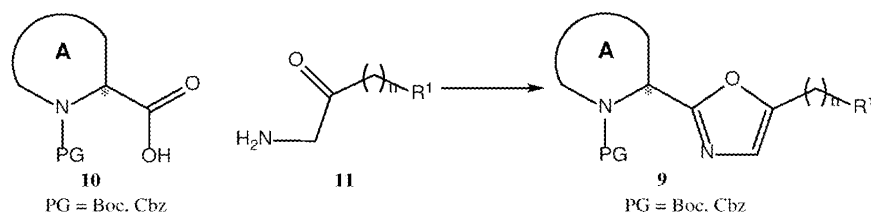
예를 들어, 이미다졸 7은 글리옥살과 같은 적절한 산화 상태 및 암모니아 수용액과 같은 암모니아 공급원에서 알데히드 8와 C₂-빌딩 블록의 반응에 의해 제조될 수 있다. 반응은 메탄올과 같은 적당한 용매에서, 주위 온도와 같으나 이에 제한되지 않는 적당한 온도에서 수행된다. 당업자는 C₂-빌딩 블록을 다양한 1,2-디카보닐 화합물로 연장함으로써 이러한 제조 방법이 유형 4의 더 많은 치환된 이미다졸(이때 Y는 이미다졸임)을 생성할 수 있다는 것을 인식할 것이다.



[0392]

[0393]

유형 9의 옥사졸은, 상기 3b로부터의 (I)의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 조건 하에 카복실산 10 및 적합한 1차 아민 11(염, 예를 들어 하이드로클라이드로 사용될 수 있음)으로부터 아미드 결합 형성을 시작하여 두 단계로 제조할 수 있다. 생성된 아미드 중간체는 승온(예: 80℃-100℃)에서 MeCN과 같은 적절한 용매에서 포스포릴 클로라이드(POCl₃) 또는 황산과 같은 탈수제와 반응시켜 탈수 축합될 수 있다.



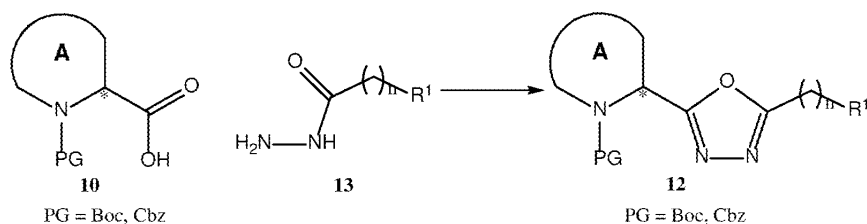
[0394]

[0395]

더욱이, 카복실산 10과 아민 11의 커플링에 의해 제조된 아미드 중간체는, 승온(예를 들어, 100℃ 또는 140℃ 또는 160℃)에서 톨루엔 또는 자일렌과 같은 적합한 용매에서 임의적으로 아세트산 또는 프로피온산과 같은 산 첨가제의 촉매 작용 하에 아세트산 암모늄 또는 탄산 암모늄과 같은 암모니아 공급원에 노출시킴으로써 이미다졸 4로 직접 전환될 수 있다.

[0396]

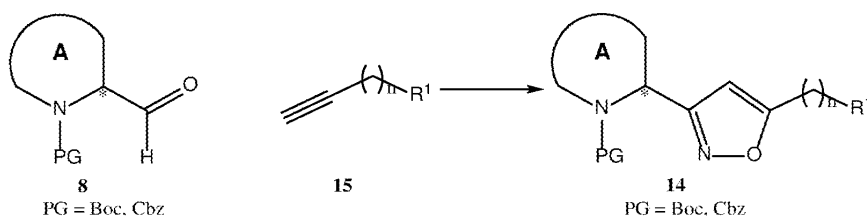
유형 12의 옥사디아졸은 상기 3b로부터의 (I)의 제조에 대해 기술된 것과 유사한 조건에서 카복실산 10 및 적합한 하이드라지드 13(염, 예를 들어 하이드로클로라이드로서 사용될 수 있음)으로부터 아미드 결합 형성을 시작하여 두 단계로 제조할 수 있다. 그 후, 생성된 중간체는, 이를 적절한 온도(예: 0℃ 또는 실온)에서 아세트나이트릴과 같은 적절한 용매에서 염기(예: 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 아민 염기)와 함께 중 p-톨루엔설포닐 클로라이드(TsCl)와 같은 탈수제와 반응시켜 탈수 축합될 수 있다.



[0397]

[0398]

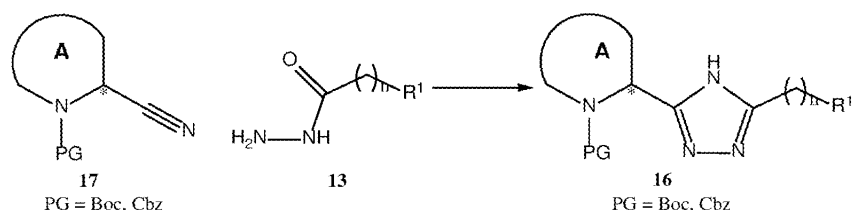
이속사졸 14는, 알킨 15와 알데히드 8로부터 얻은 니트릴 옥사이드 사이의 1,3-쌍극성 고리화 첨가에 의해 제조될 수 있다. 알데히드 8은 전형적으로 먼저 하이드록실아민과 반응되고, 이는 유리 염기 또는 이의 염, 예컨대 하이드로클로라이드 염으로서 사용될 수 있고, 이 경우 염기, 예컨대 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 무기 염기가 첨가된다. 반응은, 에탄올과 물의 혼합물 또는 메탄올과 물의 혼합물과 같은 적절한 용매에서 적절한 온도, 예를 들어 0℃ 내지 실온에서 수행된다. 이어서, 형성된 옥심은 이를 40℃ 또는 실온과 같은 적절한 온도에서 N,N-디메틸포름아미드 또는 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매 중에서 N-클로로숙신이미드, 염소 또는 디아세톡시요오도벤젠과 같은 적절한 산화제와 반응시켜 산화된다. 이어서, 생성된 중간체는, 디클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매에서 유기 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민 또는 무기 염기와 같은 염기에 노출될 수 있고, 알킨 15의 존재 하에 반응할 수 있다.



[0399]

[0400]

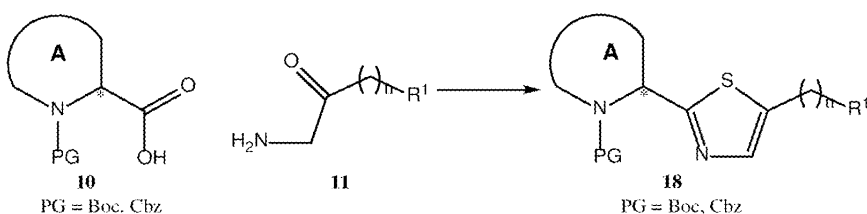
트리아졸 16은, 무기 염기, 예를 들어 탄산칼륨 또는 탄산나트륨과 같은 염기의 존재 하에 전형적으로 승온(예: 70℃ 또는 120℃)에서 에탄올 또는 부탄올과 같은 적합한 용매에서 니트릴 17 및 적당한 하이드라지드 13(염, 예를 들어 하이드로클로라이드로서 사용될 수 있음)와 반응시켜 제조할 수 있다.



[0401]

[0402]

테트라하이드로푸란, 디클로로메탄 또는 톨루엔과 같은 적절한 용매에서 적절한 온도(예: 40℃, 70℃ 또는 100℃)에서 산 10 및 아민 11로부터 얻은 중간 형성된 아마이드를 2,4-비스(4-메톡시페닐)-2,4-디티옥소-1,3,2,4-디티아디포스페탄(Lawesson's 시약) 또는 2,4-비스(p-톨릴티오)-1,3,2,4-디티아디포스페탄 2,4-디설파이드와 같은 황 공급원으로 처리한 것을 제외하고는 유형 18의 티아졸은 유형 9의 옥사졸과 유사한 방식으로 제조할 수 있다.



[0403]

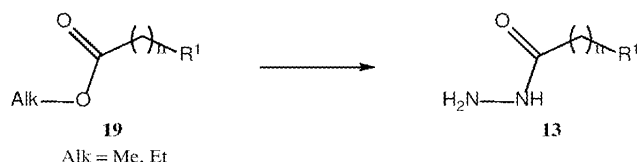
[0404]

니트릴 17은, 물과 에탄올의 혼합물 또는 물과 메탄올의 혼합물과 같은 적절한 용매에서 적당한 온도, 예를 들어 0℃ 내지 실온에서 알데히드 8을, 이의 염, 예컨대 하이드로클로라이드 염으로서 사용될 수 있는 하이드록실아민과 축합하여 알데히드 8로부터 제조될 수 있고, 이 경우 염기, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 무기 염기가 첨가된다. 그 다음, 생성된 옥심은, 예를 들어, 승온(예: 70℃ 또는 80℃)에서 아세토니트릴과 같은 적절한 용매 중에서 촉매(catalytic) 구리(II) 아세테이트와 반응시켜 탈수될 수 있다. 유기 합성 분야의 당업자에게

공지된 알데히드 8의 니트릴 17로의 전환을 위한 다른 조건이 사용될 수 있다.

[0405] 유형 8의 알데히드는 선택적 환원에 의해 유형 10의 산으로부터 제조할 수 있다. 이는 전형적으로, 2단계 또는 3단계 프로토콜로 수행되며, 먼저 적절한 온도(활성화제에 따라 0℃ 내지 100℃)에서 비제한적으로 디클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란과 같으나 이에 국한되지 않는 적절한 용매에서 무용매 조건 하에 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드(촉매 N,N-디메틸포름아미드의 첨가에 의한) 또는 카보닐디이미다졸과 같은 활성화제와 산 10을 반응시킨다. 그 다음, 활성화된 산은, 동일한 단계에서 또는 별도의 단계에서, 적절한 온도(예: 0℃ 또는 실온)에서 디클로로메탄 또는 테트라하이드로푸란과 같은 적절한 용매에서 임의적으로 염기, 예를 들어 탄산나트륨 또는 탄산칼륨과 같은 무기 염기 또는 트리에틸아민, 피리딘 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 염기의 존재 하에 N,O-디메틸하이드록실아민(임의적으로 이의 염 형태, 예를 들어 하이드로클로라이드)에 노출된다. 이렇게 얻은 아미드는, 적절한 온도(-78℃, -20℃, 0℃ 또는 실온)에서 테트라하이드로푸란 또는 디클로로메탄과 같은 적절한 용매에서 비제한적으로 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제와의 반응에 의해 선택적으로 환원될 수 있다.

[0406] 하이드라지드 13은, 단순 에스테르 19를 적절한 온도(예: 70℃ 또는 80℃)에서 에탄올 또는 메탄올과 같은 적절한 용매에서 하이드라진 일수화물과 같은 하이드라진 공급원과 반응시켜 단순 에스테르 19로부터 제조할 수 있다.



[0407]

[0408] 다른 순서의 단계도 가능하고 일부 경우에 유리할 수 있다는 점을 추가해야 한다. 예를 들어, (I)의 형성에 대해 기재된 아미드의 형성이 먼저 수행될 수 있고(즉, N-Z 결합의 형성), 이어서 방향족 헤테로사이클 Y의 설치에 사용되는 단계가 뒤따를 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 이는 또한 2차 아민에 대한 보호기가 필요하지 않는다.

[0409] 또한, 특정 민감한 작용기는 보호되거나 차폐된 형태로 제조 순서를 통해 운반될 수 있고 당업자에게 공지된 표준 방법에 의해 합성 순서의 말기에서 제거될 수 있음을 언급해야 한다.

[0410] 상기 반응식에 도시된 화학식 2 - 19에서, 매개변수 A, Y, Z, n, R¹, R⁴, R⁵ 및 R⁶은 화학식 I(이는 화학식 Ia, Ib 및 Ic의 화합물을 포함함)에 대해 정의된 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0411] 본 발명은 이제 하기 비제한적 실시예를 참조하여 추가로 설명된다. 이들 예는 단지 예시의 목적을 위한 것이며 변이 및 변형이 당업자에 의해 이루어질 수 있음이 이해된다.

[0412] 실시예

[0413] 실시예 1: tert-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트

[0414] 실시예 1a: tert-부틸-2-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: 메탄올(100mL) 중 tert-부틸-2-포르밀피페리딘-1-카복실레이트(9.5g, 35.6mmol) 및 글리옥살 용액(물 중 40%, 25.9g, 178mmol)의 용액에 암모니아 용액(물 중 25%, 17.0g, 249mmol)을 0℃에서 적가하였다. 용액을 실온으로 가온되도록 하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후 용액을 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트(100mL*3)로 추출하였다. 임의의 침전물을 여과로 제거하고, 유기상을 포화 수성 NaHCO₃ 용액(100mL) 및 염수(100mL)로 세척하였다. 이어서, 용액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸-2-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(5.2g, 수율: 58%)를 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 251 (3) [M⁺], 195 (4), 178 (10), 150 (20), 134 (13), 122 (5), 95 (100), 82 (10), 57 (21).

[0415] 실시예 1b: tert-부틸-2-(4,5-디브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: N-브로모숙신이미드(7.4g, 41.8mmol)를 0℃에서 10분에 걸쳐 디클로로메탄(100mL) 중 tert-부틸-2-(1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(5.0g, 19.9mmol)의 용액에 분취 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 회전 증발기에 의해 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트(250mL)에 용해시키고, 물(100mL*2) 및 염수(100mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하여 진갈색의 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 디클로로메탄/헥산(1:1)으로 재결

정화하여 tert-부틸-2-(4,5-디브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(6.0g, 수율: 74%)를 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 411 (2) [M^+], 409 (4) [M^+], 407 (2) [M^+], 355 (6), 353 (12), 351 (6), 311 (11), 309 (22), 307 (11), 294 (11), 292 (22), 290 (11), 255 (50), 253 (100), 251 (50), 242 (12), 240 (24), 238 (12), 148 (9), 57 (50).

[0416] 실시예 1c: tert-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: 에탄올(300mL) 및 물(300mL) 중 tert-부틸-2-(4,5-디브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(34.0g, 90%, 74.8mmol) 및 Na_2SO_3 (94g, 748mmol)의 현탁액을 밤새 환류시켰다. 그 후 냉각시키고, 농축시켰다. 잔류물을 CH_2Cl_2 (200mL)와 H_2O (200mL) 사이에 분배시켰다. 수층(aqueous layer)을 에틸 아세테이트(200mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(200mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(23.0 g, 수율: 93%)를 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 329 (3) [M^+], 331 (3) [M^+], 275 (10), 273 (10), 258 (9), 256 (9), 230 (20), 228 (20), 214 (26), 212 (26), 175 (100), 173 (100), 162 (9), 160 (9), 93 (8), 57 (44).

[0417] 실시예 2: 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0418] 실시예 2a: tert-부틸-2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: 테트라하이드로푸란(9mL) 및 물(1.5mL) 중 tert-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(300mg, 0.91mmol), (2-플루오로-4-메틸페닐)보론산(182mg, 1.18mmol), 탄산나트륨(193mg, 1.82mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(37mg, 0.045mmol)를 교반하고, 아르곤 분위기 하에 밤새 환류시켰다. 반응 완료를 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응 용액을 물(30mL)에 붓고, MTBE(메틸 tert-부틸 에테르)(30mL*3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 1회 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 오일을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE=5:1)로 정제하여 tert-부틸-2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(300mg, 수율: 92%)를 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 359 (5) [M^+], 303 (18), 258 (35), 242 (18), 203 (100), 190 (15), 177 (6), 134 (6), 84(3), 57 (14).

[0419] 실시예 2b: 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온: a) 디클로로메탄(20mL) 중 tert-부틸-2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(300mg, 0.835mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(761mg, 6.68mmol)을 5°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료를 TLC로 모니터링하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각하고, 포화 $NaHCO_3$ 용액(20mL)을 첨가하고, EA(에틸 아세테이트)(40mL*3)로 추출하고, 유기상을 농축하여 2-(5-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘을 담황색 오일(111mg, 0.925mmol)로서 수득하였다.

[0420] b) 디클로로메탄(20mL) 중 2-(메틸티오)프로판산(111mg, 0.925mmol)의 용액에 HOBt(1-하이드록시벤조트리아졸 수화물)(142mg, 0.925mmol) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(144mg, 0.925mmol)을 0~5°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(200mg, 0.771mmol) 및 DIPEA(N,N-디이소프로필에틸아민)(0.269mL, 1.54mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE = 3:1)로 정제하여 1-(2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(200mg, 수율: 72%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 361 (8) [M^+], 346 (6), 315 (2), 286 (9), 258 (100), 231 (13), 203 (16), 177 (5), 103 (2), 75 (8). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.19, 11.96 (brs, 1H), 8.05 - 7.58 (m, 1H), 7.47 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 6.94 (m, 2H), 5.82 - 5.44 (m, 1H), 4.55 - 2.97 (m, 3H), 2.69 - 2.14 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.47 (m, 5H), 1.44 - 1.31 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.8 (q), 170.3 (q), 170.0 (q), 160.7 (q), 157.4 (q), 146.9 (q), 146.8 (q), 146.6 (q), 137.6 (q), 137.5 (q), 137.4 (q), 133.9 (q), 133.8 (q), 133.4 (q), 127.4 (t), 125.4 (t), 119.9 (q), 119.8 (q), 116.4 (t), 116.3 (t), 116.1 (t), 115.9 (t), 51.4 (t), 47.2 (t), 46.9 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.9 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 20.9 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6

(s) ppm.

[0421] 실시예 3: 1-(2-(5-(2,4-디플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0422] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (2,4-디플루오로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 첨가하여 표제 생성물을 백색 고체로 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 365 (8) [*M*⁺], 350 (5), 319 (3), 290 (11), 262 (100), 235 (11), 207 (24), 75 (9). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.52 - 12.03 (m, 1H), 8.34 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.03 (m, 3H), 5.91 - 5.47 (m, 1H), 4.67 - 3.04 (m, 3H), 2.81 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.97 (m, 3H), 1.93 - 1.52 (m, 5H), 1.49 - 1.32 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.3 (q), 170.1 (q), 169.8 (q), 162.5 (q), 162.3 (q), 160.6 (q), 160.5 (q), 159.2 (q), 159.0 (q), 157.3 (q), 157.2 (q), 148.1 (q), 147.9 (q), 147.2 (q), 147.1 (q), 146.9 (q), 133.0 (q), 132.9 (q), 132.6 (q), 132.3 (t), 132.2 (t), 128.7 (t), 128.6 (t), 128.5 (t), 119.6 (q), 119.4 (q), 116.6 (t), 116.4 (t), 116.2 (t), 116.1 (t), 116.0 (t), 112.1 (t), 111.8 (t), 104.7 (t), 104.6 (t), 104.4 (t), 104.0 (t), 51.4 (t), 47.2 (t), 46.9 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.9 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.1 (d), 28.0 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.2 (d), 20.1 (d), 18.1 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.7 (s), 11.6 (s) ppm.

[0423] 실시예 4: 3-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)벤조니트릴

[0424] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-시아노-2-플루오로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 372 (9) [*M*⁺], 357 (10), 326 (6), 297 (11), 269 (100), 75 (16). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.49, 12.37 (brs, 1H), 8.36 - 8.09 (m, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 2H), 5.82 - 5.32 (m, 1H), 4.54 - 3.00 (m, 3H), 2.68 - 2.31 (m, 1H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.49 (m, 5H), 1.46 - 1.32 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.4 (q), 170.1 (q), 159.8 (q), 156.5 (q), 148.2 (q), 148.0 (q), 147.9 (q), 132.3 (q), 129.4 (t), 129.3 (t), 128.3 (t), 128.3 (t), 127.9 (q), 127.8 (q), 120.1 (t), 119.8 (t), 119.5 (t), 119.3 (t), 118.6 (q), 109.0 (q), 108.9 (q), 51.4 (t), 47.2 (t), 46.9 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.9 (d), 37.7 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.0 (d), 27.8 (d), 25.9 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.2 (d), 20.0 (d), 18.1 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.7 (s), 11.6 (s) ppm.

[0425] 실시예 5: 1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0426] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-클로로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 363 (8) [*M*⁺], 348 (5), 317 (4), 288 (10), 260 (100), 233 (9), 75 (11). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.21, 12.14, 11.92 (brs, 1H), 7.91 - 7.74 (m, 2H), 7.73 - 7.57 (m, 1H), 7.52 - 7.27 (m, 2H), 5.79 - 5.42 (m, 1H), 4.57 - 2.99 (m, 3H), 2.72 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 3H), 1.93 - 1.50 (m, 5H), 1.46 - 1.30 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.3 (q), 170.1 (q), 147.5 (q), 147.4 (q), 147.2 (q), 139.2 (q), 139.1 (q), 134.3 (q), 134.2 (q), 130.6 (q), 130.5 (q), 128.8 (t), 126.3 (t), 114.2 (t), 113.9 (t), 113.7 (t), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.7 (s) ppm.

[0427] 실시예 6: 1-(2-(5-(3,4-디메톡시페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0428] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3,4-디메톡시페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

- [0429] GC/MS (EI): m/z (%): 389 (10) [M^+], 374 (5), 314 (5), 286 (100), 259 (14), 231 (11), 75 (9). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.97, 11.73 (brs, 1H), 7.49 - 7.15 (m, 3H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 5.76 - 5.40 (m, 1H), 4.40 - 3.11 (m, 9H), 2.51 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 2.03 (m, 3H), 1.93 - 1.49 (m, 5H), 1.45 - 1.31 (m, 3H) ppm.
- [0430] 실시예 7: 1-(2-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0431] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3-플루오로-4-메틸페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 361 (8) [M^+], 346 (5), 315 (2), 286 (8), 258 (100), 231 (11), 203 (17), 75 (8). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.10 - 11.88 (m, 1H), 7.63 - 7.17 (m, 4H), 5.79 - 5.42 (m, 1H), 4.49 - 3.00 (m, 3H), 2.67 - 2.33 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.94 - 1.49 (m, 5H), 1.44 - 1.28 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 169.9 (q), 169.7 (q), 162.6 (q), 159.4 (q), 146.9 (q), 146.7 (q), 146.6 (q), 138.8 (q), 135.1 (q), 135.0 (q), 131.6 (t), 131.5 (t), 121.3 (q), 121.0 (q), 119.9 (t), 119.9 (t), 113.7 (t), 113.3 (t), 113.2 (t), 110.5 (t), 110.2 (t), 51.1 (t), 46.9 (t), 46.6 (t), 42.8 (d), 42.6 (d), 38.3 (d), 37.5 (t), 37.2 (t), 36.9 (t), 28.2 (d), 28.1 (d), 27.7 (d), 27.5 (d), 25.6 (d), 25.2 (d), 25.0 (d), 19.9 (d), 19.7 (d), 17.8 (s), 17.5 (s), 17.4 (s), 13.9 (s), 13.9 (s), 11.4 (s), 11.2 (s) ppm.
- [0432] 실시예 8: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0433] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3-트리플루오로메틸페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0434] GC/MS (EI): m/z (%): 397 (5) [M^+], 382 (3), 351 (9), 322 (10), 294 (100), 267 (9), 239 (29), 75 (12). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.26, 12.03 (s, 1H), 8.21 - 8.02 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.65 - 7.40 (m, 2H), 5.83 - 5.46 (m, 1H), 4.57 - 2.89 (m, 3H), 2.65 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 3H), 1.96 - 1.51 (m, 5H), 1.47 - 1.34 (m, 3H).
- [0435] ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 169.9 (q), 169.6 (q), 147.3 (q), 147.2 (q), 147.0 (q), 138.4 (q), 137.9 (q), 136.1 (q), 136.1 (q), 136.0 (q), 130.0 (q), 129.8 (q), 129.7 (q), 129.6 (q), 129.4 (t), 129.2 (q), 128.8 (q), 128.6 (q), 127.9 (t), 127.9 (t), 126.2 (q), 122.6 (q), 122.2 (t), 122.1 (t), 120.3 (t), 120.3 (t), 114.8 (t), 114.4 (t), 114.2 (t), 51.1 (t), 46.9 (t), 46.7 (t), 42.8 (d), 42.6 (d), 38.4 (d), 37.3 (t), 37.2 (t), 36.9 (t), 29.0 (d), 28.7 (d), 28.2 (d), 28.0 (d), 27.6 (d), 27.4 (d), 25.5 (d), 25.2 (d), 25.0 (d), 20.5 (d), 19.9 (d), 19.7 (d), 17.8 (s), 17.5 (s), 17.3 (s), 11.2 (s), 11.2 (s) ppm.
- [0436] 실시예 9: 1-(2-(5-(3,4-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0437] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3,4-디메틸페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 357 (8) [M^+], 342 (6), 282 (8), 254 (100), 227 (13), 199 (13), 173 (4), 131 (6), 115 (3), 75 (8). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.05 - 11.75 (m, 1H), 7.60 - 7.02 (4, 1H), 5.77 - 5.40 (m, 1H), 4.49 - 2.93 (m, 3H), 2.66 - 2.34 (m, 1H), 2.27 - 2.16 (m, 6H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.95 - 1.52 (m, 5H), 1.43 - 1.31 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.4 (q), 170.3 (q), 170.0 (q), 146.9 (q), 146.8 (q), 146.7 (q), 140.5 (q), 137.0 (q), 136.3 (q), 136.2 (q), 134.1 (q), 134.0 (q), 133.0 (q), 132.9 (q), 130.2 (t), 129.9 (t), 125.9 (t), 122.2 (t), 113.0 (t), 112.6 (t), 112.4 (t), 51.6 (t), 47.4 (t), 47.1 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.4 (t), 29.5 (d), 28.5 (d), 28.2 (d), 28.0 (d), 26.1 (d),

25.7 (d), 25.5 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 20.0 (s), 19.9(s), 19.6 (s), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 12.0 (s), 11.7 (s), 11.6 (s) ppm.

[0438] 실시예 10: 1-(2-(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0439] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-(디메틸아미노)페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 372 (18) [*M*⁺], 357 (5), 297 (5), 269 (100), 240 (13), 214 (10), 188 (4), 159 (3), 146 (5), 75 (6). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.86 - 11.63 (m, 1H), 7.80 - 6.92 (m, 3H), 6.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.77 - 5.38 (m, 1H), 4.48 - 3.01 (m, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.57 - 2.24 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91 - 1.47 (m, 5H), 1.42 - 1.34 (m, 3H) ppm.

[0440] 실시예 11: 1-(2-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0441] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-클로로-3-플루오로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 381 (5) [*M*⁺], 366 (4), 335 (5), 306 (8), 278 (100), 223 (29), 75 (17). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.22, 12.15, 12.01 (brs, 1H), 7.81 - 7.41 (m, 4H), 5.80 - 5.43 (m, 1H), 4.52 - 3.00 (m, 3H), 2.64 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 3H), 1.94 - 1.49 (m, 5H), 1.42 - 1.34 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물, 주 피크) δ 170.8 (q), 170.3 (q), 170.1 (q), 159.6 (q), 156.4 (q), 147.8 (q), 147.6 (q), 147.5 (q), 138.3 (q), 138.2 (q), 136.9 (q), 136.8 (q), 131.3(t), 131.0 (t), 121.6 (t), 121.6 (t), 116.7 (q), 116.6 (q), 116.5 (q), 116.4(q), 115.4 (t), 115.0 (t), 114.9 (t), 112.5 (t), 112.2 (t), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.9 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.7 (s) ppm.

[0442] 실시예 12: 1-(2-(5-(4-아세틸페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0443] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-아세틸페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 371 (6) [*M*⁺], 356 (5), 325 (4), 296 (9), 268 (100), 241 (9), 213 (16), 75 (10). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.27, 12.05 (s, 1H), 8.17 - 7.87 (m, 5H), 5.83 - 5.46 (m, 1H), 4.61 - 2.97 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.68 - 2.38 (m, 1H), 2.06, 2.05 (s, 3H), 1.95 - 1.50 (m, 5H), 1.43 - 1.34 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 197.6 (q), 170.4 (q), 170.3 (q), 147.9 (q), 147.7 (q), 140.0 (q), 139.9 (q), 139.4 (q), 139.3 (q), 138.8 (q), 134.7 (q), 134.6 (q), 129.2 (t), 124.4 (t), 116.0 (t), 115.6 (t), 51.6 (t), 47.3 (t), 47.1 (t), 43.2 (d), 43.1 (d), 38.9 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.4 (t), 28.5 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.9 (s), 26.0 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.3 (d), 20.2 (d), 18.2 (s), 18.0 (s), 17.9 (s), 11.9 (s), 11.7 (s) ppm.

[0444] 실시예 13: 2-(에틸티오)-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0445] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-메틸페닐)보론산 및 2-(에틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다.

[0446] GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 1:1): 이성질체 1: *m/z* (%): 357 (6) [*M*⁺], 328 (20), 268 (9), 240 (100), 213 (9), 185 (15), 117 (6), 89 (6). 이성질체 2: *m/z* (%): 357 (7) [*M*⁺], 328 (21), 268 (9), 240 (100), 213 (10), 185 (15), 117 (6), 89 (6). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.02, 11.79 (brs, 1H), 7.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.79 - 5.42 (m, 1H), 4.49 - 3.00 (m, 3H), 2.70 - 2.36 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.95 - 1.51 (m, 5H), 1.40 (m,

3H), 1.27 - 1.13 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.7 (q), 170.5 (q), 147.0 (q), 146.7 (q), 140.4 (q), 140.0 (q), 135.3 (q), 132.7 (q), 129.4 (t), 124.7 (t), 113.1 (t), 112.6 (t), 51.6 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2(d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.5 (t), 28.7 (d), 28.1 (d), 26.2 (d), 25.7 (d), 25.3 (d), 23.3 (d), 23.0 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 19.3 (s), 19.1 (s), 19.0 (s), 15.4 (s), 14.9 (s), 14.9 (s) ppm.

[0447] 실시예 14: (E)-2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온

[0448] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-메틸페닐)보론산 및 (E)-2-메틸부트-2-엔산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 323 (6) [*M*⁺], 308 (3), 268 (1), 240 (100), 185 (10), 172 (3), 83 (5), 55 (13). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 호변이체의 혼합물) δ 12.08, 11.86 (s, 1H), 7.76 - 7.52 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.27 - 7.09 (m, 2H), 5.76 - 5.46 (m, 2H), 4.22 - 2.81 (m, 2H), 2.55 - 2.33 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.85 - 1.27 (m, 11H) ppm.

[0449] 실시예 15: 2-메틸렌-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0450] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-메틸페닐)보론산 및 2-메틸렌부탄산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 323 (8) [*M*⁺], 308 (4), 240 (100), 185 (12), 172 (3), 159 (43), 83 (4), 55 (15). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 호변이체의 혼합물) δ 12.11 - 11.86 (m, 1H), 7.72 - 7.01 (m, 5H), 5.76 - 5.05 (m, 3H), 4.67 - 2.61 (m, 2H), 2.42 - 2.17 (m, 6H), 1.84 - 1.16 (m, 5H), 1.12 - 0.93 (m, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 호변이체의 혼합물) δ 171.1 (q), 171.0 (q), 146.7 (q), 146.6 (q), 140.2 (q), 136.2 (q), 135.3 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.4 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.4 (d), 53.6 (t), 46.7 (t), 44.4 (d), 38.5 (d), 29.3 (d), 28.5 (d), 27.2 (d), 25.8 (d), 25.6 (d), 21.2 (s), 20.4 (d), 12.1 (s) ppm.

[0451] 실시예 16: 1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0452] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3,4-디플루오로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 365 (10) [*M*⁺], 350 (5), 319 (4), 290 (10), 262 (100), 235 (6), 75 (13). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.2 - 11.9 (m, 1H), 7.78- 7.33 (m, 4H), 5.77 - 5.41 (m, 1H), 4.40 - 3.07 (m, 3H), 2.56 - 2.38 (m, 1H), 2.16 - 1.37 (m, 11H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.8 (q), 170.4 (q), 170.1 (q), 151.8 (q), 151.6 (q), 149.9 (q), 149.7 (q), 148.6 (q), 148.4 (q), 147.6 (q), 147.4 (q), 147.3 (q), 146.7 (q), 146.5 (q), 138.4 (q), 138.0 (q), 133.3 (q), 133.1 (q), 121.1 (t), 118.0 (t), 117.8 (t), 114.6 (t), 114.2 (t), 114.0 (t), 113.2 (t), 113.0 (t), 51.4 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.9 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.0 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.7 (s) ppm.

[0453] 실시예 17: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-니트로페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0454] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-니트로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 374 (1) [*M*⁺], 359 (2), 328 (3), 299 (4), 271 (100), 216 (11), 170 (8), 156 (3), 75(54). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 10.3 - 9.76 (m, 1H), 8.24 - 7.38 (m, 5H), 5.83 - 5.75 (m, 1H), 3.88 - 3.63 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.81 - 1.47 (m, 12H) ppm.

[0455] 실시예 18: 1-(2-(5-(4-아미노페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0456] 에틸 아세테이트(10mL) 중 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-니트로페닐)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 (100mg, 0.24mmol)의 용액을 질소 분위기 하에 Pd/C(차콜 상 팔라듐)(10 중량%)(48.1mg, 0.048mmol)로 처리하

고, 혼합물을 수소로 퍼지하고, 수소 분위기(1 bar) 하에 밤새 실온에서 반응시켰다. 생성된 혼합물을 질소로 퍼지하고, 셀라이트 상에서 여과하고, 농축하여 표제 생성물(51mg, 수율: 58%)을 황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 344 (9) [M^+], 329 (4), 269 (6), 241 (100), 214 (16), 198 (8), 185 (20), 75 (44). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.80 - 11.57 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 3H), 6.59 - 6.53 (m, 2H), 5.76 - 5.37 (m, 1H), 5.14 - 4.98 (m, 2H), 4.38 - 3.16 (m, 3H), 2.50 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 3H), 1.70 - 1.58 (m, 5H), 1.38 - 1.36 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.8 (q), 170.3 (q), 170.1 (q), 168.7 (q), 148.0 (q), 147.4 (q), 146.3 (q), 141.3 (q), 140.9 (q), 125.7 (t), 123.7 (t), 122.5 (t), 118.7 (t), 114.4 (t), 110.7 (t), 110.3 (t), 51.5 (t), 47.3 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.1 (t), 37.6 (t), 37.4 (t), 28.6 (d), 28.2 (d), 26.2 (d), 25.8 (d), 25.5 (d), 18.3 (s), 17.9 (s), 12.0 (s), 11.7 (s) ppm.

[0457] 실시예 19: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0458] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (2,4,5-트리플루오로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 383 (7) [M^+], 368 (5), 337 (5), 308 (10), 280 (100), 253 (5), 225 (25), 75 (13). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.37 - 11.82 (m, 1H), 8.00 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.28 (m, 2H), 5.82 - 5.31 (m, 1H), 4.55 - 3.00 (m, 3H), 2.65 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 3H), 1.84 - 1.29 (m, 8H) ppm.

[0459] 실시예 20: 1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-3-엔-1-온

[0460] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3,4-디플루오로페닐)보론산 및 2-메틸부트-3-엔산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 4:5): 이성질체 1: GC/MS (EI): m/z (%): 345 (1) [M^+], 330 (1), 290 (8), 262 (100), 234 (9), 219 (10), 194 (68), 55 (49). 이성질체 2: GC/MS (EI): m/z (%): 345 (1) [M^+], 330 (1), 290 (6), 262 (100), 234 (8), 219 (9), 207 (30), 194 (56), 55 (45). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.21 - 1.94 (brs, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 3H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 5.92 - 5.77 (m, 2H), 5.24 - 4.91 (m, 2H), 4.44 - 3.10 (m, 3H), 2.52 - 2.20 (m, 1H), 1.72 - 1.30 (m, 5H), 1.21 - 1.10 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 173.2 (q), 173.0 (q), 172.7 (q), 151.8 (q), 151.6 (q), 149.9 (q), 149.7 (q), 148.6 (q), 148.4 (q), 147.6 (q), 147.3 (q), 146.7 (q), 146.5 (q), 139.5 (t), 139.3 (t), 139.0 (t), 138.5 (t), 138.0 (t), 133.1 (q), 121.1 (t), 118.0 (t), 117.8 (t), 115.6 (d), 115.3 (d), 114.5 (t), 114.1 (t), 113.2 (t), 113.0 (t), 51.3 (t), 47.2 (t), 47.0 (t), 42.8 (d), 42.7 (d), 38.7 (d), 29.3 (d), 29.0 (d), 28.3 (d), 28.0 (d), 27.7 (d), 25.9 (d), 25.6 (d), 25.1 (d), 20.1 (d), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.9 (s) ppm.

[0461] 실시예 21: (*E*)-1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-2-엔-1-온

[0462] 실시예 2의 일반 절차에 따라 실시예 20의 제조의 마지막 단계에서 이성질화 부산물로서 수득하였다. 표제 생성물을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 345 (3) [M^+], 330 (2), 290 (1), 262 (100), 234 (6), 219 (7), 181 (12), 83 (24), 55 (49). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 12.2 - 12.0 (m, 1H), 7.77 - 7.33 (m, 4H), 5.66 - 5.46 (m, 2H), 4.77 - 2.89 (m, 2H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.76 - 1.32 (m, 11H) ppm.

[0463] 실시예 22: 1-(2-(5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0464] 실시예 22a: 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온: a) 디클로로메탄 (100mL) 중 *tert*-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(6.00g, 18.17mmol)의 용액에 5℃에서 2,2,2-트리플루오로아세트산(16.57g, 145.00mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 5℃로 냉각한 후, 희석된 NaHCO_3 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트(50mL*3)로 추출하고, 유기상을

농축하여 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘을 황색 고체로서 수득하였다.

[0465]

b) 디클로로메탄(150mL) 중 2-(메틸티오)프로판산(2.51g, 20.86mmol)의 용액에 HOBT(1-하이드록시벤조트리아졸 수화물)(3.19g, 20.86mmol) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(3.24g, 20.86mmol)을 0~5℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(5.00g, 17.38mmol) 및 DIPEA(6.07mL, 34.80mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE=2:1)로 정제하여 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(4.40 g, 수율: 75%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 333 (5) [M^+], 331 (5) [M^+], 318 (5), 316 (5), 287 (25), 285 (26), 258 (15), 256 (15), 230 (100), 228 (100), 175 (36), 173 (36), 75 (44). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 10.90 - 9.90 (m, 1H), 7.06 - 6.80 (m, 1H), 5.75 - 5.24 (m, 1H), 3.90 - 3.08 (m, 3H), 2.64 - 1.37 (m, 12H).

[0466]

실시예 22b: 1-(2-(5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0467]

테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1.2mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(150mg, 0.451mmol), (2,5-디플루오로페닐)보론산(143mg, 0.903mmol), 탄산나트륨(96mg, 0.903mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(74mg, 0.090mmol)의 혼합물을 교반하고, 아르곤 분위기 하에 16시간 동안 환류시켰다. 반응을 GC-MS로 모니터링했다. 혼합물을 10℃로 냉각시키고, 반응물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 용액으로 1회 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 오일을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE=3:1)로 정제하여 1-(2-(5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(95mg, 수율: 58%)을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 365 (9) [M^+], 350 (5), 319 (8), 290 (13), 262 (100), 235 (12), 75 (13). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.34, 12.11 (brs, 1H), 7.87 - 7.64 (m, 1H), 7.59 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 1H), 5.81 - 5.45 (m, 1H), 4.54 - 3.00 (m, 3H), 2.69 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.49 (m, 5H), 1.45 - 1.33 (m, 3H) ppm.

[0468]

실시예 23: 1-(2-(5-(2,3-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0469]

실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1.2mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(150mg, 0.451mmol), (2,3-디플루오로페닐)보론산(143mg, 0.903mmol), 탄산나트륨(96mg, 0.903mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(74mg, 0.09mmol)를 반응시켜 표제 생성물(100mg, 수율: 61%)을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 365 (6) [M^+], 350 (5), 319 (6), 290 (11), 262 (100), 235 (9), 75 (11). 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.39, 12.16 (s, 1H), 8.00 - 7.79 (m, 1H), 7.70 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.13 (m, 2H), 5.85 - 5.49 (m, 1H), 4.57 - 3.04 (m, 3H), 2.75 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 1.99 (m, 3H), 1.97 - 1.51 (m, 5H), 1.47 - 1.35 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $DMSO-d_6$, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.4 (q), 170.1 (q), 152.3 (q), 152.1 (q), 149.1 (q), 148.9 (q), 148.6 (q), 148.4 (q), 147.5 (q), 147.3 (q), 147.2 (q), 145.3 (q), 145.2 (q), 132.8 (q), 132.5 (q), 125.1 (t), 125.0 (t), 124.9 (t), 122.7 (t), 117.8 (t), 117.6 (t), 117.4 (t), 117.3 (t), 114.6 (t), 114.4 (t), 51.4 (t), 47.2 (t), 46.9 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.9 (t), 37.7 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.2 (d), 20.1 (d), 18.1 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6 (s) ppm.

[0470]

실시예 24: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0471]

실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1.2mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(200mg, 0.602mmol), (2,3,4-트리플루오로페닐)보론산(212mg, 1.204mmol), 탄산나트륨(128mg, 1.204mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(98mg, 0.120mmol)를 반응시켜 표제 생성물(95mg, 수율: 41%)을 담황색 고체로서 수득하였다.

GC/MS (EI): m/z (%): 383 (8) [M^+], 368 (5), 337 (7), 308 (11), 280 (100), 225 (28), 75 (13). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.38- 12.16 (m, 1H), 8.04 - 7.76 (m, 1H), 7.71 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 1H), 5.84, 5.48 (brs, 1H), 4.67 - 3.02 (m, 3H), 2.79 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 1.97 (m, 3H), 1.91 - 1.51 (m, 5H), 1.49 - 1.32 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.4 (q), 170.1 (q), 150.4 (q), 150.3 (q), 149.2 (q), 149.1 (q), 147.6 (q), 147.4 (q), 147.3 (q), 147.1 (q), 147.0 (q), 146.0 (q), 145.8 (q), 141.6 (q), 141.4 (q), 141.1 (q), 138.3 (q), 138.1 (q), 137.9 (q), 132.1 (q), 131.8 (q), 121.6 (t), 121.5 (t), 121.4 (t), 121.3 (t), 121.1 (q), 121.0 (q), 120.9 (q), 120.8 (q), 117.2 (t), 117.0 (t), 116.8 (t), 116.7 (t), 113.0 (t), 112.8 (t), 51.4 (t), 47.2 (t), 46.9 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.9 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.0 (d), 27.9 (d), 25.9 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.2 (d), 20.0 (d), 18.1 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.7 (s), 11.6 (s) ppm.

[0472] 실시예 25: 1-(2-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0473] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1.2mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(200mg, 0.602mmol), 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일보론산(300mg, 1.806mmol), 탄산나트륨(191mg, 1.806mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(98mg, 0.120mmol)를 반응시켜 표제 생성물(81mg, 수율: 36%)을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 373 (10) [M^+], 358 (5), 327 (2), 298 (6), 270 (100), 243 (11), 75 (9). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.98 - 11.76 (m, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.11 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 5.76 - 5.32 (m, 1H), 4.50 - 3.01 (m, 3H), 2.65 - 2.14 (m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.92 - 1.44 (m, 5H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.2 (q), 170.1 (q), 147.9 (q), 146.8 (q), 146.6 (q), 145.8 (q), 140.1 (q), 129.9 (q), 117.9 (t), 112.9 (t), 112.5 (t), 112.5 (t), 108.8 (t), 105.3 (t), 101.1 (d), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.9 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 29.5 (d), 28.2 (d), 27.9 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.1 (d), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.9 (s), 11.7 (s) ppm.

[0474] 실시예 26: 1-(2-(5-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0475] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1.2mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(200mg, 0.602mmol), (4-메톡시페닐)보론산(274mg, 1.806mmol), 탄산나트륨(191mg, 1.806mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(98mg, 0.120mmol)를 반응시켜 표제 생성물(143mg, 수율: 66%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 359 (9) [M^+], 344 (5), 256 (100), 229 (13), 75 (10). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.96, 11.74 (brs, 1H), 7.76 - 7.42 (m, 3H), 6.91 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.78 - 5.32 (m, 1H), 4.52 - 3.01 (m, 6H), 2.68 - 2.13 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.80 - 1.50 (m, 5H), 1.38 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물, 주 피크) δ 170.2 (q), 158.2 (q), 146.8 (q), 140.2 (q), 128.2 (q), 125.9 (t), 114.3 (t), 111.9 (t), 55.5 (s), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.0 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.4 (t), 28.2 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.0 (s), 17.9 (s), 11.9 (s), 11.7 (s) ppm.

[0476] 실시예 27: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0477] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1.2mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(200mg, 0.602mmol), (4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산(372mg, 1.806mmol), 탄산나트륨(191mg, 1.806mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(98mg, 0.120mmol)를 반응시켜 표제 생성물(95mg, 수율: 38%)을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 413 (9) [M^+], 398 (5), 367 (4), 338 (9), 310 (100), 281 (19), 75 (14). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.16, 11.94 (brs, 1H), 8.05 - 7.72 (m, 2H), 7.65 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.24 (m, 2H), 5.80 - 5.32 (m, 1H), 4.54 - 2.99 (m, 3H), 2.65 -

2.17 (m, 1H), 2.11 - 1.97 (m, 3H), 1.94 - 1.51 (m, 5H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.3 (q), 170.1 (q), 147.7(q), 147.5 (q), 147.3 (q), 146.9 (q), 139.0 (q), 134.9 (q), 126.2 (t), 122.3 (q), 122.0 (t), 121.6 (t), 118.9 (q), 114.5 (t), 114.1(t), 113.9 (t), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8(d), 37.9 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.6 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.7 (s) ppm.

[0478] 실시예 28: 2-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴

[0479] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(200mg, 0.602mmol), 4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산(372mg, 1.806mmol), 탄산나트륨(191mg, 1.806mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(49mg, 0.060mmol)를 반응시켜 표제 생성물(108mg, 수율: 48%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 372 (5) [M^+], 357 (6), 326 (14), 269 (100), 75 (16). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.42, 12.22 (brs, 1H), 7.98 - 7.74 (m, 4H), 5.87 - 5.45 (m, 1H), 4.56 - 2.96 (m, 3H), 2.62 - 2.14 (m, 1H), 2.10 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.51 (m, 5H), 1.39 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.4 (q), 170.1 (q), 165.2 (q), 161.8 (q), 148.5 (q), 148.4 (q), 148.2 (q), 143.2 (q), 143.1 (q), 137.8 (q), 134.4 (t), 121.1 (t), 118.0 (t), 117.7 (t), 117.5 (t), 115.1 (t), 111.4 (t), 111.1 (t), 96.7 (q), 96.5 (q), 51.5 (t), 47.2 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.9 (d), 37.8 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.0 (d), 27.8 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6 (s) ppm.

[0480] 실시예 29: 2-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴

[0481] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(150mg, 0.451mmol), (2-시아노페닐)보론산(133mg, 0.903mmol), 탄산나트륨(144mg, 1.354mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(55mg, 0.068mmol)를 반응시켜 표제 생성물(90mg, 수율: 56%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 354 (5) [M^+], 339 (6), 308 (8), 279 (14), 251 (100), 224 (10), 196 (32), 75 (13). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.39, 12.19 (brs, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 1H), 7.87 - 7.62 (m, 3H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.83 - 5.47 (m, 1H), 4.48 - 2.99 (m, 3H), 2.71 - 2.12 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 3H), 1.91 - 1.47 (m, 5H), 1.44 - 1.32 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.8 (q), 170.4 (q), 169.9 (q), 147.9 (q), 147.6 (q), 147.5 (q), 137.9 (q), 136.9 (q), 136.8 (q), 134.5 (t), 133.7 (t), 127.6 (t), 127.1 (t), 120.0 (q), 116.7 (t), 116.3 (t), 116.2 (t), 107.1 (q), 106.4 (q), 51.4 (t), 47.1 (t), 46.7 (t), 43.1 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.7 (t), 37.3 (t), 28.6 (d), 28.2 (d), 28.0 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.2 (d), 20.0 (d), 18.2 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.7 (s) ppm.

[0482] 실시예 30: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0483] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(200mg, 0.602mmol), (3-니트로페닐)보론산(0.201 g, 1.204mmol), 탄산나트륨(191mg, 1.806mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(49mg, 0.060mmol)를 반응시켜 표제 생성물(90mg, 수율: 40%)을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 374 (6) [M^+], 359 (5), 328 (9), 299 (10), 271 (100), 216 (25), 75 (16). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.31, 12.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.22 - 8.15(m, 1H), 8.05 - 7.98 (m, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 5.82 - 5.44 (m, 1H), 4.43 - 3.05 (m, 3H), 2.58 - 2.21 (m, 1H), 2.05-2.04 (m, 3H), 1.72 - 1.50 (m, 5H), 1.42 - 1.33 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.3 (q), 170.0 (q), 148.7 (q), 147.9

(q), 147.8 (q), 147.7 (q), 138.1 (q), 137.8 (q), 137.3 (q), 137.2 (q), 137.1 (q), 132.1 (t), 130.8 (t), 130.7 (t), 130.4 (t), 129.1 (t), 120.8 (t), 120.7 (t), 118.6 (t), 115.9 (t), 115.5 (t), 115.5 (t), 47.3 (t), 47.1 (t), 43.2 (d), 43.1 (d), 38.8 (d), 37.7 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.6 (d), 28.0 (d), 27.8 (d), 26.0 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.3 (d), 20.2 (d), 18.2(s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.7 (s), 11.6 (s) ppm.

[0484] 실시예 31: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0485] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(6mL) 및 물(1mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(150mg, 0.451mmol), (2-(트리플루오로메틸)페닐)보론산(171mg, 0.903mmol), 탄산나트륨(144mg, 1.354mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(37mg, 0.045mmol)를 반응시켜 표제 생성물(90mg, 수율: 50%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 397 (8) [M^+], 382 (10), 351 (23), 322 (13), 294 (100), 254 (36), 139 (21), 75 (19). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.21, 11.98 (s, 1H), 7.93 - 7.39 (m, 4H), 7.35 - 6.89 (m, 1H), 5.81 - 5.44 (m, 1H), 4.53 - 2.96 (m, 3H), 2.70 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.89 (m, 3H), 1.88 - 1.47 (m, 5H), 1.36 (t, J = 5.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.4 (q), 170.3 (q), 169.9 (q), 147.0 (q), 146.8 (q), 146.6 (q), 137.2 (q), 137.1 (q), 136.6 (q), 134.6 (q), 132.7 (t), 132.5 (t), 131.7(t), 131.6 (t), 131.5 (t), 127.2 (t), 127.1 (t), 127.0 (t), 126.7 (t), 126.6 (t), 126.5 (t), 125.9 (q), 125.5 (q), 123.1 (q), 116.3 (t), 116.2 (t), 115.8 (t), 51.4 (t), 47.1 (t), 46.7 (t), 43.1 (d), 42.9 (d), 38.7 (d), 38.1 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.27 (d), 28.3 (d), 28.1 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.5 (d), 20.2 (d), 20.0 (d), 19.9 (d), 18.2 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6 (s) ppm.

[0486] 실시예 32: 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤즈알데히드

[0487] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(10mL) 및 물(1.5mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(500mg, 1.505mmol), (4-포르밀페닐)보론산(451mg, 3.01mmol), 탄산나트륨 (478mg, 4.51mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(184mg, 0.226mmol)를 반응시켜 표제 생성물(385mg, 수율: 72%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 357 (9) [M^+], 342 (6), 311 (6), 282 (9), 254 (100), 227 (5), 199 (15), 75 (8). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.29, 12.09 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.93 - 7.79 (m, 3H), 5.82 - 5.45 (m, 1H), 4.57 - 2.91 (m, 3H), 2.66 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 3H), 1.56 - 1.48 (m, 5H), 1.39 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 192.7 (t), 170.4 (q), 170.3 (q), 170.0 (q), 148.2 (q), 148.1 (q), 147.9 (q), 141.3 (q), 141.2 (q), 139.2 (q), 139.1 (q), 134.3 (q), 134.2 (q), 130.7 (t), 130.5 (t), 124.8 (t), 116.6 (t), 116.2 (t), 116.1 (t), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.0 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6 (s) ppm.

[0488] 실시예 33: 1-(2-(5-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0489] 메탄올(10mL) 중 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤즈알데히드(300mg, 0.839mmol)의 용액에 25% 수성 수산화암모늄 (1176mg, 8.390mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 아르곤 분위기 하에 교반하였다. 이어서 혼합물을 10℃ 에서 NaBH_4 (32mg, 0.839mmol)로 처리하고, 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 : EA = 1 : 2)로 정제하여 1-(2-(5-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(62mg, 수율: 21%)을 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.11- 11.80 (m, 1H), 7.78 - 7.15 (m, 5H), 5.78 - 5.41 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 2H), 4.41 - 2.17 (m, 5H), 2.09 - 1.97 (m, 3H), 1.86 - 1.22 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.2 (q), 170.1 (q), 147.1 (q), 147.0 (q), 146.8 (q), 140.5 (q), 140.4

(q), 140.3 (q), 140.3 (q), 133.9 (q), 127.3 (t), 127.0 (t), 124.4 (t), 113.3 (t), 113.0 (t), 63.3 (d), 63.1 (d), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.6 (d), 28.1 (d), 28.0 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.9 (s), 11.7 (s) ppm.

[0490] 실시예 34: 1-(2-(5-(4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0491] 메탄올(10mL) 중 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤즈알데히드(200mg, 0.559mmol)의 용액에 메탄아민 하이드로클로라이드(378mg, 5.59mmol) 및 트리에틸아민(566mg, 5.59mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 아르곤 분위기 하에 교반하였다. 이어서 혼합물을 10℃에서 NaBH₄(21mg, 0.559mmol)로 처리하고, 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산 : EA = 1 : 2)로 정제하여 1-(2-(5-(4-((메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(25mg, 수율: 12%)을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 370 (3) [*M*-2]⁺, 355 (5), 295 (10), 267 (100), 240 (11), 212 (12), 75 (40). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.12 - 11.81 (m, 1H), 8.06 - 7.16 (m, 5H), 5.87 - 5.32 (m, 1H), 4.55 - 2.24 (m, 9H), 2.09 - 1.96 (m, 4H), 1.83 - 1.21 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.2 (q), 170.1 (q), 147.0 (q), 146.9 (q), 140.3 (q), 140.2 (q), 137.0 (q), 137.0 (q), 134.1 (q), 134.0 (q), 129.5 (t), 129.2 (t), 124.5 (t), 113.4 (t), 113.0 (t), 61.2 (d), 61.0 (d), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 42.1 (s), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 29.4 (d), 29.1 (d), 28.5 (d), 28.1 (d), 28.0 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 20.2 (d), 20.1 (d), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.9 (s), 11.7 (s) ppm.

[0492] 실시예 35: 메틸 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트

[0493] 실시예 22b에 기재된 일반 절차를 따랐다: 테트라하이드로푸란(10mL) 및 물(1.5mL) 중 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(500mg, 1.505mmol), (4-(메톡시카보닐)페닐)보론산(542mg, 3.01mmol), 탄산나트륨 (478mg, 4.51mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(184mg, 0.226mmol)를 반응시켜 표제 생성물(478mg, 수율: 82%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 387 (9) [*M*]⁺, 341 (3), 312 (10), 284 (100), 257 (10), 229 (16), 75 (8). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.26 - 12.04 (m, 1H), 7.96 - 7.77 (m, 5H), 5.81 - 5.44 (m, 1H), 4.55 - 2.95 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.66 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 1.33 (m, 11H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.7 (q), 170.4 (q), 170.3 (q), 170.0 (q), 166.6 (q), 148.0 (q), 147.8 (q), 147.7 (q), 140.1 (q), 140.0 (q), 139.2 (q), 138.8 (q), 130.0 (t), 127.1 (t), 127.0 (t), 124.5 (q), 115.9 (t), 115.5 (t), 115.4 (t), 52.3 (s), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.0 (d), 27.9 (d), 26.0 (d), 25.6 (d), 25.4 (d), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.2 (s), 17.9 (s), 17.8 (s), 11.8 (s), 11.6 (s) ppm.

[0494] 실시예 36: 2-(푸란-2-일)-1-(2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온

[0495] 디클로로메탄(2mL) 중 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘(200mg, 0.88mmol)의 용액에 HOBt(162mg, 1.056mmol, 1.2 당량) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민 하이드로클로라이드(202mg, 1.056mmol, 1.2 당량)를 0~5℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 2-(푸란-2-일)아세트산(122mg, 0.968mmol, 1.1 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(114mg, 0.88mmol, 1 당량)로 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 중 EtOAc의 구배)로 정제하여 2-(푸란-2-일)-1-(2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온(270mg, 0.81mmol, 91% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 335 (5), [M]⁺, 227 (13), 226 (79), 171 (28), 170 (11), 145 (16), 118 (12), 91 (13), 82 (10), 81 (100), 53 (52). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.16, 12.07, 11.88 (brs, 1H), 7.82 - 7.72 (m, 2H), 7.71 - 7.51 (m, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.28 - 7.11 (m, 1H), 6.46 - 6.19 (m, 2H), 5.79, 5.75, 5.33 (brs, 1H), 4.46 - 3.14 (m, 4H), 2.76 - 2.17 (m, 1H), 1.75 - 1.48 (m, 4H), 1.43 - 1.13

(m, 2H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H).

[0496] 실시예 37: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0497] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 36과 동일한 방식으로 제조하였다. 표적 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 329 (2, $[M]^+$), 227 (16), 226 (100), 199 (13), 171 (25), 170 (12), 75 (69), 56 (16), 55 (15), 47 (19), 41 (19). ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.14, 12.05, 11.82 (brs, 1H), 7.82 - 7.71 (m, 2H), 7.69 - 7.50 (m, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 2H), 7.27 - 7.11 (m, 1H), 5.82 - 5.40 (m, 1H), 4.50 - 3.06 (m, 3H), 2.76 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.44 (m, 5H), 1.41 - 1.32 (m, 3H) ppm.

[0498] 실시예 38: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0499] 실시예 38a: tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: 압력 용기에 tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(400mg, 1.21mmol), p-톨릴보론산(181mg, 1.332mmol, 1.1 당량), 탄산나트륨(257mg, 2.42mmol, 2 당량), 1,1'-비스(디페닐포스포노)-페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착체(49mg, 0.061mmol, 0.05 당량), 테트라하이드로푸란(5mL) 및 물(1mL)을 충전하였다. 혼합물을 질소로 퍼지함으로써 탈기시키고, 용기를 밀봉하였다. 혼합물을 교반하고, 밤새 100°C로 가열하였다. 생성된 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 용기를 열고, 내용물을 포화 NaHCO_3 용액(50mL)에 붓고, EtOAc(2x50mL)로 추출하고, 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조 물질을 헵탄 중 EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(314mg, 0.920mmol, 76% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 341 (4, $[M]^+$), 285 (11), 268 (3), 240 (30), 185 (100), 172 (16), 91 (6), 57 (99). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz, 회전 이성질체 및 호변이체의 혼합물): δ 11.66-12.09 (m, 1H), 7.49-7.70 (m, 2H), 7.20-7.48 (m, 1H), 7.08-7.23 (m, 2H), 5.34 - 5.23 (m, 1H), 3.89 (br d, $J=12.1$ Hz, 1H), 3.05 (br t, $J=10.9$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.18-2.25 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 1.22-1.63 (m, 13H) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO, 호변이체의 혼합물) δ 155.1 (q), 147.5 (q), 140.2 (q), 135.3 (q), 132.7 (q), 129.4 (t), 124.6 (t), 112.5 (t), 79.3 (q), 63.3 (d), 49.7 (t), 41.2 (d), 28.5 (s), 28.4 (d), 26.8 (d), 25.3 (d), 21.2 (s), 19.9 (d) ppm.

[0500] 실시예 38b: 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘: 디클로로메탄(3mL) 중 tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(304mg, 0.890mmol)의 용액을 5°C에서 트리플루오로아세트산(0.549mL, 7.12mmol, 8 당량)으로 적가 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 또는 출발 물질이 완전히 소모될 때까지 교반하였다. 혼합물을 빙수(30mL)에 붓고, 1M NaOH 수용액을 첨가하여 pH를 염기성으로 만들었다. 그 다음, 혼합물을 디클로로메탄(3x20mL)으로 추출하고, MgSO_4 로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘(160mg, 0.664mmol, 74% 수율)을 담황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS (EI, 70 eV): 241 (6, $[M]^+$), 185 (100), 172 (13), 158 (8), 91 (3), 84 (4). ^1H NMR (클로로포름- d , 400MHz): δ 8.67-8.89 (br s, 1H), 7.50 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 4.14 (dd, $J=12.3, 3.1$ Hz, 1H), 3.30 (br d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.71-2.84 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.15-2.27 (m, 1H), 2.01 (br dd, $J=14.4, 3.2$ Hz, 1H), 1.90 (br d, $J=13.4$ Hz, 1H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.32-1.46 ppm (m, 1H).

[0501] 실시예 38c: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: 2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 36과 동일한 방식으로 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 343 (2, $[M]^+$), 241 (17), 240 (100), 213 (13), 185 (18), 184 (9), 75 (55), 56 (11), 55 (9), 47 (10), 41 (11). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.07, 11.99, 11.95, 11.76 (brs, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.42 (m, 1H), 7.26 - 7.08 (m, 2H), 5.75 - 5.39 (m, 1H), 4.49 - 3.00 (m, 3H), 2.71 - 2.15 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 3H), 1.94 - 1.48 (m, 5H), 1.43 - 1.34 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.2 (q), 170.2 (q), 170.0 (q), 147.0 (q), 146.8 (q), 146.7 (q), 140.4 (q), 140.3 (q), 139.9 (q), 135.3 (q), 135.2 (q), 135.1 (q), 132.7 (q), 132.6 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.6 (t), 112.5

(t), 51.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.1 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.8 (d), 28.6 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.9 (s), 11.7 (s), 11.6 (s) ppm.

[0502] 실시예 39: 2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온

[0503] 디클로로메탄(100mL) 중 2-메틸부트-3-엔산(0.597 g, 5.97mmol)의 용액에 HOBt(0.914 g, 5.97mmol) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(0.926 g, 5.97mmol)을 0~5℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(1.2 g, 4.97mmol) 및 DIPEA(1.563mL, 8.95mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시키고, 용매를 제거하고, 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산 : MTBE = 3 : 1)로 정제하여 2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온(808mg, 수율: 50%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 1:2): 이성질체 1: m/z (%): 323 (2) [$\dot{M}$], 268 (5), 240 (100), 172 (95), 117 (7), 84 (3), 55 (11). 이성질체 2: m/z (%): 323 (2) [$\dot{M}$], 268 (5), 240 (100), 211 (6), 172 (81), 117 (7), 84 (2), 55 (10). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.06, 11.81 (brs, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.12 - 5.70 (m, 2H), 5.47 - 4.81 (m, 2H), 4.63 - 2.90 (m, 3H), 2.81 - 2.35 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.78 - 1.29 (m, 5H), 1.17 (t, J = 5.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 172.7 (q), 172.5 (q), 172.3 (q), 147.1 (q), 146.7 (q), 140.3 (q), 139.8 (q), 139.6 (t), 139.1 (t), 135.3 (q), 132.7 (q), 129.4 (t), 124.6 (t), 115.4 (d), 115.3 (d), 113.0 (t), 112.6 (t), 51.7 (t), 51.3 (t), 47.0 (t), 46.8 (t), 42.8 (d), 42.6 (d), 40.2 (t), 39.3 (t), 38.6 (d), 28.4 (d), 28.1 (d), 26.1 (d), 25.8 (d), 25.3 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.4 (s), 18.2 (s), 18.0 (s) ppm.

[0504] 실시예 40: 2,2-디메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온

[0505] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 2,2-디메틸부트-3-엔산(170mg, 1.492mmol), HOBt(228mg, 1.492mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(232mg, 1.492mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(300mg, 1.243mmol) 및 DIPEA(0.391mL, 2.238mmol)를 반응시켜 표제 생성물(255mg, 수율: 68%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 337 (1) [$\dot{M}$], 322 (3), 268 (10), 240 (89), 213 (6), 197 (6), 172 (100), 117(8), 69 (8). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 12.04 - 11.70 (m, 1H), 7.83 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.00 (m, 2H), 6.23 - 6.10 (m, 1H), 5.81 - 5.34 (m, 1H), 5.27 - 4.80 (m, 2H), 4.60 - 2.96 (m, 2H), 2.43 - 2.17 (m, 4H), 1.87 - 1.43 (m, 5H), 1.40 - 1.19 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 174.1 (q), 147.0 (q), 144.4 (t), 139.9 (q), 135.2 (q), 132.7 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.5 (t), 112.9 (t), 112.5 (d), 52.7 (t), 47.6 (t), 45.1 (s), 43.9 (d), 28.0 (d), 27.4 (s), 27.1 (s), 25.3 (d), 21.2 (s), 20.2 (d) ppm.

[0506] 실시예 41: 2,2-디메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0507] 에틸 아세테이트(20mL) 중 2,2-디메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온(120mg, 0.356mmol)의 용액을 질소 하에 Pd/C (10 중량%) (71mg)로 처리하고, 수소 분위기 하에 놓고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서 혼합물을 질소로 퍼지하고, 셀라이트 상에서 여과시키고, 증발시켜 조 물질을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(헥산 : MTBE = 3 : 1)로 정제하여 표제 생성물(88mg, 수율: 73%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 339 (2) [$\dot{M}$], 324 (1), 268 (3), 240 (100), 212 (3), 185 (12), 172 (3), 71 (12). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 12.02, 11.70 (brs, 1H), 7.83 - 7.59 (m, 2H), 7.57 - 7.38 (m, 1H), 7.26 - 7.04 (m, 2H), 5.75 - 5.69 (m, 1H), 4.20 - 3.08 (m, 2H), 2.40 - 2.19 (m, 4H), 1.86 - 1.32 (m, 7H), 1.20 (s, 6H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 175.3 (q), 147.2 (q), 139.9 (q), 135.2 (q), 132.7 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.5 (t), 112.7 (t), 48.9 (t), 43.0 (q), 42.7 (d), 33.2 (d), 29.4 (d), 28.6 (d), 27.0 (s), 26.8 (s),

25.8 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 9.8 (s) ppm.

[0508] 실시예 42: 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온

[0509] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 2,2,3-트리메틸부트-3-엔산(191mg, 1.492mmol), HOBt(228mg, 1.492mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)-아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(232mg, 1.492mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(300mg, 1.243mmol) 및 DIPEA(0.391mL, 2.238mmol)를 반응시켜 표제 생성물(237mg, 수율: 54%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 351 (6) [*M*⁺], 336 (6), 268(10), 240 (100), 224 (39), 172 (51), 117 (9), 83 (6), 55 (12). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 호변이체의 혼합물) δ 12.04 - 11.71 (m, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 2H), 5.81 - 5.34 (m, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 2H), 4.61 - 3.20 (m, 2H), 2.43 - 2.17 (m, 4H), 1.94 - 1.47 (m, 8H), 1.43 - 1.21 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 호변이체의 혼합물) δ 174.1 (q), 150.6 (q), 147.1 (q), 139.7 (q), 135.2 (q), 132.7 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.5 (t), 124.3 (t), 112.6 (t), 109.0 (d), 48.1 (q), 47.4 (t), 43.0 (d), 29.5 (d), 28.5 (d), 27.0 (s), 26.5 (s), 25.4 (d), 21.2 (s), 20.2 (s), 20.2 (d) ppm.

[0510] 실시예 43: 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0511] 실시예 41에 기재된 일반 절차를 따랐다: 2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온(100mg, 0.284mmol)을 수소 분위기 하에 에틸 아세테이트(20mL) 중 10% Pd/C (57mg)로 촉매 반응 시킴에 의해 수소화시켜 표제 생성물(82mg, 수율: 81%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 353 (1) [*M*⁺], 338 (1), 268 (3), 240 (100), 224 (3), 185 (15), 172 (4), 130 (4), 117 (4), 85 (10). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 호변이체의 혼합물) δ 12.00, 11.70 (brs, 1H), 7.81 - 7.50 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.28 - 7.05 (m, 2H), 5.79 - 5.65 (m, 1H), 4.34 - 3.02 (m, 2H), 2.54 - 2.10 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.72 - 1.27 (m, 5H), 1.13 (s, 6H), 0.92 - 0.81 (m, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 호변이체의 혼합물) δ 176.0 (q), 147.2 (q), 140.0 (q), 135.2 (q), 132.7 (q), 129.8 (t), 129.4 (t), 124.6 (t), 112.7 (t), 49.2 (t), 46.2 (q), 43.3 (d), 33.3 (t), 29.4 (d), 28.6 (d), 25.8 (d), 23.1 (s), 22.9 (s), 21.2 (s), 20.4 (d), 18.1 (s) ppm.

[0512] 실시예 44: 2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온

[0513] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 메타크릴산(171mg, 1.989mmol), HOBt(305mg, 1.989mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)-아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(309mg, 1.989mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(400mg, 1.657mmol) 및 DIPEA(0.521mL, 2.98mmol)를 반응시켜 표제 생성물(147mg, 수율: 30%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 309 (10) [*M*⁺], 240 (100), 185 (12), 159 (36), 117 (6), 69 (6). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 호변이체의 혼합물) δ 12.15 - 11.91 (m, 1H), 7.66 - 7.14 (m, 5H), 5.74 - 5.11 (m, 3H), 4.52 - 2.67 (m, 2H), 2.46 - 2.18 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.78 - 1.30 (m, 5H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆, 호변이체의 혼합물) δ 171.4 (q), 146.6 (q), 141.1 (q), 140.4 (q), 135.4 (q), 132.6 (q), 129.4 (t), 124.7 (t), 114.7 (d), 112.9 (t), 53.7 (t), 46.8 (t), 44.4 (d), 38.4 (d), 28.5 (d), 25.6 (d), 21.2 (s), 20.7 (s), 20.3 (d) ppm.

[0514] 실시예 45: 2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0515] 실시예 41에 기재된 일반 절차를 따랐다: 2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온(350mg, 1.082mmol)을 수소 분위기 하에 에틸 아세테이트(20mL) 중 10% Pd/C (216mg, 0.216mmol)로 촉매 반응시킴에 의해 수소화시켜 표제 생성물(290mg, 수율: 82%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): *m/z* (%): 325 (10) [*M*⁺], 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (10), 159(2), 142 (1), 84 (2), 57 (4). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.05 - 11.72 (m, 1H), 7.73 - 7.53 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.27 - 7.03 (m, 2H), 5.81 - 5.28 (m, 1H), 4.61 - 3.16 (m, 2H), 2.87 - 2.58 (m, 1H), 2.38 - 2.19 (m, 4H), 1.86 - 1.49 (m, 5H), 1.46 - 1.23 (m, 2H), 1.09 - 0.95 (m, 3H), 0.94 - 0.80 (m, 3H). ¹³C

NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 175.4 (q), 175.2 (q), 147.3 (q), 147.2 (q), 140.5 (q), 140.1 (q), 135.2 (q), 132.7 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 112.9 (t), 112.6 (t), 51.5 (t), 46.9 (t), 46.8 (t), 42.6 (d), 38.6 (d), 36.8 (t), 36.5 (t), 36.1 (t), 29.2 (d), 28.9 (d), 28.4 (d), 27.2 (d), 26.9 (d), 26.2 (d), 25.4 (d), 25.2 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 18.4 (s), 17.7 (s), 17.3 (s), 12.2 (s), 12.0 (s), 11.9 (s) ppm.

[0516] 실시예 46: 2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0517] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 2-메틸-2-(메틸티오)프로판산(0.267 g, 1.989mmol), HOBt(305mg, 1.989mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(309mg, 1.989mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(400mg, 1.657mmol) 및 DIPEA(0.521mL, 2.980mmol)를 반응시켜 표제 생성물(287mg, 수율: 48%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 357 (5) [M^+], 342(7), 268 (11), 240 (100), 185 (11), 159 (5), 117 (4), 89 (10). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 12.06, 11.82 (brs, 1H), 7.80 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.33 - 7.08 (m, 2H), 6.15 - 5.89 (m, 1H), 4.92 - 2.73 (m, 2H), 2.47 - 2.23 (m, 4H), 2.19 - 2.03 (m, 3H), 1.86 - 1.35 (m, 11H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 171.1 (q), 170.8 (q), 148.3 (q), 146.8 (q), 140.1 (q), 136.1 (q), 135.2 (q), 132.6 (q), 131.6 (q), 129.7 (t), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 112.8 (t), 53.5 (t), 48.4 (t), 47.6 (q), 44.4 (d), 29.3 (d), 28.6 (d), 27.6 (s), 25.8 (d), 21.2 (s), 20.2 (d), 12.9 (s) ppm.

[0518] 실시예 47: 2-(알릴티오)-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0519] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 2-(알릴티오)프로판산(0.236 g, 1.616mmol), HOBt(0.228 g, 1.492mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(232mg, 1.492mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(300mg, 1.243mmol) 및 DIPEA(0.391mL, 2.238mmol)를 반응시켜 표제 생성물(193mg, 수율: 42%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 5:4): 이성질체 1: m/z (%): 369 (2) [M^+], 328 (31), 268 (7), 240 (100), 185 (25), 159 (28). 이성질체 2: m/z (%): 369 (2) [M^+], 328 (43), 297 (3), 268 (9), 240 (100), 185 (29), 159 (29), 101 (6), 73 (5). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.02, 11.79 (brs, 1H), 7.87 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.04 (m, 2H), 5.99 - 4.93 (m, 4H), 4.49 - 3.04 (m, 5H), 2.68 - 2.29 (s, 4H), 1.93 - 1.30 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.7 (q), 170.6 (q), 170.5 (q), 147.0 (q), 146.9 (q), 146.6 (q), 140.3 (q), 140.0 (q), 135.4 (q), 135.3 (q), 135.1 (t), 135.0 (t), 134.9(t), 132.6 (q), 132.5 (q), 129.7 (t), 129.4 (t), 124.6 (t), 117.8 (d), 117.6 (d), 113.1 (t), 112.6 (t), 112.5 (t), 51.6 (t), 47.4 (t), 47.1 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.9 (d), 38.2 (t), 37.7 (t), 37.6 (t), 32.7 (d), 32.6 (d), 28.6 (d), 28.0 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.2 (d), 21.2 (s), 20.2 (d), 20.1 (d), 19.1 (s), 18.9 (s), 18.7 (s) ppm.

[0520] 실시예 48: (*E*)-2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-2-엔-1-온

[0521] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(50mL) 중 (*E*)-2-메틸펜트-2-엔산(213mg, 1.865mmol), HOBt(381mg, 2.486mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(386mg, 2.486mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(300mg, 1.243mmol) 및 DIPEA(0.543mL, 3.11mmol)를 반응시켜 표제 생성물(76mg, 수율: 19%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 337 (5) [M^+], 308 (10), 240 (100), 224 (3), 185 (10), 159 (11), 132 (3), 117 (4), 97(3), 69 (6).

[0522] 실시예 49: 2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜탄-1-온

[0523] 실시예 41에 기재된 일반 절차를 따랐다: (*E*)-2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-2-엔-1-온(80mg, 0.237mmol)을 수소 분위기 하에 에틸 아세테이트(10mL) 중 10% Pd/C (47mg, 0.047mmol)로 촉매 반응시켜 표제 생성물(55mg, 수율: 68%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 1:1): 이성질체 1: m/z (%): 339 (8) [M^+], 310 (1), 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (8), 159 (2),

117(3), 71 (2). 이성질체 2: m/z (%): 339 (8) [M^+], 310 (1), 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (8), 159 (2), 117(3), 71 (1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.09 - 11.75 (brs, 1H), 7.71 - 7.08 (m, 5H), 5.83 - 5.32 (m, 1H), 4.47 - 2.89 (m, 3H), 2.48 - 2.22 (m, 4H), 1.70 - 0.84 (m, 15H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 175.5 (q), 175.2 (q), 147.2 (q), 147.1 (q), 146.8 (q), 140.4 (q), 140.0 (q), 139.9 (q), 135.3 (q), 135.2 (q), 132.7 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 112.6 (t), 112.5 (t), 51.5 (t), 51.3 (t), 46.8 (t), 46.8 (t), 42.6 (d), 38.5 (d), 38.4 (d), 37.2 (d), 36.5 (d), 36.4 (d), 36.2 (d), 34.6 (t), 34.4 (t), 29.4 (d), 29.1 (d), 28.4 (d), 26.2 (d), 25.4 (d), 25.2 (d), 21.2 (s), 20.4 (d), 20.3 (d), 18.2 (s), 17.6 (s), 14.6 (s), 14.5 (s) ppm.

[0524] 실시예 50: 2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1,3-디온

[0525] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(50mL) 중 2-메틸-3-옥소부탄산(144mg, 1.243mmol), HOBt(254mg, 1.657mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(257mg, 1.657mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(200mg, 0.829mmol) 및 DIPEA(0.362mL, 2.072mmol)를 반응시켜 표제 생성물(45mg, 수율: 16%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 339 (1) [M^+], 297 (13), 268 (1), 240 (100), 212 (3), 198 (2), 185 (11), 172 (2), 117(5), 84 (2). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.94, 11.78 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.76 - 5.21 (m, 1H), 4.52 - 3.04 (m, 2H), 2.70 - 2.24 (m, 6H), 2.11 - 1.05 (m, 10H) ppm.

[0526] 실시예 51: 1-(2-(5-벤질-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0527] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-벤질-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 2에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 연황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 343 (3) [M^+], 328 (8), 297 (10), 268 (19), 240 (100), 213 (15), 185 (23), 130 (12), 91(19), 75 (24).

[0528] 실시예 52: 2-메틸-1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0529] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 이소부티르산(142mg, 1.616mmol), HOBt(228mg, 1.492mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(232mg, 1.492mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(300mg, 1.243mmol) 및 DIPEA(0.391mL, 2.238mmol)를 반응시켜 표제 생성물(243mg, 수율: 63%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 311 (10) [M^+], 268 (2), 240 (100), 185 (12), 159 (3), 117 (5). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 11.94 - 11.72 (m, 1H), 7.81 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.30 (m, 1H), 7.24 - 7.02 (m, 2H), 5.78 - 5.29 (m, 1H), 4.55 - 2.38 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.81 - 1.16 (m, 6H), 1.12 - 0.97 (m, 6H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 175.8 (q), 147.4 (q), 139.8 (q), 135.4 (q), 132.4 (q), 129.4 (t), 124.6 (t), 112.8 (t), 51.4 (t), 46.8 (t), 42.6 (d), 38.5 (d), 29.8 (t), 28.9 (d), 28.3 (d), 26.2 (d), 25.2 (d), 21.2 (s), 20.6 (s), 20.2 (d), 20.1 (s), 19.5 (s) ppm.

[0530] 실시예 53: 1-(2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0531] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 프로피온산(120mg, 1.616mmol), HOBt(228mg, 1.492mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-*N,N*-디메틸프로판-1-아민(232mg, 1.492mmol), 2-(5-(*p*-톨릴)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘(300mg, 1.243mmol) 및 DIPEA(0.391mL, 2.238mmol)를 반응시켜 표제 생성물(239mg, 수율: 65%)을 담황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 297 (10) [M^+], 268 (1), 240 (100), 185 (13), 103 (3), 57 (10). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 11.97, 11.75 (brs, 1H), 7.75 - 7.03 (m, 5H), 5.78 - 5.21 (m, 1H), 4.55 - 2.33 (m, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.86 - 0.98 (m, 10H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 172.7 (q), 147.2 (q), 146.8 (q), 140.3 (q), 135.3 (q), 132.6 (q),

129.3 (t), 124.67(t), 113.0 (t), 112.6 (t), 51.3 (t), 46.9 (t), 42.5 (d), 38.4 (d), 28.5 (d), 28.0 (d), 26.3 (d), 26.0 (d), 25.8 (d), 25.2 (d), 21.1 (s), 20.2 (d), 9.8 (s) ppm.

[0532] 실시예 54: 2-(푸란-3-일)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0533] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 2-(푸란-3-일)프로판산(439mg, 3.13mmol), HOBt(480mg, 3.13mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(486mg, 3.13mmol), 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(700mg, 2.61mmol) 및 DIPEA(0.647mL, 3.92mmol)를 반응시켜 표제 생성물(565mg, 수율: 57%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 1:1): 이성질체 1: m/z (%): 363 (4) [M^+], 348 (3), 334 (1), 268 (6), 240 (100), 185 (19), 95 (41). 이성질체 2: m/z (%): 363 (3) [M^+], 348 (3), 334 (1), 268 (8), 240 (100), 185 (18), 95 (40). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.10 - 11.79 (m, 1H), 7.91 - 7.13 (m, 7H), 6.56 - 6.42 (m, 1H), 5.52 - 5.29 (m, 1H), 4.45 - 3.77 (m, 2H), 3.21 - 2.67 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.58 - 1.29 (m, 7H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 172.5 (q), 172.4 (q), 147.2 (q), 147.0 (q), 146.6 (q), 143.8 (t), 143.7 (t), 143.2 (t), 140.5 (t), 139.7 (t), 135.2 (q), 132.7 (q), 129.6 (t), 129.4 (t), 127.9 (q), 126.6 (q), 126.5 (q), 125.8 (q), 124.6 (t), 113.1 (t), 112.7 (t), 110.9 (t), 110.4 (t), 51.4 (t), 47.2 (t), 43.1 (d), 42.8 (d), 40.8 (d), 39.1 (d), 38.7 (d), 32.9 (t), 32.7 (t), 28.5 (d), 27.7 (d), 26.0 (d), 25.4 (d), 25.1 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (s), 20.0 (s), 19.3 (s) ppm.

[0534] 실시예 55: 사이클로펜틸(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온

[0535] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 사이클로펜탄카복실산(255mg, 2.238mmol), HOBt(343mg, 2.238mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(347mg, 2.238mmol), 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(500mg, 1.865mmol) 및 DIPEA(0.462mL, 2.80mmol)를 반응시켜 표제 생성물(286mg, 수율: 43%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 337 (4) [M^+], 268 (1), 240 (100), 212 (4), 185 (14), 103 (2), 69 (22). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 11.94 - 11.73 (m, 1H), 7.65 - 7.12 (m, 5H), 5.77 - 5.32 (m, 1H), 4.45 - 3.02 (m, 3H), 2.43 - 2.28 (m, 4H), 1.87 - 1.36 (m, 13H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 호변이체의 혼합물) δ 174.7 (q), 174.6 (q), 147.2 (q), 146.9 (q), 140.4 (q), 140.0 (q), 135.2 (q), 132.7 (q), 129.6 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 112.9 (t), 112.6 (t), 51.4 (t), 46.9 (t), 42.6 (d), 40.9 (t), 38.6 (d), 30.8 (d), 30.3 (d), 29.9 (d), 29.5 (d), 28.8 (d), 28.1 (d), 26.3 (d), 26.1 (d), 25.3 (d), 21.2 (s), 20.3 (d) ppm.

[0536] 실시예 56: (2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0537] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(100mL) 중 (S)-2-메틸부탄산(0.84 g, 8.20mmol), HOBt(1.37 g, 8.95mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(1.39 g, 8.95mmol), 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(2.00 g, 7.46mmol) 및 DIPEA(1.85mL, 11.19mmol)를 반응시켜 표제 생성물(1.62 g, 수율: 67%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (5) [M^+], 310 (1), 268 (2), 240 (100), 185 (14), 171 (3), 159 (3), 84 (3), 57 (17). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.03 - 11.71 (m, 1H), 7.66 - 7.63 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 5.84 - 5.27 (m, 1H), 4.45 - 3.83 (m, 1H), 3.39 - 3.26 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.69 - 2.43 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.67 - 1.29 (m, 7H), 1.08 - 1.04 (m, 3H), 0.89 - 0.85 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 175.3 (q), 175.2 (q), 175.1 (q), 148.5 (q), 147.2 (q), 147.1 (q), 146.8 (q), 140.5 (q), 140.0 (q), 136.0 (q), 135.1 (q), 132.7 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 112.9 (t), 112.6 (t), 51.4 (t), 46.8 (t), 42.6 (d), 40.8 (t), 38.5 (d), 36.4 (d), 28.4 (d), 27.2 (d), 26.9 (d), 26.3 (d), 25.5 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 17.7 (s), 17.3 (s), 12.1 (s), 12.0 (s) ppm.

[0538] 실시예 57: (E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-3-엔-1-온

- [0539] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 (E)-2-메틸헵트-3-엔산(255mg, 2.24mmol), HOBt(343mg, 2.24mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)-아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(347mg, 2.24mmol), 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(500mg, 1.86mmol) 및 DIPEA(0.46mL, 2.80mmol)를 반응시켜 표제 생성물(460mg, 수율: 69%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 2:3): 이성질체 1: m/z (%): 337 (1) [M^+], 322 (1), 268 (8), 240 (100), 186 (96), 171 (9), 103 (5), 91 (3), 69 (34). 이성질체 2: m/z (%): 337 (1) [M^+], 322 (1), 268 (8), 240 (92), 186 (100), 171 (8), 159 (6), 103 (6), 69 (34). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.03 - 11.75 (m, 1H), 7.62 - 7.13 (m, 5H), 5.77 - 5.16 (m, 3H), 4.41 - 2.62 (m, 3H), 2.42 - 2.23 (m, 4H), 1.68 - 1.09 (m, 11H) ppm.
- [0540] 실시예 58: 2-메톡시-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0541] 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따랐다: 디클로로메탄(30mL) 중 2-메톡시프로판산(233mg, 2.238mmol), HOBt(343mg, 2.238mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)-아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(347mg, 2.238mmol), 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(500mg, 1.865mmol) 및 DIPEA(0.46mL, 2.80mmol)를 반응시켜 표제 생성물(420mg, 수율: 65%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 28:72): 이성질체 1: m/z (%): 327 (6) [M^+], 312 (9), 268 (8), 240 (100), 185 (17), 171 (4), 159 (3), 103 (3), 59 (36). 이성질체 2: m/z (%): 327 (6) [M^+], 312 (8), 268 (8), 240 (100), 185 (17), 171 (4), 159 (3), 103 (3), 59 (34). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.04 - 11.80 (m, 1H), 7.66 - 7.12 (m, 5H), 5.76 - 5.35 (m, 1H), 4.35 - 2.73 (m, 6H), 2.44 - 2.28 (m, 4H), 1.76 - 1.26 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 171.3 (q), 171.1 (q), 170.7 (q), 148.1 (q), 146.8 (q), 146.6 (q), 140.4 (q), 140.1 (q), 136.2 (q), 135.2 (q), 132.7 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.7 (t), 75.6 (t), 75.4 (t), 74.8 (t), 56.8 (s), 56.5 (s), 55.8 (s), 50.9 (t), 47.3 (t), 42.3 (d), 40.8 (d), 38.9 (d), 28.6 (d), 28.2 (d), 26.0 (d), 25.3 (d), 21.2 (s), 20.2 (d), 18.1 (s), 17.0 (s) ppm.
- [0542] 실시예 59: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0543] *tert*-부틸-2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (5-메틸티오펜-2-일)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 349 (3, [M]+), 247 (16), 246 (100), 219 (13), 191 (16), 84 (13), 75 (69), 56 (16), 55 (14), 47 (17), 41 (17).
- [0544] 실시예 60: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0545] *tert*-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-(트리플루오로메틸)페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 397(4, [M]+), 382(2), 378(1), 322(8), 294 (100), 239 (46), 84 (64), 82 (16), 75 (78), 56 (18), 55 (20), 47 (17), 41 (26), 28 (28).
- [0546] 실시예 61: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0547] 실시예 61a: 벤질 2-((2-옥소-2-(p-톨릴)에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트: DMF(N,N-디메틸포름아미드)(80mL) 중 1-((벤질옥시)카보닐)피페리딘-2-카복실산(8.0 g, 0.030 mol) 및 2-아미노-1-(p-톨릴)에탄-1-온(5.00g, 0.033 mol)의 교반 용액에 0°C에서 EDC.HCl(N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드)(8.6g, 0.045mol), HOBt(6.18g, 0.045mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(16mL, 0.045mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하고, 물(300mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(100mL X 3) 및 염수(150mL)로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 하에 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을, 용리제로서 펄트 에테르 중 EtOAc(0-25%)를 사용하여 실리카겔(230-400 메쉬)을 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 2-((2-옥소-2-(p-톨릴)에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(8.0 g, 50%)를 황색 액체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): 395 (100, [M]+).
- [0548] 실시예 61b: 벤질 2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: 아세토니트릴(140mL) 중 벤질 2-((2-옥

소-2-(p-톨릴)에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(7.5g, 0.019mol)의 용액에 POC13(3.5ml, 0.038mol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 수성 중탄산나트륨 용액을 첨가함으로써 pH를 8.0으로 조정하였다. 수층을 에틸 아세테이트(100ml X 2)로 추출하고, 합한 유기층을 물(200ml) 및 염수(100ml)로 세척하였다. 이를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을, 실리카겔(230-400 메쉬)을 사용하여 용리제로서 페트 에테르 중 EtOAc(0-25%)를 사용하여 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 벤질 2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.5 g, 63%)를 담황색 액체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): 377 (100, [M+H]⁺).

[0549]

실시예 61c: 메탄올(90ml) 중 2-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)옥사졸: 벤질 2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 0.0119mol)의 교반 용액에 10% Pd/C(0.45g, 10mol%)를 첨가하고, RT(실온)에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하고, 메탄올(40ml)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 물(50ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50ml X 3) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 하에 건조시키고, 감압 하에 농축하여 2-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)옥사졸 (2.5 g, 63%)을 액체로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): 243 (100, [M+H]⁺). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.1, 150.6 138.2, 130.0, 125.5, 124.3, 121.9, 54.3, 46.0, 30.3, 26.0, 24.0, 21.3 ppm.

[0550]

실시예 61d: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: 2-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)옥사졸 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 39에 기재된 일반 절차를 따라 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 344 (3, [M]⁺), 241 (100), 119 (27), 91 (32), 84 (40), 75 (76), 56 (21), 55 (39), 47 (20), 41 (37), 28 (36). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 7.64 - 7.50 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.91, 5.90, 5.64 (brs, 1H), 4.51 - 3.04 (m, 3H), 2.80 - 2.26 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.12 - 1.94 (m, 3H), 1.90 - 1.42 (m, 5H), 1.40 - 1.32 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.8 (q), 161.8 (q), 151.3 (q), 138.4 (q), 130.0 (t), 125.2 (q), 124.2 (t), 122.2 (t), 47.3 (t), 43.1 (d), 37.9 (t), 28.8 (d), 27.6 (d), 25.4 (d), 21.3 (s), 20.1 (d), 17.8 (s), 11.9 (s).

[0551]

실시예 62: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0552]

실시예 62a: tert-부틸 2-(2-(4-메틸벤조일)하이드라진-1-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트: DMF(30mL) 중 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-2-카복실산(3.0g, 0.013 mol) 및 4-메틸벤조하이드라지드(2.16g, 0.014 mol)의 교반 용액에 0℃에서 EDC.HCl(3.7g, 0.0195 mol), HOBT(2.60 g, 0.0195mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.8ml, 0.039mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하고, 물(15mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(25mL X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(15ml X 3) 및 염수(15ml)로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 하에 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 DCM(디클로로메탄) 중 8% 메탄올을 용리제로 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-(2-(4-메틸벤조일)하이드라진-1-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트를 담황색 검질(gummy) 고체(3.0g)로서 수득하였다. LC-MS(ESI-): 360(100, [M-H]⁻).

[0553]

실시예 62b: tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: MeCN(50ml) 중 tert-부틸 2-(2-(4-메틸벤조일)하이드라진-1-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트(4.5g, 0.017mol)의 교반 용액에 0℃에서 TsCl(p-톨루엔설포닐 클로라이드)(3.56g, 0.0186mol) 및 트리에틸아민(7.1mL, 0.051mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하고, 포화 수성 K₂CO₃(50ml)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 물(30ml)로 희석하고, 에틸 아세테이트(50ml X 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 물(50ml) 및 염수(50ml)로 세척하였다. 이를 Na₂SO₄ 하에 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을, 용리제로서 페트 에테르 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트를 황색 저용점 고체(3.5 g)로서 수득하였다. LC-MS (ESI+): 344 (57, [M+H]⁺), 288 (100), 244 (28). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 165.4, 165.1, 155.0, 142.2, 131.4, 130.4, 130.0, 129.7, 129.6, 127.8, 127.0, 126.8, 121.0, 80.5, 53.5, 47.6, 42.0, 41.3, 37.9, 28.3, 27.2, 24.8, 21.6, 19.8 ppm.

[0554]

실시예 62c: 2-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸: tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트로부터 실시예 38b와 유사하게 제조하여 2-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

- [0555] 실시예 62d: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: 2-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸로부터 실시예 39와 유사하게 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 345 (3, [M]⁺), 242 (36), 187 (27), 119 (43), 91 (37), 84 (100), 82 (25), 75 (73), 55 (32), 41 (29), 28 (27). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.05, 6.04, 5.82 (brs, J = 47.1 Hz, 1H), 4.54 - 2.98 (m, 3H), 2.85 - 2.22 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.11 - 2.02 (m, 3H), 1.95 - 1.44 (m, 5H), 1.41 - 1.32 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.9 (q), 165.3 (q), 164.8 (q), 142.6 (q), 130.4 (t), 126.9 (t), 121.0 (q), 45.7 (t), 43.2 (d), 37.7 (t), 27.3 (d), 25.2 (d), 21.6 (s), 20.0 (d), 17.7 (s), 11.8 (s).
- [0556] 실시예 63: 2-(메틸티오)-1-(4-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)티아졸리딘-3-일)프로판-1-온
- [0557] 실시예 63a: 3-(2-(메틸티오)프로판오일)티아졸리딘-4-카복실산: 디클로로메탄(20mL) 및 트리에틸아민(2.314mL, 16.60mmol) 중 티아졸리딘-4-카복실산(2.01g, 15.09mmol)의 현탁액에 디클로로메탄(10mL) 중 2-(메틸티오)프로판오일 클로라이드(2.301g, 16.60mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고, 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 빙 1M HCl(100mL)에 붓고, 디클로로메탄(2x50mL)으로 추출하고, 1M HCl(50mL), 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 3-(2-(메틸티오)프로판오일)티아졸리딘-4-카복실산(2.83g, 15.09mmol, 80% 수율)을 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 사용했다. MS(ESI⁻): 234.2(100, [M-H]⁻).
- [0558] 실시예 63b: 2-옥소-2-(p-톨릴)에틸 3-(2-(메틸티오)프로판오일)티아졸리딘-4-카복실레이트: DMF(12mL) 중 조 3-(2-(메틸티오)프로판오일)티아졸리딘-4-카복실산(2.83g, 12.03mmol)의 용액을 실온에서 트리에틸아민(1.844mL, 13.23mmol) 및 2-브로모-1-(p-톨릴)에탄-1-온(2.82g, 13.23mmol)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반한 다음, 물(100mL)에 붓고, EtOAc(2x100mL)로 추출하고, 1M HCl(50mL), 포화 수성 NaHCO₃(50mL), 물(50mL), 염수(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 2-옥소-2-(p-톨릴)에틸 3-(2-(메틸티오)프로판오일)티아졸리딘-4-카복실레이트(4.4 g, 12mmol, quant.)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. MS (EI, 70 eV): 367 (1, [M]⁺), 264 (21), 234 (37), 119 (47), 91 (30), 75 (100).
- [0559] 실시예 63c: 2-(메틸티오)-1-(4-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)티아졸리딘-3-일)프로판-1-온: 톨루엔(60mL) 중 2-옥소-2-(p-톨릴)에틸 3-(2-(메틸티오)프로판오일)티아졸리딘-4-카복실레이트(4.42g, 12.03mmol)의 용액에 아세트산(0.826mL, 14.44mmol) 및 암모늄 아세테이트(20.40g, 265mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 서서히 가열 환류시키고, 20시간 동안 환류 교반하였다. 생성된 혼합물을 물에 붓고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 생성된 조 물질을, 헵탄 중 EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(메틸티오)-1-(4-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)티아졸리딘-3-일)프로판-1-온(2.45 g, 7.05mmol, 59% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 347 (11, [M]⁺), 332 (4), 301 (14), 244 (59), 217 (33), 185 (100), 184 (94), 103 (17), 91 (15), 75 (59), 28 (23). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 10.33, 10.03, 9.87 (brs, 1H), 7.51 (d, J = 112.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 5.92, 5.69, 5.59 (brs, 1H), 5.14 - 4.40 (m, 2H), 3.79 - 3.16 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.60 - 1.32 (m, 3H).
- [0560] 실시예 64: 2-(메틸티오)-1-((S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0561] 실시예 64a: tert-부틸 (S)-2-((2-옥소-2-(p-톨릴)에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트: 디클로로메탄(20mL) 중 (S)-1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-2-카복실산(3.8g, 16.57mmol)의 용액을 5℃로 냉각시켰다. HOBt(3.05g, 19.89mmol) 및 EDC.HCl(3.81g, 19.89mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 2-아미노-1-(p-톨릴)에탄-1-온 하이드로클로라이드(3.08g, 16.57mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.89mL, 16.57mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 적색 반응 혼합물을 빙 1M HCl(100mL) 용액에 붓고, CH₂Cl₂(50mL)로 2회 추출하고, 물(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 헵탄 중 EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (S)-2-((2-옥소-2-(p-톨릴)에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(4.1 g, 11.37mmol, 69% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ = 8.07 (br s, 1H), 7.90 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.8 Hz, 2H),

4.45-4.77 (m, 3H), 3.85 (br d, $J=12.7$ Hz, 1H), 2.91-3.24 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.09-2.22 (m, 1H), 1.55 (range, 3H), 1.40 (br s, 9H), 1.19-1.35 ppm (m, 2H). MS (EI, 70 eV): 360 (1, $[M]^+$), 287 (2), 259 (2), 184 (23), 128 (100), 84 (81), 57 (39).

[0562] 실시예 64b: tert-부틸 (S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: tert-부틸 (S)-2-((2-옥소-2-(p-톨릴)에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(4g, 11.10mmol), 암모늄 아세테이트(18.82g, 244mmol), 아세트산(0.762mL, 13.32mmol) 및 톨루엔(50mL)을 환류 가열하고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 빙수(50mL)에 부었다. 유기층을 물(2x50mL) 및 염수(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조 물질을 헵탄 중 EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 (S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.03 g, 3.02mmol, 27% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 341 (4, $[M]^+$), 285 (12), 268 (4), 240 (23), 185 (85), 91 (6), 57 (100).

[0563] 실시예 64c: (S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘: (S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트로부터 실시예 38b와 동일한 방식으로 제조하여 (S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘을 주황색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0564] 실시예 64d: 2-(메틸티오)-1-((S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: (S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘(0.40g, 1.66mmol) 및 라세미 2-(메틸티오)프로판산(0.20g, 1.66mmol)으로부터 실시예 36과 동일한 방식으로 제조하여 2-(메틸티오)-1-((S)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(0.150 g, 0.44mmol, 26% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 343 (4, $[M]^+$), 241 (17), 240 (100), 213 (17), 185 (21), 184 (11), 132 (11), 130 (11), 117 (17), 75 (49), 41 (13). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.07, 12.02, 11.99, 11.95 (brs, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 2.8$ Hz, 2H), 7.58 - 7.40 (m, 1H), 7.29 - 7.07 (m, 2H), 5.79 - 5.40 (brs, 1H), 4.49 - 2.97 (m, 3H), 2.78 - 2.35 (m, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 3H), 2.20 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.42 (m, 5H), 1.42 - 1.32 (m, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.2 (q), 170.0 (q), 147.0 (q), 146.8 (q), 146.7 (q), 140.3 (q), 135.3 (q), 135.2 (q), 135.1 (q), 132.7 (q), 132.6 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.8 (t), 124.7 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.6 (t), 112.5 (t), 47.3 (t), 47.0 (t), 43.1 (d), 43.0 (d), 38.8 (d), 38.0 (t), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.8 (d), 28.6 (d), 28.1 (d), 27.9 (d), 26.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 20.1 (d), 18.3 (s), 18.0 (s), 17.8 (s), 11.9 (s), 11.7 (s), 11.6 (s).

[0565] 실시예 65: 2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0566] 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(30mg, 0.087mmol)을 물(0.5mL) 및 아세트산(0.5mL), 마지막으로 35% 수성 과산화수소(0.153mL, 1.747mmol)로 처리하고, 혼합물을 실온(r.t.)에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc(20mL)로 추출하고, 물(10mL), 염수(10mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조 물질을 헵탄 중 EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(25mg, 0.067mmol, 76% 수율)을 담황색 포움으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): C₁₉H₂₆O₃N₃ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 376.1689; 실측치: 376.1696.

[0567] 실시예 66: 2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0568] 2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(실시예 65)의 제조에서 부산물로서 수득하였다. 헵탄 중 EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(4mg, 0.011mmol, 13% 수율)을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): C₁₉H₂₆O₂N₃ $[M+H]^+$ 에 대한 계산치: 360.1740; 실측치: 360.1746

[0569] 실시예 67: (S)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0570] 실시예 67a: (S)-2-(메틸티오)프로판산: (S)-2-머캅토프로판산(5.0g, 47mmol)을 10℃에서 물(12mL) 중 수산화나트륨(3.8g, 94mmol)의 용액에 적가하였다. 요오도메탄(10.0g, 71mmol)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 용액에 붓고, MTBE(50mL)를 첨가하고, 유기상을 분리하고, 용매를 제거하여 (S)-2-(메틸티오)프로판산(4.8g, 수율: 85%)을 연황색 오일로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 120 (59) $[M]^+$, 105 (1), 91 (1), 87 (1), 75 (100), 59 (15), 55 (6).

- [0571] 실시예 67b: (R)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘: (R)-1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-2-카복실산으로부터 출발하고 (S)-2-(메틸티오)프로판산을 최종 단계에서 사용한 것을 제외하고는 실시예 64와 동일한 방식으로 제조하여 (S)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 회색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 343 (2, [M]⁺), 241 (16), 240 (93), 213 (16), 185 (19), 75 (100), 57 (14), 56 (24), 55 (23), 47 (24), 41 (28). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 회전 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.95 (brs, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 1H), 7.28 - 7.06 (m, 2H), 5.64 (brs, 1H), 4.55 - 3.38 (m, 3H), 2.80 - 2.32 (m, 5H), 2.32 - 2.25 (m, 3H), 2.22 - 1.96 (m, 3H), 1.96 - 1.40 (m, 5H), 1.39 - 1.31 (m, 3H) ppm.
- [0572] 실시예 68: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0573] 실시예 68a: tert-부틸 (E)-2-((하이드록시이미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트: 메탄올-물(1:1, 80mL) 중 tert-부틸 2-포르필피페리딘-1-카복실레이트(4.0g, 0.0187 mol)의 교반 용액에 0℃에서 탄산나트륨(1.19g, 0.01122 mol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(1.55g, 0.0213 mol)를 첨가하였다. 이를 0℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 이를 이의 부피의 절반으로 감압 하에 농축하고, 에틸 아세테이트(50mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(20mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 tert-부틸(E)-2-((하이드록시이미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 무색 오일로서 수득하였다. 조 생성물(4.27g)을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0574] 실시예 68b: tert-부틸 (Z)-2-(클로로(하이드록시이미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트: DMF(45mL) 중 tert-부틸 (E)-2-((하이드록시이미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(4.25g, 16.17mmol)의 용액에 실온에서 N-클로로숙신이미드(2.73g, 17.8mmol)를 분획 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(150mL)로 희석하고, 물(50mL) 및 염수(50mL)로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 tert-부틸 (Z)-2-(클로로(하이드록시이미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트를 검질 고체(6.4g)로 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다.
- [0575] 실시예 68c: tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트: 0℃에서 DCM(102mL) 중 tert-부틸 (Z)-2-(클로로(하이드록시이미노)메틸)피페리딘-1-카복실레이트(6.4g, 24.35mmol)의 교반 용액에 4(7.54mL, 64.13mmol) 및 트리에틸아민(4.2mL, 30.11mmol)을 적가하였다. 30분 후, 이를 실온으로 가온하고, 실온에서 3일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트(200mL)로 희석하고, 물(30mL X 2)로 세척하였다. 이를 염수(50mL)로 세척하고, 황산나트륨하에 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 용리제로 페트 에테르 중 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3.5g의 tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS (ESI⁺): 343 (16, [M+H]⁺), 243 (100). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 205.2, 169.9, 164.5, 154.6, 140.4, 129.7, 125.6, 124.9, 98.3, 79.1, 48.6, 40.6, 27.7, 27.6, 25.1, 20.5, 19.7 ppm.
- [0576] 실시예 68d: 3-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)이속사졸: tert-부틸 2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트를 사용하여 실시예 38b와 유사한 방식으로 제조하여 3-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)이속사졸을 황색 오일로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0577] 실시예 68e: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: 3-(피페리딘-2-일)-5-(p-톨릴)이속사졸 및 2-(메틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 황색 액체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 344 (3, [M]⁺), 179 (22), 119 (100), 91 (36), 84 (56), 82 (19), 75 (75), 56 (20), 55 (33), 41 (30), 28 (25). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 7.85 - 7.66 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 - 6.54 (m, 1H), 5.87 - 5.55 (m, 1H), 4.13 - 2.86 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 - 2.00 (m, 4H), 1.85 - 1.42 (m, 5H), 1.37 (d, J = 5.3 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, DMSO, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.8 (q), 170.4 (q), 169.9 (q), 164.4 (q), 164.3 (q), 140.7 (q), 130.2 (t), 126.0 (t), 124.6 (q), 99.4 (t), 46.3 (t), 42.8 (d), 37.7 (t), 27.8 (d), 25.5 (d), 21.4 (s), 21.2 (s), 20.0 (d), 17.8 (s), 11.8 (s) ppm.
- [0578] 실시예 69: (R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

- [0579] 실시예 69a: (R)-2-(메틸티오)프로판산: (R)-2-머캅토프로판산으로부터 실시예 67a에서와 같이 제조하여 (R)-2-(메틸티오)프로판산을 무색 오일로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 120 (62) [M^+].
- [0580] 실시예 69b: (R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: (R)-1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-2-카복실산으로부터 출발하여 최종 단계에서 (R)-2-(메틸티오)프로판산을 사용한 것을 제외하고, 실시예 64에서와 동일한 방식으로 제조하여 (R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 희박색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 343 (4, [M]+·), 241 (17), 240 (100), 213 (17), 185 (21), 184 (11), 132 (11), 130 (11), 117 (17), 75 (49), 41 (13). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 회전 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.98, 11.75 (brs, 1H), 7.64 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.77 - 5.39 (m, 1H), 4.66 - 3.04 (m, 3H), 2.47 - 2.32 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.77 - 1.41 (m, 5H), 1.40 - 1.33 (m, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d₆, 회전 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.2 (q), 146.9 (q), 140.3 (q), 135.2 (q), 132.6 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 113.0 (t), 112.7 (t), 49.7 (t), 47.2 (t), 43.2 (d), 43.0 (d), 38.7 (d), 37.6 (t), 37.3 (t), 28.8 (d), 28.1 (d), 25.7 (d), 25.4 (d), 22.5 (d), 21.2 (s), 20.2 (d), 20.1 (d), 18.0 (s), 17.8 (s), 17.1 (s), 11.9 (s), 11.6 (s) ppm.
- [0581] 실시예 70: 2-머캅토-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0582] 실시예 70a: 1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(트리틸티오)프로판-1-온: 2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-(트리틸티오)프로판산을 사용하여 실시예 36과 동일한 방식으로 제조하여 1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(트리틸티오)프로판-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 328 (4), 268 (2), 243 (92), 240 (36), 165 (100), 78 (40).
- [0583] 실시예 70b: 2-머캅토-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: 디클로로메탄(4mL) 중 1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(트리틸티오)프로판-1-온(0.43g, 0.752mmol) 및 트리에틸실란(0.024mL, 0.150mmol)을 5°C에서 트리플루오로아세트산(0.579mL, 7.52mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반한 다음, 빙 1M NaOH(20mL)에 붓고, 디클로로메탄(50mL)으로 추출하고, 물(20mL) 및 염수(20mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을, 헵탄, 및 80% EtOAc, 10% 헥산, 9% EtOH 및 1% Et₃N의 혼합물의 구배로 용리하는 실리카겔 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-머캅토-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(0.210 g, 0.637mmol, 85% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 329 (3, [M]+·), 296 (1), 268 (6), 240 (83), 61 (100).
- [0584] 실시예 71: 2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-페닐이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)프로판-1-온
- [0585] 2몰 당량의 N,N-디이소프로필에틸아민을 추가로 사용하여 (R)-5-페닐-2-(피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸 디하이드로클로라이드 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-페닐이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)프로판-1-온을 주황색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 315 (3, [M]+·), 300 (5), 269 (4), 240 (4), 212 (36), 172 (19), 77 (13), 75 (100), 47 (32).
- [0586] 실시예 72: 2-아미노-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0587] 실시예 72a: tert-부틸 (1-옥소-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트: 2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘 및 (tert-부톡시카보닐)알라닌으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 tert-부틸 (1-옥소-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트를 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0588] 실시예 72b: 2-아미노-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: 디클로로메탄(2mL) 중 tert-부틸(1-옥소-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트(0.20g, 0.49mmol)의 용액을 실온에서 트리플루오로아세트산(0.44g, 3.88mmol, 8당량)으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 3시간 동안 교반한 다음, 빙수(20mL)에 붓고, 2M NaOH(20mL)로 처리하고, 디클로로메탄(2x30mL)으로 추출하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압 하에 농축하여 2-아미노-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(0.125 g, 0.400mmol, 83% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (EI, 70 eV): 312 (3, [M]+·), 240 (41), 44 (100).
- [0589] 실시예 73: 2,5-디플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴
- [0590] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-시아노-2,5-디플루오로페닐)보론산 및 2-(메

틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 2,5-디플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)이미다졸-4-일)벤조니트릴을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{20}F_2N_4OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 391.1399; 실측치: 391.1395.

- [0591] 실시예 74: 2-(4-페닐이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(1,2,3-티아디아졸-5-일)메탄온
- [0592] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 1,2,3-티아디아졸-5-카복실산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-(4-페닐이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(1,2,3-티아디아졸-5-일)메탄온을 담황색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{17}N_5OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 340.1227; 실측치: 340.1223.
- [0593] 실시예 75: 2-(푸란-3-일)-1-(2-(4-페닐이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [0594] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 3-푸란아세트산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-(푸란-3-일)-1-(2-(4-페닐이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온을 담황색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{21}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 336.1707; 실측치: 336.1699.
- [0595] 실시예 76: (테트라하이드로푸란-3-일)(2-(4-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온
- [0596] 2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘 및 테트라하이드로푸란-3-카복실산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 (테트라하이드로푸란-3-일)(2-(4-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{23}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 340.2020; 실측치: 340.2013.
- [0597] 실시예 77: 3,3-디플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0598] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 3,3-디플루오로부탄산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 3,3-디플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{21}F_2N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 334.1725; 실측치: 334.1720.
- [0599] 실시예 78: 사이클로부틸(2-(5-(3-플루오로페닐)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온
- [0600] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3-플루오로페닐)보론산 및 사이클로부탄카복실산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 사이클로부틸(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{22}FN_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 328.1820; 실측치: 328.1814.
- [0601] 실시예 79: 1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0602] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3-플루오로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{22}FN_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 348.1540; 실측치: 348.1532.
- [0603] 실시예 80: 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0604] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 3-메틸부탄산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{25}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 312.2070; 실측치: 312.2064.
- [0605] 실시예 81: 3-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴
- [0606] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3-시아노페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 3-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{22}N_4OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 355.1587; 실측치: 355.1581.
- [0607] 실시예 82: 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴
- [0608] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-시아노페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-

이미다졸-4-일)벤조니트릴을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{22}N_4OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 355.1587; 실측치: 355.1581.

[0609] 실시예 83: 2-(메틸설포닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온

[0610] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-(메틸설포닐)아세트산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-(메틸설포닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{21}N_3O_3S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 348.1376; 실측치: 348.1370.

[0611] 실시예 84: 2-사이클로펜틸-2-에톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온

[0612] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-사이클로펜틸-2-에톡시아세트산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-사이클로펜틸-2-에톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{23}H_{31}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 382.2489; 실측치: 382.2481.

[0613] 실시예 85: 2-메틸-3-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0614] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-메틸-3-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-메틸-3-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{23}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 344.1791; 실측치: 344.1786.

[0615] 실시예 86: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0616] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 3-티에닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{16}H_{21}N_3OS_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 336.1199; 실측치: 336.1192.

[0617] 실시예 87: 1-(2-(4-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0618] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-플루오로페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{22}FN_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 348.1540; 실측치: 348.1533.

[0619] 실시예 88: 2-(메틸설포닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0620] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-(메틸설포닐)프로판산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-(메틸설포닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 왁스질 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{23}N_3O_3S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 362.1533; 실측치: 362.1524.

[0621] 실시예 89: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0622] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, o-톨릴보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 무색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{25}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 344.1791; 실측치: 344.1786.

[0623] 실시예 90: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0624] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-피리디닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{22}N_4OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 331.1587; 실측치: 331.1582.

[0625] 실시예 91: 1-(2-(4-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0626] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-클로로페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-

1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{22}ClN_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 364.1245; 실측치: 364.1238.

[0627] 실시예 92: 1-(2-(4-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0628] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-에틸페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{27}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 358.1948; 실측치: 358.1942.

[0629] 실시예 93: 1-(2-(4-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0630] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-하이드록시페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{23}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 346.1584; 실측치: 346.1578.

[0631] 실시예 94: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0632] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, m-톨릴보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{25}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 344.1791; 실측치: 344.1786.

[0633] 실시예 95: 1-(2-(4-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0634] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-플루오로페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{22}FN_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 348.1540; 실측치: 348.1535.

[0635] 실시예 96: 2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0636] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 및 이소부티르산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 298.1914; 실측치: 298.191.

[0637] 실시예 97: 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0638] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 2-메톡시프로판산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{23}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 314.1863; 실측치: 314.1859.

[0639] 실시예 98: 3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0640] 2-(5-페닐이미다졸-2-일)피페리딘 3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄산으로부터 실시예 36과 유사하게 제조하여 3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{18}F_5N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 388.1443; 실측치: 388.1439.

[0641] 실시예 99: N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)메탄설폰아미드

[0642] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-(메탄설폰아미도)페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)메탄설폰아미드를 담황색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{26}N_4O_3S_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 423.1519; 실측치: 423.1515.

[0643] 실시예 100: 1-(2-(4-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0644] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-메톡시-2-메틸페닐보론산 및 2-(메틸티오)프

로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{27}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 374.1897; 실측치: 374.1894.

[0645] 실시예 101: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-메틸티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0646] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (5-메틸푸란-3-일)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-메틸티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{23}N_3OS_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 350.1355; 실측치: 350.1352.

[0647] 실시예 102: 1-(2-(4-(5-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0648] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 5-메틸피리딘-3-보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(5-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{24}N_4OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 345.1744; 실측치: 345.1743.

[0649] 실시예 103: 1-(2-(4-(2-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0650] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-하이드록시페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(2-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{23}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 346.1584; 실측치: 346.1584.

[0651] 실시예 104: 1-(2-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0652] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 3,5-디플루오로페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{21}F_2N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 366.1446; 실측치: 366.1446.

[0653] 실시예 105: 1-(2-(4-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0654] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 6-메틸피리딘-3-보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{24}N_4OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 345.1744; 실측치: 345.1744.

[0655] 실시예 106: 1-(2-(4-(5-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0656] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 5-메틸-2-푸란보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(5-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{23}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 334.1584; 실측치: 334.1583.

[0657] 실시예 107: 1-(2-(4-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0658] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, [4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{24}F_3N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 412.1665; 실측치: 412.1665.

[0659] 실시예 108: 1-(2-(4-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0660] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-메톡시피리미딘-5-보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-

2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{23}N_5O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 362.1645; 실측치: 362.1642.

[0661] 실시예 109: 1-(2-(4-(벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0662] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조티오펜 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{23}N_3OS_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 386.1355; 실측치: 386.1353.

[0663] 실시예 110: 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0664] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 372.1740; 실측치: 372.1737.

[0665] 실시예 111: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-비닐페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0666] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-비닐페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-비닐페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 356.1791; 실측치: 356.1788.

[0667] 실시예 112: 1-(2-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0668] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 3-(N,N-디메틸아미노메틸)페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{21}H_{30}N_4OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 387.2213; 실측치: 387.2208.

[0669] 실시예 113: 1-(2-(4-(4-이소프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0670] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-이소프로필페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(4-이소프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{21}H_{29}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 372.2104; 실측치: 372.2101.

[0671] 실시예 114: 1-(2-(4-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0672] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-사이클로프로필-2-플루오로페닐보론산 피나콜 에스테르 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{21}H_{26}FN_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 388.1853; 실측치: 388.1847.

[0673] 실시예 115: 1-(2-(4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0674] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-플루오로-4-메톡시페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{24}FN_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 378.1646; 실측치: 378.1642.

[0675] 실시예 116: 1-(2-(4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0676] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-(메탄설포닐)페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다졸-2-

일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 무색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{25}N_3O_3S_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 408.1410; 실측치: 408.1406.

[0677] 실시예 117: 1-(2-(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0678] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 3,5-디메틸이속사졸-4-일-4-보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{24}N_4O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 349.1693; 실측치: 349.1689.

[0679] 실시예 118: 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0680] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2,3-디하이드로-1-벤조푸란-5-일보란디올 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 372.1740; 실측치: 372.1736.

[0681] 실시예 119: 1-(2-(4-(3-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0682] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(3-메틸푸란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(3-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 회백색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{23}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 334.1584; 실측치: 334.1580.

[0683] 실시예 120: 1-(2-(4-(5-((디메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0684] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 디메틸({[5-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)티오펜-2-일]메틸})아민 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 1-(2-(4-(5-((디메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{28}N_4OS_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 393.1777; 실측치: 393.1772.

[0685] 실시예 121: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0686] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, [5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일]보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{20}F_3N_3OS_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 404.1073; 실측치: 404.1070.

[0687] 실시예 122: 1-(2-(4-(4-메틸-6-(메틸티오)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0688] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-메틸-2-(메틸티오)-5-피리딜보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(4-메틸-6-(메틸티오)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{26}N_4OS_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 391.1621; 실측치: 391.1616.

[0689] 실시예 123: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0690] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-프로필페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{21}H_{29}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 372.2104; 실측치: 372.2101.

[0691] 실시예 124: 1-(2-(4-(4-(2-메톡시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

- [0692] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, [4-(2-메톡시에틸)페닐]보란디올 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(4-(2-메톡시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{21}H_{29}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 388.2053; 실측치: 388.2047.
- [0693] 실시예 125: 1-(2-(4-(4-(디플루오로메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0694] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, [4-(디플루오로메틸)티오펜-3-일]보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(4-(디플루오로메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{21}F_2N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 386.1167; 실측치: 386.1162.
- [0695] 실시예 126: 1-(2-(4-(4-사이클로부틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0696] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-사이클로부틸페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(4-사이클로부틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{22}H_{29}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 384.2104; 실측치: 384.2100.
- [0697] 실시예 127: 1-(2-(4-(3-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0698] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 3-클로로-4-메틸페닐보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(3-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{24}ClN_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 378.1401; 실측치: 378.1397.
- [0699] 실시예 128: 1-(2-(4-(4-((1,1-디옥사이도티오모르폴리노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0700] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-([4-(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]메틸)티오모폴린-1,1-디온 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(4-((1,1-디옥사이도티오모르폴리노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{23}H_{32}N_4O_3S_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 477.1989; 실측치: 477.1990.
- [0701] 실시예 129: 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0702] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-사이클로프로필프로판산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 회백색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 324.2071; 실측치: 324.2071.
- [0703] 실시예 130: 사이클로프로필(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온
- [0704] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 사이클로프로판카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 사이클로프로필(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 회백색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{21}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 296.1758; 실측치: 296.1759.
- [0705] 실시예 131: (2R)-2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0706] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 디메틸-D-알라닌으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 (2R)-2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 검으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{26}N_4O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 327.2180; 실측치: 327.2180.
- [0707] 실시예 132: 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온
- [0708] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 3-메틸부트-2-엔산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS

(ESI+): $C_{19}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 310.1914; 실측치: 310.1916.

- [0709] 실시예 133: 사이클로펜틸(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온
- [0710] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 사이클로펜탄카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 사이클로펜틸(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 324.2071; 실측치: 324.2071.
- [0711] 실시예 134: 2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0712] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-(푸란-2-일)프로판산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{21}H_{23}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 350.1863; 실측치: 350.1861.
- [0713] 실시예 135: 2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온
- [0714] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-에틸부트-2-엔산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 324.2071; 실측치: 324.2070.
- [0715] 실시예 136: 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0716] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-메톡시부탄산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온을 무색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 328.2020; 실측치: 328.2019.
- [0717] 실시예 137: 2-사이클로프로필-2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온
- [0718] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-사이클로프로필-2-메톡시아세트산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2-사이클로프로필-2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온을 무색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 340.2020; 실측치: 340.2020.
- [0719] 실시예 138: 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0720] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 부탄산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온을 담황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 298.1914; 실측치: 298.1914.
- [0721] 실시예 139: (5-메틸테트라하이드로푸란-3-일)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온
- [0722] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 5-메틸테트라하이드로푸란-3-카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 (5-메틸테트라하이드로푸란-3-일)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 340.2020; 실측치: 340.2019.
- [0723] 실시예 140: 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0724] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 프로피온산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 백색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{17}H_{21}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 284.1758; 실측치: 284.1757.
- [0725] 실시예 141: 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0726] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 3,3,3-트리플루오로-2-메틸프로판산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 3,3,3-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{20}F_3N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 352.1631; 실측치: 352.1630.
- [0727] 실시예 142: 4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0728] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온을 황색 필름

으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{22}F_3N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 366.1788; 실측치: 366.1787.

[0729] 실시예 143: (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온

[0730] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2,2-디메틸사이클로프로판-1-카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 324.2071; 실측치: 324.2070.

[0731] 실시예 144: 시스-2-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판-1-카보니트릴

[0732] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 시스-2-시아노사이클로프로판-1-카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 시스-2-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판-1-카보니트릴을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{20}N_4O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 321.1710; 실측치: 321.1709.

[0733] 실시예 145: 2,3-디메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0734] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2,3-디메톡시프로판산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2,3-디메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{25}N_3O_3$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 344.1969; 실측치: 344.1968.

[0735] 실시예 146: 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)헥사-3,5-디엔-1-온

[0736] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 3,5-헥사디엔산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)헥사-3,5-디엔-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 322.1914; 실측치: 322.1913.

[0737] 실시예 147: 2-(5-메틸푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0738] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-(5-메틸푸란-2-일)프로판산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2-(5-메틸푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{22}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 364.2020; 실측치: 364.2017.

[0739] 실시예 148: (트랜스-2-메톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온

[0740] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 트랜스-2-메톡시사이클로프로판-1-카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 (트랜스-2-메톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 황색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{23}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 326.1863; 실측치: 326.1862.

[0741] 실시예 149: (2-에톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온

[0742] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-에톡시사이클로프로판-1-카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 (2-에톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{25}N_3O_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 340.2020; 실측치: 340.2020.

[0743] 실시예 150: 비사이클로[1.1.1]헨탄-1-일(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온

[0744] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 비사이클로[1.1.1]헨탄-1-카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 비사이클로[1.1.1]헨탄-1-일(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 백색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 322.1914; 실측치: 322.1914.

[0745] 실시예 151: (2-메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온

[0746] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-메틸사이클로프로판-1-카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 (2-메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온을 백색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 310.1914; 실측치: 310.1913.

[0747] 실시예 152: (2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(티에탄-3-일)메탄온

[0748] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 티에탄-3-카복실산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 (2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(티에탄-3-일)메탄온을 담황색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+):

$C_{18}H_{21}N_3OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 328.1478; 실측치: 328.1478.

[0749] 실시예 153: 2-사이클로부틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0750] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-사이클로부틸프로판산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2-사이클로부틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): $C_{21}H_{27}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 338.2227; 실측치: 338.2226.

[0751] 실시예 154: 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온

[0752] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 2-사이클로프로필아세트산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): $C_{19}H_{23}N_3O$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 310.1914; 실측치: 310.1914.

[0753] 실시예 155: 1-(2-(4-(5-(메톡시메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0754] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-(5-(메톡시메틸)티오펜-3-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(5-(메톡시메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): $C_{18}H_{25}N_3O_2S_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 380.1461; 실측치: 380.1461.

[0755] 실시예 156: 1-(2-(4-(3-(메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0756] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, N-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(3-(메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): $C_{19}H_{26}N_4OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 359.1900; 실측치: 359.1900.

[0757] 실시예 157: 1-(2-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0758] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-메톡시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): $C_{18}H_{24}N_4O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 361.1693; 실측치: 361.1692.

[0759] 실시예 158: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0760] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤질)모폴린 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-(모르폴리노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): $C_{23}H_{32}N_4O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 429.2319; 실측치: 429.2321.

[0761] 실시예 159: 1-(2-(4-(4-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0762] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)에탄-1-올 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(4-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 왁스로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): $C_{20}H_{27}N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 374.1897; 실측치: 374.1899.

[0763] 실시예 160: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0764] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4,4,5,5-테트라메틸-2-(5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): $C_{17}H_{20}F_3N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 388.1301; 실측치: 388.1300.

[0765] 실시예 161: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프

로판-1-온

- [0766] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 황색 오일로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{16}H_{20}F_3N_5OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 388.1414; 실측치: 388.1413.
- [0767] 실시예 162: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(퀴녹살린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0768] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴녹살린 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(퀴녹살린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 황색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{23}N_5OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 382.1696; 실측치: 382.1696.
- [0769] 실시예 163: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0770] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리미딘 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{16}H_{21}N_5OS$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 332.1540; 실측치: 332.1540.
- [0771] 실시예 164: 1-(2-(4-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0772] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{26}FN_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 392.1803; 실측치: 392.1803.
- [0773] 실시예 165: 1-(2-(4-(4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0774] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{22}F_3N_3O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 414.1458; 실측치: 414.1460.
- [0775] 실시예 166: N-(2-하이드록시에틸)-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤젠설포나미드
- [0776] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-(N-(2-하이드록시에틸)설포모일)페닐)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 N-(2-하이드록시에틸)-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤젠설포나미드를 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{20}H_{28}N_4O_4S_2$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 453.1625; 실측치: 453.1625.
- [0777] 실시예 167: 1-(2-(4-(2-사이클로프로필옥사졸-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0778] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 2-사이클로프로필-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)옥사졸 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(2-사이클로프로필옥사졸-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{18}H_{24}N_4O_2S$ [M+H]⁺에 대한 계산치: 361.1693; 실측치: 361.1692.
- [0779] 실시예 168: 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-4-엔-1-온
- [0780] 2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 4-펜텐산으로부터 실시예 36에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-4-엔-1-온을 담황색 고체로서 수득하였다. HRMS (ESI+): $C_{19}H_{23}N_3O$

[M+H]⁺에 대한 계산치: 310.1914; 실측치: 310.1914.

- [0781] 실시예 169: 1-(2-(4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0782] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)보론산 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): C₁₉H₂₁F₂N₃O₃S [M+H]⁺에 대한 계산치: 410.1345; 실측치: 410.1346.
- [0783] 실시예 170: 1-(2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온
- [0784] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 1-(2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온을 담황색 필름으로서 수득하였다. HRMS (ESI⁺): C₁₆H₂₃N₅OS [M+H]⁺에 대한 계산치: 334.1696; 실측치: 334.1696.
- [0785] 실시예 171: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온
- [0786] 실시예 171a: tert-부틸-2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트: 100mL 둥근 바닥 플라스크에 부탄올(350mL) 중 tert-부틸-2-시아노피페리딘-1-카복실레이트(19.6g, 93.0mmol) 및 4-메틸벤조하이드라지드(7.0g, 46.6mmol)를 충전시켰다. 탄산칼륨(3.2g, 5.0mmol)을 첨가하였다. 반응을 밤새 가열 환류하였다. 용매를 제거하고, 디클로로메탄에 용해시키고, pH = 6이 될 때까지 1N HCl을 첨가하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하고, 합한 유기층을 MgSO₄로 건조시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 실리카겔로 정제하여 tert-부틸-2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(7.5 g, 수율: 47%)를 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 342 (1) [M⁺], 281 (1), 242 (6), 226 (3), 186 (100), 173 (10), 91 (6). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.17, 13.84 (brs, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 5.54 - 5.34 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 1H), 3.14 - 2.90 (m, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 4H), 1.97 - 1.30 (m, 14H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.6 (q), 163.6 (q), 161.5 (q), 157.1 (q), 155.3 (q), 155.0 (q), 140.1 (q), 138.5 (q), 129.9 (t), 129.4 (t), 129.3 (q), 126.4 (t), 126.2 (t), 125.2 (q), 79.5 (q), 78.9 (q), 50.2 (t), 48.7 (t), 41.2 (d), 28.5 (d), 28.4 (s), 25.3 (d), 25.1 (d), 21.3 (s), 21.1 (s), 19.8 (d) ppm.
- [0787] 실시예 171b: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: a) 디클로로메탄(50mL) 중 tert-부틸-2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-카복실레이트(500mg, 1.46mmol)의 용액에 5℃에서 2,2,2-트리플루오로아세트산(1330mg, 11.60mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용액을 5℃로 냉각시킨 후, 희석된 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트(50mL*3)로 추출하고, 유기상을 농축하여 2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘을 황색 고체로서 수득하였다.
- [0788] b) 디클로로메탄(50mL) 중 2-(메틸티오)프로판산(200mg, 1.73mmol)의 용액에 HOBt(220mg, 1.44mmol) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(220mg, 1.44mmol)을 0~5℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘(350mg, 1.44mmol) 및 DIPEA(0.50mL, 2.89mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE=3:1)로 정제하여 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(400mg, 수율: 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 344 (3) [M⁺], 329 (6), 298 (46), 269 (36), 241 (100), 226 (14), 186 (79). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 14.24 - 13.80 (m, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 5.88 - 5.32 (m, 1H), 4.51 - 2.92 (m, 3H), 2.63 - 2.28 (m, 4H), 2.09 - 2.01 (m, 3H), 1.91 - 1.33 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.8 (q), 170.4 (q), 169.8 (q), 162.9 (q), 161.4 (q), 156.4 (q), 154.7 (q), 140.1 (q), 138.5 (q), 129.7 (t), 129.4 (t), 128.9 (q), 126.0(t), 124.7 (q), 51.0 (t), 47.2 (t), 46.1(t), 43.0 (d), 42.7 (d), 38.4 (d), 37.6 (t), 37.3

(t), 29.1 (d), 28.1 (d), 27.8 (d), 27.7 (d), 25.7 (d), 25.3 (d), 25.0 (d), 21.1 (s), 19.8(d), 17.9 (s), 17.6 (s), 17.5 (s), 11.8 (s), 11.5 (s), 11.4 (s) ppm.

[0789] 실시예 172: 1-(2-(5-(4-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0790] *tert*-부틸-2-시아노피페리딘-1-카복실레이트, 4-플루오로벤조산 하이드라이드 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 171과 유사 절차를 따라 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 348 (4) [M^+], 333 (5), 302 (70), 273 (40), 245 (100), 230(17), 190 (84), 84 (63).

[0791] 실시예 173: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0792] *tert*-부틸-2-시아노피페리딘-1-카복실레이트, 벤즈하이드라이드 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 171과 유사 절차를 따라 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 330 (3) [M^+], 315 (7), 284 (71), 255 (43), 227 (100), 172 (85), 146 (13), 84 (57).

[0793] 실시예 174: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0794] 실시예 174a: *tert*-부틸-2-((2-옥소-2-페닐에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트: 디클로로메탄(50mL) 중 1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-2-카복실산(5.0g, 21.8mmol), HOBT(4.0g, 26.2mmol), EDC(5.0g, 26.2mmol)의 용액에 0~5℃에서 2-아미노-1-페닐에탄-1-온 하이드로클로라이드(3.7g, 21.8mmol) 및 DIPEA(5.64g, 43.6mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE=5:1)로 정제하여 *tert*-부틸-2-((2-옥소-2-페닐에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(5.0g, 수율: 66%)의 생성물을 담황색 고체로서 수득하였다.

[0795] 실시예 174b: 5-페닐-2-(피페리딘-2-일)옥사졸: *tert*-부틸-2-((2-옥소-2-페닐에틸)카바모일)피페리딘-1-카복실레이트(5.0g, 14.4mmol)의 용액에 빙욕에서 황산(14.2g, 144.0mmol)을 첨가하고, 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 희석된 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트(50mL*3)로 추출하고, 유기상을 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-페닐-2-(피페리딘-2-일)옥사졸(2.0g, 수율: 61%)의 생성물을 담황색 오일로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 228 (13) [M^+], 207 (10), 199 (4), 185 (14), 172 (100), 159 (16), 123 (13), 115 (5), 102 (10), 85 (15).

[0796] 실시예 174c: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온: 0~5℃에서 디클로로메탄(50mL) 중 2-(메틸티오)프로판산(520mg, 4.38mmol)에 HOBT(670mg, 4.38mmol) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(680mg, 4.38mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 5-페닐-2-(피페리딘-2-일)옥사졸(1000mg, 4.38mmol) 및 DIPEA(1.53mL, 8.76mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE=50:1)로 정제하여 조 생성물을 담황색 오일로 수득하였다. 그 오일을 쿠겔로(kugelrohr)(0.12 mbar, 110℃)를 통해 증류하여 2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온(475mg, 수율: 33%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 330 (9) [M^+], 315 (1), 255 (8), 227 (100), 75 (13). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 7.60 - 7.26 (m, 6H), 6.15 - 6.14(m, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 1H), 3.46 - 3.25 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.94 - 1.53 (m, 8H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.5 (q), 162.0 (q), 160.9 (q), 151.5 (q), 128.8 (t), 128.4 (t), 127.8 (q), 124.1 (t), 121.8 (t), 47.5 (t), 43.2 (d), 37.8 (t), 27.6 (d), 25.4 (d), 20.1 (d), 17.3 (s), 11.5 (s) ppm.

[0797] 실시예 175: 1-(2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)-프로판-1-온

[0798] 실시예 175a: *tert*-부틸 2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: *n*-부탄올(25mL) 중 *tert*-부틸 2-포르밀피페리딘-1-카복실레이트(1.0g, 4.69mmol) 및 DABCO(0.040mg, 0.32mmol)의 용액을 10분 동안 교반한 다음, NH₄OAc(1.8g, 23.44mmol)를 첨가하고, 이어서 1-페닐프로판-1,2-디온(0.69mg, 4.69mmol)을 첨가하고, 혼합물을 60~65℃로 가열하고, 밤새 교반하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 희석된 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트(50mL*3)로 추출하고, 유기상을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(헥산:MTBE=3:1)로 정제하여 *tert*-부틸 2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(1.0g, 수율

: 63%)의 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 341 (8) [M^+], 285 (14), 240 (35), 185 (100), 172 (18), 159 (6), 117 (6), 103 (8), 73 (18).

[0799] 실시예 175b: 1-(2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온: 디클로로메탄(50mL) 중 2-(메틸티오)프로판산(300mg, 2.48mmol)의 용액에 HOBt(380mg, 2.48mmol) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(380mg, 2.48mmol)을 0~5℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(500mg, 2.07mmol) 및 DIPEA(0.72mL, 4.14mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE=3:1)로 정제하여 1-(2-(4-메틸-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(500mg, 수율: 70%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 343 (6) [M^+], 328 (5), 268 (9), 240 (100), 213 (12), 185 (12), 159 (4), 103 (6), 75 (10). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 11.81 - 11.59 (m, 1H), 7.78 - 7.09 (m, 5H), 5.76 - 5.36 (m, 1H), 4.59 - 3.04 (m, 3H), 2.68 - 2.23 (m, 4H), 2.05 - 2.00 (m, 3H), 1.74 - 1.20 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 169.6 (q), 144.2 (q), 143.9 (q), 135.8 (q), 134.8 (q), 134.7 (q), 128.5 (t), 128.2 (t), 125.7 (t), 125.6 (t), 125.2 (t), 123.0 (q), 122.5 (q), 51.0 (t), 46.6 (t), 46.3 (t), 42.7 (d), 42.5 (d), 38.3 (d), 37.1 (t), 36.9 (t), 28.2 (d), 27.7 (d), 27.4 (d), 25.7 (d), 25.3 (d), 25.0 (d), 19.8 (d), 19.6 (d), 17.9 (s), 17.5 (s), 17.4 (s), 11.5 (s), 11.1 (s) ppm.

[0800] 실시예 176: 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온

[0801] 실시예 176a: tert-부틸 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트: 메탄올(50mL) 중 tert-부틸 2-포르밀피페리딘-1-카복실레이트(1000mg, 4.69mmol)의 용액에 0℃에서 벤젠-1,2-디아민(1014mg, 9.38mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축하고, 생성된 잔류물을 EtOAc(2*150mL)로 추출하였다. 임의의 침전물을 여과에 의해 제거하고, 유기상을 진한 수성 NaHCO₃ 용액(2*100mL) 및 염수(2*100mL)로 세척하였다. 이어서, 용액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(450mg, 수율: 32%)를 황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 301 (6) [M^+], 245 (6), 228 (7), 200 (20), 184 (12), 145 (100), 119 (7), 92 (3), 57 (13).

[0802] 실시예 176b: 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온: a) 5℃에서 디클로로메탄(50mL) 중 tert-부틸 2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트(500mg, 1.493mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(1362mg, 11.94mmol)을 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 5℃로 냉각시킨 후, 회석된 NaHCO₃ 용액을 첨가하고, 에틸 아세테이트(50mL*3)로 추출하고, 유기상을 농축하여 2-(피페리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸을 백색 고체(260mg, 수율: 78%)로서 수득하였다.

[0803] b) 디클로로메탄(30mL) 중 2-(메틸티오)프로판산(179mg, 1.491mmol)의 용액에 HOBt(304mg, 1.987mmol) 및 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(309mg, 1.987mmol)을 0~5℃에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서, 2-(피페리딘-2-일)-1H-벤조[d]이미다졸(200mg, 0.994mmol) 및 DIPEA(0.434mL, 2.484mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산:MTBE=3:1)로 정제하여 1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온(74mg, 수율: 24%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI, 입체 이성질체의 혼합물, 비 1:1): 이성질체 1: m/z (%): 303 (1) [M^+], 288 (5), 257 (42), 228 (29), 200 (100), 173 (10), 158 (7), 145 (41), 75 (12). 이성질체 2: m/z (%): 303 (3) [M^+], 288 (7), 257 (31), 228 (36), 200 (100), 173 (14), 158 (6), 145 (46), 75 (13). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.39, 12.16 (brs, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 2H), 7.16 - 7.15 (m, 2H), 5.98 - 5.62 (m, 1H), 4.55 - 3.00 (m, 3H), 2.60 - 2.19 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.01 - 1.35 (m, 8H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 170.7 (q), 170.3 (q), 169.9 (q), 153.9 (q), 153.8 (q), 153.6 (q), 143.7 (q), 135.3 (q), 135.0 (q), 122.3 (t), 122.3 (t), 121.5 (t), 121.4 (t), 119.0 (t), 118.9 (t), 111.6 (t), 111.5 (t), 52.2 (t), 47.8 (t), 47.5 (t), 43.4 (d), 43.3 (d), 38.4 (t), 37.3 (t), 37.3 (t), 28.5 (d), 28.0 (d), 27.9 (d), 25.9 (d), 25.5 (d), 25.3 (d), 20.4 (d), 20.2 (d), 20.1 (d), 18.4 (s), 17.9 (s),

17.8 (s), 12.0 (s), 11.6 (s), 11.5 (s) ppm.

[0804] 실시예 177: (S)-2-메틸-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0805] 실시예 39와 유사 절차를 따라 제조하였다: 디클로로메탄(100mL) 중 (S)-2-메틸부탄산(0.84mg, 8.20mmol), HOBt(1.37mg, 8.95mmol), 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민(1.39mg, 8.95mmol), (R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(2.00 g, 7.46mmol) 및 DIPEA(1.85mL, 11.19mmol)를 반응시켜 표제 생성물(1.65 g, 수율: 68%)을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (5) [M^+], 310 (1), 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (14), 159 (2), 117 (6), 57 (15). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.0, 11.90, 11.72 (brs, 1H), 7.68 - 7.47 (m, 3H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.83 - 5.28 (m, 1H), 4.49 - 2.74 (m, 3H), 2.45 - 2.19 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.74 - 1.55 (m, 5H), 1.37 - 1.33 (m, 2H), 1.07 - 1.05 (m, 3H), 0.89 - 0.78 (m, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 175.4 (q), 175.1 (q), 148.5 (q), 147.2 (q), 147.0 (q), 140.5 (q), 140.1 (q), 136.1 (q), 135.2 (q), 132.8 (q), 129.7 (t), 129.3 (t), 124.6 (t), 112.8 (t), 112.6 (t), 51.4 (t), 46.9 (t), 46.7 (t), 42.6 (d), 38.5 (d), 36.8 (t), 36.5 (t), 29.1 (d), 28.4 (d), 27.2 (d), 26.9 (d), 26.3 (d), 25.3 (d), 21.2 (s), 20.3 (d), 20.1 (d), 18.4 (s), 17.3 (s), 12.2 (s), 12.0 (s) ppm.

[0806] 실시예 178: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)아제판-1-일)프로판-1-온

[0807] 1-(tert-부톡시카보닐)-아제판-2-카복실산, 2-아미노-1-(p-톨릴)에탄-1-온 하이드로클로라이드 및 2-(메틸티오)프로판산으로부터 실시예 64와 유사 절차를 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)아제판-1-일)프로판-1-온을 회백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 357 (9) [M^+], 342 (12), 282 (6), 254 (100). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물): δ = 174.1, 172.7, 172.3, 171.1, 170.8, 170.0, 149.1, 135.4, 129.5, 129.4, 128.3, 127.3, 124.7, 124.7, 124.6, 124.6, 119.5, 110.2, 60.2, 55.1, 54.0, 51.9, 51.2, 44.0, 43.1, 42.3, 41.7, 41.7, 38.6, 37.3, 36.9, 33.7, 33.3, 32.8, 31.7, 31.1, 29.5, 29.3, 29.3, 29.0, 28.9, 28.8, 28.5, 25.4, 25.1, 24.9, 24.9, 22.6, 21.2, 18.6, 18.4, 18.2, 17.5, 17.1, 14.5, 14.4, 13.8, 13.2, 12.6, 11.7, 11.2 ppm.

[0808] 실시예 179: (2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온

[0809] 2,2-디메틸사이클로프로판-1-카복실산, HOBt, 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민, 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 디클로로메탄 중 DIPEA로부터 실시예 39에 기재된 유사 절차를 따라 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 337 (8) [M^+], 322 (1), 268 (1), 240 (100), 185 (33), 97 (6). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 11.52-12.19 (m, 1H), 7.08-7.72 (m, 5H), 5.24-6.02 (m, 1H), 3.83-4.56 (m, 1H), 3.21-3.32 (m, 1H), 2.15-2.47 (m, 4H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.46-1.74 (m, 4H), 1.27-1.43 (m, 1H), 1.19 (br d, J = 10.8 Hz, 3H), 0.87-1.08 (m, 4H), 0.61-0.77 ppm (m, 1H).

[0810] 실시예 180: 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온

[0811] 2-(메틸티오)프로판산 대신 2-메틸부탄산을 사용하여 실시예 22a에 기재된 유사 절차를 따라 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 315 (5) [M^+], 313 (5) [M^+], 300 (1), 287 (1), 258 (2), 256 (2), 228 (100), 230 (99), 173 (33), 57 (39). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.74 - 5.24 (m, 1H), 4.41 - 3.82 (m, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 1H), 2.81 - 2.60 (m, 1H), 2.38 - 2.10 (m, 1H), 1.77 - 1.18 (m, 8H), 1.06 - 0.93 (m, 3H), 0.90 - 0.70 (m, 3H) ppm.

[0812] 실시예 181: 1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온

[0813] 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온 및 4-클로로페닐보론산으로부터 실시예 22b에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 345 (11) [M^+], 330 (1), 260 (100). ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d , 25°C, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 9.83-10.84 (m, 1H), 7.37-7.79 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.32-5.93 (m, 1H), 3.72-4.76 (m, 1H), 3.08-3.24 (m, 1H), 2.20-2.78 (m, 4H), 1.36-1.89 (m, 7H), 1.04-1.23 (m, 3H), 0.80-1.00 ppm (m,

3H).

- [0814] 실시예 182: 2-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴
- [0815] 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온 및 (4-(시아노메틸)페닐)보론산으로부터 실시예 22b에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 담황색 왁스질 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 368 (10) [M^+], 353 (7), 322 (4), 293 (10), 265 (100), 238 (8), 210 (18), 75 (18). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.26 - 11.85 (m, 1H), 7.85 - 7.53 (m, 3H), 7.44 - 7.26 (m, 2H), 5.86 - 5.39 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.45 - 1.30 (m, 15H) ppm.
- [0816] 실시예 183: 2-(4-(2-(1-(2-메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴
- [0817] 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온 및 (4-(시아노메틸)페닐)보론산으로부터 실시예 22b에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 350 (7) [M^+], 293 (2), 265 (100), 249 (4), 210 (14), 184 (2), 155 (3), 117 (5), 57 (14). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.20 - 11.75 (m, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.68 - 7.52 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 5.89 - 5.28 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 4.52 - 2.20 (m, 3H), 1.80 - 1.14 (m, 8H), 1.11 - 0.71 (m, 6H) ppm.
- [0818] 실시예 184: 2-(4-(2-(1-(2-메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴
- [0819] 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온 및 4-시아노페닐보론산으로부터 실시예 22b에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 336 (7) [M^+], 321 (1), 279 (2), 251 (100), 196 (24), 57 (25). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 7.93-8.11 (m, 3H), 7.88 (br t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.87 (br d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.97-5.59 (m, 9H), 3.82-3.97 (m, 1H), 3.15-3.43 (m, 1H), 2.72-2.92 (m, 1H), 2.24-2.46 (m, 1H), 1.23-1.87 (m, 7H), 0.96-1.13 (m, 3H), 0.87 ppm (br t, J = 7.5 Hz, 3H).
- [0820] 실시예 185: 2,3-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0821] 디클로로메탄 중 2,3-디메틸부탄산, HOBT, 3-(((에틸이미노)메틸렌)아미노)-N,N-디메틸프로판-1-아민, 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘 및 DIPEA로부터 실시예 39에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 339 (9) [M^+], 324 (1), 296 (1), 268 (2), 240 (100), 185 (16). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 25°C, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 11.54-12.12 (m, 1H), 7.08-7.71 (m, 5H), 4.36-6.00 (m, 2H), 3.82-3.99 (m, 1H), 3.40-3.79 (m, 1H), 2.65 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.24-2.38 (m, 3H), 1.48-1.91 (m, 5H), 1.23-1.35 (m, 4H), 0.78-1.08 ppm (m, 9H).
- [0822] 실시예 186: 2-메틸-1-(2-(5-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0823] 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온 및 o-톨릴보론산으로부터 실시예 22b에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (10) [M^+], 310 (1), 268 (2), 240 (100), 224 (3), 185 (13), 159 (2), 117 (6), 57 (9). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.08 - 11.72 (m, 1H), 7.86 - 6.96 (m, 5H), 5.94 - 5.26 (m, 1H), 4.53 - 2.18 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.86 - 1.21 (m, 8H), 1.10 - 0.72 (m, 6H) ppm.
- [0824] 실시예 187: 2-메틸-1-(2-(5-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온
- [0825] 1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온 및 m-톨릴보론산으로부터 실시예 22b에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 325 (10) [M^+], 310 (1), 268 (2), 240 (100), 224 (4), 185 (12), 159 (2), 117 (5), 57 (10). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 입체 이성질체 및 호변이체의 혼합물) δ 12.17 - 11.67 (m, 1H), 7.64 - 6.93 (m, 5H), 5.88 - 5.24 (m, 1H), 4.52 - 2.23 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.78 - 0.75 (m, 14H) ppm.
- [0826] 실시예 188: 1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온
- [0827] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)메탄올 및 2-메틸부탄산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 화합물을 백색

고체로서 수득하였다. DIP-MS (EI): m/z (%): 341 (7) [M^+], 284 (2), 256 (100), 201 (13), 57 (51). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 7.90-8.01 (m, 1H), 7.65-7.70 (m, 2H), 7.36-7.55 (m, 1H), 7.31 (d, J = 0.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 5.65 (br s, 1H), 3.96-4.16 (m, 1H), 3.21-3.43 (m, 1H), 2.92 (br s, 2H), 2.78 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 3H), 2.26-2.35 (m, 1H), 1.59-1.87 (m, 5H), 1.34-1.53 (m, 2H), 1.08 (dd, J = 9.9, 6.6 Hz, 3H), 0.84-0.93 ppm (m, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6 , 140°C, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 175.6, 175.6, 140.8, 127.4, 127.1, 124.7, 119.5, 110.0, 63.6, 36.9, 36.7, 28.9, 28.8, 27.3, 27.1, 25.9, 25.8, 20.1, 20.1, 17.5, 17.5, 11.7, 11.6 ppm.

[0828] 실시예 189: 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘

[0829] THF(2mL) 중 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(0.25g, 1.04mmol)의 용액을 -78°C로 냉각한 다음, KHMDS(칼륨 헥사메틸디실라자이드)(THF 중 1M, 1.14mL, 1.14mmol, 1.1 당량)로 적가 처리하였다. 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반한 다음, THF(1mL) 중 프로판-2-설포닐 클로라이드(0.16g, 1.14mmol, 1.1 당량)의 용액으로 5분에 걸쳐 천천히 처리하였다. 혼합물을 실온에 도달하게 한 다음, 빙 2M HCl 용액(50mL)에 붓고, DCM(3x 20mL)으로 추출하고, 물(20mL), 염수(20mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을, 실리카겔 상 플래시 컬럼 크로마토그래피(80% EtOAc, 10% 헥산, 9% EtOH, 1% Et_3N 의 혼합물을 1-50% 함유하는 헵탄으로 구배 용리)로 정제하여 표제 화합물 1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(65mg, 0.187mmol, 18% 수율)을 주황색 액체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 347 (2) [M^+], 291 (5), 240 (100), 185 (71), 43 (85). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): δ = 7.91 (s, 1H), 7.73-7.78 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.40 (dquin, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 4.13 (br dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 2.93-3.04 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 1.78-1.99 (m, 4H), 1.47-1.59 (m, 2H), 1.38 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.23 ppm (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6 , 25°C): 이동 = 138.6, 136.8, 129.5, 129.1, 124.9, 115.6, 59.7, 56.0, 53.4, 52.8, 46.0, 30.8, 24.0, 20.8, 16.6, 16.0, 15.1, 14.1 ppm.

[0830] 실시예 190: 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘

[0831] THF(2mL) 중 2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(0.15g, 0.62mmol)의 용액을 -78°C로 냉각한 다음, KHMDS(칼륨 헥사메틸디실라자이드)(THF 중 1M, 0.68mL, 0.68mmol, 1.1당량)를 적가 처리하였다. 혼합물을 -78°C에서 15분 동안 교반한 다음, THF(1mL) 중 부탄-2-설포닐 클로라이드(0.107g, 0.68mmol, 1.1당량)의 용액으로 5분에 걸쳐 천천히 처리하였다. 혼합물을 실온에 도달하게 한 다음, 빙 2M HCl 용액(50mL)에 붓고, DCM(3x 20mL)으로 추출하고, 물(20mL), 염수(20mL)로 세척하고, MgSO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상 플래시 컬럼 크로마토그래피(80% EtOAc, 10% 헥산, 9% EtOH, 1% Et_3N 의 혼합물의 1-50%를 함유하는 헵탄으로 구배 용리)로 정제하여 표제 화합물 1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘(95mg, 0.62mmol, 42% 수율)을 주황색 액체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 361 (4) [M^+], 305 (6), 240 (100), 185 (77), 57 (24). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 7.87-8.04 (m, 1H), 7.71-7.82 (m, 2H), 7.17-7.26 (m, 2H), 6.77-7.05 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.08-4.43 (m, 2H), 2.93-3.14 (m, 1H), 2.78 (dq, J = 9.3, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 2.56-2.70 (m, 1H), 2.29-2.36 (m, 3H), 1.77-2.04 (m, 5H), 1.31-1.77 (m, 7H), 1.17-1.26 (m, 3H), 1.07-1.16 (m, 1H), 0.87-1.06 ppm (m, 4H).

[0832] 실시예 191: 2-메틸-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0833] tert-부틸 2-(5-브로모이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트, (5-메틸티오펜-2-일)보론산 및 2-메틸부탄산으로부터 실시예 38에 기재된 유사 절차를 따라 제조하여 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 331 (8) [M^+], 274 (2), 246 (100), 57 (21). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 25°C, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 11.62-12.20 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 1H), 6.98 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.61-6.79 (m, 1H), 5.14-5.85 (m, 1H), 3.78-4.51 (m, 1H), 3.20-3.32 (m, 1H), 2.64-2.85 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14-2.35 (m, 1H), 1.47-1.77 (m, 5H), 1.21-1.46 (m, 2H), 0.97-1.09 (m, 3H), 0.74-0.92 ppm (m, 3H).

[0834] 실시예 192: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-온

[0835] 실시예 192a: 4-(tert-부톡시카보닐)-1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페라진-2-카복실산: 플라스크에 NaOH(1.39g, 34.7mmol) 및 물(29mL)을 충전시키고, 혼합물을 교반하였다. 완전히 용해되면, 용액을 5°C로 냉각시키고, 4-

(tert-부톡시카보닐)피페라진-2-카복실산(4.0g, 17.4mmol)으로 처리하고, 20분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 5℃에서 2-(메틸티오)프로판오일 클로라이드(2.41g, 17.8mmol)로 적가 처리하고, 5℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 빙 1M HCl 용액(100mL)에 붓고, EtOAc(3x 70mL)로 추출하고, 물(70mL), 염수(70mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하여 표제 생성물 4-(tert-부톡시카보닐)-1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페라진-2-카복실산(4.4 g, 13.2mmol, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. DIP-MS (EI): m/z (%): 276 (2) [$\dot{M}$ - 이소부틸렌], 259 (1), 230 (10), 75 (53), 57 (100).

[0836] 실시예 192b: 1-(tert-부틸) 3-(2-옥소-2-(p-톨릴)에틸) 4-(2-(메틸티오)프로판오일)피페라진-1,3-디카복실레이트: DMF(40mL) 중 4-(tert-부톡시카보닐)-1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페라진-2-카복실산(4.4g, 13.2mmol) 및 트리에틸아민(2.03mL, 14.6mmol, 1.1당량)의 용액을 5℃에서 2-브로모-1-(p-톨릴)에탄-1-온(2.96g, 13.9mmol)으로 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 빙 1M HCl 용액(100mL)에 붓고 EtOAc(3x 70mL)로 추출하고, 물(70mL), 염수(70mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축했다. 이어서, 조 물질을 헵탄 중 7-60% EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 1-(tert-부틸) 3-(2-옥소-2-(p-톨릴)에틸) 4-(2-(메틸티오)프로판오일)피페라진-1,3-디카복실레이트(5.1 g, 11.0mmol, 83% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다. DIP-MS (EI): m/z (%): 418 (2) [$\dot{M}$ - SCH₃], 331 (6), 275 (15), 231 (29), 119 (66), 91 (27), 75 (100), 57 (78).

[0837] 실시예 192c: tert-부틸 4-(2-(메틸티오)프로판오일)-3-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-카복실레이트: 자일렌(50mL) 중 1-(tert-부틸) 3-(2-옥소-2-(p-톨릴)에틸) 4-(2-(메틸티오)프로판오일)피페라진-1,3-디카복실레이트(5.1g, 11.0mmol), 암모늄 아세테이트(6.77g, 88mmol) 및 아세트산(0.791g, 13.17mmol)의 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 그 다음, 혼합물을 빙 1M HCl 용액(100mL)에 붓고, EtOAc(3x 70mL)로 추출하고, 물(70mL), 염수(70mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축했다. 그 다음, 조 물질을 헵탄 중 7-60% EtOAc의 구배로 용리하는 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 tert-부틸 4-(2-(메틸티오)프로판오일)-3-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-카복실레이트(1.1 g, 2.47mmol, 23% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. DIP-MS (EI): m/z (%): 444 (1) [$\dot{M}$], 429 (1), 341 (1), 285 (6), 241 (5), 103 (3), 75 (44), 57 (100).

[0838] 실시예 192d: 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-온: 디클로로메탄(10mL) 중 tert-부틸 4-(2-(메틸티오)프로판오일)-3-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-카복실레이트(1g, 2.25mmol)의 용액을 5℃에서 트리플루오로아세트산(TFA)(1.4mL, 18mmol)으로 처리하였다. 냉각 욕을 제거하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. TFA의 제2 부분(1.4mL, 18mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반했으며, 이 시점에서 TLC는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 이어서, 혼합물을 빙수(50mL)에 붓고, 염기성 pH가 관찰될 때까지 2M NaOH 용액으로 처리하고, DCM(3x50mL)으로 추출하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 농축시켰다. 그 다음, 조 물질을 7:2:1 비의 DCM/EtOH/AcOH 혼합물로 용리시키면서 실리카겔 상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 수집하고, 물로 세척하여 AcOH를 제거하고, MgSO₄상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 생성물 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-온(0.75 g, 2.18mmol, 97% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. GC/MS (EI): m/z (%): 344 (49) [$\dot{M}$], 329 (45), 269 (51), 241 (49), 186 (100), 103 (20), 75 (73). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 25℃): δ = 11.77 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (br s, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.13-5.58 (m, 1H), 3.73-3.99 (m, 2H), 3.17-3.63 (m, 4H), 2.59-3.01 (m, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.01-2.10 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.38 ppm (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0839] 실시예 193: 2-(메틸티오)-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온

[0840] 피페리딘-2-카복실산, 2-(메틸티오)프로판오일 클로라이드, 2-브로모-1-(p-톨릴)에탄-1-온 및 암모늄 아세테이트로부터 실시예 63에 기재된 순서에 따라 2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온을 제조할 때 소량의 부산물(황색 고체)로서 단리되었다. 1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d, 25℃, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 7.82 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.11 (br d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.98 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.74 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.26-3.39 (m, 1H), 2.46 (br d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.01-2.19 (m, 3H), 1.66-1.89 (m, 5H), 1.56 ppm (d, J = 6.7 Hz, 3H). 13C

NMR (126 MHz, 클로로포름-d, 25℃, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 170.6, 162.6, 140.8, 137.8, 133.1, 129.4, 128.3, 125.5, 47.4, 43.3, 37.9, 27.6, 25.5, 21.3, 20.0, 17.3, 11.6 ppm.

[0841] 실시예 194: 2-메틸-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온

[0842] 피페리딘-2-카복실산, 2-메틸부탄오일 클로라이드, 2-브로모-1-(p-톨릴)에탄-1-온 및 암모늄 아세테이트로부터 실시예 63에 기재된 순서에 따라 2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온을 제조할 때 소량의 부산물(적색 고체)로서 단리되었다. GC/MS (EI): m/z (%): 326 (8) [M^+], 269 (1), 241 (92), 186 (10), 84 (100), 57 (44). ¹H NMR (600 MHz, 벤젠-d₆, 25℃, 입체 이성질체의 혼합물): δ = 7.71-7.80 (m, 1H), 7.51-7.59 (m, 2H), 7.11-7.17 (m, 2H), 5.19-6.11 (m, 1H), 3.80-4.67 (m, 1H), 3.16-3.27 (m, 1H), 2.64-2.76 (m, 1H), 2.32-2.64 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 3H), 1.58-1.84 (m, 6H), 1.37-1.51 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 1H), 1.07-1.15 (m, 4H), 0.86-0.94 (m, 4H), 0.76-0.85 ppm (m, 1H).

[0843] 실시예 195: TRPM8 조절제에 대한 분석

[0844] hTRPM8을 안정적으로 발현하는 HEK293 세포주는 문헌[Klein et al.(Chem. Senses 36: 649-658, 2011)]에 따라 생성되었고, 수용체 활성화는 Flexstation에서 칼슘 이미징에 의해 모니터링되었다. TRPM8 채널 활성화의 Ca-이미징 분석을 위해, 세포를 0일에, 0.001% 폴리에틸렌이민(분자량 = 60,000, Acros Organics)으로 코팅된 검은색의 투명 바닥 96웰 플레이트에 9% 소 태아 혈청을 함유하는 Dulbecco의 변형된 이글(Eagle) 배지(DMEM)에 웰당 12000개 세포의 밀도로 시딩했다. 2일차에는, Fluo-4를 사용하여 칼슘 이미징을 통해 작용제를 평가했다. 간단히 말해서, 성장 배지를 버리고, 세포를 DMEM(혈청 없음) 중 2.7 μ M Fluo-4 AM(Invitrogen) 및 2.5 μ M 프로베네시드(Sigma-Aldrich)로 구성된 50 μ L 로딩 완충액에서 37℃에서 1시간 동안 암실에서 인큐베이션했다. 인큐베이션 후, 플레이트를 100 μ L의 분석 완충액(mM 단위: 130 NaCl, 5 KCl, 10 HEPES, 2 CaCl₂ 및 10 포도당, pH7.4)으로 5회 세척하고, 실온의 암실에서 30분 동안 추가로 인큐베이션했다. 그 후 세포를 100 μ L 분석 완충액으로 5회 세척한 다음, 본 발명의 화합물의 연속(serial) 희석액에 대한 칼슘 인플럭스를 Flexstation 3(Molecular Devices)에서 측정했다. 수용체 활성화는 20 μ L의 10배 농축 리간드 스톡 용액을 첨가한 후 시작되었으며, 이는 또한 분석 완충액에서 제조된다. 형광은, 리간드 첨가 전 15초 동안 및 리간드 첨가 후 105초 동안 총 120초 동안 지속적으로 모니터링되었다. 용매 대조군 및 31.6 μ M 멘톨에 대한 최대 수용체 활성화가 측정된다. 연속 희석액의 데이터는, S형 용량-반응 곡선에 피팅하고 EC50 값을 외삽하기 위해 KNIME 워크플로(workflow)로 처리되었다.

[0845] 35 μ M 미만의 EC50 값을 나타내는 TRPM8 작용제가 하기 표 1에 제공된다.

표 1

화합물 번호	화학명	EC50
1	(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(1,2,3-티아디아졸-5-일)메탄온	+
2	(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(티에탄-3-일)메탄온	++
3	(2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	++++
4	(2-에톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	++
5	(트랜스-2-메톡시사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	+
6	(2-메틸사이클로프로필)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	+++
7	(5-메틸테트라하이드로푸란-3-일)(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	+
8	(E)-1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-2-엔-1-온	+++
9	(E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온	++++
10	(E)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-3-엔-1-온	++++
11	(R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
12	(S)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
13	(S)-2-(메틸티오)-1-((S)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
14	(테트라하이드로푸란-3-일)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	++
15	1-(2-(1H-벤조[d]이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
16	1-(2-(4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++

[0846]

17	1-(2-(4-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
18	1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
19	1-(2-(4-(2,3-디하이드로벤조푸란-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
20	1-(2-(4-(2,5-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++
21	1-(2-(4-(2-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
22	1-(2-(4-(2-사이클로프로필옥사졸-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
23	1-(2-(4-(2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
24	1-(2-(4-(2-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
25	1-(2-(4-(3-((디메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++
26	1-(2-(4-(3,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
27	1-(2-(4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
28	1-(2-(4-(3-클로로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
29	1-(2-(4-(3-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
30	1-(2-(4-(4-((1,1-디옥사이도티오모르폴리노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
31	1-(2-(4-(4-(1-하이드록시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
32	1-(2-(4-(4-(디플루오로메톡시)-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
33	1-(2-(4-(4-(디플루오로메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
34	1-(2-(4-(4-(메틸설포닐)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
35	1-(2-(4-(4-(tert-부틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
36	1-(2-(4-(4-사이클로부틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
37	1-(2-(4-(4-사이클로프로필-2-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
38	1-(2-(4-(4-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
39	1-(2-(4-(4-하이드록시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
40	1-(2-(4-(4-이소프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
41	1-(2-(4-(4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
42	1-(2-(4-(5-((디메틸아미노)메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
43	1-(2-(4-(5-메틸푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++

[0847]

44	1-(2-(4-(5-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
45	1-(2-(4-(6-메틸피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
46	1-(2-(4-(벤조[b]티오펜-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
47	1-(2-(4-페닐-5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
48	1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-((트리플루오로메틸)티오)에탄-1-온	+
49	1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++
50	1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)헥사-3,5-디엔-1-온	+
51	1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)펜트-4-엔-1-온	++
52	1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+
53	1-(2-(5-(2,3-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
54	1-(2-(5-(2,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
55	1-(2-(5-(2,5-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
56	1-(2-(5-(2-플루오로-4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
57	1-(2-(5-(2-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
58	1-(2-(5-(2-메톡시피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++
59	1-(2-(5-(3-(메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
60	1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
61	1-(2-(5-(3,4-디플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부트-3-엔-1-온	++++
62	1-(2-(5-(3,4-디메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
63	1-(2-(5-(3,4-디메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
64	1-(2-(5-(3-플루오로-4-(메톡시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
65	1-(2-(5-(3-플루오로-4-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
66	1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
67	1-(2-(5-(3-메톡시이소티아졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
68	1-(2-(5-(3-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
69	1-(2-(5-(4-(메틸아미노)메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
70	1-(2-(5-(4-(2-메톡시에틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
71	1-(2-(5-(4-(아미노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++

[0848]

72	1-(2-(5-(4-(디메틸아미노)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
73	1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++
74	1-(2-(5-(4-아세틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
75	1-(2-(5-(4-아미노페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
76	1-(2-(5-(4-클로로-3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
77	1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
78	1-(2-(5-(4-에틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
79	1-(2-(5-(4-플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
80	1-(2-(5-(4-메톡시-2-메틸페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
81	1-(2-(5-(4-메톡시페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
82	1-(2-(5-(4-메틸-6-(메틸티오)피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++
83	1-(2-(5-(5-(메톡시메틸)티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
84	1-(2-(5-(6-메톡시피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+++
85	1-(2-(5-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++++
86	1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
87	1-(2-(5-벤질-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	+
88	1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-(메틸티오)프로판-1-온	++
89	2-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴	++
90	시스-2-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카보닐)사이클로프로판-1-카보니트릴	+
91	2-(5-메틸푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
92	2-(알릴티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
93	2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+
94	(2R)-2-(디메틸아미노)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
95	2-(에틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
96	2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온	+
97	2-(푸란-2-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
98	2-(푸란-3-일)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온	+++

[0849]

99	2-(푸란-3-일)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
100	2-(메틸아미노)-N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트아미드	+++
101	2-(메틸설포닐)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
102	2-(메틸설포닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온	+
103	2-(메틸설포닐)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+
104	2-(메틸티오)-1-(2-(2-(p-톨릴)-2H-테트라졸-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
105	2-(메틸티오)-1-(2-(3-페닐-1,2,4-옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
106	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(1-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
107	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(4-(보르폴리노메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+
108	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)푸란-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
109	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-(트리플루오로메틸)티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
110	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(5-메틸티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
111	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
112	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
113	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
114	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
115	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+
116	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(퀴놀살린-6-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
117	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(티오펜-3-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
118	2-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온	++
119	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
120	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,3,4-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
121	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(2,4,5-트리플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
122	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
123	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
124	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
125	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-프로필페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++

[0850]

126	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-비닐페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
127	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
128	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
129	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)아제판-1-일)프로판-1-온	++++
130	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
131	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
132	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)이속사졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
133	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
134	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)티아졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
135	2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
136	2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-일)프로판-1-온	+
137	2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
138	2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
139	2-(메틸티오)-1-(4-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)티아졸리딘-3-일)프로판-1-온	+++
140	2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온	++++
141	2,2,3-트리메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
142	2,2-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온	++++
143	2,2-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
144	2,3-디메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+
145	2,3-디메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+++
146	2,5-디플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조나트릴	++++
147	2-아미노-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+
148	2-사이클로부틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
149	2-사이클로펜틸-2-에톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온	+
150	2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온	+
151	2-사이클로프로필-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
152	2-사이클로프로필-2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄-1-온	++
153	2-에톡시-1-(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+
154	2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온	+++

[0851]

155	2-에틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+++
156	2-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴	++++
157	2-머캅토-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
158	2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++
159	2-메톡시-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+
160	2-메톡시-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
161	2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+++
162	2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
163	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온	++++
164	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
165	(S)-2-메틸-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
166	(2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
167	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1,3-디온	+++
168	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)헥탄-1-온	++++
169	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로프-2-엔-1-온	++++
170	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
171	2-메틸-2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
172	2-메틸-3-(메틸티오)-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++
173	2-메틸렌-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
174	3-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴	+++
175	3,3,3-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	+++
176	3,3,4,4,4-펜타플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+
177	3,3-디플루오로-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+
178	3-플루오로-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조니트릴	++++
179	3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-2-엔-1-온	+
180	3-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+
181	4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤조니트릴	++++
182	4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤즈알데히드	++++
183	4,4,4-트리플루오로-2-메틸-1-(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++
184	비사이클로[1.1.1]헥탄-1-일(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	++
185	사이클로부틸(2-(5-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	++
186	사이클로헥틸(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	++

[0852]

187	사이클로프로필(2-(4-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	+
188	메틸 4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)벤조에이트	+++
189	N-(2-하이드록시에틸)-4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)벤젠설포아미드	+
190	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(3-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
191	N-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)페닐)메탄설포아미드	+
192	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-니트로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
193	(2,2-디메틸사이클로프로필)(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메탄온	++++
194	1-(2-(5-브로모-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온	+
195	1-(2-(5-(4-클로로페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온	++++
196	2-(4-(2-(1-(2-(메틸티오)프로판오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴	++++
197	2-(4-(2-(1-(2-메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴	++++
198	2-(4-(2-(1-(2-메틸부탄오일)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-5-일)페닐)아세트니트릴	++++
199	2,3-디메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
200	2-메틸-1-(2-(5-(o-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+++
201	2-메틸-1-(2-(5-(m-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	+++
202	1-(2-(5-(4-(하이드록시메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)-2-메틸부탄-1-온	+++
203	1-(이소프로필설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	++
204	1-(sec-부틸설포닐)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘	+
205	2-메틸-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
206	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페라진-1-일)프로판-1-온	++++
207	2-(메틸티오)-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	++++
208	2-메틸-1-(2-(4-(p-톨릴)옥사졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	++++
++++ 0.05 μ M 이하 범위의 EC ₅₀ 값		
+++ 0.05-0.3 μ M 범위의 EC ₅₀ 값		
++ 0.3-1.00 μ M 범위의 EC ₅₀ 값		
+ 1.00-35 μ M 범위의 EC ₅₀ 값		

[0853]

[0854]

실시예 196: 수용액에서의 감각 연구

[0855]

하기 표 2에 기재된 화합물을 프로필렌 글리콜에 1중량%의 농도로 용해시켰다. 그 후 이들 용액을, 0.5 중량% Poloxamer 407(친수성 비이온성 계면활성제, 예를 들어 SigmaAldrich에서 시판) 및 0.25 중량% Cremaphor® RH40(BASF에서 입수)을 가용화제로 함유하는 탈이온수에 분산시켜 각 화합물의 원하는 최종 농도 10ppm(parts per milion)을 획득하였다.

[0856]

훈련된 패널리스트 그룹은, 평가 기간 동안 차후에 입을 행구지 않고 60초 동안 20mL의 용액을 입안에서 60초 동안 스윙링한 후 침을 뱉음으로써 시험 화합물을 함유하는 수용액을 평가했다. 패널리스트는, 2시간 동안 다른 시점에서 청량 성능과 기타 감각 및 관능(organoleptic) 특성을 평가 및 기록했다. 청량 성능은 0에서 10까지의 스케일로 평가되었으며, 여기서 0은 효과가 없고, 10은 냉동된 것이다. 모든 패널리스트에 대한 점수의 평균을 내고, 청량 강도는 "없음"(0점), "낮음"(0점 초과, 최대 1점), "보통"(1점 초과, 최대 4점), "강함"(4점 초과, 최대 8점) 및 "냉동"(8점 초과)으로서 정성되고, 이는 하기 표 2에 요약되어 있다. 시험된 화합물 중 어느 것도 통계적으로 유의한 쓴맛이나 부정적인 관능 특징을 나타내지 않았다.

표 2

[0857]

화합물 번호	화학명	최대 청 량	최대 청량 시간	청량 후 1시간
135 실시예 37	2-(메틸티오)-1-(2-(5-페닐-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	M	10 분	L
130 실시예 38	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	S	20 분	M

124 실시예 60	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	M	20 분	M
127 실시예 59	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(5-메틸티오펜-2-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	S	10 분	M
95 실시예 13	2-(에틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	M	10 분	M
163 실시예 39	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-3-엔-1-온	S	10 분	M
164 실시예 45	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	S	10 분	M
11 실시예 69	(R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온	S	10 분	M
166 실시예 56	(2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온	S	20 분	M

M = 중간, S = 강함, L = 낮음

[0858] 실시예 197: 모델 치약의 감각 연구

[0859] 표 3에 기재된 화합물을 프로필렌 글리콜^A 또는 벤질 알코올^B(각각의 용매는 표 3에 기재됨)에 1 중량% 농도로 용해하였다. 그 후, 이러한 용액을 적절한 양으로 분산시켜 시험 화합물의 원하는 최종 농도 40ppm(parts per milion)을 모델, 무향 치약으로 수득하였고, 이의 제형은 후술된다(괄호 안에 표시된 각 공급자로부터 얻은 성분).

	중량%
인산삼나트륨 12수화물	0.2
소르비톨	50.0
침전된 실리카 - Sorbosil TM AC77(Surfachem)	8.0
침전된 실리카 - Sorbosil TM TC15(Surfachem)	9.0
나트륨 카복시 메틸 셀룰로오스 9M31XF(Ashland)	0.8
이산화티타늄	1.0
라우릴황산나트륨	1.5
PEG 1500(Kilo)	5.0
데민 워터	24.5

[0860]

[0861] 훈련된 패널리스트 그룹은, 평가 기간 동안 차후에 입을 행구지 않고 60초 동안 칫솔을 사용하여 치약(dentifrice) 1g으로 양치질한 후 침을 뱉음으로써 화학식 I의 화합물을 함유하는 치약을 평가했다. 패널리스트는, 2시간 동안 다른 시점에서 청량 성능과 기타 감각 및 관능(organoleptic) 특성을 평가 및 기록했다. 청량 성능은 0에서 10까지의 스케일로 평가되었으며, 여기서 0은 효과가 없고, 10은 냉동된 것이다. 모든 패널리스트에 대한 점수의 평균을 내고, 청량 강도는 "없음"(0점), "냉동"(0점 초과, 최대 1점), "보통"(1점 초과, 최대 4점), "강함"(4점 초과, 최대 8점) 및 "냉동"(8점 초과)으로서 정성되고, 이는 하기 표 3에 요약되어 있다. 시험된 화합물 중 어느 것도 통계적으로 유의한 쓴맛이나 부정적인 관능 특징을 나타내지 않았다.

표 3

[0862]

화합물 번호	화학명	최대 청량	최대 청량 시간	청량 후 1시간
130 실시예 38	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 ^A	S	20 분	M
124 실시예 60	2-(메틸티오)-1-(2-(5-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 ^A	M	30 분	M
95 실시예 13	2-(에틸티오)-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 ^A	M	5 분	L

163 실시예 39	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부트-3-엔-1-온 ^A	M	5 분	M
164 실시예 45	2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 ^B	S	10 분	M
11 실시예 69	(R)-2-(메틸티오)-1-((R)-2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)프로판-1-온 ^A	S	20 분	M
166 실시예 56	(2S)-2-메틸-1-(2-(5-(p-톨릴)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온 ^B	S	10 분	M
M = 중간, S = 강함, L = 낮음				