



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0105914
(43) 공개일자 2013년09월26일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 403/04</i> (2006.01) <i>C07D 401/14</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7021345(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2009년09월22일
 심사청구일자 2013년08월13일
 (62) 원출원 특허 10-2011-7009110
 원출원일자(국제) 2009년09월22일
 심사청구일자 2013년08월13일
 (85) 번역문제출일자 2013년08월13일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2009/057813
 (87) 국제공개번호 WO 2010/033977
 국제공개일자 2010년03월25일
 (30) 우선권주장
 61/098,942 2008년09월22일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 카이맨 케미칼 컴파니 인코포레이티드
 미국 미시간주 48108 안 아버 이 엘스워스 로드 1180
 (72) 발명자
 앤드레스 그레고리 더블유 리 필 회
 미국 미시간주 48176 셸린 헌팅톤 드라이브 386
 (미션에 계속)
 (74) 대리인
 제일특허법인</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 발명의 명칭 H-P G D S 억제제로서 다중헤테로아릴 화합물 및 프로스타글란딘 D2 매개된 질병의 치료를 위한 그의 용도

(57) 요약

다중헤테로아릴 화합물, 그 제조, 이 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 조혈성 프로스타글란딘 신타제 (H-PGDS)의 억제로 조절될 수 있는 프로스타글란딘 D₂가 매개하는 질환과 병상의 예방과 치료를 위한 이들의 약학적 용도.

(72) 발명자

울슨 커크 령

미국 미시간주 48188 켄톤 소렐 드라이브 643

크라머 제임스 버나드

미국 오하이오주 43560 실바니아 웨스트보엠 코트
7726

시스케 프레드 로렌스

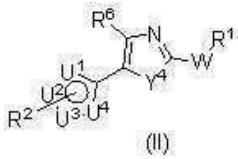
미국 미시간주 48130 텍스터 럿지 라인 서클 7375

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 II



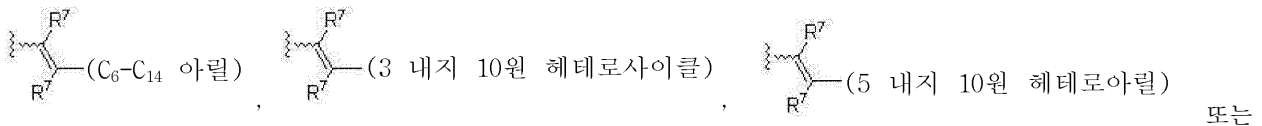
상기 식에서,

R^1 은 (C_2-C_6) -알킬, (C_3-C_6) -사이클로알킬, 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜이며; 이때 R^1 의 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜 각각은 플루오로, 하이드록시, $-CH_2OH$, 카복시, 카복시메틸 및 카복시에틸 각각 또는 이들의 조합물 중 두 개 이하로 임의로 치환될 수 있으며;

R^2 는 $-(CH_2)_nZ^1$ 또는 $-(CH_2)_nZ^2$ 이며;

n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

Z^1 은 수소, OR^3 , $C(O)R^3$, CO_2R^3 , $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, SO_2R^3 , (C_1-C_6) -알킬, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, (C_6-C_{14}) -아릴, $(CH_2)_pCF_3$, 5 내지 10원 헤테로아릴,



3 내지 10원 헤테로사이클이며; 이때 비-환(non-ring) 원자로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소원자를 함유하는 임의의 헤테로사이클의 임의의 하나의 질소원자는 $-(CH_2)_qQ$ 로 치환되고;

n 이 1, 2, 3 또는 4일 경우, Z^2 는 시아노, 트리플루오로메틸, $(CF_2)_pCF_3$, SR^3 , NR^4R^5 , $N(H)C(O)R^3$, $N(H)CO_2R^3$, $N(H)C(O)NR^4R^5$, $N(H)SO_2R^3$, 비닐 또는 에티닐이며;

n 이 0일 경우, 질소원자인 U^1 , U^2 , U^3 또는 U^4 에 R^2 가 공유결합하는 경우를 제외하고, Z^2 는 또한 시아노, 트리플루오로메틸, $(CF_2)_pCF_3$, SR^3 , NR^4R^5 , $N(H)C(O)R^3$, $N(H)CO_2R^3$, $N(H)C(O)NR^4R^5$, $N(H)SO_2R^3$, 비닐 또는 에티닐일 수 있으며;

R^3 은 수소, (C_1-C_6) -알킬, 트리플루오로메틸, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, $(CH_2)_m(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $(CH_2)_m$ 페닐, $(CH_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴) 또는 $(CH_2)_m$ -(3 내지 10원 헤테로사이클)이며; 이때 비-환 원자로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소원자를 함유하는 임의의 헤테로사이클의 임의의 하나의 질소원자는 $-(CH_2)_qQ$ 로 치환되고;

m 은 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

q 는 0, 1, 2, 3 또는 4이며;

q 가 0, 1, 2, 3 또는 4일 경우, Q 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, $(CH_2)_pCF_3$, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_6-C_{14}) -아릴, $C(O)R^3$, CO_2R^3 , $C(O)NR^4R^5$, 3 내지 6원 헤테로사이클 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이며;

q가 1, 2, 3 또는 4일 경우, Q는 또한 시아노, 트리플루오로메틸 또는 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 일 수 있으며;

q가 2, 3 또는 4일 경우, Q는 또한 하이드록시, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -알콕시, 설프하이드릴, $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -알킬 또는 NR^4R^5 일 수 있으며;

p는 1, 2 또는 3이며;

R^3 이 질소 또는 산소원자와 공유결합하지 않을 경우, R^3 은 또한 비닐 또는 에틸닐일 수 있으며;

R^3 이 산화 상태 -2의 황과 공유결합하지 않을 경우, R^3 은 또한 비닐 또는 에틸닐일 수 있으며;

R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -알케닐, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -알키닐, $(\text{CH}_2)_m(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -사이클로알킬, $(\text{CH}_2)_m$ 페닐, $(\text{CH}_2)_m-(3 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로사이클})$ 또는 $(\text{CH}_2)_m-(5 \text{ 내지 } 10\text{원 헤테로아릴})$ 이며;

임의의 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, NR^4R^5 또는 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피롤리딘, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린 또는 티오몰포린 S-디옥사이드를 형성할 수 있으며;

임의의 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, NR^4R^5 또는 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 또한 피페라진 환을 형성할 수 있고, 이때 피페라진 환의 다른 질소원자는 수소, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -알킬, CH_2CF_3 , $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -사이클로알킬, $\text{CH}_2(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -사이클로알킬, 페닐, 벤질, 하이드록시에틸 또는 하이드록시프로필로 치환되고;

Z^1 및 Z^2 의 페닐 또는 헤테로아릴 환은 할로, 하이드록시, 설프하이드릴, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -알콕시, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -알킬, $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -알킬티오, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 카복시, 카복시 $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -알킬, 카바모일 및 설프아모일 중 어느 하나 또는 이들의 임의의 조합물중 1 내지 3개로 임의로 치환되며;

W는 공유결합, O, S, SO, SO_2 , CH_2 , CHOH, CO 또는 NH이며;

U^1 , U^2 , U^3 , U^4 및 탄소원자는 5원 헤테로아릴 환을 형성하며; 이때 5원 헤테로아릴 환의 U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 중 하나는 R^2 그룹과 공유결합하며; R^2 그룹과 공유결합한 U^1 , U^2 , U^3 또는 U^4 는 탄소원자 또는 질소원자이며; R^2 그룹과 공유결합한 U^1 , U^2 , U^3 또는 U^4 가 질소원자인 경우, U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 로 구성된 그룹중 나머지 3개중 1, 2 또는 모두는 질소이며, U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 로 구성된 그룹중 질소가 아닌 나머지는 각각 C-R^6 이며; R^2 그룹과 공유결합하는 U^1 , U^2 , U^3 또는 U^4 가 탄소원자인 경우, U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 로 구성된 그룹중 나머지 3개중 하나는 N-R^6 , O 또는 S이며, U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 로 구성된 그룹중 나머지는 각각 C-R^6 또는 N이며, 단, 추가로, U^3 및 U^4 둘 다 C-R^6 인 경우, U^1 및 U^2 는 둘 다 N을 포함할 수 없으며, U^1 및 U^2 둘 다 C-R^6 인 경우, U^3 및 U^4 는 둘 다 N을 포함할 수 없으며,

Y^4 는 O, S 또는 N-R^7 이며;

R^6 은 각각 독립적으로 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 아미노이며;

R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

Y^4 가 S인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

W가 공유결합인, 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 그의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 제 2의 약리학적으로 활성인 화합물을 포함하는 약학 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 다중헤테로아릴 화합물, 이들의 제조방법, 이들 화합물을 함유하는 약학 조성물, 및 조혈성 프로스타글란딘 D 신타제 (H-PGDS)의 억제제로 변조될 수 있는 프로스타글란딘 D₂가 매개하는 질병 상태의 예방과 치료에 있어서의 이들의 약학 용도.

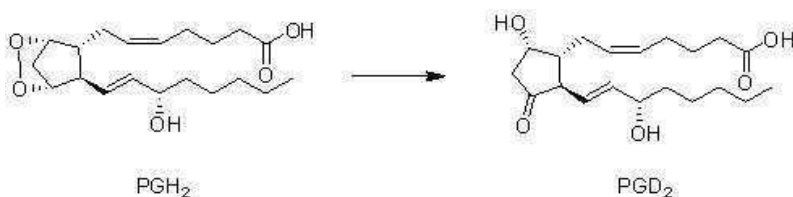
배경기술

[0002] 본 발명은 2008년 9월 22일 "알러지, 염증, 및 면역 질환 치료를 위한 다중헤테로 사이클릭 화합물"이라는 제목으로 출원한 미국 특허 출원 61/098,942를 우선권 주장한다.

[0003] 알러지성 비염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 알러지성 결막염, 및 아토피성 피부염과 같은 알러지성 및 염증성 질병은 전 세계 인구의 약 1/5에 영향을 미친다. 기관지 수축, 기관지 과다활동, 재채기, 콧물 및 코막힘을 포함한 항원 공격으로부터 일어나는 증상들은 염증세포로부터 나오는 여러 매개물질의 분비와 일치한다고 알려져있다. 현재 이런 증세들을 효과적으로 치료하는 요법들은 항히스타민제, 류코트리엔 대항제 및 코르티코스테로이드 화합물 계통에서 나왔다. 현재 사용되고 있는 의약품들은 두통, 졸림, 진정, 소화불량, 목마름, 곁눈증, 인두염 (pharyngitis), 및 구강칸디다증 (oral candidiasis) 등의 부작용이 있다. 뿐만 아니라, 이들 중 많은 요법들은, 어떤 증세는 처리하지만, 환자들의 삶의 질에 영향을 미치는 보다 광범위한 증세들을 치료하는데는 못 미친다. 예를 들면, 항히스타민제는 알러지의 가장 불쾌한 증세들을 어느 정도 치유해주지만, 코막힘에는 거의 효과가 없다.

[0004] 면역학적 공격은 염증 세포로부터 알러지와 염증의 주된 매개체인 프로스타글란딘 D₂ (PGD₂)을 분비시킨다. 아라키돈산의 대사물질인 PGD₂는 기도 염증에 중심적 역할을 하는 DP₁ (DP)와 DP₂ (CRTH2) 수용체를 둘 다 활성화시킨다 (Spik, I., Brenuchon, C., Angeli, V., et al. J. Immunol., 174, 2005, 3703-3708; Urade, Y., Hayaishi, O. Vitamin and Hormones, 58, 2000, 89-120).

[0005] 프로스타글란딘 D 신타제 (PGDS)는 공통 프로스타노이드 전구체인 프로스타글란딘H₂ (PGH₂)를 PGD₂로 전환하는데 촉매작용을 한다. 리포칼린형 PGDS (L-PGDS)와 조혈성 PGDS (H-PGDS)의 두가지 별개의 형태가 존재한다는 것이 밝혀졌고 그들의 특성들이 밝혀졌다 (Kapoor, M., Kojima, F., Yang, L., and Crofford, L. J. Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids, 76(2), 2007, 103-112; Herlong, J. L., Scott, T. R. Immunology Letters, 102, 2006, 121-131; Urade, Y., Fujimoto, N., and Hayaishi, O. J. Biol. Chem., 260, 1985, 12410-12415; Kanaoka, Y., Ago, H., Inagaki, E., et al. Cell, 90, 1997, 1085-1095).



[0006]

[0007] L-PGDS는 26 kDa에 달하는, 중추 신경계에서 PGD₂를 가장 많이 발생시킨다고 생각되는 글루타티온 비의존 분비

단백질이다. L-PGDS는 수면조절에 관련이 있다 (Pinzar, E., Kanaoka, Y., Inui, T., Eguchi, N., Urade, Y., and Hayaishi, O. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 97, 2000, 4903-4907) and pain (Eguchi, N., Minami, T., Shirafuji, N., et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96, 1999, 726-730).

[0008] H-PGDS는 26 kDa에 달하는, PGH_2 의 PGD_2 로의 전환을 글루타티온 의존식으로 촉매하는 세포액 단백질이다. 이 시그마 계열의 글루타티온-S-트랜스퍼레이스 (GST)는 비만 세포, 항원 전달 세포, 및 Th2 세포에 분포되어 있으며 알러지와 염증 반응에 관여한다 (Urade, Y., Mohri, I., Aritake, K., Inoue, T., Miyano, M. *Functional and Structural Biology on the Lipo-network*, 2006, 135-164; Kanaoka, Y., Urade, Y. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 69, 2003, 163-167).

[0009] H-PGDS 억제제는 PGD_2 의 생성을 억제함으로 알러지와 호흡기 질환이나 상태의 예방 및/또는 치료에 새로운 방법을 제공한다. 현재 사용되는 대부분의 치료요법은 비만세포 활성화 및/또는 탈과립 및 PGD_2 생성 및 분비 이후에 작용한다. 그러나, H-PGDS 억제제는 PGD_2 의 생성을 차단한다는 것이 시험관내에서 입증되었다 (Ikai, K., Ujihara, M., Fujii, K., Urade, Y. *Biochemical Pharmacology*, 38(16), 1989, 2673-2676). 뿐만 아니라, 약한 H-PGDS 억제제인 HQL-79는 생체내에서 항알러지 및 항천식제 작용을 하는 것이 알려졌다 (Matsushita, N., Hizue, M., Aritake, K., et al. *Jpn. J. Pharmacol.*, 78, 1998, 1-10; Matsushita, N., Aritake, K., Takada, A., et al. *Jpn. J. Pharmacol.*, 78, 1998, 11-22). 다른 종류의 H-PGDS 억제제들도 보고되었다 (US Patent Application No. US 2008/0146569 A1; PCT International Application No. WO 2007/041634 A1; PCT International Application No. WO 2005/094805 A1; PCT International Application No. WO 2007/007778).

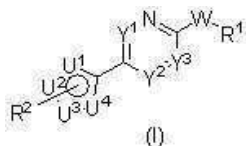
[0010] H-PGDS 활성의 조절이 상승된 PGD_2 수준과 연관된 징후에 치료효과가 있다는 증거가 있다. 이 징후들은 다음과 같은 것들에만 제한된 것은 아니지만 이것들을 포함한다: 알러지성 비염, 연중 비염, 콧물, 코막힘, 비강 염증, 모든 종류의 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 알러지성 결막염, 관절염, 아토피성 피부염 및 다른 종류의 피부염, 눈 염증, 상처 치유, 피부 흉터형성 및 근육 괴사 (다시 말하면, 뒤시엔느 근 위축증 (Duchenne muscular dystrophy; *American Journal of Pathology*, 174(5), 2009, 1735-1744). H-PGDS 억제제의 효과있는 복용은 이런 징후들에 현재 사용되고 있는 치료법 보다 치료 효과와 안전성에 있어서 더 우수 할 수 있다. 최근의 연구에 의하면 H-PGDS에 의해 생성된 PGD_2 가 발열 유도의 역할을 한다고 한다 (*Journal of Physiology and Pharmacology*, 60(2), 2009, 145-150).

[0011] H-PGDS 억제제이면서 효과가 예상되는 복용량에서 L-PGDS를 크게 억제하지 않는 화합물이 현재 발견되었다.

발명의 내용

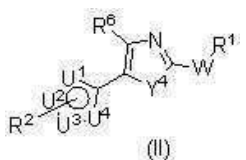
[0012] 구체에는, H-PGDS의 억제로 조절될 수 있는 PGD_2 가 매개하는 질병들과 상태의 예방 및 치료를 포함하는, 알러지, 염증, 및/또는 면역 장애를 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있는 화학식 I 또는 II의 다중헤테로사이클릭 (다중헤테로아릴) 화합물에 관한 것이며, 여기에서 R^1 , R^2 , U^1 , U^2 , U^3 , U^4 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 및 W는 본 명세서에서 정의된다:

[0013] [화학식 I]



[0014] (I)

[0015] [화학식 II]



[0016] (II)

[0017] 구체예의 또 다른 관점은, 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 약학적 유효량의 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물로 구성된 약학 조성물에 관한 것이다.

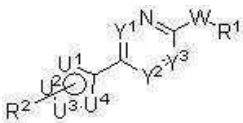
[0018] 구체예의 또 다른 관점은, 면역 질환, 특히 알러지 및/또한 염증 질환, 더 특별히 알러지성 비염, 천식, 만성 폐쇄성 폐질환, 관절염, 피부염, 눈 염증, 상처 치유, 및 피부 흉터가 있는 환자에게 화학식 I 또는 II의 화합물, 그의 수화물, 용매화물, 또는 *N*-옥사이드, 약학적으로 허용가능한 염을 투여하여 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 구체예는, 화학식 I 또는 II를 가진 두 환 헤테로아릴 화합물과 그의 제조 방법, 이들 화합물로 구성된 약학 조성물 및 H-PGDS의 억제제 조절될 수 있는 PGD₂가 매개하는 질병들과 상태의 예방 및 치료로서의 이 화합물들의 약학적 용도에 관한 것이다.

[0020] 한 구체예에 따르면, 화학식 I을 가진 화합물 또는 그의 등가물, 또는 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 그의 용매화물에 관한 것이다.

[0021] 화학식 I



(I)

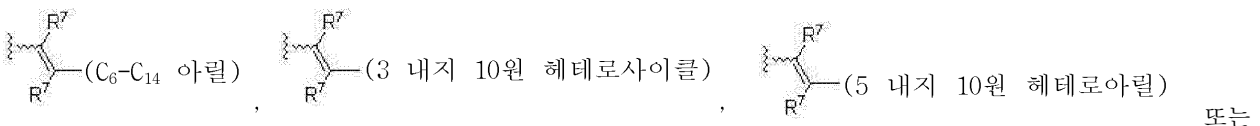
[0022] 상기 식에서,

[0024] R¹은 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬, 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜이며; R¹의 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜 각각은 플루오로, 하이드록시, -CH₂OH, 카복시, 카복시메틸 및 카복시에틸 각각 또는 이들의 조합물 중 두 개 이하로 임의로 치환될 수 있으며;

[0025] R²는 -(CH₂)_nZ¹ 또는 -(CH₂)_nZ²이며;

[0026] n은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;

[0027] Z¹은 수소, OR³, C(O)R³, CO₂R³, C(O)NR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, SO₂R³, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₃-C₆)-알케닐, (C₃-C₆)-알킬닐, (C₆-C₁₄)-아릴, (CH₂)_pCF₃, 5 내지 10원 헤테로아릴,



3 내지 10원 헤테로사이클이며; 여기에서 비-환 원자로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소를 함유하는 임의의 헤테로사이클의 임의의 하나의 질소는 -(CH₂)_qQ로 치환되고;

[0028] n이 1, 2, 3 또는 4의 정수일 경우, Z²는 시아노, 트리플루오로메틸, (CF₂)_pCF₃, SR³, NR⁴R⁵, N(H)C(O)R³, N(H)CO₂R³, N(H)C(O)NR⁴R⁵, N(H)SO₂R³, 비닐 또는 에틸이며;

[0029] n이 0일 경우, 질소인 U¹, U², U³ 또는 U⁴에 R²가 공유결합하는 경우를 제외하고, Z²는 시아노, 트리플루오로메틸, (CF₂)_pCF₃, SR³, NR⁴R⁵, N(H)C(O)R³, N(H)CO₂R³, N(H)C(O)NR⁴R⁵, N(H)SO₂R³, 비닐 또는 에틸일 수 있으며;

- [0030] R^3 은 수소, (C_1-C_6) -알킬, 트리플루오로메틸, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, $(CH_2)_m(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $(CH_2)_m$ 페닐, $(CH_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴) 또는 $(CH_2)_m$ -(3 내지 10원 헤테로사이클)이며, 여기에서 비-환 원자로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소를 함유하는 임의의 헤테로사이클의 임의의 하나의 질소는 $-(CH_2)_qQ$ 로 치환되고;
- [0031] m 은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;
- [0032] q 는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;
- [0033] q 가 0, 1, 2, 3 또는 4일 경우, Q 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, $(CH_2)_pCF_3$, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_6-C_{14}) -아릴, $C(O)R^3$, CO_2R^3 , $C(O)NR^4R^5$, 3 내지 6원 헤테로사이클 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이며;
- [0034] 또한, q 가 1, 2, 3 또는 4일 경우, Q 는 시아노, 트리플루오로메틸 또는 $SO_2NR^4R^5$ 일 수 있고;
- [0035] 또한, q 가 2, 3 또는 4일 경우, Q 는 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, 설프하이드릴, $-S-(C_1-C_6)$ -알킬 또는 NR^4R^5 일 수 있고;
- [0036] p 는 1, 2 또는 3의 정수이며;
- [0037] R^3 이 질소 또는 산소와 공유결합하지 않을 경우, R^3 은 비닐 또는 에틸일 수 있으며;
- [0038] R^3 이 산화 상태 -2인 황과 공유결합하지 않을 경우, R^3 은 비닐 또는 에틸일 수 있으며;
- [0039] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, $(CH_2)_m(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $(CH_2)_m$ 페닐, $(CH_2)_m$ -(3 내지 10원 헤테로사이클) 또는 $(CH_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이며;
- [0040] $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, NR^4R^5 또는 $N(H)C(O)NR^4R^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피롤리딘, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린, 또는 티오몰포린 S-디옥사이드를 형성할 수 있으며;
- [0041] $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, NR^4R^5 또는 $N(H)C(O)NR^4R^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피페라진 환을 형성할 수 있는데, 피페라진 환의 다른 질소원자는 수소, (C_1-C_6) -알킬, CH_2CF_3 , (C_3-C_6) -사이클로알킬, $CH_2(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, 페닐, 벤질, 하이드록시에틸 또는 하이드록시프로필로 치환되며;
- [0042] Z^1 및 Z^2 의 페닐 또는 헤테로아릴 환은 할로, 하이드록시, 설프하이드릴, (C_1-C_3) -알콕시, (C_1-C_3) -알킬, (C_1-C_3) -알킬티오, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 카복시, 카복시 (C_1-C_3) -알킬, 카바모일 및 설프아모일 중 어느 하나 또는 이들의 임의의 조합물중 1 내지 3개로 임의로 치환되며;
- [0043] W 는 공유결합, O, S, SO, SO_2 , CH_2 , $CHOH$, CO 또는 NH이며;
- [0044] U^1 , U^2 , U^3 , U^4 및 탄소원자는 5원 헤테로아릴 환을 형성하며; 5원 헤테로아릴 환의 U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 중 하나가 R^2 그룹과 공유결합하며; R^2 그룹과 공유결합한 U^1 , U^2 , U^3 또는 U^4 는 탄소원자 또는 질소원자이며; R^2 그룹과 공유결합한 U^1 , U^2 , U^3 또는 U^4 가 질소인 경우, U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 로 구성된 그룹중 하나, 둘, 또는 나머지 셋 모두 질소이며 U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 로 구성된 그룹중 질소가 아닌 나머지는 각각 $C-R^6$ 이며; R^2 그룹과 공유결합한 U^1 , U^2 , U^3 또는 U^4 가 탄소이면 U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 로 구성된 그룹중 나머지 셋중 하나는 $N-R^6$, O 또는 S이며, U^1 , U^2 , U^3 및 U^4 로 구성된 그룹중 나머지는 각각 $C-R^6$ 또는 N이며;
- [0045] Y^1 , Y^2 , Y^3 , 질소원자 및 2개의 탄소원자는 6원 헤테로아릴 환을 형성하며; Y^1 , Y^2 , 및 Y^3 으로 구성된 그룹중 하

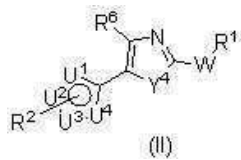
나 이하가 질소이며; 질소가 아닌 Y^1 , Y^2 , 및 Y^3 은 모두 $C-R^6$ 이며.

[0046] R^6 은 각각 독립적으로 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 아미노이며; 또한

[0047] R^7 은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0048] 또 다른 구체예는 화학식 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0049] 화학식 II



[0050]

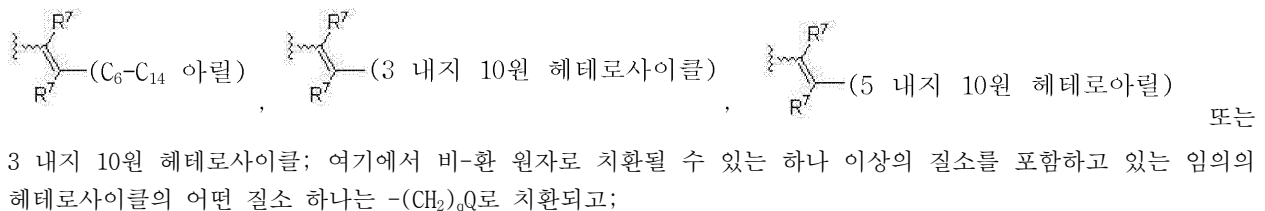
[0051] 상기 식에서,

[0052] R^1 은 (C_1-C_6) -알킬, (C_3-C_6) -사이클로알킬, 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜이며; R^1 의 페닐, 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜 각각은 플루오로, 하이드록시, $-CH_2OH$, 카복시, 카복시메틸 또는 카복시에틸 각각 또는 이들의 조합물 중 두 개 이하로 임의로 치환될 수 있으며;

[0053] R^2 는 $-(CH_2)_nZ^1$ 또는 $-(CH_2)_nZ^2$;

[0054] n 은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고;

[0055] Z^1 은 수소, OR^3 , $C(O)R^3$, CO_2R^3 , $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, SO_2R^3 , (C_1-C_6) -알킬, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, (C_6-C_{14}) -아릴, $(CH_2)_pCF_3$, 5 내지 10원 헤테로아릴,



[0056] n 이 1, 2, 3 또는 4의 정수일 경우, Z^2 는 시아노, 트리플루오로메틸, $(CF_2)_pCF_3$, SR^3 , NR^4R^5 , $N(H)C(O)R^3$, $N(H)CO_2R^3$, $N(H)C(O)NR^4R^5$, $N(H)SO_2R^3$, 비닐 또는 에틸이며;

[0057] n 이 0 일 경우, 질소인 U^1 , U^2 , U^3 또는 U^4 에 R^2 가 공유결합하는 경우를 제외하고, Z^2 는 시아노, 트리플루오로메틸, $(CF_2)_pCF_3$, SR^3 , NR^4R^5 , $N(H)C(O)R^3$, $N(H)CO_2R^3$, $N(H)C(O)NR^4R^5$, $N(H)SO_2R^3$, 비닐 또는 에틸일 수 있으며;

[0058] R^3 은 수소, (C_1-C_6) -알킬, 트리플루오로메틸, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, $(CH_2)_m(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $(CH_2)_m$ 페닐, $(CH_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴) 또는 $(CH_2)_m$ -(3 내지 10원 헤테로사이클)을 나타낸다; 여기에서 비-환 원자로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소를 함유하는 임의의 헤테로사이클의 임의의 하나의 질소는 $-(CH_2)_qQ$ 로 치환되고;

[0059] m 은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이고,

[0060] q 는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며;

[0061] q 가 0, 1, 2, 3 또는 4일 경우, Q 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, $(CH_2)_pCF_3$, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사

이클로알킬, (C₆-C₁₄)-아릴, C(O)R³, CO₂R³, C(O)NR⁴R⁵, 3 내지 6원 헤테로사이클 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이며;

[0062] q가 1, 2, 3 또는 4일 경우, Q는 사이아노, 트리플루오로메틸 또는 SO₂NR⁴R⁵가 될 수도 있으며;

[0063] q가 2, 3 또는 4일 경우, Q는 하이드록시, (C₁-C₆)-알콕시, 설프하이드릴, -S-(C₁-C₆)-알킬 또는 NR⁴R⁵가 될 수도 있으며;

[0064] p는 1, 2 또는 3의 정수이며;

[0065] R³이 질소 또는 산소와 공유결합하지 않을 경우, R³은 비닐 또는 에틸닐일 수 있으며;

[0066] R³이 산화 상태 -2인 황과 공유결합하지 않을 경우, R³은 비닐 또는 에틸닐일 수 있으며;

[0067] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-알케닐, (C₃-C₆)-알키닐, (CH₂)_m(C₃-C₆)-사이클로알킬, (CH₂)_m페닐, (CH₂)_m-(3 내지 10원 헤테로사이클) 또는 (CH₂)_m-(5 내지 10원 헤테로아릴)이며;

[0068] C(O)NR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, NR⁴R⁵ 또는 N(H)C(O)NR⁴R⁵의 NR⁴R⁵ 그룹은 피롤리딘, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린, 또는 티오몰포린 S-디옥사이드를 형성할 수 있으며;

[0069] C(O)NR⁴R⁵, SO₂NR⁴R⁵, NR⁴R⁵ 또는 N(H)C(O)NR⁴R⁵의 NR⁴R⁵ 그룹은 피페라진 환을 형성할 수 있는데; 여기서 피페라진 환의 다른 질소원자는 수소, (C₁-C₆)-알킬, CH₂CF₃, (C₃-C₆)-사이클로알킬, CH₂(C₃-C₆)-사이클로알킬, 페닐, 벤질, 하이드록시에틸 또는 하이드록시프로필로 치환되며;

[0070] Z¹ 및 Z²의 페닐 또는 헤테로아릴 환은 할로, 하이드록시, 설프하이드릴, (C₁-C₃)-알콕시, (C₁-C₃)-알킬, (C₁-C₃)-알킬티오, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 시아노, 카복시, 카복시(C₁-C₃)-알킬, 카바모일 및 설프카모일 중 어느 하나 또는 이들의 임의의 조합물중 1 내지 3개로 임의로 치환되며;

[0071] W는 공유결합, O, S, SO, SO₂, CH₂, CHOH, CO 또는 NH이며;

[0072] U¹, U², U³, U⁴ 및 탄소원자가 5 원 헤테로아릴 환을 형성하며; 5 원 헤테로아릴 환의 U¹, U², U³ 및 U⁴중 하나가 R² 그룹과 공유결합하며; R² 그룹과 공유결합한 U¹, U², U³ 또는 U⁴는 탄소원자 또는 질소원자이며; R² 그룹과 공유결합한 U¹, U², U³ 또는 U⁴가 질소인 경우, U¹, U², U³ 및 U⁴로 구성된 그룹중 하나, 둘, 또는 셋 모두 질소이며 U¹, U², U³ 및 U⁴로 구성된 그룹중 질소가 아닌 나머지는 각각 C-R⁶이며; R² 그룹과 공유결합한 U¹, U², U³ 또는 U⁴가 탄소이면, U¹, U², U³ 및 U⁴로 구성된 그룹중 나머지 셋중 하나는 N-R⁶, O 또는 S이며, U¹, U², U³ 및 U⁴로 구성된 그룹중 나머지는 각각 C-R⁶ 또는 N이며;

[0073] Y⁴는 O, S, 또는 N-R⁷이며;

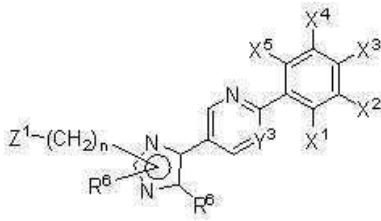
[0074] R⁶은 각각 독립적으로 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 아미노이며;

[0075] R⁷은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

[0076] 화학식 I에서 유래된 좀더 구체적인 예들은 하기 화학식 III 내지 XIX에 각각 나타난다.

[0077] 그 한 구체예는 화학식 III의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다.

[0078] [화학식 III]



(III)

[0079]

[0080] 상기 식에서,

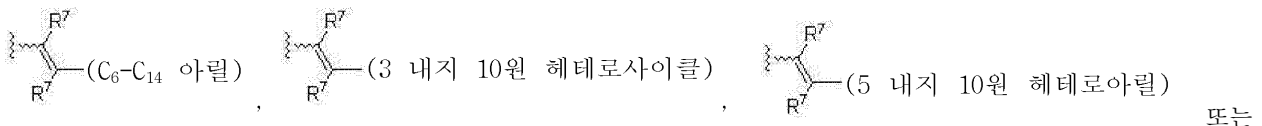
[0081] X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 또는 X^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이며, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 또는 X^5 중 2개 이하의 플루오로이며;

[0082] Y^3 은 CH 또는 질소이며;

[0083] R^6 은 각각 독립적으로 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 아미노이며;

[0084] n은 0, 1, 2, 3, 또는 4의 정수이며;

[0085] Z^1 은 수소, OR^3 , $C(O)R^3$, CO_2R^3 , $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, SO_2R^3 , (C_1-C_6) -알킬, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, (C_6-C_{14}) -아릴, $(CH_2)_pCF_3$, 5 내지 10원 헤테로아릴,



또는 3 내지 10원 헤테로사이클; 여기에서 비-환 원자로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소를 함유하는 임의의 헤테로사이클의 임의의 하나의 질소는 $-(CH_2)_qQ$ 로 치환되고;

[0086] R^3 은 수소, (C_1-C_6) -알킬, 트리플루오로메틸, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, $(CH_2)_m(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $(CH_2)_m$ 페닐, $(CH_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴) 또는 $(CH_2)_m$ -(3 내지 10원 헤테로사이클)이며; 여기에서 비-환 원자로 치환될 수 있는 하나 이상의 질소를 함유하는 임의의 헤테로사이클의 임의의 하나의 질소는 $-(CH_2)_qQ$ 로 치환되고;

[0087] R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, $(CH_2)_m(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $(CH_2)_m$ 페닐, $(CH_2)_m$ -(3 내지 10원 헤테로사이클) 또는 $(CH_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이며;

[0088] $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, NR^4R^5 또는 $N(H)C(O)NR^4R^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피롤리딘, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린, 또는 티오몰포린 S-디옥사이드를 형성할 수 있으며;

[0089] $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, NR^4R^5 또는 $N(H)C(O)NR^4R^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피페라진 환을 형성할 수 있는데; 여기서 피페라진 환의 다른 질소원자는 수소, (C_1-C_6) -알킬, CH_2CF_3 , (C_3-C_6) -사이클로알킬, $CH_2(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, 페닐, 벤질, 하이드록시메틸 또는 하이드록시프로필로 치환되며;

[0090] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4의 정수이며;

[0091] q는 0, 1, 2, 3, 또는 4의 정수이며;

[0092] Q는 수소, (C_1-C_6) -알킬, $(CH_2)_pCF_3$, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_6-C_{14}) -아릴, $C(O)R^3$, CO_2R^3 , $C(O)NR^4R^5$, 3 내지 6원 헤테로사이클 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이며;

[0093] q가 1, 2, 3 또는 4일 경우, Q는 사이아노, 트라이플루오로메틸 또는 $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$ 일 수 있으며;

[0094] q가 2, 3 또는 4일 경우, Q는 하이드록시, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-알콕시}$, 설프하이드릴, $-\text{S}-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-알킬}$ 또는 NR^4R^5 일 수 있으며;

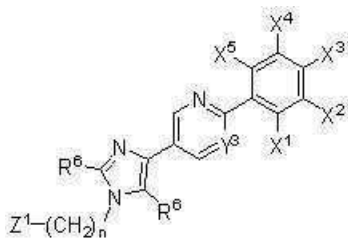
[0095] p는 1, 2 또는 3의 정수이며;

[0096] Z^1 의 페닐 또는 헤테로아릴 환은 할로, 하이드록시, 설프하이드릴, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-알콕시}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-알킬}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-알킬}$ 티오, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 사이아노, 카복시, 카복시 $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-알킬}$, 카바모일 및 설프아미드 중 어느 하나 또는 이들의 임의의 조합물중 1 내지 3개로 임의로 치환되며;

[0097] R^7 은 수소 또는 메틸이다.

[0098] 또 다른 구체예는 화학식 IV의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n, Z^1 , R^6 , Y^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 III의 화합물에서 정의된 것과 같다.

[0099] [화학식 IV]

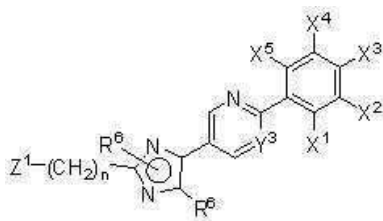


(IV)

[0100]

[0101] 또 다른 구체예는 화학식 V의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n, Z^1 , R^6 , Y^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 IV의 화합물에서 정의된 것과 같다.

[0102] [화학식 V]

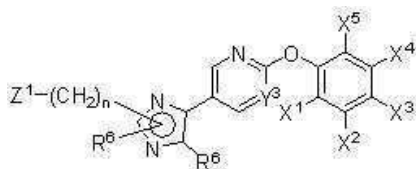


(V)

[0103]

[0104] 또 다른 구체예는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이며, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 또는 X^5 중 2개 이하의 플루오로이고, n, Z^1 , R^6 ,와 Y^3 은 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 것과 같다.

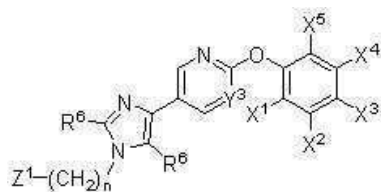
[0105] [화학식 VI]



(VI)

[0107] 또 다른 구체예는 화학식 VII의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n , Z^1 , R^6 , Y^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 VI의 화합물에서 정의된 것과 같다.

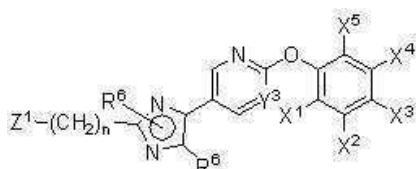
[0108] [화학식 VII]



(VII)

[0110] 또 다른 구체예는 화학식 VIII의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n , Z^1 , R^6 , Y^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 VI의 화합물에서 정의된 것과 같다.

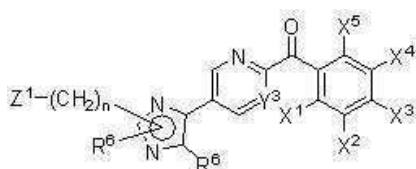
[0111] [화학식 VIII]



(VIII)

[0113] 또 다른 구체예는 다음 화학식 IX의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이며, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 또는 X^5 중 2개 이하는 플루오로이며, 또한 n , Z^1 , R^6 와 Y^3 은 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 것과 같다.

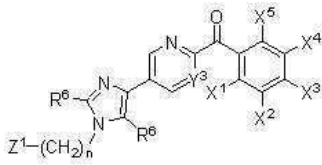
[0114] [화학식 IX]



(IX)

[0116] 또 다른 구체예는 화학식 X의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n , Z^1 , R^6 , Y^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 IX의 화합물에서 정의된 것과 같다.

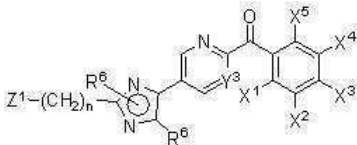
[0117] [화학식 X]



[0118] (X)

[0119] 또 다른 구체예는 화학식 XI의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n , Z^1 , R^6 , Y^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 IX의 화합물에서 정의된 것과 같다.

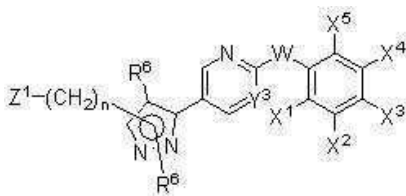
[0120] [화학식 XI]



[0121] (XI)

[0122] 또 다른 구체예는 화학식 XII의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 공유화합, 산소원자(O), 카보닐 그룹(CO)이며, 여기에서 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이며, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , 또는 X^5 중 2개 이하는 플루오로이며, 또한 n , Z^1 , R^6 와 Y^3 은 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 것과 같다.

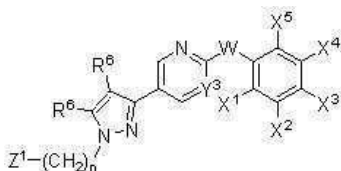
[0123] [화학식 XII]



[0124] (XII)

[0125] 또 다른 구체예는 화학식 XIII의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n , Z^1 , R^6 , Y^3 , W, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 XII의 화합물에서 정의된 것과 같다.

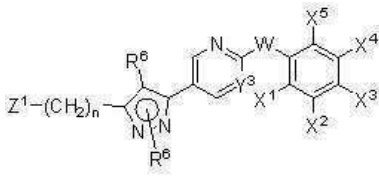
[0126] [화학식 XIII]



[0127] (XIII)

[0128] 또 다른 구체예는 화학식 XIV의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n , Z^1 , R^6 , Y^3 , W, X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 XII의 화합물에서 정의된 것과 같다.

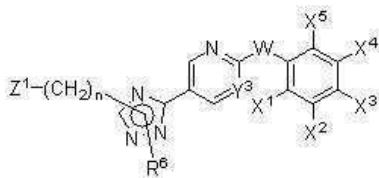
[0129] [화학식 XIV]



[0130] (XIV)

[0131] 또 다른 구체예는 화학식 XV의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매에 관한 것이며, 여기에서 W는 공유화합, 산소원자(O), 카보닐 그룹(CO)이며, X¹, X², X³, X⁴와 X⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이며, X¹, X², X³, X⁴, 또는 X⁵중 2개 이하는 플루오로이며, 또한 n, Z¹, R⁶, Y³은 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 것과 같다.

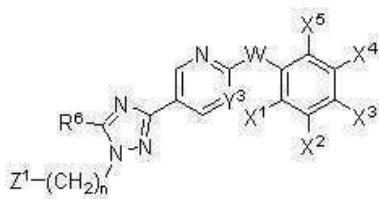
[0132] [화학식 XV]



[0133] (XV)

[0134] 또 다른 구체예는 화학식 XVI의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n, Z¹, R⁶, Y³, W, X¹, X², X³, X⁴와 X⁵는 상기 화학식 XV의 화합물에서 정의된 것과 같다.

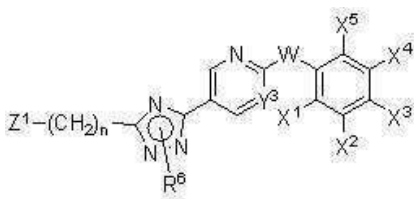
[0135] [화학식 XVI]



[0136] (XVI)

[0137] 또 다른 구체예는 화학식 XVII의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 n, Z¹, R⁶, Y³, W, X¹, X², X³, X⁴와 X⁵는 상기 화학식 XV의 화합물에서 정의된 것과 같다.

[0138] [화학식 XVII]

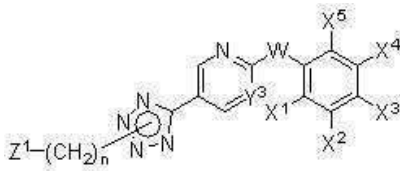


[0139] (XVII)

[0140] 또 다른 구체예는 화학식 XVIII의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 공유화합, 산소원자(O), 카보닐 그룹(CO)이며, X¹, X², X³, X⁴와 X⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 플루오로이며, X¹, X², X³, X⁴, 또는 X⁵중 2개 이하는 플루오로이며, 또한

n , Z^1 와 Y^3 은 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 것과 같다.

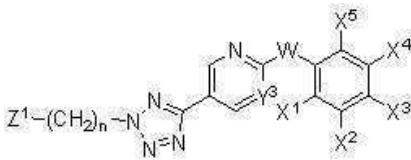
[0141] [화학식 XVIII]



[0142] (XVIII)

[0143] 또 다른 구체예는 화학식 XIX의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매에 관한 것이며, 여기에서 n , Z^1 , Y^3 , W , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 와 X^5 는 상기 화학식 XVIII의 화합물에서 정의된 것과 같다.

[0144] [화학식 XIX]



[0145] (XIX)

[0146] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^1 은 페닐 또는 3-플루오로페닐이다.

[0147] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^1 은 페닐이다.

[0148] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^1 은 3-플루오로페닐이다.

[0149] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜이다.

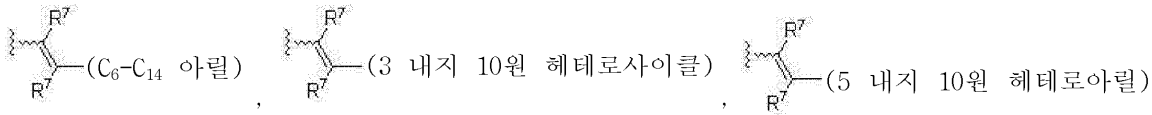
[0150] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 페닐이다.

[0151] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 3-플루오로페닐이다.

[0152] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 벤질이다.

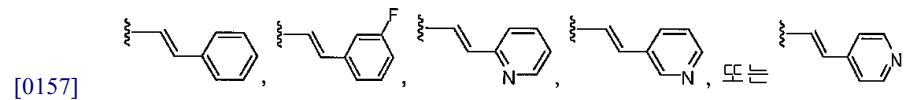
[0153] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸 또는 4-피리딜메틸이다.

[0154] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 인접한 방향족 환의 탄소에 결합되고 다음의 화학식의 그룹이다:

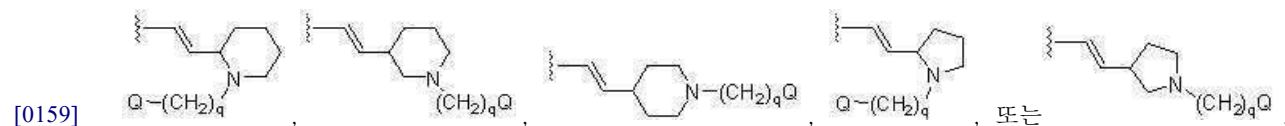


[0155] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 인접한 방향족 환의 탄소에 결합되고 다음의 화학식의 그룹이다 (모두 *E*-기하): (C_6-C_{14} 아릴), (3 내지 10원 헤테로사이클) 또는 (5 내지 10원 헤테로아릴).

[0156] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 인접한 방향족 환의 탄소에 결합되고 다음 화학식의 그룹이다 (모두 *E*-기하):



[0158] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 인접한 방향족 환의 탄소에 결합되고 다음의 화학식의 그룹이다 (모두 *E*-기하):



[0160] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3*R*)-피페리디닐, (3*S*)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3*R*)-피롤리디닐, (3*S*)-피롤리디닐 또는 3-아제티디닐이고, 여기에서 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소원자는 $-(CH_2)_qQ$ 로 치환되고; q 는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며; Q 는 수소, (C_1-C_6) -알킬, CH_2CF_3 , (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, (C_3-C_6) -사이클로알킬, (C_6-C_{14}) -아릴, $C(O)R^3$, CO_2R^3 , $C(O)NR^4R^5$, 3 내지 6원 헤테로사이클 또는 5 내지 10원 헤테로아릴이며; R^3 은 수소, (C_1-C_6) -알킬, 트리플루오로메틸, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, $(CH_2)_m(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $(CH_2)_m$ 페닐 또는 $(CH_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴); m 은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며; R^3 은 질소나 산소, 산화 상태 -2인 황에 공유결합되지 않은 경우, 비닐이나 에틸이며; R^4 와 R^5 각각은 독립적으로 수소, (C_1-C_6) -알킬, (C_3-C_6) -알케닐, (C_3-C_6) -알키닐, $(CH_2)_m(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, $(CH_2)_m$ 페닐, $(CH_2)_m$ -(3 내지 10원 헤테로사이클) 또는 $(CH_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이며; $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, NR^4R^5 또는 $N(H)C(O)NR^4R^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피롤리딘, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린, 또는 티오몰포린 *S*-디옥사이드를 형성할 수 있으며; $C(O)NR^4R^5$, $SO_2NR^4R^5$, NR^4R^5 또는 $N(H)C(O)NR^4R^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피페라진 환을 형성할 수 있는데, 피페라진 환의 다른 질소원자는 수소, (C_1-C_6) -알킬, CH_2CF_3 , (C_3-C_6) -사이클로알킬, $CH_2(C_3-C_6)$ -사이클로알킬, 페닐, 벤질, 하이드록시에틸 또는 하이드록시프로필로 치환된다.

[0161] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R^2 는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3*R*)-피페리디닐, (3*S*)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3*R*)-피롤리디닐, (3*S*)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이며, 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 $-CH_2Q$ 로 치환되고; Q 는 페닐 또는 나프틸이며; 페닐 또는 나프틸은 할로, 하이드록시, 설프하이드릴, (C_1-C_3) -알콕시, (C_1-C_3) -알킬, (C_1-C_3) -알킬티오, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메

톡시, 사이아노, 카복시, 카복시(C₁-C₃)-알킬, 카바모일 또는 설파모일중 어느 하나 또는 이들의 임의의 조합물 중 1 내지 3개로 임의로 치환될 수 있다.

[0162] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 벤질로 치환되고; 벤질그룹의 페닐 환은 할로, 하이드록시, 설프하이드릴, (C₁-C₃)-알콕시, (C₁-C₃)-알킬, (C₁-C₃)-알킬티오, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시, 사이아노, 카복시, 카복시(C₁-C₃)-알킬, 카바모일 및 설파모일중 어느 하나 또는 이들의 임의의 조합물중 1 내지 3개로 임의로 치환될 수 있다.

[0163] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 벤질로 치환되고; 벤질그룹의 페닐 환은 할로, 하이드록시, 메톡시, 메틸, 트라이플루오로메틸, 트라이플루오로메톡시 또는 사이아노중 하나 또는 두 개로 임의로 치환될 수 있다.

[0164] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐이고, 피페리디닐 환의 질소는 벤질로 치환된다.

[0165] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 -(CH₂)_qQ로 치환되고; q는 0 또는 1의 정수이며; Q는 5 내지 10원 헤테로아릴 환이다.

[0166] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 -(CH₂)_qQ로 치환되고; q는 0 또는 1의 정수이며; Q는 2-피리딜, 3-피리딜 또는 4-피리딜이다.

[0167] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 -(CH₂)_qQ로 치환되고; q는 0 또는 1의 정수이며; Q는 3-피리다질, 또는 1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일이다.

[0168] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 -CH₂CF₃으로 치환된다.

[0169] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐이고; 피페리디닐 환의 질소는 -CH₂CF₃으로 치환된다.

[0170] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-

피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 (C₁-C₆)-알킬로 치환된다.

[0171] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 -(CH₂)_q로 치환되고; q는 0, 1 또는 2의 정수이며; Q는 (C₃-C₆)-사이클로알킬이다.

[0172] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 C(O)NHR⁵로 치환되고; R⁵는 (C₁-C₆)-알킬 또는 (C₃-C₆)-사이클로알킬이다.

[0173] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 C(O)NHR⁵로 치환되고; R⁵는 메틸이다.

[0174] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 CO₂R³로 치환되고; R³은 (C₁-C₆)-알킬 또는 (C₃-C₆)-사이클로알킬이다.

[0175] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐, 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소는 C(O)R³로 치환되고; R³은 (C₁-C₆)-알킬, (CH₂)_m(C₃-C₆)-사이클로알킬, (CH₂)_m페닐, (CH₂)_m(5 내지 10원 헤테로아릴), (CH₂)_m(3 내지 10원 헤테로사이클)이다.

[0176] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소원자는 -(CH₂)_q로 치환되고; q는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며; Q는 시아노, 트리플루오로메틸 또는 SO₂NR^{4,5}이고; R⁴ 및 R⁵는 독립적으로 수소, (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-알케닐, (C₃-C₆)-알키닐, (CH₂)_m(C₃-C₆)-사이클로알킬, (CH₂)_m페닐, (CH₂)_m-(3 내지 10원 헤테로사이클) 또는 (CH₂)_m-(5 내지 10원 헤테로아릴)이고; m은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며; C(O)NR^{4,5}, SO₂NR^{4,5}, NR^{4,5} 또는 N(H)C(O)NR^{4,5}의 NR^{4,5} 그룹은 피롤리딘, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린, 또는 티오몰포린 S-디옥사이드를 형성할 수 있으며; C(O)NR^{4,5}, SO₂NR^{4,5}, NR^{4,5} 또는 N(H)C(O)NR^{4,5}의 NR^{4,5} 그룹은 피페라진 환을 형성할 수 있고, 피페라진 환의 다른 질소원자는 수소, (C₁-C₆)-알킬, CH₂CF₃, (C₃-C₆)-사이클로알킬, CH₂(C₃-C₆)-사이클로알킬, 페닐, 벤질, 하이드록시에틸 또는 하이드록시프로필로 치환된다.

[0177] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 R²는 4-피페리디닐, 3-피페리디닐, (3R)-피페리디닐, (3S)-피페리디닐, 3-피롤리디닐, (3R)-피롤리디닐, (3S)-피롤리디닐 또는 3-아제티디닐이고; 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 환의 질소원자는 -(CH₂)_q로 치환되고; q는 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며; Q는 하이드록시,

설프하이드릴 또는 NR^4R^5 이고; R^4 및 R^5 는 독립적으로 수소, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -알킬, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -알케닐, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -알키닐, $(\text{CH}_2)_m(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -사이클로알킬, $(\text{CH}_2)_m$ 페닐, $(\text{CH}_2)_m$ -(3 내지 10원 헤테로사이클) 또는 $(\text{CH}_2)_m$ -(5 내지 10원 헤테로아릴)이고; m 은 0, 1, 2, 3 또는 4의 정수이며; $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, NR^4R^5 또는 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피롤리딘, 피페리딘, 몰포린, 티오몰포린, 또는 티오몰포린 S-디옥사이드를 형성할 수 있으며; $\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, NR^4R^5 또는 $\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^5$ 의 NR^4R^5 그룹은 피페라진 환을 형성할 수 있고, 피페라진 환의 다른 질소원자는 수소, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ -알킬, CH_2CF_3 , $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -사이클로알킬, $\text{CH}_2(\text{C}_3\text{-C}_6)$ -사이클로알킬, 페닐, 벤질, 하이드록시에틸 또는 하이드록시프로필로 치환된다.

[0178] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 공유화합을 나타낸다.

[0179] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 O, S, SO, SO_2 , CH_2 , CHOH , CO 또는 NH를 나타낸다.

[0180] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 O, S, SO, 또는 SO_2 를 나타낸다.

[0181] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 O, 또는 S를 나타낸다.

[0182] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 O를 나타낸다.

[0183] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 CHOH 또는 CO를 나타낸다.

[0184] 또 다른 구체예는 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 W는 CO를 나타낸다.

[0185] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 U^1 은 질소이고; U^2 는 C-R^2 를 나타내며; U^3 은 N-R^6 또는 S이고; U^4 는 C-R^6 를 나타내며; R^6 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내며; 또한 R^2 는 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0186] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 U^1 은 질소이고; U^2 는 C-R^2 를 나타내며; U^3 은 N-H 이고; U^4 는 C-R^6 를 나타내며; R^6 은 수소 또는 메틸을 나타내며; 또한 R^2 는 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0187] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다. 여기에서 U^1 은 질소이고; U^2 는 C-R^2 를 나타내며; U^3 은 N-H 이고; U^4 는 C-H 를 나타내며; 또한 R^2 는 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0188] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 U^1 은 질소이고; U^2 는 C-R^2 를 나타내며; U^3 은 N-H 이고; U^4 는 C-CH_3 를 나타내며; 또한 R^2 는 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.

[0189] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 U^1 은 질소이고; U^2 는 N-R^6 를 나타내며; U^3 은 C-R^2 를 나타내며; U^4 는 C-R^6 를 나타내며; R^6 각각 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내며; 또한 R^2 는 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.

- [0190] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 U^1 은 질소이고; U^2 는 N-H를 나타내며; U^3 은 C-R²를 나타내며; U^4 는 C-R⁶를 나타내며; R⁶ 수소 또는 메틸을 나타내며; 또한 R²는 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.
- [0191] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 U^1 은 질소이고; U^2 는 N-H를 나타내며; U^3 은 C-R²를 나타내며; U^4 는 C-H를 나타내며; 또한 R²는 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.
- [0192] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물이나 또는 그에 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매에 관한 것이며, 여기에서 U^1 은 질소이고; U^2 는 N-H를 나타내며; U^3 은 C-R²를 나타내며; U^4 는 C-CH₃를 나타내며; 또한 R²는 상기 화학식 I의 화합물에서 정의된 바와 같다.
- [0193] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 Y^1 , Y^2 와 Y^3 은 각각 C-H이다.
- [0194] 또 다른 구체예는 화학식 I의 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이며, 여기에서 Y^1 과 Y^2 는 각각 C-H 이고 Y^3 은 질소이다.
- [0195] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그에 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-(2-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(4-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-벤질-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(2-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(3-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(4-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-2-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-3-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-4-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(5-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(1-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘; 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(5-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘; 및 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘.
- [0196] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그에 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 3-(4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진; 5-(2-(1-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; *N*-메틸-4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; 에틸 4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트; *tert*-부틸 4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트; 1-(4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온; 2-페닐-5-(2-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (R)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (S)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (R)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (R)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (R)-5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (S)-5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; *N*-메틸-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; (R)-*N*-메틸-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-

1-카복사미드; (S)-N-메틸-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; N-사이클로프로필-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; (R)-N-사이클로프로필-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; (S)-N-사이클로프로필-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; 사이클로프로필(3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메타논; (R)-사이클로프로필(3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메타논; (S)-사이클로프로필(3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메타논; 5-(2-(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (R)-5-(2-(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (S)-5-(2-(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (S)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; 및 (R)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘.

[0197] 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그에 상응하는, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (R)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (S)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (R)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (S)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 에틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (R)-에틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (S)-에틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; tert-부틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (R)-tert-부틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (S)-tert-부틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; N-메틸-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복사미드; (R)-N-메틸-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복사미드; (S)-N-메틸-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복사미드; 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (S)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (R)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-(1-벤질아제티딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 1-(3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)아제티딘-1-일)부탄-1-온; 5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (R)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (S)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (R)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 및 (S)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘.

[0198] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: (E)-2-페닐-5-(2-스티릴-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (E)-5-(2-(2-플루오로스티릴)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (E)-5-(2-(3-플루오로스티릴)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (E)-5-(2-(4-플루오로스티릴)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (E)-2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-2-일)비닐)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (E)-2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-3-일)비닐)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (E)-2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-4-일)비닐)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; (E)-2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-2-(2-(피리딘-3-일)비닐)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; 및 (E)-2-(3-플루오로페닐)-5-(1-메틸-2-(2-(피리딘-3-일)비닐)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘.

[0199] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 N-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 5-(2-펜에틸-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(2-플루오로펜에틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(3-플루오로펜에틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(2-(4-플루오로펜에틸)-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-2-일)에틸)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-3-일)에틸)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-4-일)에틸)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-2-(2-(피리딘-3-일)에틸)-1H-이미다졸-4-일)

피리딘; 및 5-(1-메틸-2-(2-(피리딘-3-일)에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘.

[0200] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: (*E*)-5-(2-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)비닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (*E*)-2-페닐-5-(2-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일) 비닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (*S,E*)-2-페닐-5-(2-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일) 비닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (*R,E*)-2-페닐-5-(2-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일) 비닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (*E*)-2-페닐-5-(2-(2-(1-propyl피페리딘-2-일) 비닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (*S,E*)-2-페닐-5-(2-(2-(1-propyl피페리딘-2-일) 비닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (*R,E*)-2-페닐-5-(2-(2-(1-propyl피페리딘-2-일) 비닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (*E*)-3-(2-(4-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-2-일) 비닐)-*N*-메틸피롤리딘-1-카복사미드; 및 (*E*)-5-(2-(2-(1-(사이클로프로필메틸)피롤리딘-2-일) 비닐)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘.

[0201] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그에 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 5-(2-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 2-페닐-5-(2-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (*S*)-2-페닐-5-(2-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; (*R*)-2-페닐-5-(2-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-(2-(1-이소-부틸피페리딘-2-일)에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (*S*)-5-(2-(2-(1-이소-부틸피페리딘-2-일)에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; (*R*)-5-(2-(2-(1-이소부틸피페리딘-2-일)에틸)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 에틸 3-(2-(4-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)에틸)피롤리딘-1-카복실레이트; 및 1-(2-(2-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-2-일)에틸)피롤리딘-1-일)부탄-1-온.

[0202] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그에 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(2-(2-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(4-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(2-벤질-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(2-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(3-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(4-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-2-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-3-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 2-페닐-5-(2-(피리딘-4-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(5-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(1-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리딘; 5-(1-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(5-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리딘; 및 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘.

[0203] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그에 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 3-(4-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진; 5-(2-(1-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; *N*-메틸-4-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; 에틸 4-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트; 1-(4-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온; 2-페닐-5-(2-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*R*)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*S*)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*R*)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*S*)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*R*)-5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-

이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; *N*-사이클로프로필-3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; (*R*)-*N*-사이클로프로필-3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; (*S*)-*N*-사이클로프로필-3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*S*)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 및 (*R*)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘.

[0204] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*R*)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*S*)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*R*)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*S*)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리딘; (*R*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*R*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*R*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리딘; 에틸 3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (*R*)-에틸 3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (*S*)-에틸 3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; *N*-메틸-3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복사미드; (*R*)-*N*-메틸-3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복사미드; (*S*)-*N*-메틸-3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복사미드; 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*S*)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*R*)-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(2-(1-벤질아제티딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 및 1-(3-(4-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)아제티딘-1-일)부탄-1-온.

[0205] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그에 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(2-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(4-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(피리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-벤질-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 5-(2-(2-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 5-(2-(3-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 5-(2-(4-플루오로벤질)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(피리딘-2-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(피리딘-3-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(피리딘-4-일메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(1-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘; 및 2-(3-플루오로페닐)-5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘.

[0206] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그에 상응하는, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 5-(2-

(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리미딘; 3-(4-(4-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 4-(4-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)-*N*-메틸피페리딘-1-카복사미드; 에틸 4-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트; 1-(4-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)부탄-1-온; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*R*)-2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*S*)-2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*R*)-5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; *N*-사이클로프로필-3-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; (*R*)-*N*-사이클로프로필-3-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; (*S*)-*N*-사이클로프로필-3-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*S*)-2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 및 (*R*)-2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘.

[0207] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*R*)-2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*S*)-2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(2-(1-benz일피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*R*)-5-(2-(1-benz일피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*R*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*R*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; (*S*)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; 에틸3-(4-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (*R*)-에틸 3-(4-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (*S*)-에틸3-(4-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; 3-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)-*N*-메틸피롤리딘-1-카복사미드; (*R*)-3-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)-*N*-메틸피롤리딘-1-카복사미드; (*S*)-3-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)-*N*-메틸피롤리딘-1-카복사미드; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*S*)-2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; (*R*)-2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피롤리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)아제티딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리딘; 5-(2-(1-벤질아제티딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; 5-(2-(1-벤질아제티딘-3-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-(3-플루오로페닐)피리딘; 및 1-(3-(4-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-2-일)아제티딘-1-일)부탄-1-온.

[0208] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페녹시-5-(2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 2-페녹시-5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(5-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페녹시피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페녹시피리미딘; 5-(5-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리딘; 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-

일)-2-페녹시피리딘; 5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페녹시피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페녹시피리딘; 5-(2-벤질-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 2-페녹시-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 5-(2-(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 3-(4-(4-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진; 5-(2-(1-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; *N*-메틸-4-(4-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드; 2-페녹시-5-(2-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 에틸 3-(4-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (*R*)-에틸 3-(4-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (*S*)-에틸 3-(4-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트; 5-(5-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘; 및 5-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리딘.

[0209] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(5-페닐-1*H*-피라졸-3-일)피리미딘; 5-(5-(3-플루오로페닐)-1*H*-피라졸-3-일)-2-페닐피리미딘; 2-페닐-5-(5-(피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-3-일)피리미딘; 5-(5-벤질-1*H*-피라졸-3-일)-2-페닐피리미딘; 2-페닐-5-(5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-일)피리미딘; 5-(5-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-페닐피리미딘; 5-(5-(1-(사이클로프로필메틸)피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-페닐피리미딘; 3-(4-(3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)피페리딘-1-일)피리다진; 5-(5-(1-(1-메틸-1*H*-테트라졸-5-일)피페리딘-4-일)-1*H*-피라졸-3-일)-2-페닐피리미딘; *N*-메틸-4-(3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)피페리딘-1-카복사미드; 2-페닐-5-(5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)메틸)-1*H*-피라졸-3-일)피리미딘; 에틸 3-(3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (*R*)-에틸 3-(3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)피롤리딘-1-카복실레이트; (*S*)-에틸 3-(3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)피롤리딘-1-카복실레이트; 및 5-(4-메틸-5-페닐-1*H*-피라졸-3-일)-2-페닐피리미딘.

[0210] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-카복실릭산; 메틸 3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; 에틸 3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; (4-메틸피페라진-1-일)(3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)메타논; 에틸 3-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; (4-메틸피페라진-1-일)(3-(6-페닐피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-5-일)메타논; 에틸 3-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; (3-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논; 에틸 3-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; (3-(6-(3-플루오로페닐)피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-5-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논; 에틸 4-메틸-3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; (4-메틸-3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논; 에틸 1-메틸-3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; (1-메틸-3-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논; 에틸 1-메틸-5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-3-카복실레이트; (1-메틸-5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-3-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논; 메틸 3-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; 에틸 3-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-카복실레이트; (3-(2-벤조일피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논; (3-(6-벤조일피리딘-3-일)-1*H*-피라졸-5-일)(4-메틸피페라진-1-일)메타논; 및 (4-메틸피페라진-1-일)(3-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1*H*-피라졸-5-일)메타논.

[0211] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(1-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 5-(1-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리딘; 5-(1-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리딘; 2-페닐-5-(1-(피리딘-3-일)메틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 5-(1-벤질-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; *tert*-부틸 4-(2-메틸-4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피페리딘-1-카복실레이트; 5-(1-벤질-2-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘; 2-페닐-5-(1-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 2-(3-플루오로페닐)-5-(1-(피리딘-3-일)메

틸)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘; 및 *N*-사이클로프로필-3-(4-(2-(3-플루오로페닐)피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-1-일)피롤리딘-1-카복사미드.

[0212] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 2-페닐-5-(5-(피리딘-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리미딘; 2-페닐-5-(5-(피리딘-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘; 5-(1-메틸-5-(피리딘-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-페닐피리미딘; 5-(1-메틸-5-(피리딘-3-일)-1*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-페닐피리딘; 2-페녹시-5-(5-(피리딘-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리미딘; 2-페녹시-5-(5-(피리딘-3-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘; 2-페닐-5-(5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리미딘; 및 2-페닐-5-(5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-4*H*-1,2,4-트리아졸-3-일)피리딘.

[0213] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: (5-(2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)(페닐)메타논; 페닐(5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)메타논; (5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)(페닐)메타논; (5-(2-(3-플루오로페닐)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)(페닐)메타논; (5-(5-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)(페닐)메타논; (5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-5-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)(페닐)메타논; (5-(2-(3-플루오로페닐)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)(페닐)메타논; (5-(1-메틸-2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)(페닐)메타논; 및 (5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘-2-일)(페닐)메타논.

[0214] 또 다른 구체예는 다음 그룹에서 선택된 화합물 또는 그의 등가물, 그의 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물에 관한 것이다: 4-메틸-2-페닐-5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)타이아졸; 2-(3-플루오로페닐)-4-메틸-5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)타이아졸; 4-메틸-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-5-일)타이아졸; 4-메틸-2-페닐-5-(2-(1-(피리다진-3-일)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-5-일)타이아졸; 4-메틸-2-페닐-5-(2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)타이아졸; 및 5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)-4-메틸-2-페닐타이아졸.

[0215] 다른 구체예는 H-PGDS로 생성된 프로스타글란딘 D₂에 의해 부분적이거나 매개되는 질병이나 상태의 예방 및 치료의 방법을 나타낸다. 그런 치료가 필요한 환자에게 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 치료효과가 있는 양을 환자에게 투여하는 것이다; H-PGDS로 생성된 프로스타글란딘 D₂에 의해 부분적이거나 매개되는 질병이나 상태의 예방 및 치료를 위한 약제조를 위한, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다; 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 약으로의 용도에 관한 것이다; H-PGDS로 생성된 프로스타글란딘 D₂에 의해 부분적이거나 매개되는 질병이나 상태의 예방 및 치료를 위한, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물의 용도에 관한 것이다; 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물, 약학적으로 허용가능한 부형제 (excipient)를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다; H-PGDS로 생성된 프로스타글란딘 D₂에 의해 부분적이거나 매개되는 질병이나 상태의 예방 및 치료를 위한, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 *N*-옥사이드, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0216] H-PGDS로 생성된 프로스타글란딘 D₂에 의해 부분적이거나 매개되는 질병이나 상태는 알러지와 알러지성 염증을 포함한다. 이런 질병이나 상태는 알러지성 비염, 코 막힘, 콧물, 비계절 비염, 비강 염증, 모든 종류의 천식, 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD), 만성이나 급성 기관지수축, 만성 기관지염, 기도 폐쇄, 폐기종, 만성 호산구 폐렴, 성인 호흡곤란증후군, 다른 약물치료로 인한 기도 과다반응의 악화, 폐동맥 고혈압과 관련된 기도 질병, 급성 폐 손상, 기관지 확장증, 축농증, 알러지성 결막염 같은 알러지성 호흡기 질환, 또는 아토피성 피부염, 특별히 천식 이나 만성 폐쇄성 폐질환을 말한다.

[0217] 천식의 종류는 아토피 천식, 비아토피 천식, 알러지성 천식, 아토피성 기관지 IgE-매개 천식, 기관지 천식, 본태 천식, 사실 천식, 병태 생리학적 장애로 인한 내인성 천식, 환경적 요인에 의한 외인성 천식, 미지의 또는 무증상 본태 천식, 기관지염 천식, 폐기종 천식, 운동 유발 천식, 운동성 천식, 알러지 항원으로 유발된 천식,

찬공기로 유발된 천식, 직업성 천식, 세균, 곰팡이, 원충, 또는 바이러스 감염으로 인한 감염 천식, 비 알러지 성 천식, 초기 천식, 썩썩거리는 유아 증후군, 및 세기관지염을 포함한다.

[0218] 천식 치료를 위한 화학식 I 및 II의 화합물 사용에는, 썩썩거림, 기침, 호흡곤란, 가슴이 조여옴, 알거나 빠른 호흡, 코 별령임 (숨쉴때 콧구멍 크기가 커진다), 수축 (숨쉴때 목 주위, 갈비뼈 사이나 아래가 안쪽으로 움직인다), 청색증 (입주위에서 시작하여 피부에 회색 또는 청색의 색조), 코감기 또는 코막힘, 및 두통과 같은 천식의 증상이나 상태를 완화치료하는 것을 포함한다.

[0219] H-PGDS로 인해 생성된 프로스타글란딘 D₂에 의해 부분적이거나 매개되는 다른 질병이나 상태는 관절염 (특히류마티스 관절염), 과민성 대장 질환 (크론병과 궤양대장염과 같은), 과민성 대장 증후군, 염증성 동통, 만성 통증, 근육괴사 (뒤시엔느 근위축증과 같은), 피부 염증 및 자국 (습진과 같은), 니아신 유발로 인한 피부 홍조, 복강 질환 (유당 분해 효소 결핍증증의 결과로), 상처치유, 및 피부 흉터형성(Kapoor, M., Kojima, F., Yang, L., and Crofford, L. J. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 76(2), 2007, 103-112)이 있다. 만성 통증 상태는 신경성 동통장애 (통증 당뇨병 콩팥병증 과 대상포진후 신경통같은), 손목굴 증후군, 등 통증, 두통, 압 통증, 관절염 통증및 만성 수술후 통증을 포함한다.

[0220] 구체에는 상기에서 정의된, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 *N*-옥사이드, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물의 다른 약리적으로 유효한 화합물과 병용된 사용, 방법, 또는 조성물을 나타낸다. 구체예에 따른 유용한 구체적인 병용은 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 등가물, 또는 *N*-옥사이드, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 용매화물과 (i) 글루코 코르티코스테로이드 또는 DAGR (dissociated agonist of the corticoid receptor: 코르티코이드 수용체의 해리 작용제); (ii) β_2 수용체, 예를 들면 장시간 작용하는 β_2 수용체; (iii) 무스카린 M3 수용체 대항제 또는 항콜린제; (iv) 히스타민 수용체 대항제나 역작용제, 이는 H1 이나 H3 대항제이거나 역작용제일수 있다; (v) 5-리폭시제나제 억제제; (vi) 트롬복세인 억제제; (vii) LTD₄ 억제제; (viii) 키나아제 억제제; (ix) 백신의 병용을 말한다. 일반적으로, 병용되는 화합물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 처방하여 투여될 수 있다.

[0221] 화학식 I 또는 II의 화합물은 인간의 치료에 유용할뿐 아니라 동반자 동물, 이국적인 동물, 및 농장 동물의 수의학 치료에도 유용하다.

[0222] 본 출원에서 사용된 다음의 약어들은 하기의 의미를 갖는다: Ac는 아세틸; ACN은 아세토니트릴; BBr₃은 보론트리브로미드; Bn은 벤질; BnNH₂은 벤질아민; BSA는 소혈청알부민; CH₂Cl₂는 이염화메탄; CHCl₃은 클로로포름; CDCl₃은 중수소클로로포름; dba는 디벤질리덴아세톤; DCC는 *N,N'*-디사이클로헥실카보디이미드; DCM은 이염화메탄; DME는 1,2-디메톡시에탄; DMF는 *N,N*-디메틸포름아미드; DMSO는 디메틸설폭사이드; DBU는 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데-7-엔; EDC/EDAC는 *N*-(3-디메틸아미노프로필)-*N'*-에틸카보디이미드 염산염; EDTA는 에틸렌디아민 사아세트산; EIA는 효소면역분석; Et는 에틸; Et₃N은 트리에틸아민; HCl은 염산; HOBt는 1-하이드록시벤조트리아졸; Me는 메틸; MTBE는 메틸 *tert*-부틸 에테르; NaOMe는 나트륨 메톡사이드; NMP는 1-메틸-2-피롤리딘; PG는 화학 보호 그룹을 나타낸다; Ph는 페닐; Pd(PPh₃)₄는 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐; PhB(OH)₂는 페닐 보론산이라고도 하는 벤젠보론산; PhMe는 톨루엔; rt는 실내 온도; TBAB는 테트라부틸암모늄 브로미드; *t*-Bu는 *tert*-부틸; THF는 테트라하이드로퓨란; TLC는 박층 크로마토그래피; 및 Tris-HCl은 2-아미노-2-(하이드록시메틸)-1,3-프로판디올 염산염.

[0223] 여기에서 다르게 정의되지 않는 한, 구체예들에 사용된 과학적 및 전문적인 용어들은 이 분야에서 보통의 기술을 가진 사람들에게 일반적으로 이해되는 의미를 가진다.

[0224] 게다가, 문맥상 필수적이지 않으면, 단수 용어는 복수를 포함하며 복수 용어도 단수를 포함한다. 일반적으로, 여기에서 기술된 화학기술과 분자생물학에 사용한 명명법은 이 분야에서 잘 알려져 있으며 흔히 사용되고 있다.

[0225] "치료효과가 있는"이라는 표현은 화합물이나 약학 조성물의 양, 또는 조합요법의 경우, 활성성분의 조합된 양을 한정하는 것을 말한다. 이 양이나 조합된 양이 관련된 상태를 치료할 수 있다.

[0226] 여기에서 대표적인 예를 설명하기 위해 사용된 "치료"라는 용어는, 다르게 한정되지 않는 한, 예방, 완화, 지지, 복원, 또는 치유 치료를 초래하도록 화합물이나 약학 조성물, 또는 그들의 조합을 투여하는 것을 뜻한다. 치료라는 용어는 관련된 질병을 가진 환자에게 어떠한 객관적이나 주관적인 차도를 포함한다.

- [0227] 여기에서 구체예를 설명하기 위해 사용된 "예방 치료"라는 용어는 환자에게, 특별히 관련된 질병에 걸리기 쉬운 환자에게 그 질병이 일어나는 것을 억제하거나, 일어나지 않도록 막기 위해 화합물, 약학 조성물, 또는 그들의 조합을 투여하는 것을 뜻한다.
- [0228] 여기에서 구체예를 설명하기 위해 사용된 "완화 치료"라는 용어는 어떤 상태의 징후나 증상, 또는 둘 다를 치료하기 위해, 관련된 질병의 진행상황이나 병인론을 바꾸지 않고, 환자에게 화합물, 약학 조성물, 또는 그들의 조합을 투여하는 것을 뜻한다.
- [0229] 여기에서 구체예를 설명하기 위해 사용된 "지지 치료"라는 용어는, 치료 섭생의 일부로써 환자에게 화합물, 약학 조성물, 또는 그들의 조합을 투여하는 것을 뜻한다, 단 그 치료는 화합물, 약학 조성물, 또는 그들의 조합을 투여하는 것만에 제한된 것은 아니다. 다르게 명시된 것이 아니라면, 지지 치료는 화합물이나 약학 조성물이 지지 요법의 다른 구성 요소와 조합을 이룰 때는 특별히 예방, 완화, 복원, 또는 치유 치료를 포함한다.
- [0230] 여기에서 구체예를 설명하기 위해 사용된 "복원 치료"라는 용어는 어떤 상태의 징후나 증상, 또는 둘 다를 치료하기 위해, 관련된 질병의 진행상황이나 병인론을 바꾸기 위해, 환자에게 화합물, 약학 조성물, 또는 그들의 조합을 투여하는 것을 뜻한다. 비 제한적인 예는 폐장애에 초당 노력 날숨 폐활량 (FEV₁)의 증가, 진행 신경 파괴의 억제, 질환이나 장애와 연관, 상관된 생물 표지자 축소, 재발의 감소, 삶의 질 향상과 같은 것들이다.
- [0231] 여기에서 구체예를 설명하기 위해 사용된 "치유 치료"라는 용어는, 치료후 질병이나 장애를 완전 완화시키거나, 탐지할 수 없는 수준이 되도록 환자에게 화합물, 약학 조성물, 또는 그들의 조합을 투여하는 것을 뜻한다.
- [0232] "알킬,"은 단독으로 또는 배합물로, 1 내지 약 6개의 탄소원자를 함유하는 직쇄 또는 분지된 무 환 라디칼을 의미한다. 그런 라디칼의 예를 들면 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, 이소부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실, 헵틸, 옥틸과 같은 것들이 있다. 구체적인 치환 언급이 없으면, 알킬 라디칼은 하이드록시, 설프하이드릴, 메톡시, 에톡시, 아미노, 시아노, 클로로, 및 플루오로로 구성된 그룹들로 임의로 치환될 수 있다. 그렇게 치환된 알킬 라디칼의 예는 클로로에틸, 하이드록시에틸, 시아노부틸, 아미노펜틸과 같은 것들이 있다.
- [0233] 여러 가지 탄화수소가 포함된 부위에서 탄소원자 함유량은 그 부위에서 탄소원자의 낮고 높은 숫자를 지정하는 접두사로 표시된다, 즉 접두사 C_i-C_j는 정수 "i" 내지 정수 "j" 탄소원자를 표시한다. 예를 들면, '(C₁-C₆)-알킬'은 하나 내지 여섯 개의 탄소원자를 포함한 알킬을 가리킨다.
- [0234] 여기에서 사용된 "하이드록시" 및 "하이드록실"은 OH 라디칼을 의미한다.
- [0235] 여기에서 사용된 "설프하이드릴"은 SH 라디칼을 의미한다.
- [0236] "옥소"는 이중 결합된 산소를 의미한다.
- [0237] "알콕시"는 메톡시 라디칼과 같이 산소원자에 결합된 알킬 라디칼로 구성된 라디칼을 의미한다. 선호하는 알콕시 라디칼은 1 내지 약 6개의 탄소원자를 가진다. 그런 라디칼의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로키, 부톡시, 및 *tert*-부톡시들 이다.
- [0238] "아릴"은 4n+2의 전자를 가진 p-궤도가 순환배열된, 완전 불포화된 한 환 또는 다중 환 사이클로알킬을 의미하며, 탄소 환 라디칼에 임의로 접합된 치환되거나, 비치환된 페닐, 나프틸, 또는 안트라세닐에 제한된 것은 아니지만 이들을 포함한다, 여기에서 아릴은 할로, 메톡시, 에톡시, (C₁-C₆)-알킬, 페닐, O-페닐, 시아노, 니트로, 하이드록실, 설프하이드릴 또는 트리플루오로메틸로 구성된 그룹에서 하나 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.
- [0239] 여기에서 사용된 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 또는 이오도로 구성된 그룹중 하나를 의미한다.
- [0240] "헤테로사이클", "헤테로사이클릭 환 계통" 및 "헤테로사이클릴"은 포화 또는 불포화 한 환 또는 다중 환 사이클로알킬을 가리킨다, 여기에서 하나 이상의 탄소원자가 질소, 황, 또는 산소로 교체된다. "헤테로사이클", "헤테로사이클릭 환 계통" 및 "헤테로사이클릴"은 아제티디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 테트라하이드로피라닐, 옥시라닐, 아지리디닐, 몰포리닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 티아졸리디놀등과 같은 완전 포화 환 구조를 포함한다. "헤테로사이클", "헤테로사이클릭 환 계통" 및 "헤테로사이클릴"은 또한 디하이드로피라닐, 피라졸리닐, 이미다졸리닐, 피롤리닐, 크로마닐, 디하이드로티오펜일등과 같은 부분적 불포화 환 구조도 포함한다.
- [0241] 선호하는 비 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 하나 이상의 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-플루오로알킬, (C₃-C₆)-사이클로

알킬, 하이드록시(C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₂-C₆)-알케닐, (C₂-C₆)-알키닐, 할로, 옥소, 하이드록실, -(CH₂)_pOH, -OR⁸, -(CH₂)_pOR⁸, 설프하이드릴, -(CH₂)_pSH, -SR⁸, -(CH₂)_pSR⁸, -NR⁸R⁹, -(CH₂)_pNR⁸R⁹, -CO₂R⁸, -(CH₂)_pCO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, -(CH₂)_pCONR⁸R⁹, 시아노, 또는 (CH₂)_pCN로 임의로 치환되고, 하나 또는 둘의 질소나 산소그룹을 함유한, 5 또는 6원의 포화되거나 부분적 불포화된 헤테로사이클릭 그룹이다, 여기에서 p는 1, 2 또는 3의 정수이고 R⁸ 및 R⁹ 각각은 독립적으로 수소이거나 임의로 -OH 또는 -O-((C₁-C₆)-알킬)로 치환된 (C₁-C₆)-알킬이다. 선호하는 비 방향족 헤테로사이클릭 그룹은 아제티디닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로퓨라닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 몰포리닐 (상기에서 명시한대로 임의로 치환된)을 포함한다.

[0242] "헤테로아릴"은 방향족 헤테로사이클릭 그룹을 가리킨다. 헤테로아릴은 선호적으로: (a) (i) 1 내지 4의 질소원자 또는 (ii) 0 내지 3의 질소원자와 1 산소 또는 1 황 원자를 함유한, 5원 방향족 헤테로사이클릭 그룹; (b) 1 내지 3의 질소원자를 가진 6원 방향족 헤테로사이클릭 그룹; (c) (i) 1 내지 5의 질소원자나 (ii) 0 내지 4의 질소원자와 1 산소 또는 1 황 원자를 함유하는 9원 두 환 헤테로사이클릭 그룹; 또는 (d) 1 내지 6의 질소원자를 함유하는 10원 두 환 방향족 헤테로사이클릭 그룹; 위에서 말한 (a)-(d) 그룹 각각은 임의로 하나 이상의 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-플루오로알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬, 하이드록시(C₃-C₆)-사이클로알킬, (C₂-C₆)-알케닐, (C₂-C₆)-알키닐, 할로, 옥소, 하이드록실, -(CH₂)_pOH, -OR⁸, -(CH₂)_pOR⁸, 설프하이드릴, -(CH₂)_pSH, -SR⁸, -(CH₂)_pSR⁸, -NR⁸R⁹, -(CH₂)_pNR⁸R⁹, -CO₂R⁸, -(CH₂)_pCO₂R⁸, -CONR⁸R⁹, -(CH₂)_pCONR⁸R⁹, 시아노, 또는 -(CH₂)_pCN으로 치환되고; p는 1, 2 또는 3의 정수이며 R⁸ 및 R⁹은 각각 독립적으로 수소이거나 -OH 또는 -O-((C₁-C₆)-알킬)로 임의로 치환된 (C₁-C₆)-알킬이다. "헤테로아릴"의 예는 위에서 명시한대로 임의로 치환된 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 티오닐, 퓨라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이소사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 및 테트라졸릴을 포함한다.

[0243] "헤테로사이클" 또는 "헤테로아릴"에서 관심 분자의 부착점은 이중 원자이거나 환 안의 다른 곳이 될 수 있다.

[0244] "사이클로알킬"은 한- 또는 다중-환의 사이클로알킬을 뜻한다, 여기에서 각 환은 3 내지 10 탄소원자를, 선호하기는 3 내지 6 탄소원자를 함유한다. "사이클로알킬"은 선호하기는 3 내지 6 탄소원자를 함유하는 모노사이클릭 사이클로알킬이다. 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함한다.

[0245] 기호  및  은 치환체의 부착점을 표시한다.

[0246] 여기에 표시된, 이중결합에 붙은 물결선은:

[0247]  정의되지 않은 이중결합 기호를 말하는데 그 기호는 시스 (Z) 또는 트랜스 (E) 기호가 허용된다.

[0248] 여기에서 사용된 데로, 화학식 I 또는 II의 화합물과 하나 이상의 다른 치료제를 조합하는 것을 가리키는 "공동 투여," "공동 투여된" 그리고 "와 함께"는 하기 사항을 의미하며, 나타내며, 또한 포함한다:

[0249] (i) 화학식 I 또는 II의 화합물과 추가 치료제를 조합하여, 그 성분들이 거의 동시에 환자에게 분비되도록 단일 투약형으로 함께 제제하여 치료가 필요한 환자에게 동시 투여;

[0250] (ii) 화학식 I 또는 II의 화합물과 추가 치료제 조합을, 그 성분들을 별도 투약형으로 제제하여 환자가 거의 동시에 복용하면 그 성분들이 환자에게 거의 동시에 분비되도록 치료가 필요한 환자에게 거의 동시에 투여;

[0251] (iii) 화학식 I 또는 II의 화합물과 추가 치료제 조합을, 그 성분들을 별도 투약형으로 제제하여 환자가 상당한 시간 간격으로 연속적으로 복용하면 그 성분들이 환자에게 거의 다른 시간에 분비되도록, 치료가 필요한 환자에게 순차적으로 투여; 그리고

[0252] (iv) 화학식 I 또는 II의 화합물과 추가 치료제 조합을, 그 성분들이 조절된 방식으로 분비되도록 단일 투약형으로 제제하여 치료가 필요한 환자에게 순차적으로 투여, 그래서 환자에 의해 같은 시간에, 및/또는 다른 시간에 그 성분들이 동시에, 연속적으로, 또는 중복적으로 투여된다, 여기서 각 부분은 같은 경로나 다른 경로로 투여될 수 있다.

- [0253] "부형제"는 여기에서 화학식 I 또는 II의 화합물 이외의 다른 성분을 설명하기 위해 사용된다. 부형제의 선택은 특정한 투여 방법, 부형제의 용해도와 안정도에 미치는 영향, 및 투약형의 성질과 같은 요소에 크게 좌우된다. "부형제"는 희석제, 담체, 또는 보조제를 포함한다.
- [0254] 화학식 I 또는 II의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 산 부가 및 염기 염을 포함한다.
- [0255] 적절한 산부가염은 비독성인 염을 형성하는 산에 의해 형성된다. 예로는 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 중탄산/탄산, 중황산/황산, 붕산, 캄실레이트, 구연산, 시크라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포름산, 푸마르산, 글루셉테이트, 글루콘산, 글루쿠론산, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤레이트, 염산염/염화물, 하이드로브로미드/브로미드, 하이드로요다이드/요다이드, 이세티오네이트, 젯산, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 질산, 오로테이트, 옥살산, 팔미틴산, 파모에이트, 인산/수소 인산/이수소 인산, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 당산, 스테아르산, 석신산, 탄닌산, 주석산, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트, 니프탈렌-1,5-디설푼산, 및 지노포에이트 염을 포함한다.
- [0256] 적절한 염기염은 비독성염을 형성하는 염으로부터 형성된다. 예로는알루미늄, 아르지닌, 벤자틴, 칼슘, 콜린, 디에틸아민, 디올아민, 글라이신, 라이신, 마그네슘, 메글루민, 올라민, 칼륨, 나트륨, 트로메타민, 및 아연 염을 포함한다.
- [0257] 산과 염의 헤미염도 형성될 수 있다, 예를 들면, 헤미설페이트와 헤미칼슘염들이다. 적절한 염을 검토하려면, 스탈과 월무스가 쓴 "약학적 염 안내서: 성질, 선택 및 용도" (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use) (Wiley-VCH, 2002) 책을 참조하라.
- [0258] 화학식 I 또는 II의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 다음 세가지 방법중 하나 이상의 방법으로 제조될 수 있다:
- [0259] (i) 화학식 I 또는 II의 화합물을 원하는 산이나 염기와 반응시켜서;
- [0260] (ii) 화학식 I 또는 II의 화합물의 적절한 전구체로부터 산성이나 염기에 불안정한 보호 그룹을 제거함으로써 또는 원하는 산이나 염기를 사용하여, 락톤이나 락탐과 같은 적절한 환형 전구체의 환열림을 통하여; 또는
- [0261] (iii) 적절한 산이나 염기와 반응시키거나 적절한 이온 교환 컬럼을 통하여, 화학식 I 또는 II의 화합물의 한염을 다른 염으로 전환시킴으로.
- [0262] 위의 세 반응은 일반적으로 용액에서 수행된다. 결과적으로 생기는 염은 침전되며 여과에 의해 수거되거나, 용매의 증발로 회수될 수 있다. 결과적으로 생긴 염의 이온화 정도는 완전한 이온화에서부터 거의 이온화되지 않은 상태까지 다양할 수있다.
- [0263] 화학식 I 또는 II의 화합물은 비 용매화된 형태나 용매화된 형태로 존재할 수있다. 여기에서 "용매화물"이라는 단어는 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염과 하나 이상의, 에탄올이나 물과 같은, 약학적으로 허용가능한 용매로 구성된 분자 착물을 설명하기 위해 사용된다. "수화물"은 그 용매가 물일 경우 사용된다.
- [0264] 또한 여기에 화학식 I 또는 II의 화합물과 적어도 하나의 다른 성분이 화학 적량(stoichiometric)이나 비화학 적량(non-stoichiometric)으로 존재하는, 염과 용매화물 이외에 다중-성분 합성물도 포함된다.
- [0265] 화학식 I 또는 II의 화합물은 완전한 비결정에서 완전한 결정성에 이르는 고체상태의 연속체에 있을 수도 있다.
- [0266] 화학식 I 또는 II의 화합물은 적절한 조건에서는 준결정 상태(중간결정상 또는 액체결정)로 존재할 수도 있다. 준결정 상태는 순수한 결정상태와 순수한 액체상태의 중간이다 (용해 또는 용액).
- [0267] 이하에서 화학식 I 또는 II의 화합물(발명 화합물이라고도 언급된다)에 관한 모든 참고문헌들은 그 화합물의 염, 용매화합물, 다중-성분 합성물, 및 액체 결정과 그 염의 용매 화합물, 다중-성분 합성물, 및 액체 결정에 관한 참고문헌을 포함한다.
- [0268] 또한 여기에는 화학식 I 또는 II의 화합물, 그의 전구약물, 및 이성체 (광학, 기하, 및 호변 이성체)의 모든 다 형태와 결정 습성 및 그의 동위원소로 표시된 형태를 포함한다.
- [0269] 가리킨 바와 같이, 이른바 화학식 I 또는 II의 화합물의 '전구약물' 도 발명의 범위안에 들어간다. 따라서 화학식 I 또는 II의 화합물의 어떤 유도체는 자체적으로는 약리 활성이 거의 또는 전혀 없을수 있으나, 몸에 투여되

있을 경우, 예를 들어 가수분해로 인해 화학식 I 또는 II의 화합물로 전환되어 원하는 활성을 나타낼수있다. 그런 유도체를 '전구약물' 이라 일컫는다. 전구약물의 용도에 대한 그 이상의 정보는 Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella)와 Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association)에서 찾을 수 있다.

- [0270] 발명에 따른 전구약물은, 예를 들면, 화학식 I 또는 II의 화합물에 있는 적절한 작용기를, 예를 들어 H. Bundgaard가 쓴 Design of Prodrugs (Elsevier, 1985)에 기술된 데로, 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게는 'pro-moieties'로 알려진 어떤 부위와 교체함으로써 생성될 수 있다.
- [0271] 발명에 따른 전구약물의 구체예는 다음을 포함한다:
- [0272] (i) 화학식 I 또는 II의 화합물이 카복실산 작용기($-CO_2H$)를 가질 때, 그의 에스테르; 예를 들면, 화학식 I 또는 II의 화합물의 카복실산 작용기의 수소가 (C_1-C_8)-알킬로 교체된다;
- [0273] (ii) 화학식 I 또는 II의 화합물이 알콜 작용기 ($-OH$)를 가질때, 그의 에스테르; 예를 들면, 화학식 I 또는 II의 화합물의 알콜 작용기의 수소가 (C_1-C_8)-알카노일옥시메틸로 교체된다; 그리고
- [0274] (iii) 화학식 I 또는 II의 화합물이 일차 또는 이차 아미노 작용기(R 이 수소가 아닌, $-NH_2$ 또는 $-NHR$)를 가질 때, 그의 아마이드; 예를 들면, 화학식 I 또는 II의 화합물의 아미노 작용기의 수소 하나 또는 둘이 (C_1-C_{10})-알카노일로 교체된다.
- [0275] 앞서말한 예에 따른 교체그룹의 추가 예와 다른 종류의 전구약물의 예는 전술한 참고 문헌에서 찾아볼 수 있다.
- [0276] 게다가, 화학식 I 또는 II의 어떤 화합물은 자신들이 화학식 I 또는 II의 다른 화합물의 전구약물로 각각 작용할 수 있다.
- [0277] 또한 화학식 I 또는 II의 화합물의 대사 산물, 즉 약을 투여했을 때 생체내에서 생성된 화합물도 발명의 범위안에 포함된다.
- [0278] 또한 화학식 I 또는 II의 화합물의 약학적으로 허용가능한 동위원소 화합물도 발명의 범위안에 포함된다, 여기에서 하나 이상의 원자가 원자 번호는 같지만 원자 질량이나 질량수는 자연에 우세하는 원자 질량이나 질량수와 다른 원자로 교체되었다; 예를 들면, 화학식 I 또는 II의 화합물의 수소원자 (1H)중 하나가 중수소 (D , 또는 2H) 또는 삼중수소 (T , 또는 3H) 동위원소로 교체되었다. 또 다른 예는 화학식 I 또는 II의 화합물의 탄소-12 원자 (^{12}C)중 하나가 탄소-14 (^{14}C) 동위원소로 교체되었다.
- [0279] 화학식 I 또는 II의 화합물의 동위원소 화합물은 본 기술분야에서 보통수준의 사람들에게 알려진 통상적 기술로 또는 수반된 예제에 기술된 것과 비슷한 방법으로 즉 적절한 동위원소표시가 붙은 시약을 붙지 않은 시약 대신에 사용하여 제조될 수 있다.
- [0280] 또한 화학식 I 또는 II의 화합물의 모든 입체 이성체, 기하 이성체, 및 호변 이성체와 한가지 이상의 이성질 현상을 나타내는 화합물과 그의 하나 이상의 혼합물도 발명의 범위안에 포함된다.
- [0281] 시스/트랜스 이성체는 본 기술분야에서 보통 수준의 사람들에게 알려진, 크로마토그래피와 분수 결정 같은 통상적인 기술로 분리될 수 있다.
- [0282] 각각의 거울상 이성질체의 제조 및 분리의 통상적인 기술은 적절한 광학적으로 순수한 전구체로부터 비 대칭 합성 (키랄 합성) 이나 비 대칭 고성능 액체 크로마토그래피 (키랄 HPLC)같은 것을 사용하여 라세미체 (또는 라세미체염 또는 유도체)를 분리하는 것을 포함한다. 대신으로, 라세미체 (또는 라세미전구체)은 알콜같은 적절한 광학적으로 활성적인 화합물, 또는 화학식 I 또는 II의 화합물에 산성이나 염기성 부분이 있으면, 1-펜에틸아민 또는 타르타르산과 같은 염기 또는 산과 반응시킬 수도 있다. 결과적으로 생긴 부분입체이성질체 혼합물은 크로마토그래피 및/또는 분수 결정에 의해 분리될 수 있다. 또한 부분입체이성질체중 하나 또는 둘 다, 본 기술분야에서 보통수준의 사람들에게 잘 알려진 방법에 의해, 상응하는 순수한 거울상이성질체로 전환될 수 있다.
- [0283] 화학식 I 또는 II의 화합물의 구체예는 경구로, 국소적으로, 경피적으로, 코안으로, 흡입으로, 직접 혈류속에, 근육에, 내장기관에, 눈에, 귀에 직장예, 또는 다른 수단으로 투여할 수있다.
- [0284] 본 발명의 화합물, 이들의 제조방법 및 이들의 생물학적 활성은 단지 예시하는 것으로 제시되었지 발명의 범위

를 제한하는 것으로 간주하지 않아야 되는 이하의 실시예를 조사함으로써 더욱 명백해질 것이다. 본 발명의 화합물은 예를 들어, 이하의 분석방법에 의해서 확인된다.

[0285] 질량 스펙트럼 (MS) 방법은 양성 전자스프레이 이온화 (ESI^+), 음성 전자스프레이 이온화 (ESI^-), 양성 대기압 화학 이온화 ($APCI^+$), 또는 음성 대기압 화학 이온화 ($APCI^-$)를 포함한다.

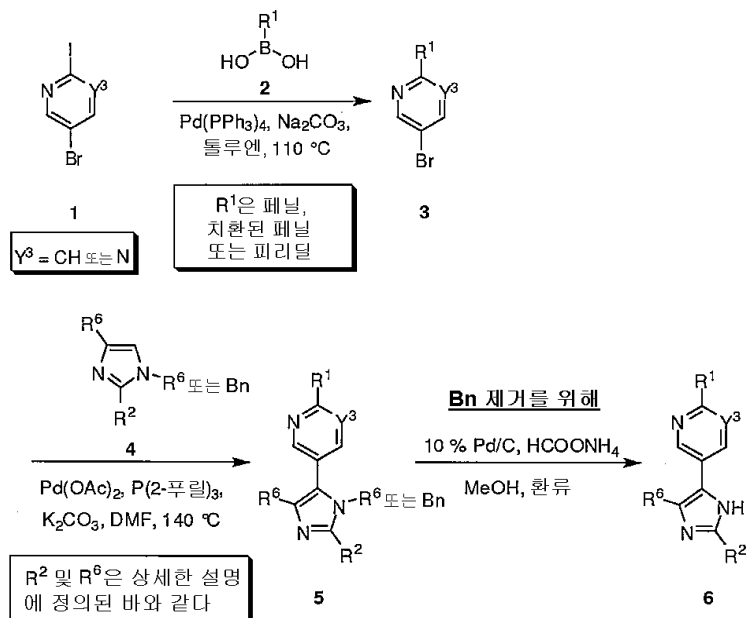
[0286] 400 MHz 1H 핵자기공명 스펙트럼 (1H NMR)은 브루커(300 MHz)나 베리안 이노바 (400 MHz) 핵자기 공명 분광계를 사용하여 주위온도에서 기록한다. 1H NMR에서 화학적 이동 (δ)는 내부 표준물질로서 테트라메틸실란 (TMS)에 관하여 ppm (parts per million)으로 나타낸다.

[0287] 실시예

[0288] 실시예 1 내지 13, 32, 33 및 44는 이미다졸 화합물이며 반응식 1에 예시된 일반 합성 경로에 의하여 제조되었다. 5-브로모-2-요도피리딘 또는 5-브로모-2-요도피리미딘 (1)의 적절한 아릴 보론산 (2)과의 팔라듐-보조 커플링으로 상응하는 2-아릴-5-브로모피리딘 또는 2-아릴-5-브로모피리미딘 중간체 (3)가 제조되었다. 중간체 (3)과 반응식 2에 예시된 대로 제조된 1-벤질-2- R^2 -치환된 이미다졸 중간체 (4)의 팔라듐-보조 커플링으로 화학식 5로 일반적으로 예시된 상응하는 중간체가 제조되었다. 탄소상 팔라듐으로 촉매된 탈 벤질로 상응하는 5-(이미다졸-4-일)-피리딘 또는 5-(이미다졸-4-일)-피리미딘 (6)을 수득하였다.

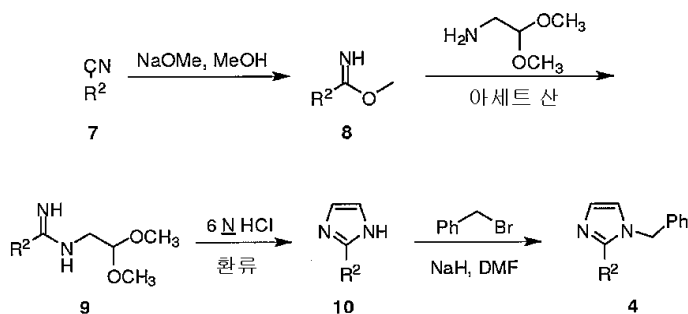
[0289] 아래의 실시예 또는 반응식에서 온도, 측정치, 시간은 대략적인 것을 나타내며 기록된 실제치로 제한하려는 의도는 아니다.

[0290] 반응식 1: 5-(이미다졸-4-일)-피리딘 및 5-(이미다졸-4-일)-피리미딘의 일반적 제조

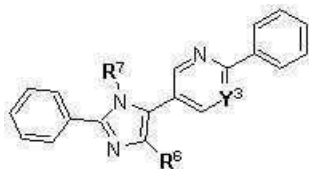


[0292]

[0293] 반응식 2: 1-벤질-2- R^2 -치환-이미다졸 중간체의 일반적 제조



[0294]



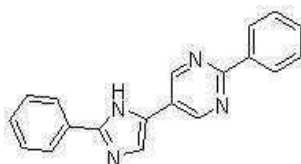
[0295]

실시예	R ⁶	R ⁷	Y ³	H-PGDS FPBA IC ₅₀ (μM)	H-PGDS 억제제 EIA IC ₅₀ (μM)
1	H	H	N	0.25	0.012
2	H	H	CH	0.48	0.097
3	H	Me	N	0.625	0.25
4	Me	H	N	0.45	0.082

[0296]

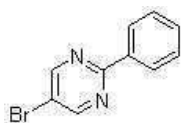
[0297] 실시예 1

[0298] 2-페닐-5-(2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조



[0299]

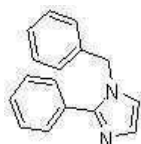
[0300] 단계 A: 5-브로모-2-페닐피리미딘의 제조



[0301]

[0302] 5-브로모-2-요도피리미딘 (브리지 오르케닉스, 10.0 g, 35.1 mmol), 벤젠 보론산 (알파 에사, 4.25 g, 35.1 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (스트램, 0.405 g, 0.351 mmol), 톨루엔 (150 mL), 및 2 M 수용 탄산 나트륨 용액 (35 mL)으로 구성된 혼합물을 질소 대기하에 115 °C(섭씨)에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 클로로포름 (250 mL)과 염수 (200 mL)사이에서 분배시켰다. 층들을 나누고 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 오렌지색의 오일 (9.1 g)을 얻었다. 미정제 생성물을 플래쉬 (flash) 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 100% 헥산으로 500-g 아날로직스(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 흰색 고체로서 표제 중간체를 수득하였다 (3.15 g, 38% 수득률). R_f 0.69 (9:1 v/v 헥산-에틸아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 8.83 (s, 2H), 8.44-8.38 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H); MS (APCI⁺) m/z 236.9 (M+1).

[0303] 단계 B: 1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸의 제조

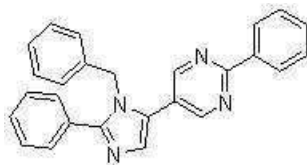


[0304]

[0305] 2-페닐이미다졸 (TCI 아메리카, 3.0 g, 21 mmol)과 *N,N*-디메틸포름아미드 (40 mL)로 구성된 혼합물에 광유 (0.92 g, 23 mmol)중의 60% 수소화 나트륨을 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL)중의 벤질 브로마이드 (알드리치, 2.73 mL, 22.9 mmol) 용액을 교반하면서 한방울씩 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, TLC로 관찰한 결과 반응이 완료되었다. 반응 화합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)와 물(100 mL)사이에서 분배시켰다. 층들을 나누어 유기층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 뒤이어 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 농축하여 오렌지색의 오일로서 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 헥산중의 5% 내지 30% 에틸 아세테이트로 80-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 무색의 오일로서 표제 중간체를 수득하였다 (3.21g, 66% 수득률). R_f 0.65 (9:1 v/v 디클로로메탄-메탄올); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 7.57-7.53 (m, 2H), 7.42-7.28 (m, 6H),

7.19 (d, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.97 (d, 1H), 5.22 (s, 2H).

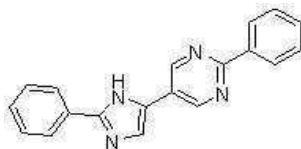
[0306] 단계 C: 5-(1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조



[0307]

[0308] 5-브로모-2-페닐피리미딘 (1.2 g, 5.1 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (스트렙, 0.048 g, 0.21 mmol), *트리스* (2-퓨릴)포스핀 (TCI 아메리카, 0.098 g, 0.43 mmol) 및 탄산 칼륨 (1.17 g, 8.52 mmol)로 구성된 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL)중의 1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸 (1.0 g, 4.3 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 140 °C에서 환류하였다. 환류하에 16 시간 동안 교반한 후, 용액을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)와 포화 수용 암모늄 클로라이드 (100 mL)사이에서 분배하였다. 층들을 나누고 유기층을 염수 (150 mL)로 세척하고, 뒤이어 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압하에 농축하여 오렌지색의 오일 (0.658 g)로서 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 헥산중의 5% 내지 30% 에틸 아세테이트로 80-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 표제 중간체를 수득하였다 (0.495 g, 30% 수득률); R_f 0.38 (1:1, v/v, 에틸 아세테이트-헥산); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 8.7 (s, 2H), 8.4 (m, 2H), 7.6 (m, 2H), 7.5-7.25 (m, 10H), 6.9 (m, 2H), 5.32 (s, 2H); MS (ESI^+) m/z 389.2 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 15 μM .

[0309] 단계 D: 2-페닐-5-(2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조



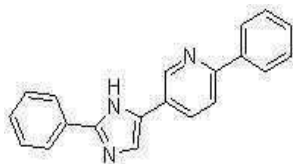
[0310]

[0311] 메탄올 (100 mL)중의 5-(1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘 (0.495 g, 1.27 mmol) 용액에 암모늄 포메이트 (알드리치, 0.804 g, 12.7 mmol)와 10% 탄소상 팔라듐 (알파 에사, 0.500 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C에서 16 시간동안 환류하였다. 용액을 실온으로 냉각한 후, 미정제 반응 혼합물을 셀라이트 상에서 여과하고, 셀라이트는 추가의 메탄올 (300 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축하여 미색의 고체를 수득하였다. 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 100% 디클로로메탄에서 디클로로메탄중의 5% 메탄올로 40-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 백색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (0.218 g, 57% 수득률). R_f 0.56 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 253 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz; DMSO-d_6) δ 9.3 (s, 2H), 8.4 (m, 2H), 8.05 (m, 3H), 7.55-7.35 (m, 6H); MS (ESI^+) m/z 299.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.25 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.012 μM .

[0312] 실시예 2 내지 12는 실시예 1에서 기술된 공정에 의해 일반적으로 제조되었다. 예외인 경우에는 각 실시예에 명시되었다.

[0313] 실시예 2

[0314] 2-페닐-5-(2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조



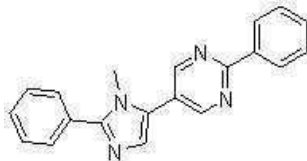
[0315]

[0316] 표제 화합물은 단계 A에서, 2-요도-5-브로모피리미딘 대신에 상용의 2-요도-5-브로모피리미딘을 사용한 것 외에는

실시예 1에서 기술된 방법으로 제조되었다. R_f 0.53 (95:5, v/v, 디클로로 메탄-메탄올); 융점 206 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9.15 (s, 2H), 8.26 (dd, 2H), 8.14-7.94 (m, 5H), 7.52-7.34 (m, 5H); MS (ESI^+) m/z 298.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.48 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.097 μM .

[0317] 실시예 3

[0318] 5-(1-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조

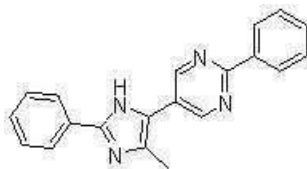


[0319]

[0320] 표제 화합물은 단계 B에서, 벤질 브로마이드 대신에 요도메탄을 사용한 것 외에는 실시예 1, 단계 A 내지 C에서 기술된 방법으로 제조되었다. R_f 0.36 (1:1, v/v, 에틸 아세테이트-헥산); 융점 211 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 2H), 8.41 (m, 2H), 7.75 (dd, 2H), 7.6-7.27 (m, 7H); MS (ESI^+) m/z 313.2 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.625 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.25 μM .

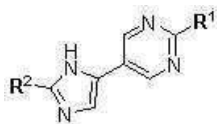
[0321] 실시예 4

[0322] 5-(4-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조

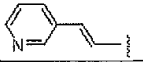
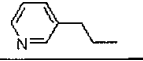
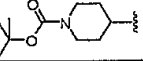
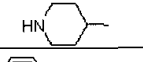
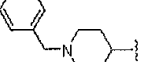


[0323]

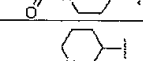
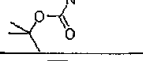
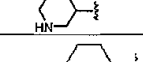
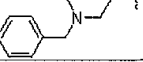
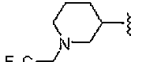
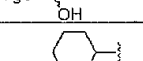
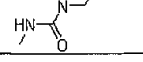
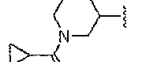
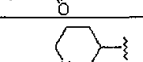
[0324] 표제 화합물은 단계 B에서, 2-페닐이미다졸 대신에 상용의 4-메틸-2-페닐-1*H*-이미다졸 (TCI 아메리카)을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 방법으로 제조되었다. R_f 0.73 (95:5, v/v, 디클로로 메탄-메탄올); 융점 138 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 2H), 8.52-8.46 (m, 2H), 8.05 (d, 2H), 7.64-7.52 (m, 5H), 7.44 (m, 1 H), 2.64 (s, 3H); MS (ESI^+) m/z 313.0 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.45 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.082 μM .



[0325]

실시예	R ²	R ¹	H-PGDS FPBA IC ₅₀ (μ M)	H-PGDS 억제제 EIA IC ₅₀ (μ M)
5	H	페닐	5	
6	페닐	3-플루오로페닐	0.28	0.047
7	페닐	3,4-디메톡시페닐	3.5	
8	3-플루오로페닐	페닐	0.188	0.004
9	2-피리딜	페닐	0.125	0.053
10	3-피리딜	페닐	0.079	0.021
11	3-피리딜	3-플루오로페닐	0.156	0.041
12	3-피리딜	3-피리딜	1.3	
13	4-피리딜	페닐	0.125	0.075
14	벤질	페닐	0.625	0.059
15		페닐	0.15	0.023
16		페닐	0.3	
17		페닐	0.15	
18		페닐	1.0	
19		페닐	0.08	0.006

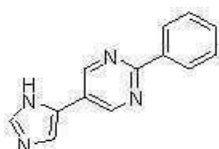
[0326]

20		페닐	0.45	
21		페닐	0.20	
22		페닐	1.25	
23		페닐	0.6	
24		페닐	10	
25		페닐	0.3	
26		페닐		
27		페닐	0.09	
30		페닐	2	
31		페닐		

[0327]

[0328] 실시예 5

[0329] 5-(1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조

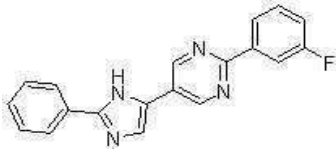


[0330]

[0331] 표제 화합물은, 단계 B에서, 2-페닐이미다졸 대신에 이미다졸 (알드리치)을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 방법으로 제조되었다; R_f 0.13 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 216 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.32 (s, 2H), 8.50-8.43 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.62-7.55 (m, 3H); MS (ESI^+) m/z 223.0 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 5 μM .

[0332] 실시예 6

[0333] 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

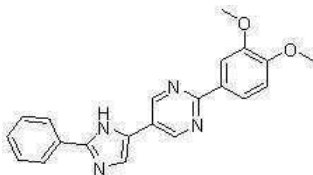


[0334]

[0335] 표제 화합물은 단계 A에서, 벤젠보론산 대신에 상용의 3-플루오로벤젠 보론산을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 방법으로 제조되었다; R_f 0.61 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 240 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 8.97 (s, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.22-7.07 (m, 4H), 6.89 (dt, 1H); MS (ESI^+) m/z 317.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.28 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.047 μM .

[0336] 실시예 7

[0337] 2-(3,4-디메톡시페닐)-5-(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

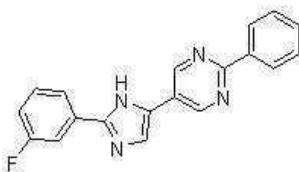


[0338]

[0339] 표제 화합물은 단계 A에서, 벤젠보론산 대신에 상용의 3,4-디메톡시벤젠 보론산을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 방법으로 제조되었다; R_f 0.45 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 231 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.23 (s, 2H), 8.06-7.94 (m, 5H), 7.48 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI^+) m/z 359.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 3.5 μM .

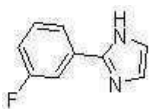
[0340] 실시예 8

[0341] 5-(2-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조



[0342]

[0343] 단계 A: 2-(3-플루오로페닐)-1H-이미다졸의 제조

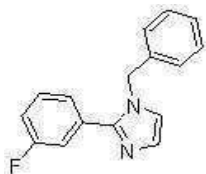


[0344]

[0345] 3-플루오로벤조니트릴 (메트릭스 사이언티픽, 3.0 g, 25 mmol)이 들어있는 플라스크에 메탄올 (30 mL) 및 나트륨 메톡사이드 (알드리치, 메탄올 중의 무게로 25%, 2.83 mL, 12.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 한시간 반동안 교반한 후 아미노아세알데하이드 디메틸 아세탈 (알파 에사, 2.60 g, 24.8 mmol)과 아세트산 (2.83 mL,

49.5 mmol)을 뒤이어 첨가한 후 용액을 환류하에 한 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 메탄올 (25 mL)과 6 N HCl (8 mL)을 첨가하고 용액을 환류하에 16시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후 잔류 물을 물과 에틸 아세테이트 (50 mL)의 1:1혼합물 (v/v)에 넣었다. 수용 층을 분리시키고 2 N NaOH으로 용액의 pH를 9로 조정하니, 용액에 흰 침전물이 형성되었다. 여과하여 고체를 수집하고 진공에서 건조하여 미색의 2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸 (1.67 g, 41% 수득률)을 수득하였다; MS (ESI⁺) *m/z* 163.1 (M+1).

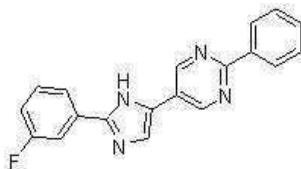
[0346] 단계 B: 1-벤질-2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸의 제조



[0347]

[0348] 2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸 (0.80 g, 4.9 mmol) 및 *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL)로 구성된 혼합물에 광 유 (0.22 g, 5.4 mmol)중의 60% 나트륨 수소화물을 첨가하였다. 실온에서 한 시간 동안 교반한 후, *N,N*-디메틸포름아미드 (5 mL)중의 벤질 브로마이드 (알드리치, 0.65 mL, 5.4 mmol)로 구성된 용액을 교반하면서 한방울씩 첨가하였다. 실온에서 12 시간 교반한 후, TLC로 관찰한 결과 반응이 완성되었다. 반응 화합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)와 물 (100 mL) 사이에 분배시켰다. 층들을 나누어 유기층은 염수 (100 mL)로 세척하였고, 뒤이어 무수 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 감압 하에 농축하여 황색의 오일로서 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 헥산중의 10% 내지 30%의 에틸 아세테이트와 뒤이어 디클로로메탄중의 5% 메탄올로 40-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 무색의 오일로서 표제 중간체를 수득하였다 (0.408 g, 32% 수득률); *R_f* 0.45 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); (ESI⁺) *m/z* 253.1 (M+1).

[0349] 단계 C: 5-(2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조

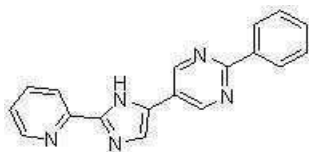


[0350]

[0351] 표제 화합물은 단계 C에서, 1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸 대신에 1-벤질-2-(3-플루오로페닐)-1*H*-이미다졸을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 것과 같은 방법으로 제조되었다; *R_f* 0.55 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 221 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ 9.31 (s, 2H), 8.44-8.37 (m, 2H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 4H), 7.23 (dt, 1H); MS (ESI⁺) *m/z* 317.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 0.188 μM; H-PGDS 억제제 EIA IC₅₀: 0.004 μM.

[0352] 실시예 9

[0353] 2-페닐-5-(2-(피리딘-2-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조



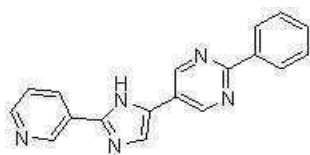
[0354]

[0355] 표제 화합물은 단계 C에서, 1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸 대신에 2-(1-벤질-1*H*-이미다졸-2-일)피리딘 (3-플루오로벤조니트릴 대신에 상용의 2-시아노피리딘을 사용한 것 외에는 실시예 8, 단계 A에 의해 제조됨)을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 것과 같은 방법으로 제조되었다; *R_f* 0.43 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 262 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ 9.33 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.43-8.37 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.06

(d, 1H), 7.94 (dt, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.43-7.39 (m, 1H); MS (ESI⁺) m/z 300.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 0.125 μ M; H-PGDS 억제제 EIA IC₅₀: 0.053 μ M.

[0356] 실시예 10

[0357] 2-페닐-5-(2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

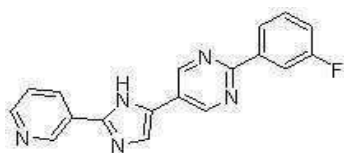


[0358]

[0359] 표제 화합물은 단계 C에서, 1-벤질-2-페닐-1H-이미다졸 대신에 3-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 것과 같은 방법으로 제조되었다. 3-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘은 3-플루오로벤조니트릴 대신 상용의 3-시아노피리딘을 사용한 것 외에 실시예 8, 단계 A 및 B에서 기술된 방법으로 제조되었다; R_f 0.25 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 308 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.32 (s, 2H), 9.20 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.44-8.31 (m, 3H), 8.12 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 300.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 0.079 μ M; H-PGDS 억제제 EIA IC₅₀: 0.021 μ M.

[0360] 실시예 11

[0361] 2-(3-플루오로페닐)-5-(2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

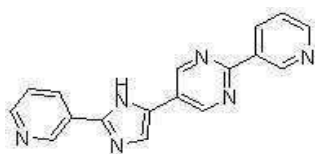


[0362]

[0363] 표제 화합물은 (i) 단계 A에서, 벤젠보론산 대신 상용의 3-플루오로벤젠 보론산을 사용한 것, 또한 (ii) 단계 C에서, 1-벤질-2-페닐-1H-이미다졸 대신 3-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘 (3-플루오로벤조니트릴 대신에 상용의 3-시아노피리딘을 사용한 것 외에 실시예 8의 단계 A에서 기술된 방법으로 제조됨)을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 것과 같은 방법으로 제조되었다; R_f 0.35 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 309 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 2H), 9.27 (d, 1H), 8.64 (dd, 1H), 8.40 (dt, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.23 (bs, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 3H), 7.42 (dt, 1H); MS (ESI⁺) m/z 318.0 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 0.156 μ M; H-PGDS 억제제 EIA IC₅₀: 0.041 μ M.

[0364] 실시예 12

[0365] 2-(피리딘-3-일)-5-(2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조



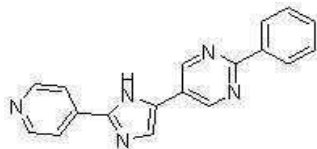
[0366]

[0367] 표제 화합물은 (i) 단계 A에서, 벤젠보론산 대신에 상용의 3-피리딜 보론산을 사용한 것, 또한 (ii) 단계 C에서, 1-벤질-2-페닐-1H-이미다졸 대신에 3-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 것과 같은 방법으로 제조되었다. 3-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘은 3-플루오로벤조니트릴 대신에 상용의 3-시아노피리딘을 사용한 것 외에는 실시예 8, 단계 A 및 B에서 기술된 방법으로 제조되었다; R_f 0.35 (92.5:7.5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 299 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.52 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 9.21 (s, 1H), 8.72-8.65 (m, 2H), 8.60-8.56 (m, 1H), 8.37-8.32 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.58-7.50

(m, 2H); LC/MS (ESI⁺) m/z 301.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 1.3 μ M.

[0368] 실시예 13

[0369] 2-페닐-5-(2-(피리딘-4-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

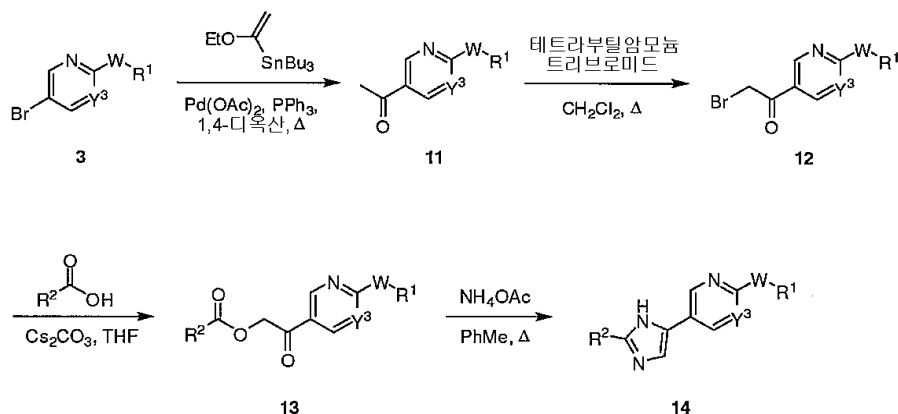


[0370]

[0371] 표제 화합물은 단계 C에서, 1-벤질-2-페닐-1H-이미다졸 대신에 4-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘 (3-플루오로 벤조니트릴 대신에 상용의 4-시아노피리딘을 사용한 것 외에는 실시예 8, 단계 A의 방법으로 제조됨)을 사용한 것 외에는 실시예 1에서 기술된 것과 같은 방법으로 제조되었다; R_f 0.26 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 300 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.40 (s, 2H), 8.73 (d, 2H), 8.50-8.45 (m, 2H), 8.25 (bs, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.62-7.55 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 300.0 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 0.125 μ M; H-PGDS 억제제 EIA IC₅₀: 0.075 μ M.

[0372] 구체예의 이미다졸 화합물은 반응식 3에 예시된 바와 같이 일반적인 대체 합성 경로를 사용해 제조될 수도 있다. 실시예 14-31은 적어도 부분적으로 반응식 3에 예시된 경로로 제조된 구체예의 이미다졸 화합물이다. 일반적인 구조3의 브로모피리딘과 브로모피리미딘을 1,4-디옥산과 같은 유성 용매에서 팔라듐(II) 아세테이트와 같은 팔라듐 촉매제와 트리페닐포스핀과 같은 리간드의 존재하에서 트리부틸(1-에톡시비닐)스타네인과 함께 가열하여 반응식 3에 나타난 일반 구조11의 해당 키톤을 형성한다. 키톤 11을 테트라부틸암모늄 트리브로마이드와 같은 브롬화 시약으로 브롬화 시키면 일반 구조12의 해당 알파-브로모키톤을 얻는다. 테트라하이드로퓨란 (THF)이나 N,N-디메틸포름아미드 (DMF)같은 용매에서, 세슘 카보네이트같은 염기 존재하에서 알파-브로모키톤을 원하는 R² 그룹 또는 R² 그룹의 전구체를 가진 카복실산과 반응시키면 일반 구조 13의 해당 에스터-키톤 중간체를 얻는다. 에스터-키톤 13을 톨루엔과 같은 용매에서 암모늄 아세테이트와 열을 가하여 반응시켜 일반 화학식 14의 해당 이미다졸 화합물을 수거하였다.

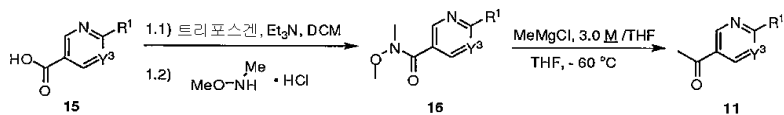
[0373] 반응식 3: 5-(이미다졸-4-일)-피리딘 및 5-(이미다졸-4-일)-피리미딘의 대체 일반 합성



[0374]

[0375] 반응식 4에서 기술된 대체 방법은, 일반 구조 11의 키톤 중간체를 제조하는데도 사용될 수 있다. 이 방법의 관점은 공개 특허 공보WO 2009/080523 (반응식 2, 단계 I와 J)와 한기동; 김미수; *Letters in Organic Chemistry*, 2007, 4(1), 20-22에서 찾아볼 수 있다. 제조했거나 상용의 카복실산 15에서 출발하여, 과잉의 아민 염기하에 트리포스핀과 반응하여 활성화된 카보닐 중간체를 형성하고, 뒤이어 N,O-디메틸하이드록시아민 염산염과 반응하여 와인렙 아마이드 중간체 16을 얻었다. 와인렙 아마이드를 THF중의 메틸마그네슘 클로라이드와 반응시켜 해당 아세토펜11 을 좋은 전체 수득률로 얻었다. 이와 같은 일반적 형태의 키톤을 제조하는 다른 방법들은 이 분야에서 보통의 기술을 가진 사람들에게 잘 알려져 있다.

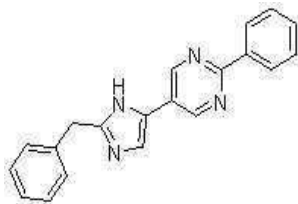
[0376] 반응식 4: 중간체 11을 제조하는 일반적 와인렛 아마이드 경로



[0377]

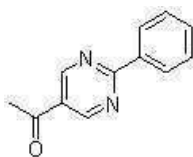
[0378] 실시예 14

[0379] 5-(2-벤질-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조



[0380]

[0381] 단계 A: 1-(2-페닐피리미딘-5-일)에타논의 제조

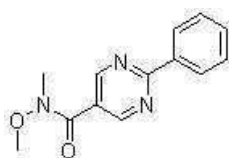


[0382]

[0383] 1,4-디옥산 (25 mL)중의 팔라듐 (II) 아세테이트 (215 mg, 0.32 mmol)와 트리페닐포스핀 (335 mg, 1.28 mmol)의 교반하는 혼합물을 80 °C에서 30분 동안 가열하였다. 거무스름한 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1,4-디옥산 (63 mL)중의 5-브로모-2-페닐피리미딘 (실시예 1A, 3.0 g, 13 mmol)과 트리부틸(1-에톡시비닐)틴 (4.74 mL, 14.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반하고 75 °C에서 밤새 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 반응의 진행상태를 박층 크로마토그래피 (95:5 v/v 헥산-에틸 아세테이트)로 반응이 완료될때까지 모니터링하였다. 반응 혼합물을 한 시간 동안 실온에서 1 N 염산 (19 mL)으로 처리하고 포화 수용 중탄산 나트륨 용액에 따라 부었다. 유기물을 에틸 아세테이트와 헥산의 혼합물로 2회 추출하고, 합친 유기층을 물과 염수로 순차적으로 세척하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 황산 마그네슘을 통해 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (30 mL)에 녹이고 헥산(30 mL)으로 희석시켰다. 결과적으로 생긴 침전물을 여과하여 표제 중간체를 얻었다 (872 mg). 여과물을 80-g 실리카 칼럼에 넣어 1:1:9 v/v/v 에틸 아세테이트-디클로로메탄-헥산으로 용출하여 1.01 g의 표제 중간체를 추가로 수득하였다 (총 1.88 g, 74%); R_f 0.23 (9:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.4 (s, 2H), 8.45-8.50 (m, 2H), 7.5-7.7 (m, 3H), 2.68 (s, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 199 (M+1).

[0384] 1-(2-페닐피리미딘-5-일)에타논의 대체 제조

[0385] 단계 i: *N*-메톡시-*N*-메틸-2-페닐피리미딘-5-카복사미드의 제조

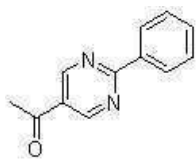


[0386]

[0387] 디클로로메탄 (40 mL)중의 2-페닐피리미딘-5-카복실산 (WO 2007/041634 A1 실시예 1에 의해 제조됨, 2.10 g, 10.5 mmol)의 얼음냉각 용액에 트리포스겐 (1.55 g, 5.25 mmol)과 트리에틸아민 (7.3 mL, 52.45 mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민을 첨가할때 황색의 침전물이 용액에 생겼다. 얼음 통에서 5분 동안 교반한 후, *N,O*-디메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (1.02 g, 10.5 mmol)를 첨가하고 용액을 서서히 가온하여 30분 동안 실온으로 올렸다. 실온에서 3 시간 교반한 후 반응이 완료되었다. 미정제 용액을 여과하고 과잉의 디클로로메탄으로 세척하였다. 감압하에 여과물을 농축하여 오렌지색의 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 헥산중의 10-30% 에틸 아세테이트로 40-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카

카트리지를 통한 용출로 무색의 오일로서 표제 중간체를 수득하였다(1.85 g, 72% 수득률); R_f 0.48 (1:1, v/v, hexan-ethyl acetate); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 9.20 (s, 2H), 8.50 (dd, 2H), 7.55 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 244.0 (M+1).

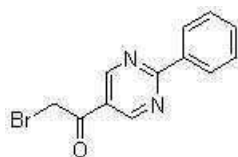
[0388] 단계 ii: 1-(2-페닐피리미딘-5-일)에타논의 제조



[0389]

[0390] 무수 THF (20 mL)중의 *N*-메톡시-*N*-메틸-2-페닐피리미딘-5-카복사미드 (단계 i, 1.80 g, 7.39 mmol)를 -60 °C 통 (에탄올, $\text{CO}_2(\text{s})$)에서 냉각시켰다. 메틸마그네슘 클로라이드 (알드리치, THF중의 3.0 M, 2.75 mL, 8.14 mmol)를 뒤이어 반응 혼합물에 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 -60 °C 통에서 30분간 교반하고 뒤이어 1 시간에 걸쳐 실온으로 가온하였다. 미정제 반응 혼합물을 디에틸에테르 (200 mL)와 포화 암모늄 클로라이드 (150 mL)이 든 분리 깔때기에 부었다. 유기층을 분리시키고 수용층을 디에틸에테르 (100 mL)로 다시 세척하였다. 합친 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 흰색 고체로서 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 고체를 hexan-ethyl acetate (9:1 v/v) 혼합물 (20 mL)로 분쇄하였다. 용액중의 침전물을 여과하여 흰색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (1.15 g, 78% 수득률). R_f 0.72 (1:1, v/v, hexan-ethyl acetate); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 9.25 (s, 2H), 8.53 (dd, 2H), 7.58 (m, 3H), 2.63 (s, 3H); MS (APCI⁺) m/z 199.0 (M+1).

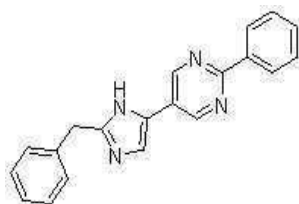
[0391] 단계 B: 2-브로모-1-(2-페닐피리미딘-5-일)에타논의 제조



[0392]

[0393] 디클로로메탄 (25 mL)중의 1-(2-페닐피리미딘-5-일)에타논 (단계 A, 700 mg, 3.5 mmol)용액에 테트라부틸암모늄 트리브로미드 (1.87 g, 3.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 나사 뚜껑으로 밀봉하고 40 °C에서 5 시간 동안 가온하고 주말동안 실온으로 냉각시켰다. 생성된 옅은 황색 침전물을 필터로 수거하고 1:1 디클로로메탄-hexan-ethyl acetate로 세척하여 표제 중간체 (770 mg, 79% 수득률)를 수득하였다. R_f 0.31 (9:1, v/v, hexan-ethyl acetate); MS (ESI⁺) m/z 279, 277 (M+1).

[0394] 단계 C: 5-(2-벤질-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조



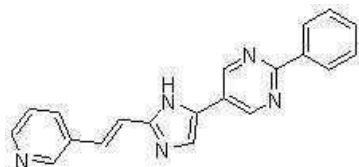
[0395]

[0396] 테트라하이드로퓨란 (1.5 mL)중의 페닐아세트산 (27 mg, 0.20 mmol)과 세슘 카보네이트 (117 mg, 0.360 mmol) 용액에 실온에서 2-브로모-1-(2-페닐피리미딘-5-일)에타논 (단계 B, 50 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 °C에서 1 시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 혼합물에 강하게 교반하면서 물 (10 mL)을 첨가하고 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 흡입 필터로 건조시켜서 황갈색의 고체로서 2-옥소-2-(2-페닐피리미딘-5-일)에틸 2-페닐아세테이트 (34.5 mg, 57% 수득률)를 분리된 중간체로서 수득하였다. 황갈색의 고체를 톨루엔 (4 mL)에 녹이고 톨루엔 (300 mg 톨루엔에 적신)하에 새롭게 제조된 암모늄 아세테이트를 첨가하고 혼합물을 강하게 교반하고 뚜껑 덮은 용기에서 112 °C에서 밤새 가열하였다. 갈색의 반응 혼합물을 수용 중탄산 나트륨에 따르고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키

고, 감압하에 농축하여 건조시켰다. 갈색 고체를 디클로로메탄에 녹이고 4 g 실리카 칼럼상에 크로마토그래피하고 1:4:5에서 1:6:3의 디클로로메탄-에틸 아세테이트-헥산으로 용출하여 갈색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. R_f 0.61 (3:7, v/v, 헥산-에틸아세테이트); 융점 235 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.21 (s, 2H), 8.3-8.5 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.2-7.4 (m, 5H), 4.08 (s, 2H); MS (ESI^+) m/z 313 ($\text{M}+1$); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.625 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.059 μM .

[0397] 실시예 15

[0398] (E)-2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-3-일)비닐)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

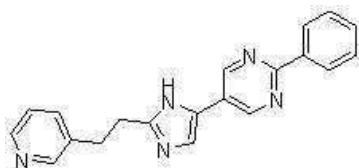


[0399]

[0400] 테트라하이드로퓨란 (1.5 mL)중의 트랜스-3-(3-피리딜)아크릴산 (30 mg, 0.20 mmol)과 세슘 카보네이트 (117 mg, 0.360 mmol)용액에 2-브로모-1-(2-페닐피리미딘-5-일)에탄논 (실시예 14, 단계 B, 50 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 °C에서 1.5 시간 동안 가온하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)을 급하게 첨가하면서 강하게 교반하였다. 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 높은 진공에서 건조시켜 톨루엔 (4 mL)에 녹은 미정제 물질 (32.5 mg)을 얻었다. 이 용액에 톨루엔 하에 (톨루엔과 아세트산에 적신 400 mg) 새롭게 제조된 암모늄 아세테이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 112 °C에서 밤새 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 갈색 침전물을 여과시키고 원래 용액은 감압하에 농축시키고 에틸 아세테이트로 용출한 실리카 (4 g)상에 크로마토그래피하였다. 생성물을 메탄올과 물로 결정으로 정제하여 황갈색의 결정과 같은 고체로서 표제 화합물 (5.4 mg, 18%)을 수득하였다; R_f 0.35 (3:97, v/v, 에탄올-에틸 아세테이트); 융점 258 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (s, 2H), 8.78 (d, 1H), 8.45-8.55 (m, 1H), 8.40-8.45 (m, 2H), 8.07-8.12 (m, 1H), 8.03-8.07 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.29 (d, 1H); MS (ESI^+) m/z 326 ($\text{M}+1$); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.15 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.023 μM .

[0401] 실시예 16

[0402] 2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-3-일)에틸)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조



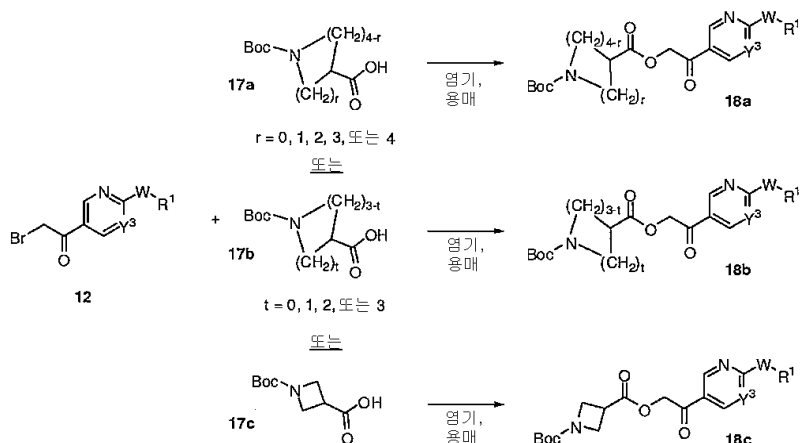
[0403]

[0404] 표제 화합물을 (E)-2-페닐-5-(2-(2-(피리딘-3-일)비닐)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘 (실시예 15, 7 mg, 0.02 mmol)을 에탄올 (3 mL)중의 10% 탄소상 팔라듐 (건조, 1 mg)을 사용하여 수소첨가 반응을 통하여 제조하였다. 5 일 후, 반응 화합물을 에탄올로 행구면서 셀라이트를 통해 여과시켰다. 증발을 통해 갈색의 고체로서 표제 화합물 (7 mg, 정량적 수득률)을 수득하였다; 융점 113 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CD_3OD) δ 9.16 (s, 2H), 8.39-8.44 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.52-7.53 (m, 5H), 3.12-3.19 (m, 4H); LC/MS (ESI^+) m/z 328; H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.3 μM .

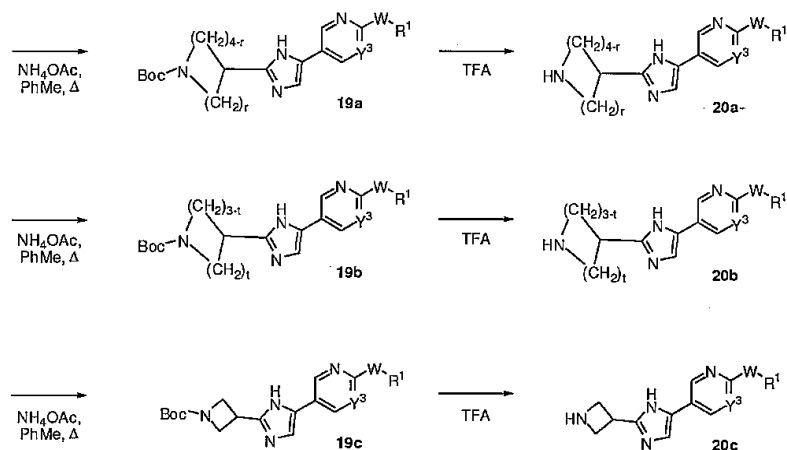
[0405] 구체예 (20A 내지 C)의 피페리딘-, 피롤리딘-, 및 아제티딘-을 갖고 있는 화합물은 반응식 3에서 예시된 일반적인 합성 경로에 의해 제조될 수 있다, 여기에서 R^2 는 반응식 5에 보인 것같이 탄소와 결합한 피페리디닐, 피롤리디닐 또는 아제티디닐 그룹이다. 알파-브로모키톤 중간체 12는 세슘 카보네이트와 같은 염기하에, DMF와 같은 용매에서, N-boc-피페리딘 카복실산 17a의 레지오 이성체와, N-boc-피롤리딘-카복실산 17b, 또는 N-boc-아제티딘-3-카복실산 17c와 반응하여 상응하는 에스터-키톤 중간체 18A 내지 C를 만든다. 각각의 중간체 18A 내지 C는 톨루엔과 같은 용매중의 암모늄 아세테이트의 존재하에 가열하면 상응하는 이미다졸 19A 내지 C로 전환될 수

있다. 트리플루오로아세트 산의 존재하에 boc 그룹을 제거하여 일반 구조 20A 내지 C의 아민 화합물을 수득하였다. 실시예 17-19, 21-22, 28, 및 30은 이 일반적인 경로에 의해 제조될 수 있다.

[0406] 반응식 5: 피페리딘-, 피롤리딘-, 및 아제티딘-이미다졸-피리(미)딘의 일반 제조



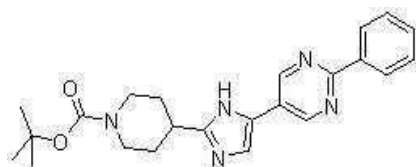
[0407]



[0408]

[0409] 실시예 17

[0410] tert-부틸 4-(5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



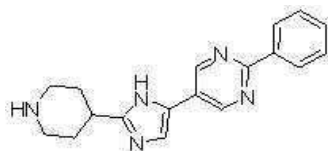
[0411]

[0412] 디메틸포름아미드 (7 mL)중의 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산 (170 mg, 0.74 mmol)용액에 세슘 카보네이트 (459 mg, 1.44 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2-브로모-1-(2-페닐피리미딘-5-일)에탄올 (실시예 14, 단계 B, 200 mg, 0.72 mmol)을 첨가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 유기물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 황색의 반고체를 얻었다 (240 mg). 고체를 톨루엔에 녹이고, 무수 암모늄 아세테이트 (1.1g, 14 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 112 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고 유기물질을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 1:9 v/v 염수-물로 세척하고, 다음에 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 1:1 v/v에서부터 4:1의 에틸 아세테이트-헥산으로 용출한 실리카 (4 g)상에 크로마토그래피하여 황색의 고체로서 표제 화합물 (139 mg) 수득하였다; R_f 0.49 (1:4, 헥산-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9.2 (s, 2H), 8.35-8.45 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 3H), 3.9-4.1 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 3H), 2.8-2.95 (m, 2H), 1.5-1.7 (M, 2H), 1.4 (m, 9H); MS (ESI⁺) m/z 406 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} :

0.15 μ M.

[0413] 실시예 18

[0414] 2-페닐-5-(2-(피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

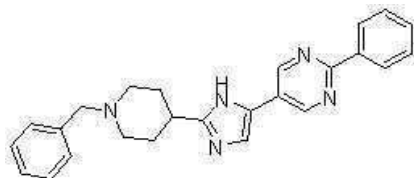


[0415]

[0416] 고체 *tert*-부틸 4-(5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 (실시예 17, 122 mg, 0.30 mmol)을 트리플루오로 아세트산 (2.0 mL)으로 실온에서 15분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 3회 희석시키고 감압하에 농축시켜 거무스름한 반고체를 얻었다. 1:5:85 v/v의 아세트산-메탄올-디클로로메탄으로 용출한 실리카 (12 g)상에 크로마토그래피하였다. 깨끗한 분획을 수거하고, 농축하여, 정제된 물질을 톨루엔으로 3회 희석시키고 농축하여 hexan 아래 굽어서 고체화시켜 밝은 분홍색의 아세테이트 염으로서 표제 화합물 (19 mg)을 수득하였다. 남은 분획을 수거하여, 농축하고, 톨루엔으로 3회 희석하고 농축하여 반고체를 수득하였다; R_f 0.17 (1:10:90, v/v, 아세트산-메탄올-디클로로메탄); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 2H), 8.6-8.8 (br d, 1H), 8.3-8.5 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 3.2-3.5 (m, 2H), 2.95-3.2 (m, 3H), 2.1-2.2 (m, 2H), 1.8-2.0 (m, 5H); MS (ESI $^+$) m/z 306 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 1 μ M.

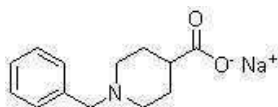
[0417] 실시예 19

[0418] 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조



[0419]

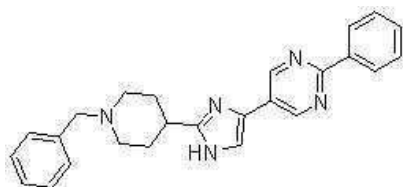
[0420] 단계 A: 나트륨 1-벤질피페리딘-4-카복실레이트의 제조



[0421]

[0422] 에탄올 (10 mL)중의 에틸 1-벤질피페리딘-4-카복실레이트 (500 mg, 2.02 mmol) 용액에 1 N 수산화 나트륨 (2.02 mL, 2.02 mmol)를 첨가하여 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 대부분의 에탄올을 감압하에 제거하고 교반을 6 시간 동안 더 계속하였다. 대부분의 물을 공비 혼합물로 제거 하기 위해 톨루엔을 첨가하고 물질을 높은 진공하에 밤새 건조시켜 흰색의 고체로서 표제 중간체를 얻었다.

[0423] 단계 B: 5-(2-(1-벤질피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘의 제조



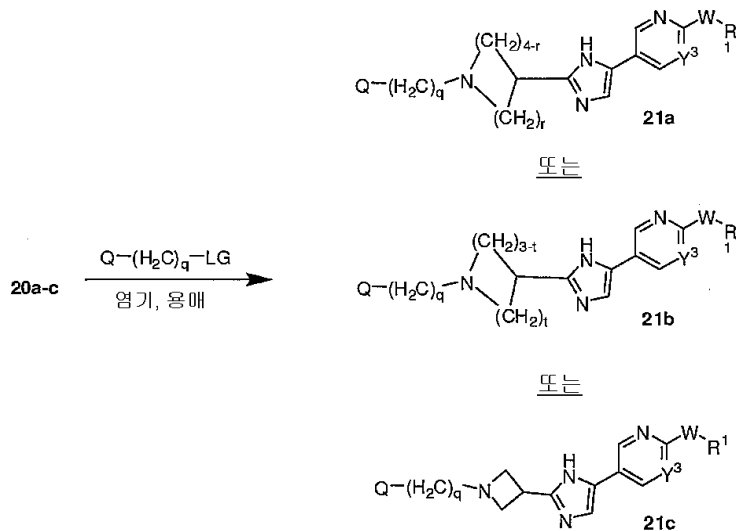
[0424]

[0425] 테트라하이드로퓨란 (1.5 mL)중의 2-브로모-1-(2-페닐피리미딘-5-일)에탄논 (실시예 14, 단계 B, 50 mg, 0.18 mmol) 용액에 실온에서 나트륨 1-벤질피페리딘-4-카복실레이트 (단계 A, 48 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 $^{\circ}$ C로 1 시간 동안 가열하고, 나트륨 1-벤질피페리딘-4-카복실레이트(67 mg, 0.29 mmol)를 더 첨가하여 40 $^{\circ}$ C에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)을 빨리 첨가하면서 강하게 교반하였다. 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고 높은 진공하에 밤새 건조하여 톨루엔 (4 mL)에 녹인 미정제 물질 (43.3 mg)을 얻었다. 이 용액에 톨루엔 (400 mg; 톨루엔과 아세트산으로 적신)하에 새롭게 제조된

암모늄 아세테이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 112 °C에서 3.5 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 고체화시킨 암모늄 아세테이트로부터 분리시키고, 감압하에 농축하고 에틸 아세테이트와 1:9 v/v 에탄올-에틸 아세테이트로 용출한 실리카 (4 g)에 크로마토그래피하였다. 생성물을 에틸 아세테이트/헥산/디클로로메탄 (0.3 mL)하에 분쇄하고 여과하여 황갈색 결정같은 고체로서 표제 화합물을(10 mg) 수득하였다; R_f 0.17 (1:9, v/v, 에탄올-에틸 아세테이트); 융점 223 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 2H), 8.35-8.45 (m, 2H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 4H), 7.3-7.4 (m, 4H), 7.2-7.3 (m, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.65-2.8 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.7-1.85 (m, 2H); MS (ESI^+) m/z 396 ($\text{M}+1$); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.08 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.006 μM .

[0426] 반응식 5에서 보여주는 일반 구조 20A 내지 C의 화합물은 반응식 6에서 예시된 일반 구조 21A 내지 C 화합물로 더 유도체화될 수 있다. 화합물 20a, 20b, 또는 20c는 이 분야에서 보통의 기술을 가진 사람들에게 알려진 여러 가지 방법으로 알킬화, 아실화, 또는 아릴화하여 실시예의 21a, 21b 및 21c 화합물을 각각 얻는다. 일반적으로, 아민 중간체 20A 내지 C는 THF, DMF, 디클로로메탄, 또는 톨루엔과 같은 용매속에서, 트리에틸아민, 세슘 카보네이트, 나트륨 *tert*-부톡사이드와 같은 염기의 존재하에서, 친전자체 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_q\text{-LG}$ 와 반응한다, 여기서 Q와 q는 위에서 정의되었고 LG는 클로로, 브로모, 요도, 0-토실, 0-메탄설폰닐, 또는 0-트리플루오로메탄설폰닐과 같은 이탈기이다. 일반 구조 $\text{Q}-(\text{CH}_2)_q\text{-}$ 를 가진 그룹은 구체예의 다른 화합물로 전환시키도록 더 유도체화되거나 조작될 수 있다. 그런 전환은 산화, 환원, 탈보호, 동족화, 알킬화, 아실화, 또는 아릴화를 포함하며, 이것들에만 제한된 것은 아니며 이 분야에서 보통의 기술을 가진 사람들에게 알려진 방법으로 수행될 수 있다. 실시예 20, 23, 24, 25B, 26, 27, 29, 및 31의 제조는 이 일반적 방법을 사용하였다.

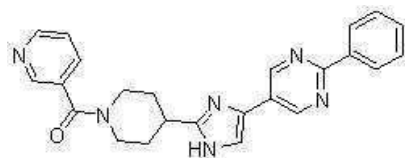
[0427] 반응식 6: 아민 화합물 20A 내지 C의 일반적 유도체화



[0428]

[0429] 실시예 20

[0430] (4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)(피리딘-3-일)메탄올의 제조



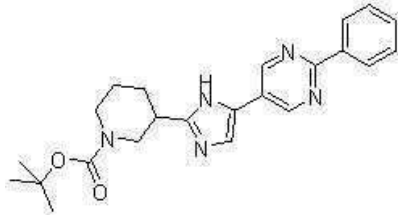
[0431]

[0432] 테트라하이드로퓨란 (4 mL) 중의 2-페닐-5-(2-(피페리딘-4-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘 (76 mg, 0.25 mmol)의 0 °C 용액에 트리에틸아민 (51 mg, 0.50 mmol)를 첨가하고 뒤이어 니코티노일 클로라이드 (49 mg, 0.27 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고 실온으로 가온하였다. 반응을 물로 희석시키고 유기물질을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 고체를 실리카 (4 g)상에 크로마토그래피하고 에탄올-에틸 아세테이트로 용출하여 고체

로서 표제 화합물을 수득하였다. 융점 234 °C; R_f 0.31 (0.5:10:40:50, v/v, 아세트산-이소프로판올-헥산-디클로로메탄); MS (ESI⁺) m/z 411 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 0.45 μ M.

[0433] 실시예 21

[0434] (±)-*tert*-부틸 3-(5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조

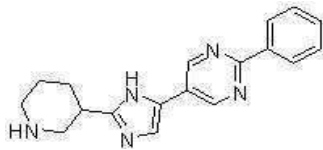


[0435]

[0436] *N,N*-디메틸포름아미드 (1.5 mL)중의 (±)-1-(*tert*-부톡시카보닐)피페리딘-3-카복실산 (42 mg, 0.18 mmol)용액에 세슘 카보네이트 (117 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2-브로모-1-(2-페닐피리미딘-5-일)에탄논 (실시예 14, 단계 B, 50 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 강하게 교반된 반응 혼합물에 물을 첨가하고 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 높은 진공하에 건조시켜 밝은 초록색 고체 (42 mg)를 수득하였다. 고체(26 mg, 0.06 mmol)를 톨루엔에 녹이고, 무수 암모늄 아세테이트 (146 mg, 1.9 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 112 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 액체를 고체로부터 분리시키고 농축시켰다. 잔류물을 1:4:5 v/v 디클로로메탄-에틸 아세테이트-헥산으로 용출한 실리카 (4 g)상에 크로마토그래피하였다. 메탄올과 물로부터 결정하여 갈색 고체로서 표제 화합물 (6.5 mg)을 수득하였다. 0.29 (1:1, v/v, 헥산-에틸아세테이트); 융점 130 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 2H), 8.35-8.45 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 4.0-4.4 (br d, 1H), 3.85-4.0 (m, 1H), 2.9-3.2 (br s, 1H), 2.7-2.9 (m, 2H), 2.0-2.2 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 1H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI⁺) m/z 406 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 0.2 μ M.

[0437] 실시예 22

[0438] (±)-2-페닐-5-(2-(피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

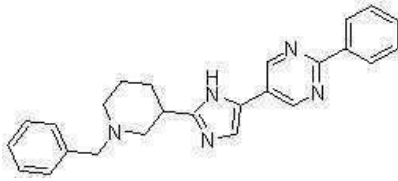


[0439]

[0440] 고체 (±)-*tert*-부틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 (실시예 21)를 0.5 mL의 트리플루오로아세트산으로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 톨루엔으로 3회 희석시키고 농축하여 거무스름한 반고체를 얻었다. 미정제 물질을 1:10:90 v/v 아세트산-메탄올-디클로로메탄으로 용출한 실리카 (4 g)상에 크로마토그래피하였다. 깨끗한 분획을 수거하고, 감압하에 농축하고, 물질을 톨루엔으로 3회 희석시키고 농축하고, 높은 진공하에 건조시켜 엷은 황색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. R_f 0.17 (1:10:90, v/v, 아세트산-메탄올-디클로로메탄); 융점 140 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 2H), 8.5-9.2 (br s, 2H), 8.35-8.45 (m, 2H), 7.9 (d, 1H), 7.4-7.5 (m, 3H), 3.4-3.6 (m, 2H), 3.2-3.4 (m, 2H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.0-2.2 (m, 1H), 1.6-1.9 (m, 3H); MS (ESI⁺) m/z 306 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 1.25 μ M.

[0441] 실시예 23

[0442] (±)-5-(2-(1-벤질피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조

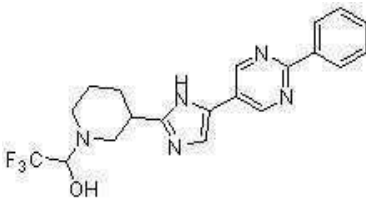


[0443]

[0444] *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL)중의 (±)-2-페닐-5-(2-(피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘 (실시예 22, 40 mg, 0.13 mmol) 용액에 세슘 카보네이트 (85 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고 뒤이어 벤질 브로미드 (27 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고 물로 희석시키고 유기물질을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합친 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 용출시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/에틸 아세테이트에 녹이고 1:9 v/v 에탄올-에틸 아세테이트로 용출한 실리카 (4 g)상에 크로마토그래피하였다. 정제한 물질을 톨루엔으로 희석시키고 농축하였다. 디클로로메탄과 헥산 아래 굽어서 생성물을 고체화하여 무색의 고체로서 표제 화합물 (20 mg)을 수득하였다. 융점 179 °C; R_f 0.19 (1:9, v/v, 에탄올-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 12.1 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.2-8.4 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 4H), 7.22-7.35 (m, 4H), 7.18-7.22 (m, 4H), 3.4-3.6 (m, 2H), 2.9-3.0 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 1H), 2.02-2.1 (M, 1H), 1.9-2.1 (m, 2H), 1.62-1.8 (m, 1H), 1.5-1.62 (m, 2H); MS (ESI⁺) m/z 396 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.6 μM .

[0445] 실시예 24

[0446] 2,2,2-트리플루오로-1-(3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄올의 제조

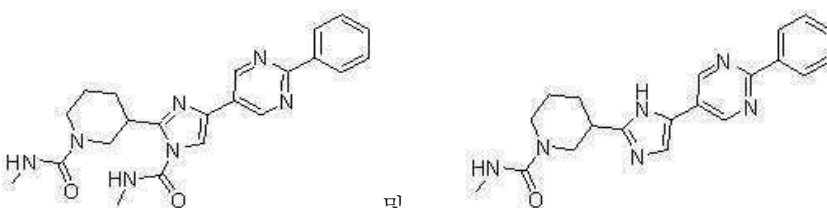


[0447]

[0448] 테트라하이드로퓨란 (1 mL)중의 (±)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에탄올 (18 mg, 0.04 mmol)의 실온 용액에 보란-테트라하이드로퓨란 (1M, 0.13 mL, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 °C에서 4시간 동안 가열하고, 냉각하고, 조심스럽게 6 mL의 6 N HCl과 2 mL의 에탄올로 처리하고 65 °C에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 4회 추출하고 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 회전 증발기로 증발시켰다. 잔류물을 실리카 (4 g)상에 크로마토그래피하고 1:20:80에서 부터 5:30:70의 트리에틸아민-이소프로판올-헥산으로 용출하여 밝은 황색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. R_f 0.15 (1:20:80, v/v, 트리에틸아민-이소프로판올-헥산); MS (ESI⁺) m/z 404 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 10 μM .

[0449] 실시예 25A와 25B

[0450] (±)-*N*-메틸-3-(1-(메틸카바모일)-4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드 (실시예 25A) 및 (±)-*N*-메틸-3-(5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드 (실시예 25B)의 제조



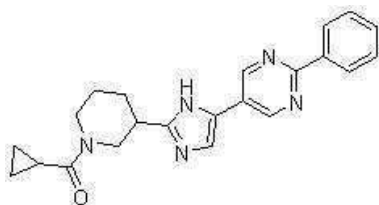
[0451]

[0452] 디클로로메탄 (2 mL)중의 2-페닐-5-(2-(피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘 (실시예 22, 40 mg, 0.13 mmol)으로 구성된 현탁물에 메틸 이소시아네이트 (9 mg, 0.16 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. TLC (1:10:90 v/v 아세트산-메탄올-디클로로메탄)가 반응이 일어나지 않았음을 보였다. 혼합물을 테트라퓨란 (2 mL)으로 희석시켜 균질의 용액을 얻고, 메틸 이소시아네이트 (9 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고 침전물을 여과 시켜 (±)-*N*-메틸-3-(1-(메틸카바모일)-4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드 (실시예 25A, 10 mg)를 흰색 고체로서 수득하였다; R_f 0.31 (1:9, v/v, 에탄올-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.20 (s, 2H), 8.59 (br qt, 1H), 8.35-8.45 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 6.40 (br qt, 1H), 4.1-4.2 (m, 1H), 3.9-4.0 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 1H), 2.81 (d, 3H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.55 (d, 3H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.6-1.7 (m, 2H), 1.3-1.45 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 420 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 0.62 μM .

[0453] 여과물을 물로 희석시켰다. 유기 물질은 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 합친 유기층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 용출하였다. 미정제 물질을 실리카 칼럼으로 정제하여 (±)-*N*-메틸-3-(5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복사미드 (실시예 25B, 5.5 mg)를 고체로서 수득하였다. R_f 0.17 (1:9, v/v, 에탄올-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6) δ 12.2 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.35-8.45 (m, 2H), 7.84-7.85 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 6.45 (br qt, 1H), 4.15-4.22 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.65-2.85 (m, 2H), 2.55 (d, 3H), 2.51 (d, 3H), 2.0-2.1 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 2H), 1.35-1.5 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 363 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 0.3 μM .

[0454] 실시예 26

[0455] (±)-사이클로프로필(3-(5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)메타논의 제조

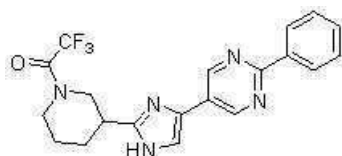


[0456]

[0457] 표제 화합물은 트리플루오로아세트 안하이드라이드 대신에 사이클로프로판카보닐 클로라이드를 사용한 것 외에는 실시예 27과 동일한 방법으로 제조되었다. 반응은 0 °C에서 수행되었다가 실온으로 올렸다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층은 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 증발시켰다. 미정제 물을 실리카 칼럼으로 정제하였다.

[0458] 실시예 27

[0459] (±)-2,2,2-트리플루오로-1-(3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)에타논의 제조



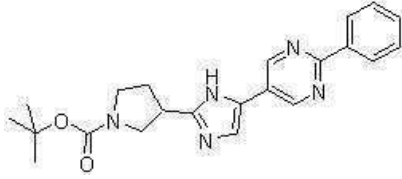
[0460]

[0461] 테트라하이드로퓨란 (2 mL)중의 2-페닐-5-(2-(피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘 (40 mg, 0.13 mmol)의 0 °C 용액에 트리에틸아민 (26 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고 뒤이어 트리플루오로아세트 안하이드라이드 (30 mg, 0.14 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하고 실온으로 가온하였다. 테트라하이드로퓨란 (2 mL)중의 2-페닐-5-(2-(피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘 (40 mg, 0.13 mmol)의 -78 °C 용액에 트리에틸아민 (26 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고 뒤이어 트리플루오로아세트 안하이드라이드 (30 mg, 0.14 mmol)를 첨가한 후 반응 혼합물을 교반하고 천천히 실온으로 가온하였다. 두 반응 혼합물을 합치고, 휘발성 물질을 제거하고, 미정제 반응 혼합물을 0.5 mL의 *N*-메틸피페라진으로 50 °C에서 1 시간동안 처리하였다. 30 mL의 물을 첨가하니 침전물이 생겼고 여과하고 물로 세척하고 높은 진공에서 건조시켰다. 미정제 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로 용출한 4 g의 실리카상에 크로마토그래피하여 흰색 고체로서 30 mg의 표제 화합물을 수득하였다.

R_f 0.20 (1:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트); 1H -NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.21 (s, 2H), 8.35-8.45 (m, 2H), 7.85-7.90 (m, 1H), 7.5-7.6 (m, 3H), 4.20-4.55 (m, 1H), 3.80-4.15 (m, 1H), 2.0-3.7 (m, 3H), 2.1-2.2 (m, 1H), 1.75-2.0 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 402 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 0.09 μ M.

[0462] 실시예 28

[0463] (±)-*tert*-부틸 3-(5-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

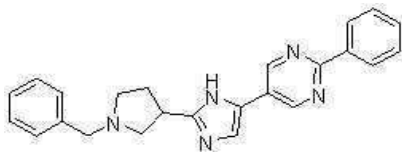


[0464]

[0465] *N,N*-디메틸포름아미드 (7 mL)중의 1-(*tert*-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (159 mg, 0.74 mmol)용액에 세슘 카보네이트 (459 mg, 1.44 mmol)를 첨가한 후 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 2-브로모-1-(2-페닐피리미딘-5-일)에탄올 (실시예 14, 단계 B, 200 mg, 0.72 mmol)을 첨가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 물을 반응 혼합물에 첨가하고 유기층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축하여 황색의 반고체 (250 mg)를 수득하였다. 고체를 톨루엔에 녹이고, 무수 암모늄 아세테이트 (1.2 g, 15 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 112 °C에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고 유기층을 에틸 아세테이트로 2 회 추출하였다. 합친 유기층을 1:9 v/v의 염수-물로 세척하고, 뒤이어 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 (25 g)상에 크로마토그래피하였다. 1:1 v/v에서 4:1의 에틸 아세테이트-헥산으로 용출하여 황색 고체로서 표제 화합물 (83 mg)을 수득하였다; R_f 0.43 (4:1, v/v, 에틸 아세테이트-헥산); 융점 219 °C; 1H -NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.18 (s, 2H), 8.3-8.4 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.45-7.55 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 3H), 3.2-3.4 (m, 3H), 2.0-2.35 (m, 2H), 1.4 (m, 9H); MS (ESI $^+$) m/z 392 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 0.15 μ M.

[0466] 실시예 29

[0467] (±)-5-(2-(1-벤질피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조

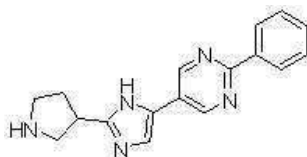


[0468]

[0469] 표제 화합물은 (±)-2-페닐-5-(2-(피페리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘 대신에 (±)-2-페닐-5-(2-(피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘을 사용한 것 외에는 실시예 23 과 동일한 방법으로 제조되었다.

[0470] 실시예 30

[0471] (±)-2-페닐-5-(2-(피롤리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조

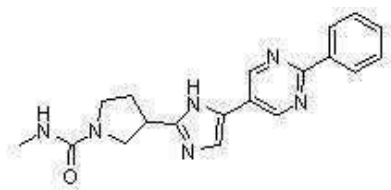


[0472]

[0473] 표제 화합물은 (±)-*tert*-부틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 대신에 (±)-*tert*-부틸 3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트 (실시예 28)를 사용한 것 외에는 실시예 22에서 기술된 방법으로 제조되었다. MS (ESI $^+$) m/z 292 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 2 μ M.

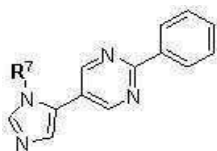
[0474] 실시예 31

[0475] (±)-N-메틸-3-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1H-이미다졸-2-일)피롤리딘-1-카복사미드의 제조



[0476]

[0477] 표제 화합물은 (±)-2-페닐-5-(2-(피페리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘 대신에 (±)-2-페닐-5-(2-(피롤리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)피리미딘을 사용한 것 외에는 실시예 25B와 동일한 방법으로 제조되었고 반응이 디클로로메탄과 테트라하이드로퓨란의 조합 대신에 테트라하이드로퓨란에서 일어났다.



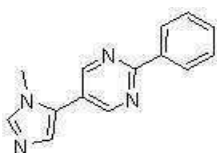
[0478]

실시예	R ⁷	H-PGDS FPBA IC ₅₀ (μM)	H-PGDS 억제제EIA IC ₅₀ (μM)
5	H	5	
32	메틸	7.6	
33	벤질	2	

[0479]

[0480] 실시예 32

[0481] 5-(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조

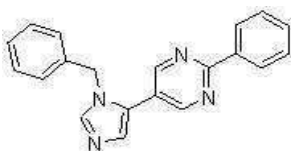


[0482]

[0483] 표제 화합물은 단계 B에서, 2-페닐이미다졸 대신에 상용의 1-메틸이미다졸 (알드리치)을 사용한 것 외에는 실시예 1, 단계 A 내지 C에서 기술된 방법으로 제조되었다; R_f 0.31 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); ¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 8.87 (s, 2H), 8.48 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.28 (s, 1H); MS (ESI⁺) m/z 237.1 (M+1); 융점 144 °C; H-PGDS FPBA IC₅₀: 7.6 μM.

[0484] 실시예 33

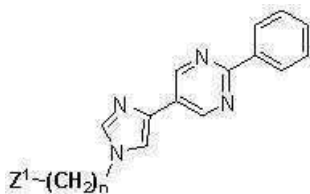
[0485] 5-(1-벤질-1H-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘의 제조



[0486]

[0487] 표제 화합물은 단계 B에서, 2-페닐이미다졸 대신에 이미다졸을 사용한 것 외에는 실시예 1, 단계 A 내지 C에서 기술된 방법으로 제조되었다; R_f 0.18 (100% 에틸아세테이트); 융점 140 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 8.85 (s, 2H), 8.39 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.45-7.20 (m, 5H) 6.98 (dd, 2H), 5.43 (s, 2H); MS (ESI⁺) m/z 313.0 (M+1); H-PGDS FPBA IC₅₀: 2 μM.

[0488]



실시예	Z¹-(CH₂) _n	H-PGDS FPBA IC ₅₀ (μM)	H-PGDS 억제제 EIA IC ₅₀ (μM)
5	H (Z¹=H, n=0)	5	
34	벤질 (Z¹=페닐, n=1)	4	
35	메틸 (Z¹=H, n=1)		
36	(3-피리딜)-CH₂-		
37			

[0489]

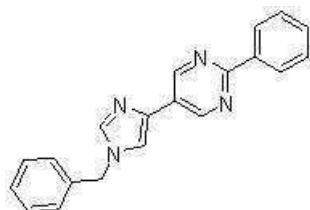
[0490]

실시예 34

[0491]

5-(1-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘의 제조

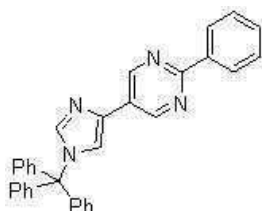
[0492]



[0493]

단계 A: 2-페닐-5-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)피리미딘의 제조

[0494]



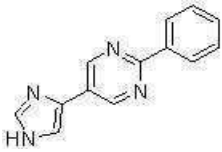
[0495]

THF (50 mL) 중의 4-요도-1-트리틸-1H-이미다졸 (신소닉스, 2.0 g, 4.58 mmol) 용액에 실온에서 에틸마그네슘 브로마이드 (알드리치, THF 중의 1.0 M 용액, 5.5 mL, 5.50 mmol)를 건조한 상태에서 첨가하였다. 90분 동안 교반한 후, 염화 아연 (알드리치, 0.749 g, 5.50 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 90분간 추가로 교반한 후, 테트라키스(트리페닐)포스핀 (스트램, 0.529 g, 0.46 mmol)과 5-브로모-2-페닐피리미딘 (실시예 1, 단계 A에서 제조한, 1.29 g, 5.50 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 °C 기름통에서 밤새 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응을 디클로로메탄으로 희석시키고 0.5 M EDTA 완충제 (pH ~9에서) (2 x 250 mL)로 세척하고 뒤이어 염수(150 mL)로 세척하였다. 유기물을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 80 g 실리카겔(등록상표명) 칼럼 (헥산중의 10-30% 에틸 아세테이트로 용출)을 사용하여 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 흰색의 고체 (1.38g, 65%)로서 원하는 중간체, 2-페닐-5-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)피리미딘을 수득하였다.

[0496]

R_f 0.87 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-*d*₆) δ 9.29 (s, 2H), 8.42 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56-7.43 (m, 13H), 7.24-7.22 (m, 6H); MS (ESI⁻) *m/z* 463.0 (M-1); H-PGDS FPBA IC₅₀: > 20 μM.

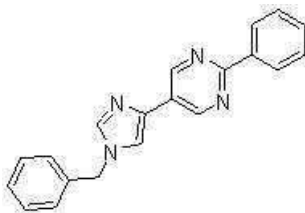
[0497] 단계 B: 5-(1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘의 제조



[0498]

[0499] 표제 화합물은 실시예 5, 5-(1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘과 화학적으로 동등하다. 이 단계에서는 이 화합물의 대체 제조를 제시한다. 에탄올 (50 mL)중의 2-페닐-5-(1-트리틸-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘 (단계 A, 0.786 g, 1.69 mmol)용액에 농축된 수용 염산 (5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 °C 기름통에서 90분간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 진공하에 용매의 원래양의 반으로 농축하였다. 에틸 에테르 (30 mL)를 혼합물에 첨가해서 생성된 침전물을 여과하여 수거하였다. 고체를 과잉의 에틸 에테르로 세척하고 진공에서 건조하여 흰색의 고체 (0.336 g, 76%)로서 중간체, 5-(1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘을 수득하였다. R_f 0.14 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49 (s, 2H), 9.41 (d, 1H), 8.49-8.44 (m, 3H), 7.61-7.58 (m, 3H); MS (ESI^+) m/z 223.1 ($\text{M}+1$); H-PGDS FPBA IC_{50} : 5 μM .

[0500] 단계 C: 5-(1-벤질-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘의 제조

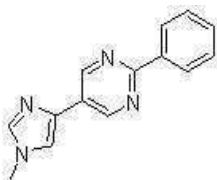


[0501]

[0502] *N,N*-디메틸포름아미드 (10 mL)중의 5-(1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘 (단계 B, 0.050 g, 0.193 mmol) 용액에 탄산 칼륨(0.133 g, 0.965 mmol)을 실온에서 건조 상태에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 °C기름통에서 1 시간 동안 가열한 후, 벤질 브로미드 (알드리치, 0.039 g, 0.231 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 용액을 80 °C 기름통에서 24 시간 동안 교반하도록 두었다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석시키고 포화 수용 암모늄 클로라이드 (50 mL), 물 (50 mL)및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카상에 크로마토그래피하였다. 100% 디클로로메탄에서부터 디클로로메탄중의 5% 메탄올로 8-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 흰색의 고체 (22 mg, 36%)로서 표제 화합물을 수득하였다. R_f 0.56 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 195 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.25 (s, 2H), 8.44-8.42 (m, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.56-7.54 (m, 3H), 7.45-7.36 (m, 5H), 5.38 (s, 2H); MS (ESI^+) m/z 313.1 ($\text{M}+1$); H-PGDS FPBA IC_{50} : 4 μM .

[0503] 실시예 35

[0504] 5-(1-메틸-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘의 제조

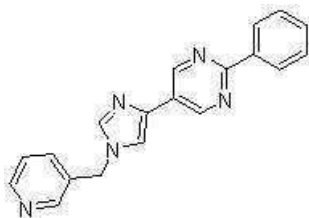


[0505]

[0506] 표제 화합물은 단계 C에서, 벤질 브로미드 대신에 요도메탄을 사용한 것 외에는 실시예 34, 단계 A 내지 C에서 기술된 방법으로 제조되었다.

[0507] 실시예 36

[0508] 5-(1-벤질-1*H*-이미다졸-4-일)-2-페닐피리미딘의 제조

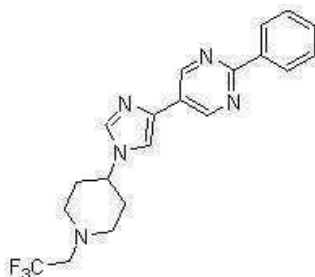


[0509]

[0510] 표제 화합물은 단계 C에서, 벤질 브로미드 대신에 3-브로모메틸피리딘 하이드로브로미드를 사용한 것 외에는 실시예 34, 단계 A 내지 C에서 기술된 방법으로 제조되었다.

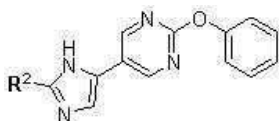
[0511] 실시예 37

[0512] 2-페닐-5-(1-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘의 제조



[0513]

[0514] 표제 화합물은 단계 C에서 벤질 브로미드 대신에 *tert*-부틸 4-(토실옥시)피페리딘-1-카복실레이트를 사용한 것 외에는 실시예 34, 단계 A 내지 C에서 기술된 방법으로 제조되었다. 피페리딘의 질소는 실시예 22 및 24에서 기술된 방법으로 각각 탈보호 및 유도체화 되었다.



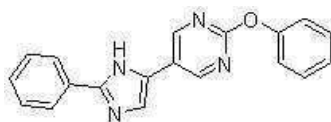
[0515]

실시예	R ²	H-PGDS FPBA IC ₅₀ (μ M)	H-PGDS 억제제 EIA IC ₅₀ (μ M)
38	페닐	4	
39	벤질	10	
40	3-피리딜	0.625	0.37

[0516]

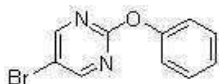
[0517] 실시예 38

[0518] 2-페녹시-5-(2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조



[0519]

[0520] 단계 A: 5-브로모-2-페녹시피리미딘의 제조

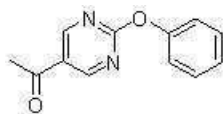


[0521]

[0522] 5-브로모-2-요도피리미딘 (브리지 오르케닉스, 1.01 g, 3.57 mmol), 페놀 (알드리치, 3.35 g, 35.7 mmol), 및 탄산 칼륨 (알드리치, 4.93 g, 35.7 mmol)로 구성된 혼합물을 질소 대기하에 165 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 에틸 아세테이트 (250 mL)와 1 N 염산 (4 x 200 mL)사이로 분배시켰다. 유기층을 1 N 염산으로 수층의 색깔이 없어질때까지 세척하였다. 층들을 나누고 유기층을 물 (100 mL)과 염수 (mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축하여 오렌지색의 오일 (1.1 g)을 얻었다. 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 헥산중의 10% 에틸 아세테이트

로 80-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 흰색의 고체 (0.82 g, 92% 수득률)로서 표제 화합물을 수득하였다; R_f 0.51 (8:2, v/v, 헥산-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 8.56 (s, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 2H); MS (APCI⁺) m/z 252.9 (M+1).

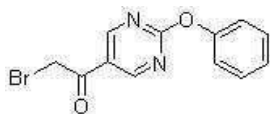
[0523] 단계 B: 1-(2-페녹시피리미딘-5-일)에타논의 제조



[0524]

[0525] 표제 중간체는 5-브로모-2-페닐피리미딘 대신에 5-브로모-2-페녹시피리미딘을 사용한 것 외에는 실시예 14, 단계 B에서 기술된 방법으로 제조되었다. 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고 헥산으로 희석시키고, 80-g 실리카 칼럼에 넣어 1:4의 에틸 아세테이트-헥산으로 용출하여 표제 중간체 (690 mg, 65% 수득률)를 수득하였다; R_f 0.29 (3:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트 용액 체제); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.17 (s, 2H), 7.4-7.6 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 3H), 2.60 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 215 (M+1).

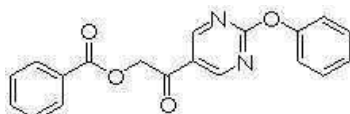
[0526] 단계 C: 2-브로모-1-(2-페녹시피리미딘-5-일)에타논의 제조



[0527]

[0528] 디클로로메탄 (14 mL) 중의 1-(2-페녹시피리미딘-5-일)에타논 (단계 B, 400 mg, 1.87 mmol) 용액에 테트라부틸암모늄 트리브로미드 (990 mg, 2.05 mmol)를 첨가하였다. 반응 화합물을 나사 뚜껑으로 밀봉하고 40 °C에서 밤새 가온하고 실온으로 냉각시켰다. 헥산 (4 mL)을 뒤이어 첨가하였다. 3 시간 후 침전이 거의 없을 때, 테트라부틸암모늄 트리브로미드 (150 mg)를 추가로 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 옅은 황색 침전물을 필터로 수거하고 1:1 디클로로 메탄-헥산으로 세척하여 표제 중간체 (375 mg, 68%)를 수득하였다; R_f 0.43 (3:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트); MS (ESI⁺) m/z 295, 293 (M+1).

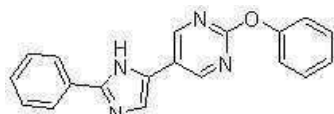
[0529] 단계 D: 2-옥소-2-(2-페녹시피리미딘-5-일)에틸 벤조에이트의 제조



[0530]

[0531] DMF (2.5 mL)중의 벤조산 (21 mg, 0.17 mmol)과 세슘 카보네이트 (112 mg, 0.34 mmol) 혼합물에 2-브로모-1-(2-페녹시피리미딘-5-일)에타논 (50 mg, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반하니, 용액이 거무스름한 호박색이 되었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 합치고 물과 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하고 뒤이어 톨루엔으로 농축시켰다. 거무스름한 황색의 고체 (40 mg, 70% 수득률)로서 표제 중간체를 분리시켰다; TLC (실리카) R_f 0.44 (3:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트).

[0532] 단계 E: 2-페녹시-5-(2-페닐-1H-이미다졸-5-일)피리미딘의 제조



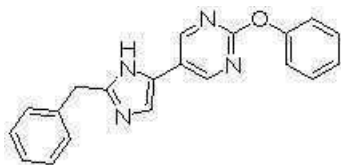
[0533]

[0534] 2-옥소-2-(2-페녹시피리미딘-5-일)에틸 벤조에이트 (단계 A, 40 mg), 새롭게 제조한 암모늄 아세테이트 (톨루엔으로 적신, 315 mg), 및 톨루엔 (4 mL)으로 구성된 혼합물을 뚜껑이 덮인 용기에서 112 °C로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 0.1 M 수용 탄산 나트륨 용액에 따라붙고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하였다. 미정제 갈색 고체를 4:1에서 1:1의 헥산-에틸 아세테이트를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 밝은 황갈색의 고체 (11.2 mg, 29%)로서

표제 화합물을 수득하였다; 융점 254 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 2H), 7.96-8.02 (m, 2H), 7.85-7.92 (m, 2H), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.20-7.29 (m, 2H); LC/MS (ESI^+) m/z 315; H-PGDS FPBA IC_{50} : 4 μM .

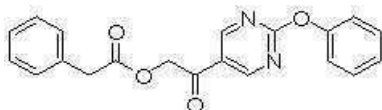
[0535] 실시예 39

[0536] 5-(2-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘의 제조



[0537]

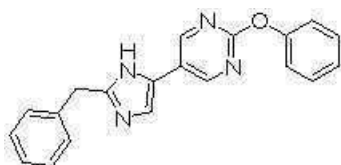
[0538] 단계 A: 2-옥소-2-(2-페녹시피리미딘-5-일)에틸 2-페닐아세테이트의 제조



[0539]

[0540] 표제 중간체는 벤조산 대신에 페닐아세트산을 사용한 것 외에는 실시예 38, 단계 D에서 기술된 방법으로 제조되었다. 표제 중간체를 거무스름한 황색의 고체로서 분리시켰다 (47 mg); TLC (실리카) R_f 0.64, (3:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트).

[0541] 단계 B: 5-(2-벤질-1H-이미다졸-4-일)-2-페녹시피리미딘의 제조

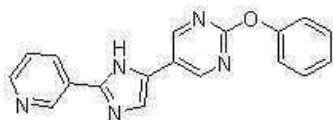


[0542]

[0543] 표제 화합물은 2-옥소-2-(2-페녹시피리미딘-5-일)에틸 벤조에이트 대신에 2-옥소-2-(2-페녹시피리미딘-5-일)에틸 2-페닐아세테이트를 사용한 것 외에는 실시예 27, 단계 E에서 기술된 공정에 의해 제조되었다. 미정제 갈색 고체를 4:1에서 1:1의 헥산-에틸 아세테이트를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색의 고체로서 표제 화합물 (9.9 mg, 23% 수득률)을 수득하였다; 융점 60 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 8H), 4.09 (s, 2H); LC/MS (ESI^+) m/z 329; H-PGDS FPBA IC_{50} : 10 μM .

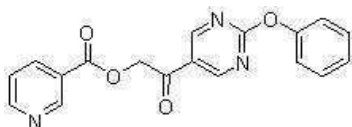
[0544] 실시예 40

[0545] 2-페녹시-5-(2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-4-일)피리미딘의 제조



[0546]

[0547] 단계 A: 2-옥소-2-(2-페녹시피리미딘-5-일)에틸 니코티네이트의 제조

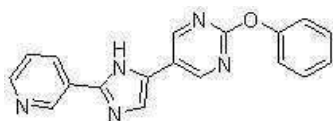


[0548]

[0549] 테트라하이드로퓨란 (1.5 mL)중의 니코틴산 (23 mg, 0.19 mmol)과 세슘 카보네이트 (115 mg, 0.35 mmol)로 구성된 혼합물에 2-브로모-1-(2-페녹시피리미딘-5-일)에탄올 (실시예 38, 단계 C, 50 mg, 0.17 mmol)을 첨가하였

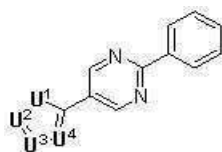
다. 혼합물을 교반하면서 40 °C에서 1 시간 동안 가열하였는데 어떤 출발 물질은 완전히 녹지 않았고 TLC로 관찰한 결과 반응이 완료되지 않았다. *N,N*-디메틸포름아미드(1.5 mL)를 첨가하고 반응물을 실온에서 2 시간동안 더 교반하였다. 실시예 38, 단계 D의 공정을 따랐다. 거무스름한 황색의 고체 (31 mg, 54% 수득률)로서 표제 중간체를 분리하였다; TLC (실리카) R_f 0.17 (1:1, v/v, 헥산-에틸아세테이트).

[0550] 단계 B: 2-페녹시-5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘의 제조



[0551]

[0552] 표제 화합물은 2-옥소-2-(2-페녹시피리미딘-5-일)에틸 벤조에이트 대신에 이 실시예의 단계 A에서 제조된, 2-옥소-2-(2-페녹시피리미딘-5-일)에틸 니코티네이트를 사용한 것 외에는 실시예 38, 단계 E의 공정에 의해 제조되었다. 미정제 갈색의 고체를 1:9에서 0:1의 헥산-에틸 아세테이트를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황갈색의 고체로서 표제 화합물 (7.1 mg, 24% 수득률)을 수득하였다; 융점 236 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.19 (s, 1H), 9.05 (s, 2H), 8.58-8.59 (m, 1H), 8.30-8.33 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51-7.54 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.23-7.29 (m, 3H); LC/MS (ESI $^+$) m/z 316; H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 0.625 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC $_{50}$: 0.37 μM .



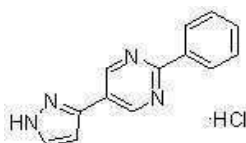
[0553]

실시예	U ¹	U ²	U ³	U ⁴	H-PGDS FPBA IC $_{50}$ (μM)	H-PGDS 억제제 EIA IC $_{50}$ (μM)
5	NH	CH	N	CH	5	
41	NH	N	CH	CH	2.4	
42	O	CH	CH	N	7.8	
43	NH	N	N	N	2.5	

[0554]

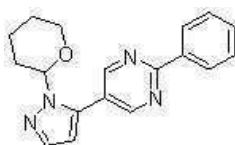
[0555] 실시예 41

[0556] 2-페닐-5-(1*H*-피라졸-3-일)피리미딘 염산염의 제조



[0557]

[0558] 단계 A: 2-페닐-5-(1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-5-일)피리미딘의 제조

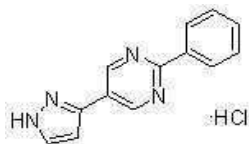


[0559]

[0560] 문헌, *Journal of Organic Chemistry*, 2008, 73, 1241-1243에서 기술된 공정에 의해 제조된 디이소프로필 1-(테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)-1*H*-피라졸-5-일보로네이트 (595 mg, 1.46 mmol)를 Pd $_2$ (dba) $_3$ (13 mg, 0.013 mmol)와 4,5-*H*/스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔틴 (19 mg, 0.033 mmol)과 조합하였다. 1,4-디옥산 (10 mL)과 5-브로모-2-페닐피리미딘 (343 mg, 1.46 mmol)을 첨가하고 뒤이어 1.27 M 수용 제3인산칼륨 (3.5 mL의 물에 958 mg을 녹였음)을 첨가한 후 혼합물을 100 °C에서 18시간 동안 교반하면서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 식히고, 에틸 아세테이트로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과시켰다. 용매를 감압하에 제거하고 농축액을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 보유하여 무수 황산 나트륨으로 건조시켰다. 용액을 여과시켜 감압하에 용매를 제거하였다. 12-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 실리카 겔 플래쉬 크로

마토그래피 (9:1에서 3:2의 헥산-에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 흰색 고체로서 표제 중간체를 수득하였다 (51mg, 11% 수득률); R_f 0.70 (헥산중의 40% 에틸 아세테이트); MS (ESI^+) m/z 307 (M+1).

[0561] 단계 B: 2-페닐-5-(1H-피라졸-3-일)피리미딘 염산염의 제조

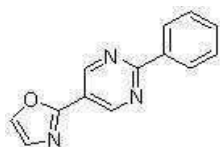


[0562]

[0563] 2-페닐-5-(1-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)-1H-피라졸-5-일)피리미딘 (단계 A, 51 mg)을 메탄올 (5 mL)중의 1 N 염산 용액에 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. MTBE (40mL)를 첨가하여 흰색의 고체를 침전시키고 여과시킨 후 MTBE로 행구고 높은 진공하에 건조시켰다. 흰색의 분말로서 표제 화합물을 수득하였다 (11.4 mg, 27% 수득률); 융점 264-273 °C; 1H -NMR (300 MHz; CD_3OD) δ 10.0 (s, 1H), 9.29 (s, 2H), 8.44 (dd, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.54 (m, 3H), 6.95 (d, 1H); MS (ESI^+) m/z 223 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 2.4 μM .

[0564] 실시예 42

[0565] 2-(2-페닐피리미딘-5-일)옥사졸의 제조



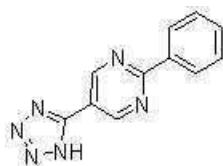
[0566]

[0567] 옥사졸 (124 mg, 1.8 mmol)을 질소하에 -78 °C에서 교반하는 테트라하이드로퓨란 (20 mL)에 녹이고, 내부 온도를 -60 °C 이하로 유지하면서 *n*-부틸리튬 (사이클로헥산 중의 2.0 M, 1.1 mL, 2.2 mmol)으로 처리하였다. 10분 동안 교반한 후, $ZnCl_2$ (0.48 g, 3.5 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 냉각을 치우고 용액이 실온에 이르도록 하였다.

[0568] 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (30 mg, 5 mole %)과 5-브로모-2-페닐피리미딘 (309 mg, 1.30 mmol)을 첨가하고 혼합물을 60 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고 혼합물을 포화 수용 암모늄 클로라이드와 에틸 아세테이트 사이에 분배시켰다. 유기층을 보유하고 수용 층을 에틸 아세테이트를 추가하여 추출하였다. 합한 추출물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 용액을 여과시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 12-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (9:1에서 7:3 v/v 헥산-에틸 아세테이트)에 의한 정제로 미색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (17 mg, 6% 수득률); R_f 0.66 (3:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트); 융점 175-177 °C; 1H -NMR (300 MHz; $DMSO-d_6$) δ 9.42 (s, 2H), 8.48 (dd, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.54 (s, 1H); MS (ESI^+) m/z 224 (M+1), (ESI^-) m/z 222 (M-1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 7.8 μM .

[0569] 실시예 43

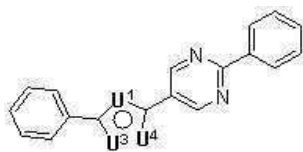
[0570] 2-페닐-5-(1H-테트라졸-5-일)피리미딘의 제조



[0571]

[0572] DMF (3 mL)중의 2-페닐피리미딘-5-카보니트릴 (200 mg, 1.10 mmol), 나트륨 아자이드 (80 mg, 1.2 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (66 mg, 1.2 mmol)의 혼합물을 100 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 식혔다. 1N의 염산 (3 mL)을 첨가하니, 흰색의 고체가 침전되었다. 침전물을 여과시켜 분리시키고 에탄올

에서 재결정하여 흰색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (123 mg, 50% 수득률); 융점 237 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9.51 (s, 2H), 8.51-8.53 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 3H); LC/MS (ESI^+) m/z 225; H-PGDS FPBA IC_{50} : 2.5 μM .



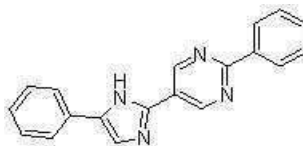
[0573]

Ex.	U ¹	U ³	U ⁴	H-PGDS FPBA IC_{50} (μM)	H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} (μM)
1	NH	N	CH	0.25	0.012
44 (단계 B)	N-벤질	CH	N	15	
44	NH	CH	N	2.8	
45	CH	N	NH	1.5	
46	O	N	CH	125	
47	O	CH	N	> 20	
48	N	S	CH	> 20	
49	NH	N	N	1.0	0.084

[0574]

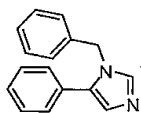
[0575] 실시예 44

[0576] 2-페닐-5-(5-페닐-1*H*-이미다졸-2-일)피리미딘의 제조



[0577]

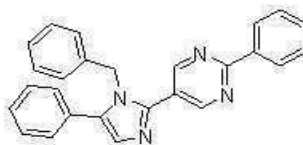
[0578] 단계 A: 1-벤질-5-페닐-1*H*-이미다졸의 제조



[0579]

[0580] 표제 중간체는 (i) 5-브로모-2-페닐피리미딘 대신에 상용의 브로모벤젠을 사용하고, (ii) 1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸 대신에 1-벤질-1*H*-이미다졸을 사용한 것 외에는 실시예 1, 단계 C에서 기술된 방법으로 제조되었다. 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 25-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지 (디클로로메탄중의 0% 내지 5% 메탄올)를 통한 용출로 황색의 고체로서 표제 중간체를 수득하였다 (0.140 g, 60% 수득률); R_f 0.53 (9:1, v/v, 디클로로메탄-메탄올); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 7.59 (s, 1H), 7.4-7.25 (m, 8H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 5.18 (s, 2H); MS (ESI^+) m/z 235.1 (M+1).

[0581] 단계 B: 5-(1-벤질-5-페닐-1*H*-이미다졸-2-일)-2-페닐피리미딘의 제조

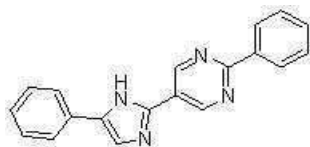


[0582]

[0583] 표제 중간체는, (i) 1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸 대신에 1-벤질-5-페닐-1*H*-이미다졸을 사용하고, (ii) 트리스(2-퓨릴)포스핀, 탄산 칼륨, 및 *N,N*-디메틸포름아미드 대신에 카페인 (2.0 M 상당)와 *N,N*-디메틸아세트아미드 (15 mL)를 사용한 것 외에는, 실시예 1, 단계 C에서 기술된 방법으로 제조되었다. 반응 혼합물을 질소 대기하에 밤새 환류하고, 실시예 1, 단계 C에서 기술된 같은 방법으로 하여 흰색의 고체로서 표제 중간체를 수득하였다 (0.110 g, 35% 수득률); R_f 0.66 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 9.00 (s, 2H), 8.43 (m, 2H), 7.58-7.23 (m, 12H), 5.35 (s, 2H); MS (ESI^+) m/z 389.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 15 μM .

M.

[0584] 단계 C: 2-페닐-5-(5-페닐-1*H*-이미다졸-2-일)피리미딘의 제조

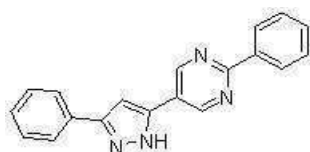


[0585]

[0586] 표제 화합물은 5-(1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸-5-일)-2-페닐피리미딘 대신에 5-(1-벤질-5-페닐-1*H*-이미다졸-2-일)-2-페닐피리미딘 (본 실시예, 단계 B)을 사용한 것 외에는 실시예 1, 단계 D에서 기술된 방법으로 제조되었다. 흰색 고체로서 표제 화합물을 분리시켰다 (0.044 g, 62% 수득률); R_f 0.26 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 238 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 2H), 8.43 (m, 2H), 7.99-7.84 (m, 2H), 7.58-7.20 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 299.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 2.8 μM .

[0587] 실시예 45

[0588] 2-페닐-5-(3-페닐-1*H*-피라졸-5-일)피리미딘의 제조

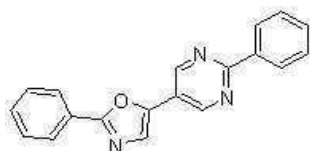


[0589]

[0590] 디에틸에테르 (10 mL)중의 메틸 2-페닐피리미딘-5-카복실레이트 (214 mg, 1.00 mmol)와 아세트페논 (0.115 mL, 120 mg, 1.00 mmol)의 혼합물을 질소 대기 아래 실온에서 10분간 교반하였다. 나트륨 메톡사이드 (65 mg, 1.2 mmol)를 첨가한 후 뒤이어 메탄올 (1.0 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 미색의 침전 생성물을 여과하여 수거하고 디에틸에테르로 세척하였다. 고체를 물에 녹이고 아세트산으로 pH를 3으로 조정하였다. 고체 침전물을 여과하여 수거하고 물로 세척하였다. 고체를 높은 진공하에 건조시키고 뒤이어 아세트산 (10 mL)에 녹였다. 이 용액에 하이드라진 (0.4 mL)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과시키고 고체를 헥산으로 세척하였다. 미정제 고체를 25-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통해 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (9:1에서 1:1 v/v 헥산-에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 밝은 노란색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (8 mg, 3% 수득률); R_f 0.40 (7:3, v/v, 헥산-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ 9.38 (s, 2H), 8.45 (dd, 2H), 7.84 (br, 2H), 7.36-7.60 (m, 7H); MS (ESI⁺) m/z 299 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 1.5 μM .

[0591] 실시예 46

[0592] 2-페닐-5-(2-페닐피리미딘-5-일)옥사졸의 제조



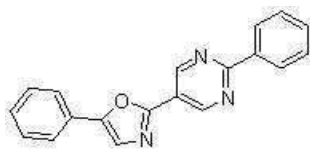
[0593]

[0594] 은 탄산염 (317mg, 1.15 mmol), 트리페닐포스핀 (16 mg, 0.06 mmol)과 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (24 mg, 5 mole %)를 질소아래 실온에서 함께 교반하였다. 5-브로모-2-페닐피리미딘 (163 mg, 0.69 mmol)을 첨가하고 뒤이어 2-페닐-옥사졸 (84 mg, 0.58 mmol; 문헌, Ohnmacht, S. A. et al., *Chemical Communications*, 2008,1241-1243에 의해 제조되었다)을 첨가하였다. 마지막으로 물 (6 mL)을 첨가하여 혼합물을 60 °C에서 18 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 식히고 DCM과 아세톤으로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과시켰다. 12-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통해 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (100 % DCM)에 의해 정제하여 밝은 노란색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (19 mg, 11% 수득률); R_f 0.68 (DCM); 융점 228-231 °C; $^1\text{H-NMR}$

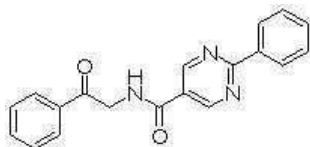
(300 MHz; DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 2H), 8.45 (dd, 2H), 8.17 (dd, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.54-7.65 (m, 6H); MS (ESI^+) m/z 300 (M+1), (ESI^-) m/z 298 (M-1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 125 μ M.

[0595] 실시예 47

[0596] 5-페닐-2-(2-페닐피리미딘-5-일)옥사졸의 제조

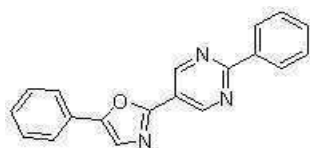


[0597] 단계 A: *N*-(2-옥소-2-페닐에틸)-2-페닐피리미딘-5-카복사미드의 제조



[0599] 티오닐 클로라이드 (10 mL)중의 2-페닐피리미딘-5-카복실산 (200 mg, 1.0 mmol)의 용액에 무수 DMF 한 방울을 첨가하였다. 용액을 4시간 동안 환류 가열한 후 실온으로 식혔다. 감압하에 티오닐 클로라이드를 증발시키고 잔류물에 톨루엔 (2 x 30 mL)을 첨가후 증발시키고, 잔유물을 높은 진공에서 남은 티오닐 클로라이드를 제거하였다. 잔류물과 2-아미노-1-페닐에탄논 염산염 (172 mg, 1.0 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)과 연이어 트리에틸아민 (0.28 mL)에서 녹였다. 용액을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 유기층을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로부터 재결정하여 흰색 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (183 mg, 57% 수득물); R_f 0.60 (디클로로메탄중의 5% 메탄올); 1H -NMR (300 MHz; DMSO- d_6) δ 9.33 (s, 2H), 8.48 (d, 2H), 8.07 (d, 2H), 7.70 (brt, 1H), 7.59 (m, 6H), 4.89 (d, 2H); MS (ESI^-) m/z 316 (M-1).

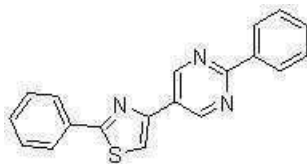
[0601] 단계 B: 5-페닐-2-(2-페닐피리미딘-5-일)옥사졸의 제조



[0602] $POCl_3$ (1.0 mL) 중의 *N*-(2-옥소-2-페닐에틸)-2-페닐피리미딘-5-카복사미드 (단계 A, 80 mg, 0.25 mmol) 용액에 피리딘 (2.0 mL)을 첨가하였다. 용액을 70 $^{\circ}C$ 에서 6시간 동안 가열한 후 실온으로 식혔다. 용액을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고 냉각된 포화 수용 중탄산 나트륨 (40 mL) 용액에 따라 부었다. 15분 동안 교반한 후에, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 25 mL)로 추출하고 합한 유기물을 무수 황산 나트륨으로 건조시키고, 여과시키고, 농축하였다. 잔류물을 40-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄중의 0-5% 메탄올)에 의해 정제시켜 미색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (49 mg, 65% 수득물); R_f 0.80 (디클로로메탄중의 2% 메탄올); 1H -NMR (300 MHz; DMSO- d_6) δ 9.52 (s, 2H), 8.48 (dd, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, 2H), 7.43-7.60 (m, 6H); MS (ESI^+) m/z 300 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : > 20 μ M.

[0604] 실시예 48

[0605] 2-페닐-4-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸의 제조

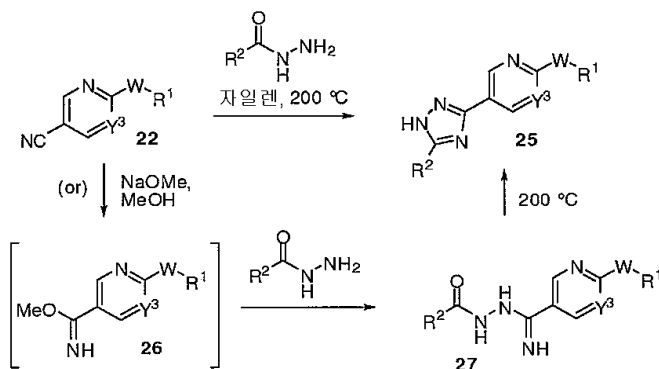


[0606]

[0607] 2-브로모-1-(2-페닐피리미딘-5-일)에탄논 (실시예 14, 단계 B, 50 mg, 0.18 mmol), 티오벤자미드 (TCI 아메리카, 25 mg, 0.18 mmol) 및 무수 에탄올 (4 mL)로 이루어진 혼합물을 뚜껑덮인 선팅 유리병에서 거의 끓을때까지 몇분 동안 가열한 후 실온으로 식혔다. 몇분 안에 흰색 고체가 침전되었다. 침전물을 진공 여과로 수거하였다. 에탄올로 가볍게 헹굼, 흡입, 및 실온에서 높은 진공하에 건조를 통해 미색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (26 mg, 46 % 수득률); 융점 214.4-216.1 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.54 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 6H); LC/MS (ESI^+) m/z 316.1, (ESI^-) m/z 337.2 ($\text{M}-1 + \text{Na}^+$); H-PGDS FPBA IC_{50} : > 20 μM .

[0608] 구체예의 일반적 구조 25의 트리아졸 화합물은 반응식 7에 예시된 일반 합성 경로에 의해 제조될 수 있다. 실시예 49 및 50은 이 일반적인 경로로 제조될 수 있다.

[0609] 반응식 7: 5-(트리아졸-4-일)-피리딘과 5-(트리아졸-4-일)-피리미딘의 일반 합성

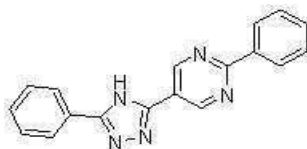


$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{Y}^3$ 및 W 는 상세한 설명에 정의된 바와 같다

[0610]

[0611] 실시예 49

[0612] 2-페닐-5-(5-페닐-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리미딘의 제조

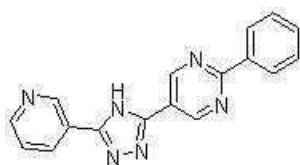


[0613]

[0614] 2-페닐-피리미딘-5-카보니트릴 (바이오파인 인터내셔널, 0.10 g, 0.55 mmol)과 벤조익 하이드라자이드 (알드리치, 0.075 g, 0.55 mmol)를 *o*-자일렌 (5 mL)에 녹이고, 밀봉된 압력 용기에서 교반하면서 200 °C로 24 시간 동안 가열하였다. 실온으로 식힌 후, 반응 혼합물을 질소의 흐름아래 열린 용기에서 200 °C로 6시간 동안 가열하였다. 남은 미정제 고체를 소량의 98:2 디클로로메탄-메탄올에 녹이고, 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 100% 디클로로메탄에서 디클로로메탄중의 2% 메탄올로 40-g 아날로직스(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 얻은 황색의 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (10 mg, 6% 수득률); R_f 0.1 (98:2, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 280-282 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 8.48-8.42 (m, 2H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.60-7.48 (m, 6H); MS (ESI^+) m/z 300.1 ($\text{M}+1$); H-PGDS FPBA IC_{50} : 1.0 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.084 μM .

[0615] 실시예 50

[0616] 2-페닐-5-(5-(피리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리미딘의 제조

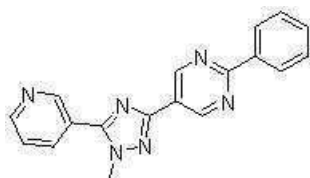


[0617]

[0618] 2-페닐-피리미딘-5-카보니트릴 (바이오파인 인터내셔널, 0.20 g, 1.10 mmol)과 니코티닉 하이드라자이드 (알드리치, 0.151 g, 1.10 mmol)를 *o*-자일렌 (5 mL)에 녹이고, *o*-자일렌이 서서히 끓어 날아가는 가운데 질소 대기하에 200 °C로 7시간 동안 가열하였다. 남은 미정제 고체를 소량의 98:2 v/v 디클로로메탄-메탄올에 녹이고 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 100% 디클로로메탄에서 디클로로메탄중의 5% 메탄올로 40-g 아날로직스(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 노란 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (32 mg, 10% 수득률); R_f 0.27 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 322-333 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 9.53 (s, 2H), 9.32 (d, 1H), 8.76-8.75 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 3H), 7.64-7.60 (m, 4H); MS (ESI^+) m/z 301.1 ($M+1$); H-PGDS FPBA IC_{50} : 1 μM .

[0619] 실시예 51

[0620] 5-(1-메틸-5-(피리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-페닐피리미딘의 제조

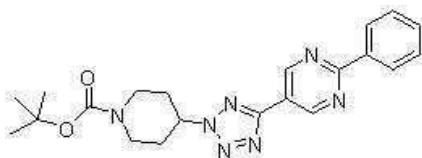


[0621]

[0622] 2-페닐-5-(5-(피리딘-3-일)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)피리미딘 (25 mg, 0.08 mmol)을 DMF (2 mL)에 녹였다. 과잉의 수소화 나트륨 (150 mg, 광유중의 60% 분산)과 과잉의 요도메탄 (1 mL)을 첨가하고 용액을 실온에서 2시간 반 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 켜고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물과 염수로 순차적으로 세척하였다. 미정제 잔유물을 소량의 디클로로메탄에 녹여서 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 100% 디클로로메탄에서 디클로로메탄중의 4% 메탄올로 12-g 아날로직스(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 흰색의 고체로서 표제 화합물 (2 mg, 8% 수득률)을 수득하였다; R_f 0.33 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); MS (ESI^+) m/z 315.1 ($M+1$).

[0623] 실시예 52

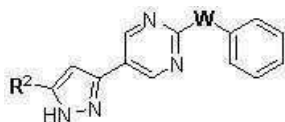
[0624] *tert*-부틸 4-(5-(2-페닐피리미딘-5-일)-2H-테트라졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



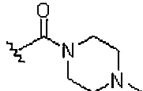
[0625]

[0626] DMF (2.0 mL) 중의 2-페닐-5-(2H-테트라졸-5-일)피리미딘 (25 mg, 0.111 mmol)으로 구성된 용액에, *tert*-부틸 4-(하이드록시피페리딘-1-카복실레이트 (PCT 국제 출원No. WO 2007/060026)로부터 합성된, *tert*-부틸 4-(토실옥시)피페리딘-1-카복실레이트 (40 mg, 0.111 mmol)와 나트륨 카보네이트 (85 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 현탁물을 24시간 동안 강하게 교반하고 추가로 molar 상당의 *tert*-부틸 4-(토실옥시)피페리딘-1-카복실레이트를 첨가하고, 반응물을 70 °C에서 24시간 더 가열하였다. 실온으로 식힌 후, 미정제 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1 M 탄산 나트륨 으로, 5% 구연산으로, 염수로 순차적으로 세척하였다. 용매를 증발시킨 후, 남은 미정제 고체를 소량의 디클로로메탄에 녹이고 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 100% 디클로로메탄에서 디클로로메탄중의 2% 메탄올로 40-g 아날로직스(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 미색의 고체로 표제 화합물을 수득하였다. 고체를 메탄올로 분쇄하여 더 정제하여 흰 고체로 표제 화합물

을 수득하였다 (15 mg, 33% 수득률); R_f 0.37 (95:2, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 178-180 °C; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 9.47 (s, 2H), 8.52-8.49 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 3H), 4.96-4.95 (m, 2H), 4.23 (bs, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI^+) m/z 408.2 ($\text{M}+1$).



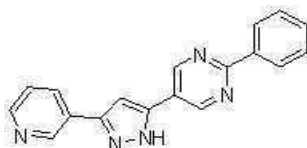
[0627]

실시예	R^2	W	H-PGDS FPBA IC_{50} (μM)	H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} (μM)
41	H	결합	2.4	
45	페닐	결합	1.5	
53	3-피리딜	결합	1.3	
54	CO_2Et	0	1.3	0.13
55	CO_2Me	0	2	
56	CO_2H	0	5	
57		0	0.65	0.42

[0628]

[0629] 실시예 53

[0630] 2-페닐-5-(3-(피리딘-3-일)-1H-피라졸-5-일)피리미딘의 제조

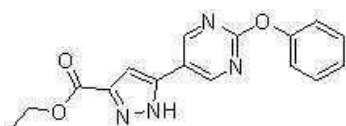


[0631]

[0632] 테트라하이드로퓨란 (1 mL) 중의 1-(2-페닐피리미딘-5-일)에타논 (실시예 14, 단계 A, 46 mg, 0.23 mmol) 과 메틸 니코티네이트 (35 mg, 0.25 mmol) 로 구성된 용액에 테트라하이드로퓨란 (0.28 mL, 0.28 mmol) 중의 칼륨 *tert*-부톡사이드로 구성된 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 TLC (1:3 에틸 아세테이트-헥산)로 분석한 결과 1-(2-페닐피리미딘-5-일)에타논이 소모되지 않았다. 반응 혼합물에 메틸 니코티네이트 (118 mg, 0.86 mmol)와 수소화 나트륨 (10 mg, 0.23 mmol, 60% 분산)을 첨가하고, 50 °C에서 한 시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드와 나트륨 클로라이드의 포화 수용 용액으로 희석하고 유기물 질은 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 마그네슘 설페이트로 말리고, 여과하고 농축 건조하여 미정제 물질을 수득하였다. 아세트산 중의 이 미정제 물질로 구성된 용액에 과잉의 하이드라진 수화물을 첨가하여 반응 혼합물을 50 °C에서 두 시간 가열한 다음 80 °C에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 수용 중탄산 나트륨으로 희석하고 유기 물질은 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축 건조하였다. 미정제 물질을 실리카 (4g) 상에서 크로마토그래피하고, 1:4:5 v/v 디클로로메탄-에틸 아세테이트-헥산에서 1:6:4로 용출시켜서 황갈색의 고체로서 표제 화합물 (10 mg)을 수득하였다; H-PGDS FPBA IC_{50} : 1.3 μM .

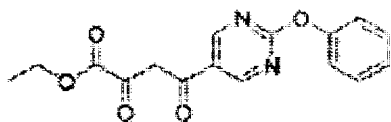
[0633] 실시예 54

[0634] 에틸 5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조



[0635]

[0636] 단계 A: 에틸 2,4-다이옥소-4-(2-페녹시피리미딘-5-일)부타노에이트의 제조



[0637]

[0638] 디에틸 에테르 (10 mL)중의 1-(2-페녹시피리미딘-5-일)에탄논 (실시예 38, 단계 B, 214 mg, 1.00 mmol)과 디에틸 옥살레이트 (0.14 mL, 150 mg, 1.0 mmol)로 구성된 혼합물을 질소 대기 아래 실온에서 10분간 교반하였다. 나트륨 메톡사이드 (65 mg, 1.2 mmol)를 첨가한 후 메탄올 (1.0 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 미색의 침전물을 여과를 통해 수득하여 디에틸 에테르로 세척하였다. 고체를 물에 녹이고 아세트산을 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 형성된 고체 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 공기 중에서 건조시켜 에틸과 메틸 에스테르를 포함하는 혼합물을 수득하였다.

[0639] 단계 B: 에틸 5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

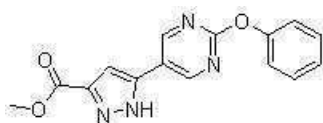


[0640]

[0641] 아세트산 (10 mL)중의 에틸 2,4-다이옥소-4-(2-페녹시피리미딘-5-일)부타노에이트 (단계 A, 1.00 mmol, 이론상)를 포함하는 고체로 구성된 화합물 에 하이드라진 (0.40 mL, 410 mg, 13 mmol)을 첨가하였다. 교반하는 혼합물을 60 °C로 1시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각하고 밤새 교반하였다. 침전된 미색의 고체를 여과에 의해 수거하고 헥산으로 세척하였다. 고체를 40-g 실리카사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통해 9:1에서 1:1 v/v 헥산-에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 흰 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (100 mg, 32% 수득률); R_f 0.50 (1:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (dd, 2H), 7.20-7.28 (m, 3H), 4.26 (q, 2H), 1.25 (t, 3H); MS (ESI^-) m/z 309 (M-1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 1.3 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.13 μM .

[0642] 실시예 55

[0643] 메틸 5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트의 제조

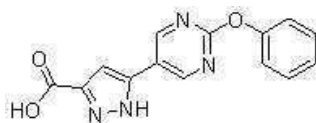


[0644]

[0645] 표제 화합물을 실시예 54, 단계 B의 크로마토그래피로부터 흰 고체로 분리하였다 (52 mg, 17% 수득률); R_f 0.40 (1:1, v/v, 헥산-에틸 아세테이트); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO-d_6) δ 9.08 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (dd, 2H), 7.20-7.30 (m, 3H), 3.90 (s, 3H); MS (ESI^-) m/z 309 (M-1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 2 μM .

[0646] 실시예 56

[0647] 5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-카복실산의 제조



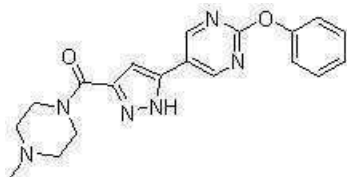
[0648]

[0649] 에탄올 (10 mL) / 물 (5 mL)에 녹은 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.13 g, 3.0 mmol)의 용액에 에틸 5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-카복실레이트 (실시예 54, 90 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 감압에서 에탄올을 제거하고 용액을 물로 희석한 후 생성물을 침전시키기 위해 아세트산으로 산성화하였다. 고체 침전물을 여과시키고, 물로 세척하고, 높은 진공하에 건조시켜서 흰 고

체로서 표제 화합물을 수득하였다 (64 mg, 79% 수득물); R_f 0.15 (디클로로메탄중의 2% 메탄올); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.25-7.43 (m, 4H); MS (ESI^-) m/z 281 (M-1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 5 μM .

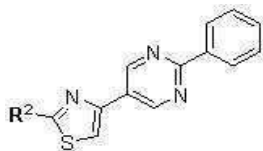
[0650] 실시예 57

[0651] (4-메틸피페라진-1-일)(5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-일)메탄올의 제조



[0652]

[0653] 티오닐 클로라이드 (10 mL)중의 5-(2-페녹시피리미딘-5-일)-1H-피라졸-3-카복실산 (실시예 56, 60 mg, 0.21 mmol)의 용액에 무수 DMF 한 방울을 첨가하였다. 용액을 4 시간동안 환류 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. 감압하에 티오닐 클로라이드를 증발시키고, 잔여물에 톨루엔 (2 x 30 mL)을 첨가한 후 증발시키고, 잔여물을 높은 진공상태에서 남은 티오닐 클로라이드를 제거하였다. 잔여물과 1-메틸피페라진 (25 mg, 0.028 mL, 0.25 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹인후, 트리에틸아민 (0.14 mL)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔여물을 25-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통해 디클로로메탄중의 0-10% 메탄올을 사용하여 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 흰 고체로써 표제 화합물을 수득하였다 (46 mg, 60% 수득물); R_f 0.30 (디클로로메탄중의6% 메탄올); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CD_3OD) δ 8.96 (s, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.74-3.99 (br, 4H), 2.51 (br, 4H), 2.33 (s, 3H); MS (ESI^-) m/z 363 (M-1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 0.65 μM ; H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} : 0.42 μM .



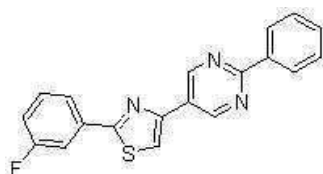
[0654]

실시예	R^2	H-PGDS FPBA IC_{50} (μM)	H-PGDS 억제제 EIA IC_{50} (μM)
48	페닐	> 20	
58	3-플루오로페닐	> 20	
59	3-피리딜	1	0.15
60	벤질	> 20	
61		5	

[0655]

[0656] 실시예 58

[0657] 2-(3-플루오로페닐)-4-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸의 제조



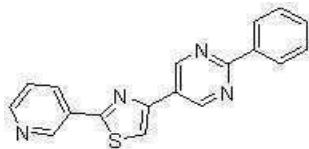
[0658]

[0659] 표제 화합물은 티오벤자미드 대신에 3-플루오로티오벤자미드를 사용한 것 외에 실시예 48에서 기술된 공정에 의해 제조되었다. 표제 화합물을 흰 고체로 분리시켰다 (35.4 mg, 59% 수득물); 융점 228 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; DMSO-d_6) δ 8.62 (s, 2H), 8.48-8.53 (m, 3H), 7.94-8.01 (m, 2H), 7.58-7.70 (m, 4H), 7.42-7.48 (m, 1H);

LC/MS (ESI⁺) m/z 334; H-PGDS FPBA IC₅₀: > 20 μ M.

[0660] 실시예 59

[0661] 4-(2-페닐피리미딘-5-일)-2-(피리딘-3-일)티아졸의 제조

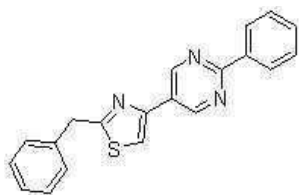


[0662]

[0663] 표제 화합물은 티오벤자미드 대신에 티오니코틴아미드를 사용한 것 외에는 실시예 48에서 기술된 공정에 의해 제조되었다. 표제 화합물을 미색 고체로 분리시켰다 (30.2 mg, 53% 수득물); 융점 319 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.39 (s, 2H), 9.38 (s, 1H), 8.81-8.84 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59-8.64 (m, 1H), 8.48-8.54 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.59-7.64 (m, 3H); LC/MS (ESI⁺) m/z 317; H-PGDS FPBA IC₅₀: 1 μ M; H-PGDS 역제제 EIA IC₅₀: 0.15 μ M.

[0664] 실시예 60

[0665] 2-벤질-4-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸의 제조

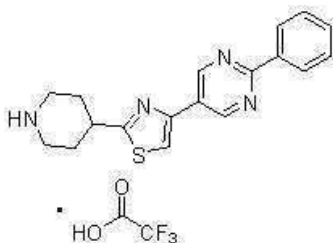


[0666]

[0667] 표제 화합물은 티오벤자미드 대신에 2-페닐티오아세트아미드를 사용하는 것 외에는, 실시예 48에서 기술된 공정에 의해 제조되었다. 표제 화합물을 옅은 황색의 고체로 분리시켰다 (26 mg, 51% 수득물); 융점 170 °C; ¹H-NMR (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9.45 (s, 2H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.57-7.62 (m, 3H), 7.31-7.48 (m, 5H), 4.50 (s, 2H); LC/MS (ESI⁺) m/z 330; H-PGDS FPBA IC₅₀: > 20 μ M.

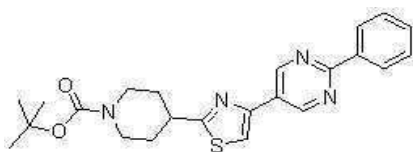
[0668] 실시예 61

[0669] 4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-2-일)피페리딘 2,2,2-트리플루오로아세트에이트의 제조



[0670]

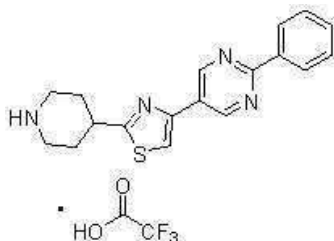
[0671] 단계 A: *tert*-부틸 4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-2-일)피페리딘-1-카복실레이트의 제조



[0672]

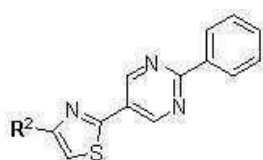
[0673] 표제 중간체는 티오벤자미드 대신에 *tert*-부틸 4-(아미노카보티오일)테트라하이드로피리딘-1(2*H*)-카복실레이트를 사용한 것 외에는 실시예 48에서 기술된 공정에 의해 제조되었다. 미색 고체 (27 mg)로서 생성물을 분리시켰다; LC/MS는 표제 중간체 ((ESI⁺) m/z 423)와 탈보호 표제 화합물 ((ESI⁺) m/z 323)의 혼합물을 보여 주었다.

[0674] 단계 B: 4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-2-일)피페리딘 2,2,2-트리플루오로아세트레이트의 제조



[0675]

[0676] 표제 중간체 (23 mg)와 트리플루오로아세트산 (500 μ L)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산을 제거하여 미색 오일을 수득하였다. 에탄올로 분쇄하여 미색의 고체를 얻은후 여과하고 에탄올로 세척하여 흰 고체로서 표제 화합물을 수득하였다 (23.5 mg, 85% 수득률); 융점 290 $^{\circ}$ C; 1 H-NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 9.50 (s, 2H), 8.50-8.58 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H), 3.32-3.59 (m, 4H), 3.08-3.20 (m, 2H), 2.30-2.39 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H); LC/MS (ESI $^{+}$) m/z 323; H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 5 μ M.



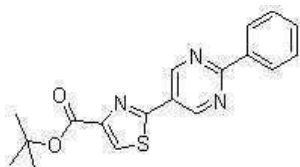
[0677]

실시예	R ²	H-PGDS FPBA IC ₅₀ (μ M)	H-PGDS 억제제 EIA IC ₅₀ (μ M)
62	CO ₂ ^t Bu	5.9	
63	CO ₂ H	1.1	
64		3.4	
65		2.5	

[0678]

[0679] 실시예 62

[0680] *tert*-부틸 2-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-4-카복실레이트의 제조

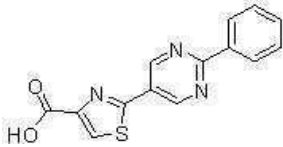


[0681]

[0682] 밀봉된 관에, 세슘 카보네이트 (1.95 g, 6.00 mmol), *tert*-부틸-4-티아졸카복실레이트 (556 mg, 3.00 mmol; 문헌, *Organic Letters*, 2008, 10(13), 2909에서 기술된 공정에 의해 제조됨), 팔라듐(II) 아세테이트 (47 mg, 0.21 mmol) 및 4,5-*bis*(디페닐포스포노)-9,9-디메틸잔틴 (240 mg, 0.42 mmol)을 건조 DMF (11 mL) 중의 5-브로모-2-페닐피리미딘 (705 mg, 3.00 mmol)과 합쳐서 110 $^{\circ}$ C에서 18 시간 동안 교반하면서 가열하였다. 혼합물을 실온으로 식히고 뜨거운 에틸 아세테이트로 씻으면서 실라이트를 통하여 여과시켰다. 감압하에서 용매를 제거하고 잔여물은 40-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통해 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (9:1에서 3:2 v/v hexan-에틸 아세테이트)에 의해 정제시켰다. 표제 화합물을 흰 고체 (646 mg, 63% 수득률)로서 수득하였다; R_f 0.75 (1:1, v/v, hexan-에틸 아세테이트); 1 H-NMR (300 MHz; CDCl₃) δ 9.37 (s, 2H), 8.52 (dd, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.54 (m, 3H), 1.64 (s, 9H); MS (ESI $^{+}$) m/z 340 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 5.9 μ M.

[0683] 실시예 63

[0684] 2-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-4-카복실산의 제조

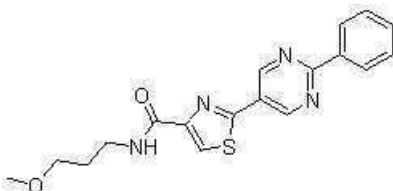


[0685]

[0686] 에탄올 (20 mL)/물 (10 mL)에 녹아있는 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (0.38 g, 9.0 mmol)의 용액에, 무수 DMF (11 mL)중의 *tert*-부틸 2-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-4-카복실레이트 (실시예 62, 705 mg, 3.0 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 감압하에 에탄올을 제거하고 용액을 물로 희석한 후 디에틸 에테르(2 x 30 mL)로 추출하였다. 수용층은 2 N 염산을 사용하여 pH2로 산성화하였다. 고체 침전물을 여과하고, 물로 씻어 높은 진공하에 건조시켜 미색의 고체로서 표제 화합물 (371 mg, 87% 수득률)을 수득하였다; R_f 0.15 (9:1, v/v, 디클로로메탄-메탄올); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; DMSO- d_6) δ 9.39 (s, 2H), 8.63 (s, 1H), 8.44 (dd, 2H), 7.55 (m, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 284 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 1.1 μM .

[0687] 실시예 64

[0688] *N*-(3-메톡시프로필)-2-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-4-카복사미드의 제조

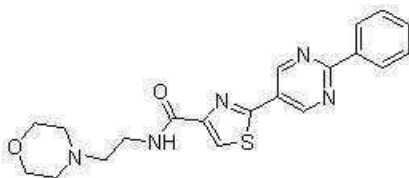


[0689]

[0690] 디클로로메탄 (10 mL)에 있는 2-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-4-카복실산 (실시예 63, 80 mg, 0.28 mmol)용액에 0°C에서 EDAC (75 mg, 0.39 mmol)와 HOBt (53 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물에 디클로로메탄 (2 mL)과 디이소프로필에틸아민 (0.52 mL, 390 mg, 3.0 mmol)에 녹아있는 3-메톡시프로필아민 (25 mg, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온이 되게 하고 18 시간 동안 교반 하였다. 감압에서 용매를 증발시키고 잔여물을 25-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통해 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (1:1 v/v 헥센-에틸 아세테이트에서 100 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켰다. 표제 화합물을 미색 고체로서 수득하였다 (21 mg, 21% 수득률); R_f 0.70 (4:1, v/v, 에틸 아세테이트-헥산); 융점 134-136 °C; $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl $_3$) δ 9.31 (s, 2H), 8.52 (dd, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (br t, 1H), 7.53 (m, 3H), 3.62 (t, 2H); 3.59 (t, 2H); 3.41 (s, 3H), 1.96 (m, 2H); MS (ESI $^+$) m/z 355 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 3.4 μM .

[0691] 실시예 65

[0692] *N*-(2-몰폴리노에틸)-2-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-4-카복사미드



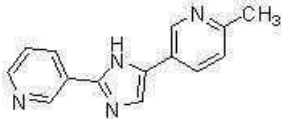
[0693]

[0694] 티오닐 클로라이드 (10 mL)중의 2-(2-페닐피리미딘-5-일)티아졸-4-카복실산 (실시예 63, 172 mg, 0.61 mmol) 용액에 무수 DMF를 한 방울 떨어뜨렸다. 용액을 4 시간 동안 환류하에 가열 한 다음 실온이 되게 하고 18 시간 동안 교반 하였다. 티오닐 클로라이드를 감압하에 증발시키고 잔류물에 톨루엔 (2 x 30 mL)을 첨가하였다가 증발시키고 잔류물을 높은 진공으로 남은 티오닐 클로라이드를 제거하였다. 잔여물을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹이고 4-(2-아미노에틸)몰포린 (51 mg, 0.051 mL, 0.40 mmol)을 첨가하고 디이소프로필에틸아민 (0.10 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 18시간동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 잔여물을 물과 디에틸 에테르 사이에 분배시켰다. 유기물은 무수 나트륨 설페이트로 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔여물을 40-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통해 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피 (100 % 디클로로메탄에서

9:1 v/v 디클로로메탄-메탄올)에 의해 정제시켰다. 표제 화합물을 미색의 고체로서 수득하였다 (63 mg, 61% 수득률); R_f 0.70 (9:1, v/v, 디클로로메탄-메탄올); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; CDCl_3) δ 9.30 (s, 2H), 8.51 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (br t, 1H), 7.53 (m, 3H), 3.77 (t, 4H); 3.61 (dt, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.54 (t, 4H); MS (ESI^+) m/z 396 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : 2.5 μM .

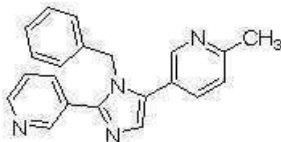
[0695] 실시예 66

[0696] 2-메틸-5-(2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)피리딘의 제조



[0697]

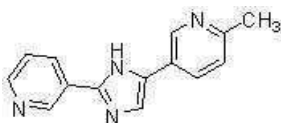
[0698] 단계 A: 5-(1-벤질-2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸피리딘의 제조



[0699]

[0700] 5-브로모-2-메틸피리딘 (켄-임팩스, 0.132 g, 0.770 mmol), 팔라듐 (II) 아세테이트 (스트렘, 0.022 g, 0.032 mmol), 트리스(2-퓨릴)포스핀 (TCI 아메리카, 0.015 g, 0.064 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (0.177 g, 1.283 mmol)로 구성된 혼합물에 *N,N*-디메틸포름아미드 (2 mL)중의 3-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘 (0.151 g, 0.642 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 대기 하에 140 $^{\circ}\text{C}$ 에서 환유한다. 16시간동안 환유 교반 후, 용액을 실온으로 식혔다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (120 mL)와 포화 수용 암모늄 클로라이드 (50 mL) 사이에 분배시켰다. 층들을 나누어 유기층을 염수(75 mL)로 씻고, 연이어 무수 마그네슘 설페이트로 건조시켰다. 감압 농축하여 오렌지색 오일로서 미정제 생성물을 수득하였다. 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 디클로로메탄중의 2% 내지 5%의 메탄올로 80-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통한 용출로 표제 중간체를 수득하였다 (0.112 g, 53% 수득률); R_f 0.2 (5:95, v/v, 메탄올-디클로로메탄); MS (APCI^+) m/z 327.3 (M+1); H-PGDS FPBA IC_{50} : >10 μM .

[0701] 단계 B: 2-메틸-5-(2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)피리딘의 제조

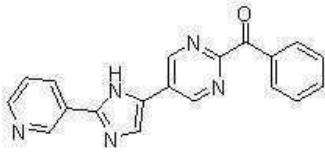


[0702]

[0703] 메탄올 (27 mL)중의 5-(1-벤질-2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-2-메틸피리딘 (0.112 g, 0.343 mmol) 용액에 암모늄 포메이트 (알드리치, 0.216 g, 12.7 mmol)와 10% 탄소상 팔라듐 (알파 에사, 0.135 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 $^{\circ}\text{C}$ 에서 16 시간 동안 환류하였다. 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 미정제 반응 혼합물을 45 μM 시린지 필터를 통하여 여과하고 메탄올을 더하여 행구었다. 여과물을 농축하여 노란색의 오일을 수득하였다. 생성물을 플래쉬 실리카 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 10:90 v/v 메탄올-디클로로메탄으로 25-g 실리사이클(등록상표명) 플래쉬 실리카 카트리지를 통해 용출하였다. 생성물이 들어있는 모든 분획을 합한 후 용매를 제거하여, 표제 화합물이 디클로로메탄으로부터 흰 고체로 침전되었다 (0.013 g, 16% 수득률); R_f 0.50 (90:10, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 융점 237-239 $^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; MeOH-d_4) δ 9.11 (d, 1H), 8.85 (d, 2H), 8.56 (dd, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.33 (d, 1H), 2.54 (s, 3H); MS (ESI^+); H-PGDS FPBA IC_{50} : >10 μM .

[0704] 실시예 67

[0705] 페닐(5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘-2-일)메타논의 제조

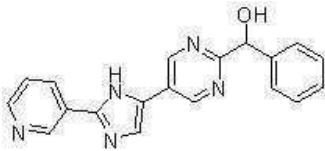


[0706]

[0707] 표제 화합물은, 단계 C에서 5-브로모-2-페닐피리미딘 대신에 (5-브로모피리미딘-2-일)(페닐)메타논 (WO 2008/121670 p. 94에서 기술된 공정에 의해 제조됨)을, 1-벤질-2-페닐-1*H*-이미다졸 대신에 3-(1-벤질-1*H*-이미다졸-2-일)피리딘을 사용한 것 외에는, 실시예 1에서 기술된 방법으로 제조되었다.

[0708] 실시예 68

[0709] 페닐(5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘-2-일)메탄올의 제조

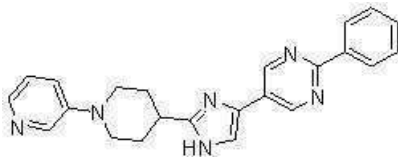


[0710]

[0711] 메탄올에 녹은 페닐(5-(2-(피리딘-3-일)-1*H*-이미다졸-5-일)피리미딘-2-일)메타논 (실시예 67) 용액에 나트륨 보로하이드라이드 (1 molar 상당)를 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에 도달하게 한 다음 1시간동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하고 유기물은 염수로 씻고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과, 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0712] 실시예 69

[0713] 2-페닐-5-(2-(1-(피리딘-3-일)피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘의 제조

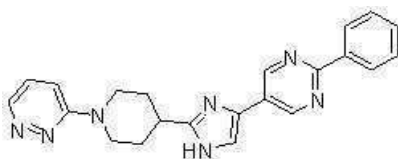


[0714]

[0715] 표제 화합물은 문헌, *Tetrahedron Letters*, 2007, 48(14), 2519-2525에서 기술된 것과 비슷한 방법으로 제조되었다. 이 경우, *tert*-부탄올과 톨루엔중의 나트륨 *tert*-부톡사이드, 팔라듐 아세테이트, 및 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (X-phos)의 기체를 제거한 용액에 3-브로모피리딘과 2-페닐-5-(2-(피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘을 첨가하였다. 반응을 질소하에 18시간 동안 120 °C로 교반 가열하였다. 반응 혼합물을 식히고, 물로 희석시키고 유기물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층은 염수로 씻고, 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 감압하에 여과 및 농축시켰다. 잔여물을 실리카상에 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0716] 실시예 70

[0717] 3-(4-(4-(2-페닐피리미딘-5-일)-1*H*-이미다졸-2-일)피페리딘-1-일)피리다진의 제조



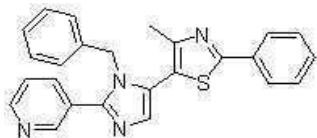
[0718]

[0719] 표제 화합물은 Buchwald-Hartwig 아미노화 반응조건을 이용하여 위에서 기술한 것과 비슷한 방법으로 또는 PCT 국제 출원 2006/058338, 2006년 6월 1일에서 기술된 것과 같이 제조되었다. 이 경우, 2-페닐-5-(2-(피페리딘-4-일)-1*H*-이미다졸-4-일)피리미딘과 디메틸설폭사이드중의 6-클로로피리다진 1-옥사이드 (이 시약의 제조는 PCT 국제 출원 2007/106670, 2007년 9월 20일과 *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1963, 11, 261-263에서 찾아볼 수 있다)로 구성된 용액을 80 °C에서 18 시간동안 가열한다. 반응 혼합물을 식힌 다음, 물로 희석하여 유기물질은 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층은 염수로 씻고 마그네슘 설페이트로 건조시키고, 감압하에 여과,

농축하였다. 잔여물을 실리카상에 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0720] 실시예 71

[0721] 5-(1-벤질-2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸-2-페닐티아졸의 제조

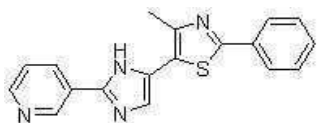


[0722]

[0723] 표제 화합물은, (i) 단계 C에서 5-브로모-2-페닐피리미딘 대신에 상용의 5-브로모-4-메틸-2-페닐티아졸 (아폴로 사이언티픽)을 사용한 것과, (ii) 단계 C에서 1-벤질-2-페닐-1H-이미다졸 대신에 3-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘을 사용한 것 외에는, 실시예 1에서 기술된 방법으로 제조되었다. 3-(1-벤질-1H-이미다졸-2-일)피리딘은, 3-플루오로벤조니트릴 대신에 상용의 3-시아노피리딘을 사용한 것 외에는, 실시예 8, 단계 A 및 B에서 기술된 방법으로 제조되었다.; R_f 0.34 (95:5, v/v, 디클로로메탄-메탄올); 1H -NMR (400 MHz; DMSO- d_6) δ 8.87 (dd, 1H), 8.64-8.63 (dd, 1H), 7.94-7.91 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.43-7.22 (m, 8H), 6.83-6.81 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 409.1 (M+1); H-PGDS FPBA IC $_{50}$: > 20 μ M.

[0724] 실시예 72

[0725] 4-메틸-2-페닐-5-(2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)티아졸의 제조

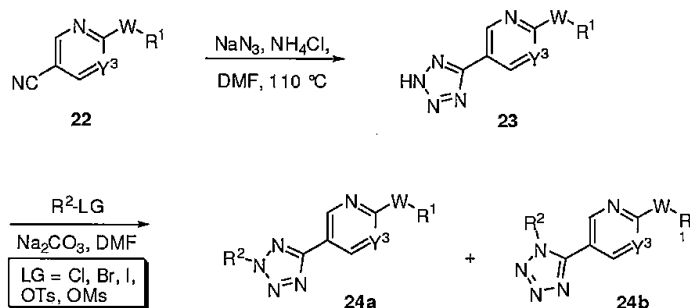


[0726]

[0727] 표제 화합물은 문헌 (*Tetrahedron Letters*, 2008, 64(26), 6060-6072)에 기술된 것과 비슷한 방법으로 5-(1-벤질-2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸-2-페닐티아졸 (실시예 71)로부터 제조되었다. 이 경우, 메탄올 중의 5-(1-벤질-2-(피리딘-3-일)-1H-이미다졸-5-일)-4-메틸-2-페닐티아졸을 환류하에 70시간동안 강하게 교반하면서 풍선을 사용하여 1 기압의 수소 하에 수소첨가 반응을 통해 탈 벤질시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하고, 감압하에서 여과시키고 농축시켰다. 잔여물을 실리카상에 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0728] 구체예의 일반 구조 24a 및 24b를 가진 테트라졸 화합물은 반응식 8에서 기술된 일반 합성 방법을 통해 제조될 수 있다.

[0729] 반응식 8: 5-(테트라졸-2-일)-피리(미)딘 및 5-(테트라졸-3-일)-피리(미)딘의 일반 합성

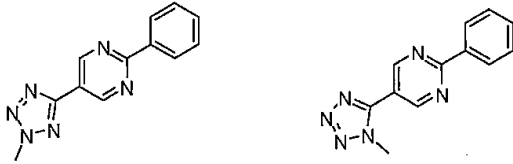


R^1, R^2, Y^3 및 W 는 상세한 설명에 정의된 바와 같다

[0730]

[0731] 실시예 73

[0732] 5-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)-2-페닐피리미딘 (A) 및 5-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)-2-페닐피리미딘 (B)의 제조



[0733] 실시예 73A

실시예 73B

[0734] 표제화합물은, 아세트니트릴 (3 mL)중의 요도메탄 (500 μ L, 8.0 mmol)과 트리에틸아민 (330 μ L, 2.37 mmol)을 사용하여, 2-페닐-5-(1H-테트라졸-5-일)피리미딘 (실시에 43, 20 mg, 0.022 mmol)으로부터 제조되었다. 반응을 3시간 동안 40 $^{\circ}$ C로 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고 100% 디클로로메탄에서 1:99 v/v 메탄올-디클로로메탄을 사용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제화합물을 흰 고체로서 수득하였다 (73% 총 수득률); 실시예 73A: 10.3 mg; 융점 228 $^{\circ}$ C; 1 H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 9.49 (s, 2H), 8.51-8.54 (m, 2H), 7.52-7.54 (m, 3H), 4.47 (s, 3H); LC/MS (ESI $^{+}$) m/z 239; H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 10 μ M; 실시예 73B: 3.1 mg; 융점 238 $^{\circ}$ C; 1 H-NMR (400 MHz; $CDCl_3$) δ 9.23 (s, 2H), 8.54-8.56 (m, 2H), 7.55-7.57 (m, 3H), 4.30 (s, 3H); LC/MS (ESI $^{+}$) m/z 239; H-PGDS FPBA IC $_{50}$: 20 μ M.

[0735] 실시예 74

[0736] H-PGDS 형광 편광 결합 측정법

[0737] 이 측정법은 케이만 케미칼 회사에서 카달로그 항목 # 600007로서 구입 할 수 있다. 전술한 실시예에서 보고한 시험자료 (H-PGDS FPBA IC $_{50}$)는 384-웰 대신에 96-웰 체제를 사용하여 얻었다.

[0738] 검출 분석물과 H-PGDS-MBP 융합 효소는 환원형 글루타티온 (5 mM) 존재 하에서 실온에서 60 내지 90분 동안 배양하였고 FP는 흡광도, 형광, 형광 편광 및 FRET의 기능을 갖춘 테칸 사파이어 (TECAN SAFIRE) 2 플레이트 판독기를 사용하여 측정되었다. 100 μ L부피의 샘플이 들은 96-웰 마이크로타이터 플레이트에서 측정이 이루어졌다. 사용된 검출 분석물에 적절한 여기와 방출 파장을 사용하였다.

[0739] 단계 A: 시약의 제조

[0740] (i). 검출 분석물: H-PGDS FP 형광 프로브- 녹색

[0741] FP 완충제 농축액 (4X (200 mM 트리스 pH8.0, 200 mM 염화칼륨, 20 mM 챔스, 40 mM DTT), 케이만 케미칼 카달로그 # 600028, 6 mL)은 이온 제거수 (18 mL)로 희석하여 1X FP 완충제 (24 mL)를 얻었다.

[0742] 무수에탄올 (20 μ L, 100 μ g/mL)중의 2-(6-하이드록시-3-옥소-3H-잔텐-9-일)-5-(2-(3-((2-페닐피리미딘-5-카복사미도)메틸)페닐설폰아미도)에틸카바모일)벤조산 용액을 1X FP 완충제 (180 μ L)로 희석하여 H-PGDS FP 형광 프로브- 녹색 시약을 얻었다.

[0743] (ii). 효소: H-PGDS-MBP 융합

[0744] H-PGDS-말토즈 결합 단백질 (MBP; 100 μ L, 0.5 mg/ml) 융합을 1X FP 완충제 (900 μ L)로 희석하였다.

[0745] (iii). HQL-79 FP 양성 대조

[0746] 12개의 깨끗한 마이크로플루이드 판에 A1에서 A12까지 라벨을 붙였다. 디메틸 설폭사이드 (DMSO)중의 5 mM의 4-(디페닐메톡시)-1-[3-(1H-테트라졸-5-일)프로필-피페리딘 (HQL-79) 용액 (케이만 케미칼 카달로그 # 600027, 100 μ L)을 A12판에 첨가하였다. 디메틸 설폭사이드 (50 μ L)를 A1에서 A11판에 첨가하였다. HQL-79 대조 용액을 A12판에서 50 μ L를 꺼내서 A11판에 넣은 후 A11판에 있는 내용물들과 철저히 섞어서 순차적으로 희석시켰다. 다음에, A11판에서 50 μ L를 꺼내어 A10판에 넣은 후 A10판에 있는 내용물들과 철저히 섞는다. 이 과정을 A9에서 A2까지 되풀이 하였다.

[0747] (iv). 글루타티온 (GSH) 용액

- [0748] 100 mM의 수용 (이온 제거수) 글루타티온 용액 (1,500 μ L 가 바이알에 들어있음)을 케이만 케미칼 회사에서 구입하였다 (카달로그 # 600029).
- [0749] 단계 B: 시험 각테일의 제조
- [0750] 50 mL의 원뿔형의 관에 H-PGDS 1X FP 완충제 (18.65 mL), H-PGDS FP 형광 프로브- 녹색 (138 μ L), H-PGDS-MBP 용합 희석액 (880 μ L), 및 글루타티온 용액 (1,250 μ L)을 첨가하였다. 이렇게 제조된 각테일은 표준 96-웰, 384-웰, 또는 고밀도의 플레이트에 충분하였다.
- [0751] 단계 C: 시험 화합물 용액의 제조
- [0752] 적정 종말점이 알려져 있지 않을 때는, 시험 화합물을 DMSO, 에탄올, 또는 메탄올에 여러 농도로 녹일수 있다. 마지막 5 μ L 부피의 양을 각 억제제 웰에 넣는다.
- [0753] 단계 D: 시험 프로토콜 (96-웰 플레이트 체제)
- [0754] (i). 시험 각테일의 배분
- [0755] 시험 각테일 (95 μ L)을 각 플레이트 웰에 첨가하였다.
- [0756] (ii). 최대 결합 (100 % 활성) 웰의 제조
- [0757] 마이크로플지 관 A1에서 DMSO (5 μ L)를 각 플레이트 웰 A1 과 B1에 첨가하였다.
- [0758] (iii). HQL-79 양성 대조 용액의 배분
- [0759] 마이크로플지 관 A2에서 양성 대조 용액 (5 μ L)을 각 플레이트 웰 A2와 B2에 첨가하였다. 마이크로플지 관 A3 에서 양성 대조 용액 (5 μ L)을 각 플레이트 웰A3와 B3 에 첨가하였다. 모든 양성 대조 표준 희석물이 나누어질 때까지 이 과정을 계속하였다.
- [0760] (iv). 시험 화합물 용액의 배분
- [0761] 시험 화합물 용액 (5 μ L)을 웰에 첨가하였다. 각 시험 화합물 농도를 보통 2회 또는 3회 측정하였다. 특정 시험 화합물의 IC₅₀는 전체 농도 적정을 하여 양성 대조의 전체 농도 적정과 비교하여 얻었다. 시험 화합물의 단일 농도를 최대 결합 웰과 비교하여 시험 화합물의 H-PGDS-MBP 에 대한 상대적 친화력을 평가하였다.
- [0762] (v). 배양
- [0763] 플레이트를 덮고 실온에서 60-90 분 동안 배양하였다. FP 신호는 적어도 2 시간 동안 안정되었다.
- [0764] (vi). 플레이트 판독
- [0765] 플레이트를 여기와 방출 파장, 470 nm 및 530 nm (플로오레신 형광단으로 이루어진 검출 분석물의 경우)으로 판독하였다. z-고도를 웰의 가운데로, 또한 테칸 사파이어 2 판독기의 G-요소를 1.13으로 설정하고 형광 편광 방법으로 측정하였다.
- [0766] 실시예 75
- [0767] H-PGDS 억제제 효소 면역측정
- [0768] 시험은H-PGDS 에 의해 생성된 PGD₂를 검출하고 측정한다. 프로스타노이드 생성물의 양은 특정한 PGD₂ 항체를 이용한 효소 면역측정을 통하여 정해진다.
- [0769] 시험은 다음 단계에 의해 행해진다:
- [0770] 1. 억제제 검색은, 1 mM GSH, 1 mM MgCl₂, 4 % 억제제/DMSO, 40 μ M PGH₂ 및 25 ng의 PGDS를 포함하는, pH 8.0 의 100 mM 트리스-HCl에서 이루어지는데, 총부피가 125 μ L이다.
- [0771] 2. 100 mM트리스-HCl, pH 8.0, 1 mM GSH, 1 mM MgCl₂, 25 ng의 H-PGDS 및 4 % 억제제 또는 DMSO (억제 안된 반응)가 들어있는 반응 화합물은 10분동안 25 °C에서 미리 배양된다.
- [0772] 3. 5 μ L의 PGH₂를 사용하여 반응을 시작하고 1 분동안 매 15초 마다 켄칭한다. PGH₂에서 PGD₂가 비효소적으로 생성되는 것을 방지하기 위해, 10 μ L의 반응 혼합물을 0.1% BSA, 400 mM NaCl, 1 mM EDTA, 20 mM FeCl₂, 10%

1N HCl, 및 0.01% 아자이드가 들어있는 490 μ L의 100 mM 포스페이트 완충제에 첨가하여 반응을 켜준다. FeCl_2 은 PGH_2 를 12-HHT로 환원하는 역할을 한다. (켄칭 완충제는 항상 얼음위에 보관).

[0773] 4. 켄칭된 샘플 (5 μ L)은 PGD_2 EIA 시험을 위해 0.1 % BSA, 400 mM NaCl, 1 mM EDTA, 및 0.01% 아자이드가 든 495 μ L의 100 mM 포스페이트 완충제에서 100배 더 희석시킨다. (희석 완충제는 항상 얼음위에 보관).

[0774] 마지막으로 5000 배로 희석시킨 샘플은 케이만 케미칼에서 상용으로 구입할 수 있는 PGD_2 EIA 키트 (카탈로그 # 512021)에서 기술된 프로토콜에 따라 분석한다. 50 μ L의 희석된 샘플은 적어도 2회 EIA 시험에서 분석하고 생성된 PGD_2 의 양은 표준 곡선을 이용하여 양을 정한다.

[0775] 본 발명의 다른 구체예는 하기에서 상세한 설명으로 더욱 명확해 질 것이다. 상세한 설명과 구체적인 예는, 본 발명의 구체예를 공개하는데 있어서 예를 보여주기 위한 뿐이지 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니라고 이해되어야 한다.