



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년11월04일

(11) 등록번호 10-1457966

(24) 등록일자 2014년10월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 239/28 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7008306

(22) 출원일자(국제) 2006년10월04일

심사청구일자 2011년09월30일

(85) 번역문제출일자 2008년04월04일

(65) 공개번호 10-2008-0050611

(43) 공개일자 2008년06월09일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/038841

(87) 국제공개번호 WO 2007/041634

국제공개일자 2007년04월12일

(30) 우선권주장

60/723,570 2005년10월04일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO2004072069 A1

WO2005032493 A2

EP1553089 A

JP2003112985 A

전체 청구항 수 : 총 24 항

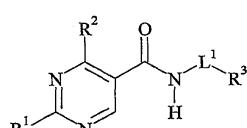
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 P G D S 억제제로서 피리미딘 아미드 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 이를 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 엘러지성 및/또는 염증성 질환, 특히 엘러지성 비염, 천식 및/또는 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)과 같은 질환을 치료하기 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서 R¹, R², R³ 및 L¹은 본 명세서에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

류 진키

미국 뉴저지주 08876 소미빌 브룩사이드 애비뉴 21

마 리앙

미국 뉴저지주 08844 힐스보러우 워커 드라이브 51
류 란

미국 뉴저지주 07920 바스킹 럭지 반더비어 드라이
브 34

문순 해리 웬돌

미국 뉴저지주 08801 아난데일 존 드라이브 22

사블 제프리 스티븐

미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 베트란 드라이브
24

트래이라트남 수칸티니

미국 뉴저지주 07921 베드민스터 스모크 라이스 레
인 6

반듀센 크리스토퍼 로렌

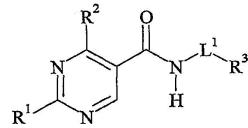
미국 뉴저지주 08520 이스트 원저 월리암슨 코트 1

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 I



상기 식에서

R¹은 폐닐, 피리딜, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 테트라하이드로페라닐 또는 (C₅-C₆)-사이클로알킬이고, 이들은 각각 할로 또는 (C₁-C₆)-알킬에 의해서 임의로 치환되며;

R²는 수소 또는 (C₁-C₄)-알킬이고;

R³은 -P(=O)-((C₁-C₆)-알콕시)₂, 또는 Y¹Y²N-SO₂⁻,

(C₃-C₁₀)-사이클로알킬, (C₃-C₁₀)-사이클로알케닐, 폐닐, 벤조푸라닐, 벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 이미다졸릴, 2-옥소-이미다졸리디닐, 인다졸릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐, 피리미디닐, 2-옥소-1,2-디하이드로-피리미디닐, 테트라하이드로-피라닐, 티아졸릴 또는 티아디아졸릴[이들은 각각 할로, 하이드록시, 카복시, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-SO₂⁻, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-; 또는 각각 할로, -P(=O)-((C₁-C₆)-알콕시)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂⁻, R⁷-SO₂-NR⁶-, 이미다졸릴, 피리딜, 피롤리디닐 또는 2-옥소-옥사졸리디닐에 의해서 임의로 치환된 (C₁-C₆)-알킬, (C₁-C₆)-알콕시 또는 (C₁-C₆)-알콕시카보닐에 의해서 임의로 치환된다]이며,

R³이 (C₃-C₁₀)-사이클로알킬 또는 (C₃-C₁₀)-사이클로알케닐인 경우에, 이것은 또한 옥소에 의해서 임의로 치환되고;

L¹은 -P(=O)-((C₁-C₆)-알콕시)₂에 의해서 임의로 치환된 (C₁-C₆)-알킬렌이며;

R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소이고;

R⁷은 (C₁-C₆)-알킬이고;

Y¹ 및 Y²는 각각 독립적으로 수소; 또는

하이드록시, 아미노, (C₁-C₆)-알킬아미노, 디((C₁-C₆)-알킬)아미노, (C₁-C₆)-알콕시 또는 (C₃-C₁₀)-사이클로알킬에 의해서 임의로 치환된 (C₁-C₆)-알킬이거나,

Y¹ 및 Y²가 이들이 부착된 질소 원자와 함께, (C₁-C₆)-알킬 또는 옥소에 의해서 임의로 치환된 모르폴리닐 또는 3-옥소-피페라지닐을 형성한다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹이 폐닐, 피리딜, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 테트라하이드로페라닐 또는 (C₅-C₆)-사이클로알킬이며, 이들이 각각 할로 또는 (C₁-C₆)-알킬에 의해서 임의로 치환된 화합물 또는 이의 약제학적으로

허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^1 이 폐닐, 피리딜, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴 또는 테트라하이드로페라닐이고, 이들이 각각 할로 또는 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 폐닐, 피리딜, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴 또는 테트라하이드로페라닐이고, 이들이 각각 할로 또는 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환되며, 단 R^1 이 폐닐 또는 6원 헤테로아릴인 경우에, 이것은 단지 오르토 또는 메타 위치에서만 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 이 폐닐, 피리딜, 티아졸릴 또는 옥사디아졸릴이고, 이들이 각각 할로 또는 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^1 이 폐닐 또는 피리딜이고, 이들이 각각 오르토 또는 메타 위치에서 할로 또는 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^1 이 할로 또는 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환된 폐닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^1 이 할로 또는 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 오르토 또는 메타 위치에서 임의로 치환된 폐닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^1 이 할로에 의해서 임의로 치환된 폐닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서, R^1 이 할로에 의해 오르토 또는 메타 위치에서 임의로 치환된 폐닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서, R^1 이 2-플루오로페닐 또는 3-플루오로페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R^2 가 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서, R^2 가 메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항에 있어서, L^1 이 (C_1-C_3) -알킬렌인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 있어서, L^1 이 $-CH_2-$ 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항에 있어서, R^3 이 (C_3-C_{10}) -사이클로알킬, (C_3-C_{10}) -사이클로알케닐, 페닐, 벤조푸라닐, 벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 이미다졸릴, 2-옥소-이미다졸리디닐, 인다졸릴, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피리딜, 피라졸릴, 피롤리디닐, 피리미디닐, 2-옥소-1,2-디하이드로-피리미디닐, 테트라하이드로-피라닐, 티아졸릴 또는 티아디아졸릴이며, 이들은 각각 할로, 하이드록시, 카복시, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$; 또는 각각 할로, $-P(=O)-((C_1-C_6)-알콕시)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, 이미다졸릴, 피리딜, 피롤리디닐 또는 2-옥소-옥사졸리디닐에 의해서 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시 또는 (C_1-C_6) -알콕시카보닐에 의해서 임의로 치환되고,

R^3 이 (C_3-C_{10}) -사이클로알킬 또는 (C_3-C_{10}) -사이클로알케닐인 경우에 이것은 또한 옥소에 의해서 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항에 있어서, R^3 이 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피리미디닐, (C_3-C_{10}) -사이클로알킬, 벤조옥사졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 또는 벤조푸라닐이고, 이들은 각각 할로, 하이드록시, 카복시, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$; 또는 각각 할로, $-P(=O)-((C_1-C_6)-알콕시)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, 이미다졸릴, 피리딜, 피롤리디닐 또는 2-옥소-옥사졸리디닐에 의해서 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알콕시카보닐에 의해서 임의로 치환되며,

R^3 이 (C_3-C_{10}) -사이클로알킬, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 또는 이미다졸리디닐인 경우에, 이것은 또한 옥소에 의해서 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항에 있어서, R^3 이 페닐, 피리딜, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피리미디닐, (C_3-C_{10}) -사이클로알킬, 벤조옥사졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐, 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 또는 벤조푸라닐이고, 이들은 각각 할로, 하이드록시, 카복시, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알콕시카보닐; 또는 할로, $-P(=O)-((C_1-C_6)-알콕시)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$ 또는 $R^7-SO_2-NR^6-$ 에 의해서 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환되며,

R^3 이 (C_3-C_{10}) -사이클로알킬, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 또는 이미다졸리디닐인 경우에, 이것은 또한 옥

소에 의해서 임의로 치환되며; Y^1 및 Y^2 가 각각 독립적으로 수소; 또는 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, 아미노, (C_1-C_6) -알킬아미노, 또는 디((C_1-C_6) -알킬)아미노에 의해서 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항에 있어서, R^3 이 할로, 하이드록시, 카복시, $Y^1Y^2N^-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2^-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$; 또는 각각 할로, $-P(=O)-((C_1-C_6)-알콕시)_2$, $Y^1Y^2N^-$, $Y^1Y^2N-SO_2^-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, 이미다졸릴, 피리딜, 피롤리디닐 또는 2-옥소-옥사졸리디닐에 의해서 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬, (C_1-C_6) -알콕시 또는 (C_1-C_6) -알콕시카보닐에 의해서 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제1항에 있어서, R^3 이 할로, 하이드록시, 카복시, $Y^1Y^2N^-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2^-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_6) -알콕시카보닐; 또는 할로, $-P(=O)-((C_1-C_6)-알콕시)_2$, $Y^1Y^2N^-$, $Y^1Y^2N-SO_2^-$ 또는 $R^7-SO_2-NR^6-$ 에 의해서 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환된 페닐이고;

Y^1 및 Y^2 가 각각 독립적으로 수소; 또는 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, 아미노, (C_1-C_6) -알킬아미노 또는 디((C_1-C_6) -알킬)아미노에 의해서 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 22

제1항에 있어서, R^3 이 $Y^1Y^2N-SO_2^-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; 또는 $Y^1Y^2N-SO_2^-$ 또는 $R^7-SO_2-NR^6-$ 에 의해 치환된 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환된 페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23

제1항에 있어서, R^3 이 $Y^1Y^2N-SO_2^-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; 또는 $Y^1Y^2N-SO_2^-$ 또는 $R^7-SO_2-NR^6-$ 에 의해서 치환된 (C_1-C_6) -알킬에 의해서 임의로 치환된 페닐이고;

Y^1 및 Y^2 가 각각 독립적으로 수소; 또는 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, 아미노, (C_1-C_6) -알킬아미노 또는 디((C_1-C_6) -알킬)아미노에 의해서 임의로 치환된 (C_1-C_6) -알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 24

제1항에 있어서,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 벤질아미드,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (6-디메틸아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(4-설파모일-페닐)-에틸]-아미드,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-메틸설파모일-벤질아미드,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-디메틸설파모일-벤질아미드,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드,

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-페란-4-일메틸)-아미드,

2-(3,5-디플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
 2-(2,5-디플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
 2-(4-디플루오로페닐)-4-메틸파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
 2-(2-파리딜)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
 2-(3-파리딜)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-에틸설파모일-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-에톡시-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-사이클로프로필설파모일-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-메톡시-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-메톡시-프로필설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(4-메톡시-부틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-사이클로헥실설파모일-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-설파모일-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-모르폴린-4-일-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-파페리딘-1-일-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[2-(1-메틸-파롤리딘-2-일)-에틸설파모일]-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[(1-에틸-파롤리딘-2-일메틸)-설파모일]-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸설파모일]-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[3-(2-메틸-파페리딘-1-일)-프로필설파모일]-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-파롤리딘-1-일-프로필설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-디메틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-디에틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(5-디메틸아미노-펜틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-디이소프로필아미노-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-(메탄설포닐아미노-메틸)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-[(프로판-2-설포닐아미노)-메틸]-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일메틸-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-(이소프로필설파모일-메틸)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(메탄설포닐아미노-메틸)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[(프로판-2-설포닐아미노)-메틸]-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일메틸-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(이소프로필설파모일-메틸)-벤질아미드,

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (2-메탄설포닐아미노-페리딘-4-일메틸)-아미드,
 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 3,4-디메톡실-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-[1,2,3]티아디아졸-5-일)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
 4-메틸-2-페리딘-2-일-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-모르폴린-4-일벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (벤조푸란-5-일메틸)-아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-메탄설포닐아미노-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-카바모일-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-에틸설파모일)-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 [2-(2-아미노-4-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
 {4-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-부틸}-포스폰산 디에틸 에스테르,
 {4-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-에틸}-포스폰산 디에틸 에스테르,
 {페닐-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-메틸}-포스폰산 디에틸 에스테르,
 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메탄설포닐)-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (1-메탄설포닐-페페리딘-3-일메틸)-아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (1-디메탄설파모일-페페리딘-3-일메틸)-아미드,
 2-(페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메탄설포닐아미노-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-아세틸설파모일-벤질아미드,
 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-옥소-피페라진-1-설포닐)-벤질아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (2-설파모일-에틸)-아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (2-디메틸설파모일-에틸)-아미드,
 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 3-아미노-벤질아미드,
 2-(3-페리딜)-페리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드 또는
 2-피라졸-1-일-페리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드
 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 25

제1항 또는 제24항에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 탑체를 포함하는 앤러지성 비염, 천식 또는 만성 폐쇄성 폐질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 피리미딘 아미드 화합물, 이들의 제조방법, 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 및 프로스타글란딘 D 신타제의 억제에 의해서 조절될 수 있는 질병 상태의 치료에 있어서의 이들의 약제학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

가장 통상적인 아토피성 질병인 앤러지성 비염은 일반적인 성인 집단의 약 5 내지 약 22%의 추정 발병률을 가지며, 재채기, 콧물 및 코막힘의 증상을 특징으로 한다. 이를 증상은 비만세포 및 그 밖의 다른 염증성 세포로부터 방출된 다수의 매개인자에 의해서 유발되는 것으로 믿어진다. 항히스타민제와 같은 현행 치료방법은 재채기 및 콧물을 효과적으로 처리하지만, 환자의 생활의 질에 영향을 미치는 주된 증상인 울혈에는 거의 효과가 없다.

[0003]

앤러지성 비염, 기관지천식, 앤러지성 결막염 및 아토피성 피부염이 있는 환자에게서 국소적인 앤러젠 (allergen) 공격은 코 및 기관지 누출액, 눈물 및 피부 챔버액 (skin chamber fluids)에서 프로스타글란딘 D2 "(PGD2)" 레벨의 빠른 상승을 야기하는 것으로 나타났다. PGD2는 결막 및 피부에서 혈관 투과성을 증가시키고, 비강 기도 저항, 기도 협착 및 결막 및 기관 내로의 호산구 침윤을 증가시키는 것과 같은 다수의 염증성 작용을 갖는다. PGD2는 면역학적 공격에 대해서 비만세포로부터 생성된 아라키돈산의 주된 사이클로옥시게나제 생성물이다 [참조: Lewis, RA, Soter NA, Diamond PT, Austen KF, Oates JA, Roberts LJ II, Prostaglandin D2 generation after activation of rat and human mast cells with anti-IgE, *J. Immunol.* **129**, 1627-1631, 1982]. PGD2의 주된 공급원인 활성화된 비만세포는 천식, 앤러지성 비염, 앤러지성 결막염, 앤러지성 피부염, 및 그 밖의 다른 질병과 같은 상태에서 앤러지성 반응을 유도하는데 있어서의 주요 작용체 중의 하나이다 [참조: Brightling CE, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw AJ, New Insights into the role of the mast cell in asthma, *Clin. Exp. Allergy* **33**, 550-556, 2003].

[0004]

설프하이드릴 화합물의 존재 하에서, PGD2는 프로스타글란딘 D 신타제 "(PGDS)"의 촉매적 작용에 의해서 프로스타노이드의 통상적인 전구체인 PGH2를 이성화시킴으로써 형성된다. 여기에서는 PGDS 효소의 두 가지 이소형태 (isoforms)인 L-PGDS 및 H-PGDS가 존재한다. H-PGDS는 말초 조직 내에 분포되고, 항원-제시 세포, 비만세포, 거핵구 및 Th2 림프구 내에 국재화되는 사이토졸 효소이다. 생성물 PGD2의 작용은 G-단백질 커플링된 수용체인 D 프로스타글란딘 "(DP)" 및 crTH2에 의해서 매개된다 [참조: (1) Prostaglandin D Synthase: Structure and Function. T. Urade and O. Hayaishi, *Vitamin and Hormones*, 2000, 58, 89-120, (2) J. J. Murray, *N. Engl. J. Med.*, 1986 Sept. 25; 315(13):800, 및 (3) Urade et. al., *J. Immunology* 168: 443-449, 2002].

[0005]

본 발명자들은 PGD2의 형성을 억제하는 것은 코막힘에 효과를 가지며, 따라서 앤러지성 비염에 치료학적으로 유익한 것으로 믿는다. 또한, 본 발명자들은 PGDS 억제제가 기관지 천식과 같은 다수의 다른 증상들에도 치료학적으로 유익한 것으로 믿는다.

[0006]

PGDS 억제제는 보고되어 있다. 화합물 HQL-79는 약한 PGDS 억제제인 것으로 보고되었으며, 기니 피그 및 랫 모델에서 항히스타민성이 있다 (Matsusshita, et al., *Jpn. J. Pharmacol.* 78: 11, 1998). 화합물 트라니라스

트 (Tranilast)는 PGDS 억제제로 기술되었다 (Inhibitory Effect of Tranilast on Prostaglandin D Synthetase. K. Ikai, M. Jihara, K. Fujii, 및 Y. Urade. *Biochemical Pharmacology*, 1989, 28, 2773-2676).

[0007] 발명의 요약

[0008] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

화학식 I



[0009]

[0010] 상기 식에서

[0011] R¹은 각각 할로, (C₁-C₆)-알킬, 하이드록시, (C₁-C₆)-알콕시, (C₁-C₄)-할로알킬 또는 (C₁-C₄)-할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴 또는 (C₅-C₆)-사이클로알킬이며;

[0012] R²는 수소 또는 (C₁-C₄)-알킬이고;

[0013] R³는 -P(=O)-(알콕시)₂, 또는 Y¹Y²N-SO₂⁻,

[0014] 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클레닐 또는 멀티사이클릭 알크 아릴 [이들은 각각 아실, 시아노, 니트로, 할로, 하이드록시, 카복시, 아미디노, R⁵O-C(=O)-C(=N-OR⁴)-, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-C(=O)-, Y¹Y²N-C(=O)-O-, Y¹Y²N-SO₂⁻, R⁷-SO₂-NR⁶-, R⁷-C(=O)-NR⁶-, Y¹Y²N-(C₁-C₄)-알킬렌-SO₂-(C₁-C₄)-알킬렌-, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬티오, 알킬설피닐 또는 알킬설포닐 (이들은 각각 할로, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, -P(=O)-(알콕시)₂, Y¹Y²N-, Y¹Y²N-SO₂⁻, R⁷-SO₂-NR⁶-), 각각 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카복시 또는 알콕시카보닐에 의해서 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 각각 옥소 또는 알킬에 의해서 임의로 치환된 헤테로사이클릴 또는 아릴헤테로사이클릴에 의해서 임의로 치환된다), 또는 아릴, 헤테로아릴, 아로일, 헤테로아로일, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 헤�테로사이클릴 (이들은 각각 알킬, 할로알킬, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, -P(=O)-(알콕시)₂, Y¹Y²N-, 또는 Y¹Y²N-SO₂⁻에 의해서 임의로 치환된다)에 의해서 임의로 치환된다]이며,

[0015] R³이 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클레닐 또는 멀티사이클릭 알크아릴인 경우에, 이것은 또한 옥소에 의해서 임의로 치환되고;

[0016] L¹은 단일 결합 또는 임의로 하이드록시에 의해서 치환된 (C₁-C₆)-알킬렌이거나, R³이 임으로 치환된 사이클로알케닐, 사이클로알케닐, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클릴, 헤테로사이클레닐 또는 멀티사이클릭 알크아릴인 경우에 (C₁-C₆)-알킬렌은 또한 임의로 -P(=O)-(알콕시)₂에 의해서 치환되며;

[0017] R⁴, R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고;

[0018] R⁷은 하이드록시, 할로 또는 알콕시에 의해서 임의로 치환된 알킬, 또는

[0019] 아릴, 헤�테로아릴, 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬이며, 여기에서 아릴, 헤�테로아릴, 또는 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬의 아릴 또는 헤�테로아릴 부위는 알킬, 할로알킬, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, 아미노, 알킬아

미노, 디알킬아미노, 할로, 알콕시 또는 할로알콕시에 의해서 임의로 치환되고;

[0020] Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 수소,

[0021] 하이드록시, 카복시, 할로, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 사이클로알킬아미노, 아미노카보닐, 알킬아미노카보닐, 디알킬아미노카보닐, 사이클로알킬아미노카보닐, 임의로 하이드록시에 의해서 치환된 알콕시, 각각 알킬, 할로 또는 할로알킬에 의해서 임의로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴에 의해서 임의로 치환된 알킬, 또는

[0022] 임의로 카복시에 의해서 치환된 사이클로알킬이거나,

[0023] Y^1 및 Y^2 가 이들이 부착된 질소 원자와 함께 산소, 질소 또는 황으로부터 선택된 또 다른 헤테로원자를 임의로 함유하고, 알킬 또는 옥소에 의해서 임의로 치환된 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0024] 본 발명의 또 다른 관점은 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로 약제학적 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0025] 본 발명의 또 다른 관점은 환자에게 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 투여함으로써 치료가 필요한 환자에게서 앤러지성 및/또는 염증성 질병, 특히 앤러지성 비염, 천식 및/또는 만성 폐쇄성 폐질환 (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) 등의 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

용어의 정의

[0027] 상기 및 발명의 설명 전체를 통해서 사용된 것으로서, 이하의 용어는 다른 식으로 나타내지 않는 한은 다음의 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다:

[0028] "아실"은 $H-CO-$ 또는 (지방족 또는 사이클릴)- $CO-$ 를 의미한다. 특정의 아실에는 저급 알킬을 함유하는 저급 알카노일이 포함된다. 아실의 예로는 포르밀, 아세틸, 프로파노일, 2-메틸프로파노일, 부타노일, 팔미토일, 아크릴로일, 프로피노일 및 사이클로헥실카보닐이 포함된다.

[0029] "알케닐"은 탄소-탄소 이중결합을 함유하며, 2 내지 약 15개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 지방족 탄화수소 그룹을 의미한다. 특정의 알케닐은 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는다. 더욱 특정한 알케닐은 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는다. 분자는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 또는 그 이상의 저급 알킬 그룹이 선형 알케닐 쇄에 부착된 것을 의미한다. "저급 알케닐"은 직쇄 또는 분지될 수 있는 쇄 내의 약 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 의미한다. 알케닐의 예에는 에테닐, 프로페닐, *n*-부테닐, *i*-부테닐, 3-메틸부트-2-에닐, *n*-펜테닐, 헬테닐, 옥테닐, 사이클로헥실부테닐, 및 데세닐이 포함된다.

[0030] "알콕시"는 알킬- $O-$ 를 의미한다. 알콕시의 예로는 메톡시, 에톡시, *n*-프로포시, *i*-프로포시, *n*-부톡시, 및 헵트옥시가 포함된다.

[0031] "알콕시카보닐"은 알킬- $O-CO-$ 를 의미한다. 알콕시카보닐의 예로는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐 및 *t*-부틸옥시카보닐이 포함된다.

[0032] "알킬"은 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 지방족 탄화수소를 의미한다. 특정한 알킬은 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는다. 더욱 특정한 알킬은 저급 알킬이다. 분자는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 또는 그 이상의 저급 알킬 그룹이 선형 알킬 쇄에 부착된 것을 의미한다. "저급 알킬"은 직쇄이거나 분지될 수 있는 선형 알킬 쇄 내의 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 의미한다.

[0033] "알킬아미노"는 알킬- $NH-$ 를 의미한다. 특정한 알킬아미노는 (C_1-C_6)-알킬아미노이다. 알킬아미노의 예로는 메틸아미노 및 에틸아미노가 포함된다.

[0034] "알킬렌"은 1 내지 약 15개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 2가 탄화수소를 의미한다. 특정한 알킬렌은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬렌이다. 알킬렌의 예로는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌이

포함된다.

- [0035] "알킬설포닐"은 알킬-SO₂-를 의미한다. 특정한 알킬설포닐은 (C₁-C₆)-알킬설포닐이다. 알킬설포닐의 예로는 CH₃-SO₂- 및 CH₃CH₂-SO₂가 포함된다.
- [0036] "알킬티오"는 알킬-S-를 의미한다. 알킬티오의 예로는 CH₃-S-가 포함된다.
- [0037] "알키닐"은 탄소-탄소 삼중결합을 함유하고, 2 내지 약 15개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지된 지방족 탄화수소를 의미한다. 특정한 알키닐은 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는다. 더욱 특정한 알키닐은 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는다. 분지는 메틸, 에틸 또는 프로필과 같은 하나 또는 그 이상의 저급 알킬이 선형 알키닐 쇄에 부착된 것을 의미한다. "저급 알키닐"은 직쇄 또는 분지될 수 있는 선형 알키닐 쇄 내의 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 의미한다. 알키닐의 예로는 에티닐, 프로피닐, n-부티닐, 2-부티닐, 3-메틸부티닐, n-펜티닐, 헵타닐, 옥타닐 및 데시닐이 포함된다.
- [0038] "아로일"은 아릴-CO-를 의미한다. 아로일의 예로는 벤조일, 및 1- 및 2-나프토일이 포함된다.
- [0039] "아릴"은 약 6 내지 약 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 특정한 아릴은 약 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 포함한다. 아릴의 예로는 폐닐 및 나프틸이 포함된다.
- [0040] "아릴알콕시"는 아릴알킬-O-를 의미한다. 아릴알콕시의 예로는 벤질옥시 및 1-또는 2-나프틸렌메톡시가 포함된다.
- [0041] "아릴알콕시카보닐"은 아릴알킬-O-CO-를 의미한다. 아릴알콕시카보닐의 예로는 폐녹시카보닐 및 나프록시카보닐이 포함된다.
- [0042] "아릴알킬"은 아릴-알킬을 의미한다. 특정한 아릴알킬은 (C₁-C₆)-알킬 부위를 함유한다. 아릴알킬의 예로는 벤질, 2-펜에틸 및 나프틸렌메틸이 포함된다.
- [0043] "아릴알킬설포닐"은 아릴-알킬-SO₂-를 의미한다. 특정한 아릴알킬설포닐은 (C₁-C₆)-알킬 부위를 함유한다. 아릴알킬설포닐의 예로는 벤질설포닐이 포함된다.
- [0044] "아릴사이클로알케닐"은 융합된 아릴 및 사이클로알케닐을 의미한다. 특정한 아릴사이클로알케닐은 그의 아릴이 폐닐이고, 사이클로알케닐은 약 5 내지 약 7개의 환 원자로 구성된 것이다. 아릴사이클로알케닐은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 사이클로알케닐 부위의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 아릴사이클로알케닐의 예로는 1,2-디하이드로나프틸렌 및 인덴이 포함된다.
- [0045] "아릴사이클로알킬"은 융합된 아릴 및 사이클로알킬을 의미한다. 특정한 아릴사이클로알킬은 그의 아릴이 폐닐이고, 사이클로알킬이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 아릴사이클로알킬은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 사이클로알킬 부위의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 아릴사이클로알킬의 예로는 1,2,3,4-테트라하이드로-나프틸렌이 포함된다.
- [0046] "아릴헥테로사이클레닐"은 융합된 아릴 및 헥테로사이클레닐을 의미한다. 특정한 아릴헥테로사이클레닐은 그의 아릴이 폐닐이고, 헥테로사이클레닐이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 아릴헥테로사이클레닐은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 헥테로사이클레닐의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 아릴헥테로사이클레닐의 헥테로사이클레닐 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 아릴헥테로사이클레닐의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 아릴헥테로사이클레닐의 헥테로사이클레닐 부분의 질소 또는 황 원자는 또한, 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수도 있다. 아릴헥테로사이클레닐의 예로는 3H-인돌리닐, 1H-2-옥소퀴놀릴, 2H-1-옥소이소퀴놀릴, 1,2-디하이드로퀴놀리닐, 3,4-디하이드로퀴놀리닐, 1,2-디하이드로이소퀴놀리닐 및 3,4-디하이드로이소퀴놀리닐이 포함된다.
- [0047] "아릴헥테로사이클릴"은 융합된 아릴 및 헥테로사이클릴을 의미한다. 특정한 헥테로사이클릴아릴은 그의 아릴이 폐닐이고, 헥테로사이클릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 아릴헥테로사이클릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 헥테로사이클릴 부위의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 아릴헥테로사이클릴의 헥테로사이클릴 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 아릴헥테로사이클릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 아릴헥

테로사이클릴의 헤테로사이클릴 부분의 질소 또는 황 원자는 또한, 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수도 있다. 아릴헤테로사이클릴의 예로는 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 1H-2,3-디하이드로이소인돌-2-일, 2,3-디하이드로벤즈[f]이소인돌-2-일, 및 1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[g]-이소퀴놀린-2-일이 포함된다.

[0048] "아릴옥시"는 아릴-0-를 의미한다. 아릴옥시의 예로는 폐녹시 및 나프록시가 포함된다.

[0049] "아릴옥시카보닐"은 아릴-CO-O-을 의미한다. 아릴옥시카보닐의 예로는 폐녹시카보닐 및 나프록시카보닐이 포함된다.

[0050] "본 발명의 화합물", 및 동등한 표현은 문맥이 그렇게 허용하는 경우에는 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 그의 수화물, 용매화물 및 N-옥사이드, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 의미이다. 마찬가지로, 중간체에 대한 언급은 문맥이 그렇게 허용하는 경우에는, 이들이 특허청구되었건 되지 않았건 반드시 그들의 염, N-옥사이드 및 용매화물을 포함하는 것을 의미한다.

[0051] "사이클로알케닐"은 약 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 특히 약 5 내지 약 10개의 탄소 원자를 가지며, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합을 함유하는 모노-방향족 모노- 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 환 시스템의 특정한 환은 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 포함하고, 이러한 특정한 환 크기도 또한 "저급"으로 칭한다. 모노사이클릭 사이클로알케닐의 예로는 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 및 사이클로헵테닐이 포함된다. 멀티사이클릭 사이클로알케닐의 예는 노르보르닐레닐이다.

[0052] "사이클로알케닐아릴"은 융합된 아릴 및 사이클로알케닐을 의미한다. 특정한 사이클로알케닐아릴은 그의 아릴이 폐닐이고, 사이클로알케닐이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되는 것이다. 사이클로알케닐아릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 아릴 부위의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 사이클로알케닐아릴의 예로는 1,2-디하이드로나프틸렌 및 인덴이 포함된다.

[0053] "사이클로알케닐헤테로아릴"은 융합된 헤테로아릴 및 사이클로알케닐을 의미한다. 특정한 사이클로알케닐헤테로아릴은 그의 헤테로아릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되고, 사이클로알케닐은 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되는 것이다. 사이클로알케닐헤테로아릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 헤테로아릴 부위의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 사이클로알케닐헤테로아릴의 헤테로아릴 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 사이클로알케닐헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 사이클로알케닐헤테로아릴의 헤테로아릴 부분의 질소 원자는 임의로 상응하는 N-옥사이드로 산화될 수도 있다. 사이클로알케닐헤테로아릴의 예로는 5,6-디하이드로퀴놀릴, 5,6-디하이드로이소퀴놀릴, 5,6-디하이드로퀴녹살리닐, 5,6-디하이드로퀴나졸리닐, 4,5-디하이드로-1H-벤즈이미다졸릴, 및 4,5-디하이드로벤즈옥사졸릴이 포함된다.

[0054] "사이클로알킬"은 약 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 바람직하게는 약 5 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 모노- 또는 멀티사이클릭 포화된 환 시스템을 의미한다. 특정한 환 시스템은 약 5 내지 약 7개의 환 원자를 포함하며, 이러한 특정한 환 시스템도 또한, "저급"이라 칭한다. 모노사이클릭 사이클로알킬의 예로는 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 사이클로헵틸이 포함된다. 멀티사이클릭 사이클로알킬의 예로는 1-데칼린, 노르보르닐, 및 아다만트-(1- 또는 2-)일이 포함된다.

[0055] "사이클로알킬아릴"은 융합된 아릴 및 사이클로알킬을 의미한다. 특정한 사이클로알킬아릴은 그의 아릴이 폐닐이고, 사이클로알킬이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되는 것이다. 사이클로알킬아릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 사이클로알킬 부위의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 사이클로알킬아릴의 예로는 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸렌이 포함된다.

[0056] "사이클로알킬렌"은 약 4 내지 약 8개의 탄소 원자를 갖는 2가 사이클로알킬 그룹을 의미한다. 특정한 사이클로알킬렌은 약 5 내지 약 7개의 환 원자를 포함하며, 이러한 특정한 환 시스템도 또한 "저급"이라 칭한다. 사이클로알킬렌 그룹 상의 결합점은 1,1-, 1,2-, 1,3-, 또는 1,4-결합 패턴을 포함하며, 적용이 가능한 경우에, 결합점의 입체화학적 관계는 시스 또는 트랜스이다. 모노사이클릭 사이클로알킬렌의 예로는 (1,1-, 1,2-, 또는 1,3-)사이클로헥실렌 및 (1,1- 또는 1,2-)사이클로펜틸렌이 포함된다.

[0057] "사이클로알킬헤테로아릴"은 융합된 헤테로아릴 및 사이클로알킬을 의미한다. 특정한 사이클로알킬헤테로아릴은 그의 헤테로아릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되고, 사이클로알킬은 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되는 것이다. 사이클로알킬헤테로아릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 헤테로아릴 부위의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 융합된 사이클로알킬헤테로아릴의 헤테로아릴 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티

오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 사이클로알킬헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 사이클로알킬헤테로아릴 부분의 질소 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드로 산화될 수도 있다. 사이클로알킬헤테로아릴의 예로는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴녹살리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤즈이미다졸리닐, 및 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈옥사졸리닐이 포함된다.

[0058] "사이클릴"은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤테로사이클릴 또는 헤테로사이클레닐을 의미한다.

[0059] "디알킬아미노"는 (알킬)₂-N-을 의미한다. 특정한 디알킬아미노는 (C₁-C₆알킬)₂-N-이다. 디알킬아미노 그룹의 예로는 디메틸아미노, 디에틸아미노 및 메틸에틸아미노가 포함된다.

[0060] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 특정한 할로 또는 할로겐은 플루오로 또는 클로로이다.

[0061] "할로알콕시"는 1 내지 3개의 할로 그룹에 의해서 치환된 알콕시를 의미한다. 특정한 할로알콕시는 1 내지 3개의 할로겐에 의해서 치환된 저급 알콕시이다. 가장 특정한 할로알콕시는 1개의 할로겐에 의해서 치환된 저급 알콕시이다.

[0062] "할로알킬"은 1 내지 3개의 할로 그룹에 의해서 치환된 알킬을 의미한다. 특정한 할로알킬은 1 내지 3개의 할로겐에 의해서 치환된 저급 알킬이다. 가장 특정한 할로알킬은 1개의 할로겐에 의해서 치환된 저급 알킬이다.

[0063] "헤테로아로일"은 헤테로아릴-CO-를 의미한다. 헤테로아로일의 예로는 티오페노일, 니코티노일, 피롤-2-일카보닐 및 피리디노일이 포함된다.

[0064] "헤테로아릴"은 환 시스템 내의 하나 또는 그 이상의 탄소 원자가 탄소가 아닌 헤테로 원소(들), 예를 들어, 질소, 산소 또는 황인, 약 5 내지 약 14개의 탄소 원자를 갖는 방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 특정한 방향족 환 시스템은 약 5 내지 약 10개의 탄소 원자를 포함하고, 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 환 시스템의 환의 더욱 특정한 환 크기는 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 포함한다. 헤테로아릴에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있으며, 또한 임의로 상응하는 N-옥사이드로 산화될 수도 있다. 헤테로아릴이 하이드록시 그룹에 의해서 치환된 경우에, 이것은 또한 그의 상응하는 호변이성체를 포함한다. 헤테로아릴의 예로는 피라지닐, 티에닐, 이소티아졸리닐, 옥사졸리닐, 피라졸리닐, 푸라닐, 피롤리닐, 1,2,4-티아디아졸리닐, 피리디지닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 이미다조[1,2-a]피리딘, 이미다조[2,1-b]티아졸리닐, 벤조푸라닐, 아자인돌리닐, 벤즈이미다졸리닐, 벤조티에닐, 티에노피리딜, 티에노피리미딜, 피롤로피리딜, 이미다조피리딜, 벤조아자인돌리닐, 1,2,4-트리아지닐, 벤조티아졸리닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 이속사졸리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸리닐, 옥사디아졸리닐, 피라지닐, 피리디지닐, 피라졸리닐, 피리미디닐, 피롤리닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 1,3,4-티아디아졸리닐, 티아졸리닐, 티에닐 및 트리아졸리닐이 포함된다.

[0065] "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴알킬을 의미한다. 특정한 헤테로아릴알킬은 (C₁-C₄)-알킬 부위를 함유한다. 헤테로아릴알킬의 예로는 테트라졸-5-일메틸이 포함된다.

[0066] "헤테로아릴사이클로알케닐"은 융합된 헤테로아릴 및 사이클로알케닐을 의미한다. 특정한 헤테로아릴사이클로알케닐은 그의 헤테로아릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되고, 사이클로알케닐이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되는 것이다. 헤테로아릴사이클로알케닐은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 사이클로알케닐의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 헤테로아릴사이클로알케닐의 헤테로아릴 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로아릴사이클로알케닐의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴사이클로알케닐의 헤테로아릴 부분의 질소 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드로 산화될 수도 있다. 헤테로아릴사이클로알케닐의 예로는 5,6-디하이드로퀴놀리닐, 5,6-디하이드로이소퀴놀리닐, 5,6-디하이드로퀴녹살리닐, 5,6-디하이드로퀴나졸리닐, 4,5-디하이드로-1H-벤즈이미다졸리닐, 및 4,5-디하이드로벤즈옥사졸리닐이 포함된다.

[0067] "헤테로아릴사이클로알킬"은 융합된 헤테로아릴 및 사이클로알킬을 의미한다. 특정한 헤테로아릴사이클로알킬은 그의 헤테로아릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되고, 사이클로알킬이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되는 것이다. 헤테로아릴사이클로알킬은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 사이클로알킬의 어떤 원자를 통해

서나 결합된다. 융합된 헤테로아릴사이클로알킬의 헤테로아릴 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로아릴사이클로알킬의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴사이클로알킬의 헤테로아릴 부분의 질소 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드로 산화될 수도 있다. 헤테로아릴사이클로알킬의 예로는 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴녹살리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤즈이미다졸릴, 및 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈옥사졸릴이 포함된다.

[0068] "헤테로아릴헤테로사이클레닐"은 융합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클레닐을 의미한다. 특정한 헤테로아릴헤테로사이클레닐은 그의 헤테로아릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되고, 헤테로사이클레닐은 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 헤테로아릴헤테로사이클레닐은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 헤테로사이클레닐의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐 부분의 질소 또는 황 원자는 또한, 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 임의로 산화될 수도 있다. 헤테로아릴헤테로사이클레닐의 예로는 7,8-디하이드로[1,7]나프티리디닐, 1,2-디하이드로[2,7]-나프티리디닐, 6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]페리딜, 1,2-디하이드로-1,5-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,6-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,7-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,8-나프티리디닐, 및 1,2-디하이드로-2,6-나프티리디닐이 포함된다.

[0069] "헤테로아릴헤테로사이클릴"은 융합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴을 의미한다. 특정한 헤테로아릴헤테로사이클릴은 그의 헤테로아릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되고, 헤테로사이클릴은 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 헤테로아릴헤테로사이클릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 헤테로사이클릴의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 융합된 헤테로아릴헤테로사이클릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 융합된 헤테로아릴아자헤테로사이클릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴헤테로사이클릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 부분의 질소 또는 황 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 산화될 수도 있다. 헤테로아릴헤테로사이클릴의 예로는 2,3-디하이드로-1H-페롤[3,4-b]퀴놀린-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[b][1,7]나프티리딘-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[b][1,6]나프티리딘-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-9H-페리도[3,4-b]인돌-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-9H-페리도[4,3-b]인돌-2-일, 2,3-디하이드로-1H-페롤로-[3,4-b]인돌-2-일, 1H-2,3,4,5-테트라하이드로아제페노[3,4-b]인돌-2-일, 1H-2,3,4,5-테트라-하이드로아제페노[4,3-b]인돌-3-일, 1H-2,3,4,5-테트라하이드로아제페노[4,5-b]인돌-2-일, 5,6,7,8-테트라하이드로[1,7]나프티리딜, 1,2,3,4-테트라하이드로[2,7]나프티리딜, 2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딜, 2,3-디하이드로-[1,4]디옥시노[2,3-b]페리딜, 3,4-디하이드로-2H-1-옥사[4,6]디아자나프탈레닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]페리딜, 6,7-디하이드로[5,8]디아자나프탈레닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,5]-나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,6]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,7]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,8]나프티리디닐, 및 1,2,3,4-테트라하이드로[2,6]나프티리디닐이 포함된다.

[0070] "헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴-0-를 의미한다. 헤테로아릴옥시의 예로는 페리딜옥시가 포함된다.

[0071] "헤테로사이클레닐"은 환 시스템 내의 하나 또는 그 이상의 탄소 원자가 탄소가 아닌 헤테로 원소(들), 예를 들어, 질소, 산소 또는 황이고, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중결합 또는 탄소-질소 이중결합을 함유하는, 약 3 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 탄화수소 환 시스템을 의미한다. 특정한 비-방향족 환 시스템은 약 5 내지 약 10개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함한다. 환 시스템의 환의 더욱 특정한 환 크기는 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 포함하며, 이러한 특정한 환 크기도 또한 "저급"이라 칭한다. 헤테로사이클레닐에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로사이클레닐의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클레닐의 질소 또는 황 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 산화될 수도 있다. 모노사이클릭 아자헤테로사이클레닐의 예로는 1,2,3,4-테트라하이드로하이드로페리딜, 1,2-디하이드로페리딜, 1,4-디하이드로페리딜, 1,2,3,6-테트라하이드로페리딜, 1,4,5,6-테트라하이드로-페리미딘, 2-페롤리닐, 3-페롤리닐, 2-이미다졸리닐, 및 2-페라졸리닐이 포함된다. 옥사헤테로사이클레닐의 예로는 3,4-디하이드로-2H-페란, 디하이드로푸라닐, 및 플루오로디하이드로-푸라닐이 포함된다. 멀티사이클릭 옥사헤테로사이클레닐의 예로는 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵테닐이 포함된다. 모노사이클릭 티오헤테로사

이클레닐의 예로는 디하이드로티오페닐 및 디하이드로티오피라닐이 포함된다.

[0072] "헤테로사이클레닐아릴"은 융합된 아릴 및 헤테로사이클릴을 의미한다. 특정한 헤테로사이클레닐아릴은 그의 아릴이 폐닐이고, 헤테로사이클레닐은 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 헤테로사이클레닐아릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 아릴의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 융합된 헤테로사이클레닐아릴의 헤테로사이클레닐 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로사이클레닐아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클레닐아릴의 헤테로사이클레닐 부분의 질소 또는 황 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 산화될 수도 있다. 헤테로사이클레닐아릴의 예로는 3H-인돌리닐, 1H-2-옥소퀴놀릴, 2H-1-옥소이소퀴놀릴, 1,2-디하이드로퀴놀리닐, 3,4-디하이드로퀴놀리닐, 1,2-디하이드로이소퀴놀리닐, 및 3,4-디하이드로이소퀴놀리닐이 포함된다.

[0073] "헤테로사이클레닐헤테로아릴"은 융합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클레닐을 의미한다. 특정한 헤테로사이클레닐헤테로아릴은 그의 헤테로아릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되고, 헤테로사이클레닐은 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 헤테로사이클레닐헤테로아릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 헤테로아릴의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 헤테로사이클레닐헤테로아릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 아자헤테로사이클레닐헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클레닐헤테로아릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클레닐 부분의 질소 또는 황 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 산화될 수도 있다. 헤테로사이클레닐헤테로아릴의 예로는 7,8-디하이드로[1,7]나프티리디닐, 1,2-디하이드로[2,7]나프티리디닐, 6,7-디하이드로-3H-이미다조[4,5-c]페리딜, 1,2-디하이드로-1,5-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,6-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,7-나프티리디닐, 1,2-디하이드로-1,8-나프티리디닐 및 1,2-디하이드로-2,6-나프티리디닐을 의미한다.

[0074] "헤테로사이클릴"은 환 시스템 내의 하나 또는 그 이상의 원자가 탄소가 아닌 헤테로 원소(들), 예를 들어, 질소, 산소 또는 황인, 약 3 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 비-방향족의 포화된 모노사이클릭 또는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 특정한 환 시스템은 약 5 내지 약 10개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유한다. 환 시스템의 특정한 환 크기는 약 5 내지 약 6개의 환 원자를 포함하며, 이러한 특정한 환 크기도 또한 "저급"이라 칭한다. 헤테로사이클릴에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로사이클릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴의 질소 또는 황 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 산화될 수도 있다. 모노사이클릭 헤테로사이클릴의 예로는 피페리딜, 피롤리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 1,4-디옥사닐, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로티오페닐, 및 테트라하이드로티오피라닐이 포함된다.

[0075] "헤테로사이클릴아릴"은 융합된 아릴 및 헤테로사이클릴을 의미한다. 특정한 헤테로사이클릴아릴은 그의 아릴이 폐닐이고, 헤테로사이클릴은 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 헤테로사이클릴아릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 아릴 부위의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 헤테로사이클릴아릴의 헤테로사이클릴 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로사이클릴아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴아릴의 헤테로사이클릴 부분의 질소 또는 황 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 산화될 수도 있다. 헤테로사이클릴아릴의 예로는 인돌리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 1H-2,3-디하이드로이소인돌-2-일, 및 2,3-디하이드로벤즈[f]이소인돌-2-일, 및 1,2,3,4-테트라하이드로-벤즈[g]-이소퀴놀린-2-일이 포함된다.

[0076] "헤테로사이클릴헤테로아릴"은 융합된 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴을 의미한다. 특정한 헤테로사이클릴헤테로아릴은 그의 헤테로아릴이 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성되고, 헤테로사이클릴은 약 5 내지 약 6개의 환 원자로 구성된 것이다. 헤테로사이클릴헤테로아릴은 이러한 결합을 할 수 있는 그의 헤테로아릴의 어떤 원자를 통해서나 결합된다. 헤테로사이클릴헤테로아릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 부분에 앞선 접두어로서 아자, 옥사 또는 티오의 지정은 적어도 질소, 산소 또는 황 원자가 각각 환 원자로서 존재한다는 것을 규정한다. 헤테로사이클릴헤테로아릴의 질소 원자는 염기성 질소 원자일 수 있다. 헤테로사이클릴헤테로아릴의 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴 부분의 질소 또는 황 원자는 또한, 임의로 상응하는 N-옥사이드, S-옥사이드 또는 S,S-디옥사이드로 산화될 수도 있다. 헤테로사이클릴헤테로아릴의 예로는 2,3-디하이드로-1H-피롤[3,4-b]퀴놀린-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[b][1,7]나프티리딘-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로벤즈[b][1,6]-나프티리딘-

2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-9H-피리도[3,4-b]인돌-2-일, 1,2,3,4-테트라하이드로-9H-피리도[4,3-b]인돌-2-일, 2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,4-b]인돌-2-일, 1H-2,3,4,5-테트라-하이드로아제피노[3,4-b]인돌-2-일, 1H-2,3,4,5-테트라하이드로아제피노[4,3-b]인돌-3-일, 1H-2,3,4,5-테트라하이드로아제피노[4,5-b]인돌-2-일, 5,6,7,8-테트라하이드로[1,7]나프티리딜, 1,2,3,4-테트라하이드로[2,7]나프티리딜, 2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딜, 2,3-디하이드로[1,4]디옥시노[2,3-b]피리딜, 3,4-디하이드로-2H-1-옥사[4,6]디아자나프탈레닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딜, 6,7-디하이드로[5,8]디아자나프탈레닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,5]-나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,6]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,7]나프티리디닐, 1,2,3,4-테트라하이드로[1,8]나프티리디닐, 및 1,2,3,4-테트라하이드로[2,6]나프티리디닐이 포함된다.

[0077]

"멀티사이클릭 알크아릴"은 포화되거나 불포화될 수 있고, 환 시스템 내에 질소, 산소 또는 황과 같은 하나 또는 그 이상의 혼테로원자를 함유할 수도 있는 적어도 하나의 비-방향족 환에 융합된 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는 멀티사이클릭 환 시스템을 의미한다. 멀티사이클릭 알크아릴의 예로는 아릴사이클로알케닐, 아릴사이클로알킬, 아릴혜테로사이클레닐, 아릴혜테로사이클릴, 사이클로알케닐아릴, 사이클로알킬아릴, 사이클로알케닐 혼테로아릴, 사이클로알킬혜테로아릴, 혼테로아릴사이클로알케닐, 혼테로아릴사이클로알킬, 혼테로아릴혜테로사이클레닐, 혼테로아릴혜테로사이클릴, 혼테로사이클레닐아릴, 혼테로사이클레닐혜테로아릴, 혼테로사이클릴아릴, 및 혼테로사이클릴혜테로아릴이 포함된다. 특정한 멀티사이클릭 알크아릴 그룹은 하나의 비-방향족 환에 융합된 하나의 방향족 환을 포함하고, 또한 환 시스템 내에 질소, 산소 또는 황과 같은 하나 또는 그 이상의 혼테로원자를 함유할 수도 있는 비사이클릭 환이다.

[0078]

"환자"는 인간 및 그 밖의 다른 포유동물을 포함한다.

[0079]

"약제학적으로 허용되는 염"은 본 발명의 화합물의 비독성인 무기 및 유기산 부가염 및 염기 부가염을 나타낸다. 이들 염은 화합물의 최종 분리 및 정제 중에 동일반응계에서, 또는 별도로 그의 유리 염기형태인 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기산과 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 분리시킴으로써 제조될 수 있다. 일부의 경우에는, 화합물 자체가 분자 상의 염기성 부위를 자체-양자화하여 내부 양쪽성 염을 형성할 수도 있다.

[0080]

산부가염의 예로는 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설플레이트, 비설플레이트, 포스페이트, 니트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 발레레이트, 올레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말레이트, 푸마레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락티오비오네이트, 설파메이트, 말로네이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 메틸렌-비스- β -하이드록시나프토에이트, 젠티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔-설포네이트, 사이클로헥실설파메이트 및 라우릴설포네이트 염이 포함된다 (참조예: S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977); 이것은 본 명세서에 참고로 포함된다). 염기 부가염은 또한, 별도로 그의 산 형태인 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 염기와 반응시키고, 이렇게 형성된 염을 분리시킴으로써 제조될 수도 있다. 염기 부가염에는 약제학적으로 허용되는 금속 및 아민 염이 포함된다. 적합한 금속 염에는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 바륨, 아연, 마그네슘 및 알루미늄 염이 포함된다. 특정한 염기 부가염은 나트륨 염 또는 칼륨 염이다. 적합한 무기 염기 부가염은 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화알루미늄, 수산화리튬, 수산화마그네슘 및 수산화아연을 포함하는 금속 염기로부터 제조된다. 적합한 아민 염기 부기염은 안정한 염을 형성하기에 충분한 염기도를 가지며, 특히 그들의 낮은 독성 및 의약적 용도에서의 허용성으로 인하여 의약화학에서 빈번하게 사용되는 아민을 포함하는 아민으로부터 제조된다. 이러한 아민의 예로는 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 라이신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질펜에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄 하이드록사이드, 트리에틸아민, 디벤질아민, 에펜아민, 데하이드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 염기성 아미노산, 예를 들어, 라이신 및 아르기닌, 및 디사이클로헥실아민이 포함된다.

[0081]

"용매화물"은 본 발명의 화합물과 하나 또는 그 이상의 용매 분자의 물리적 회합을 의미한다. 이 물리적 회합에는 수소 결합이 포함된다. 특정의 경우에, 용매화물은 예를 들어, 하나 또는 그 이상의 용매 분자가 결정성 고체의 결정 격자 내에 혼입되는 경우에는 분리가 가능할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 불용성 용매화물들 다를 포함한다. 특정한 용매화물에는 수화물, 에탄올레이트 및 메탄올레이트가 포함된다.

[0082] **발명의 특정한 구체예**

본 발명의 한가지 특정한 구체예는 R^1 이 폐닐, 5 또는 6원 헤테로아릴, 또는 (C_5-C_6) -사이클로알킬이며, 이들이 각각 할로, (C_1-C_6) -알킬, 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_4) -할로알킬 또는 (C_1-C_4) -할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 폐닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이들이 각각 할로, (C_1-C_6) -알킬, 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_4) -할로알킬 또는 (C_1-C_4) -할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 폐닐 또는 5 또는 6원 헤테로아릴이고, 이들이 각각 할로, (C_1-C_6) -알킬, 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_4) -할로알킬 또는 (C_1-C_4) -할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이지만, 단 R^1 이 폐닐 또는 6원 헤테로아릴인 경우에, 이것은 단지 오르토 또는 메타 위치에서만 임의로 치환된다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 폐닐, 피리딜, 티아졸릴, 이미다졸릴 또는 옥소디아졸릴이고, 이들이 각각 할로, (C_1-C_6) -알킬, 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_4) -할로알킬 또는 (C_1-C_4) -할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 폐닐 또는 피리딜이고, 이들이 각각 오르토 또는 메타 위치에서 할로, (C_1-C_6) -알킬, 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_4) -할로알킬 또는 (C_1-C_4) -할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 할로, (C_1-C_6) -알킬, 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_4) -할로알킬 또는 (C_1-C_4) -할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 폐닐인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 오르토 또는 메타 위치에서 할로, (C_1-C_6) -알킬, 하이드록시, (C_1-C_6) -알콕시, (C_1-C_4) -할로알킬 또는 (C_1-C_4) -할로알콕시에 의해서 임의로 치환된 폐닐인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 할로에 의해서 임의로 치환된 폐닐인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 할로에 의해 오르토 또는 메타 위치에서 임의로 치환된 폐닐인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^1 이 2-플루오로페닐 또는 3-플루오로페닐인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^2 가 수소인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^2 가 메틸인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 L^1 이 단일 결합인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-

옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0096] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 L^1 이 (C_1-C_3) -알킬렌인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0097] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 L^1 이 $-CH_2-$ 인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0098] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는, R^3 이 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클레닐, 또는 멀티사이클릭 알크아릴이며, 이들은 각각 아실, 시아노, 니트로, 할로, 하이드록시, 카복시, 아미디노, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-$ 알킬렌- $SO_2-(C_1-C_4)-$ 알킬렌, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬티오, 알킬설퍼닐 또는 알킬설포닐 [이들은 각각 할로, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, $-P(=O)-(알콕시)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$; 아릴 또는 헤테로아릴 (이들은 각각 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카복시 또는 알콕시카보닐에 의해서 임의로 치환된다); 헤테로사이클릴 또는 아릴헤테로사이클릴 (이들은 각각 옥소 또는 알킬에 의해서 임의로 치환된다)에 의해서 임의로 치환된다], 또는 아릴, 헤테로아릴, 아로일, 헤테로아로일, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시 또는 헤�테로사이클릴 (이들은 각각 알킬, 할로알킬, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, $-P(=O)-(알콕시)_2$, Y^1Y^2N- , 또는 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 에 의해서 임의로 치환된다)에 의해서 임의로 치환되고, R^3 이 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클레닐 또는 멀티사이클릭 알크아릴인 경우에 이것은 또한 옥소에 의해서 임의로 치환되는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0099] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^3 이 폐닐, 피리딜, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥소디아졸릴, 피리미디닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 사이클로알킬, 벤조옥사졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 테트라하이드로페라닐, 피페리디닐, 푸라닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸리디닐, 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐 또는 1,3-디하이드로벤조[c]-이소티아졸릴이고, 이들은 각각 아실, 시아노, 니트로, 할로, 하이드록시, 카복시, 아미디노, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-C(=O)-O-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, $R^7-C(=O)-NR^6-$, $Y^1Y^2N-(C_1-C_4)-$ 알킬렌- $SO_2-(C_1-C_4)-$ 알킬렌-, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬티오, 알킬설퍼닐 또는 알킬설포닐 [이들은 각각 할로, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, $-P(=O)-(알콕시)_2$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, 아릴 또는 헤�테로아릴 (이들은 각각 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카복시 또는 알콕시카보닐에 의해서 임의로 치환된다) 또는 헤�테로사이클릴 또는 아릴헤테로사이클릴 (이들은 각각 옥소 또는 알킬에 의해서 임의로 치환된다)에 의해서 임의로 치환된다], 또는 아릴, 헤�테로아릴, 아로일, 헤�테로아로일, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시 또는 헤�테로사이클릴 (이들은 각각 알킬, 할로알킬, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, $-P(=O)-(알콕시)_2$, Y^1Y^2N- , 또는 $Y^1Y^2N-SO_2-$ 에 의해서 임의로 치환된다)에 의해서 임의로 치환되며, R^3 이 사이클로알킬, 테트라하이드로페라닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐 또는 1,3-디하이드로벤조[c]-이소티아졸릴인 경우에, 이것은 또한 옥소에 의해서 임의로 치환되는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0100] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^3 이 폐닐, 피리딜, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥소디아졸릴, 피리미디닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 사이클로알킬, 벤조옥사졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 테트라하이드로페라닐, 피페리디닐, 푸라닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 벤조티아졸릴, 이미다졸리디닐, 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 벤조푸라닐 또는 1,3-디하이드로벤조[c]-이소티아졸릴이고, 이들은 각각 니트로, 할로, 하이드록시, 카복시, 아미디노, $R^5O-C(=O)-C(=N-OR^4)-$, Y^1Y^2N- , $Y^1Y^2N-C(=O)-$, $Y^1Y^2N-SO_2-$, $R^7-SO_2-NR^6-$, R^7-

$\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6-$, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬티오, 알킬설포닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 임의로 할로, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴 또는 헤테로아릴, $-\text{P}(=\text{O})-(\text{알콕시})_2$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$, 또는 헤테로사이클릴 또는 아릴헤테로사이클릴 (이들은 각각 옥소에 의해서 임의로 치환된다)에 의해서 치환된 알킬, 또는 임의로 $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$ 에 의해서 치환된 헤�테로사이클릴에 의해서 임의로 치환되며, R^3 이 사이클로알킬, 테트라하이드로페라닐, 피페리디닐, 이미다졸리디닐 또는 1,3-디하이드로벤조[*c*]이소티아졸릴인 경우에, 이것은 또한 옥소에 의해서 임의로 치환되며; Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 수소, 사이클로알킬, 또는 임의로 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤�테로아릴, 또는 알킬에 의해서 임의로 치환된 헤�테로사이클릴에 의해서 치환된 알킬인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0101] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^3 이 아실, 시아노, 니트로, 할로, 하이드록시, 카복시, 아미디노, $\text{R}^5\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{N}-\text{OR}^4)-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$, $\text{R}^7-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{알킬렌}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_4)-\text{알킬렌}-$, 또는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬티오, 알킬설피닐 또는 알킬설포닐 [이들은 각각 임의로 할로, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, $-\text{P}(=\text{O})-(\text{알콕시})_2$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$, 아릴 또는 헤�테로아릴 (이들은 각각 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 카복시 또는 알콕시카보닐에 의해서 임의로 치환된다), 또는 헤�테로사이클릴 또는 아릴헤�테로사이클릴 (이들은 각각 옥소 또는 알킬에 의해서 임의로 치환된다)에 의해서 치환된다], 또는 아릴, 헤�테로아릴, 아로일, 헤�테로아로일, 아릴옥시, 헤�테로아릴옥시 또는 헤�테로사이클릴 (이들은 각각 임의로 알킬, 할로알킬, 할로, 알콕시, 할로알콕시, 하이드록시, 카복시, 알콕시카보닐, $-\text{P}(=\text{O})-(\text{알콕시})_2$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$, 또는 $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$ 에 의해서 치환된다)에 의해서 임의로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0102] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^3 이 임의로 니트로, 할로, 하이드록시, 카복시, 아미디노, $\text{R}^5\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{N}-\text{OR}^4)-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$, $\text{R}^7-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^6-$, 알콕시, 알콕시카보닐, 알킬티오, 알킬설피닐, 아릴, 헤�테로아릴, 또는 임의로 할로, 카복시, 알콕시카보닐, 아릴 또는 헤�테로아릴, $-\text{P}(=\text{O})-(\text{알콕시})_2$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$, $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$, 또는 헤�테로사이클릴 또는 아릴헤�테로사이클릴 (이들은 각각 옥소에 의해서 임의로 치환된다)에 의해서 치환된 알킬, 또는 임의로 $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-$ 에 의해서 치환된 헤�테로사이클릴에 의해서 치환된 페닐이고; Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 수소, 사이클로알킬, 또는 임의로 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤�테로아릴, 또는 임의로 알킬에 의해서 치환된 헤�테로사이클릴에 의해서 치환된 알킬인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0103] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^3 이 $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$, 알킬설포닐, 또는 $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$ 에 의해 치환된 알킬에 의해서 임의로 치환된 페닐인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0104] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 R^3 이 $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$, 알킬설포닐, 또는 $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}-\text{SO}_2-$, $\text{R}^7-\text{SO}_2-\text{NR}^6-$ 에 의해서 치환된 알킬에 의해서 임의로 치환된 페닐이고; Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 수소, 사이클로알킬, 또는 임의로 하이드록시, 알콕시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 헤�테로아릴, 또는 임의로 알킬에 의해서 치환된 헤�테로사이클릴에 의해서 치환된 알킬인 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0105] 본 발명의 또 다른 특정한 구체예는 다음의 화학식 I의 화합물, 또는 그의 수화물, 용매화물 또는 N-옥사이드, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염이다:

- [0106] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 벤질아미드,
- [0107] 2-파리딘-4-일-파리미딘-5-카복실산 페닐아미드,
- [0108] 2-파리딘-3-일-파리미딘-5-카복실산 페닐아미드,
- [0109] 2-파리딘-2-일-파리미딘-5-카복실산 페닐아미드,
- [0110] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 페닐아미드,
- [0111] 2-(4-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 페닐아미드,
- [0112] 2-(2-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 페닐아미드,
- [0113] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]օ소티아졸-5-일)-아미드,
- [0114] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [1-(1H-이미다졸-2-일메틸-파페리딘-4-일)]-아미드,
- [0115] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (6-디메틸아미노-파리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0116] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [2-(2-파롤리딘-1-일-에틸)-벤조옥사졸-6-일]-아미드,
- [0117] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드,
- [0118] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [2-(4-설파모일-페닐)-에틸]-아미드,
- [0119] (R)-2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [4-(2-옥소-옥사졸리딘-4-일메틸)-페닐]-아미드,
- [0120] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (6-아세틸아미노-파리딘-3-일)-아미드,
- [0121] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (3-카바모일-페닐)-아미드,
- [0122] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (3-메틸카바모일-페닐)-아미드,
- [0123] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (4-하이드록시-사이클로헥실)-아미드,
- [0124] 4-메틸-2-[(2-페닐-파리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르,
- [0125] {2-[(2-페닐-파리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르,
- [0126] 4-메틸-2-[(2-페닐-파리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산,
- [0127] {2-[(2-페닐-파리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일}-아세트산,
- [0128] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0129] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-디메틸설파모일-벤질아미드,
- [0130] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (3,5-디플루오로-페닐)-아미드,
- [0131] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 파리딘-2-일아미드,
- [0132] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 티아졸-2-일아미드,
- [0133] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (3-설파모일-페닐)-아미드,
- [0134] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (2-옥소-1,2-디하이드로-파리미딘-4-일)-아미드,
- [0135] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (4-설파모일-페닐)-아미드,
- [0136] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 파리미딘-4-일아미드,
- [0137] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (1-파리딘-3-일메틸-파페리딘-4-일)-아미드,
- [0138] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드,
- [0139] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드,
- [0140] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미드,
- [0141] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드,

- [0142] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (2H-파라졸-3-일)-아미드,
- [0143] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (1-메틸-파페리딘-4-일)-아미드,
- [0144] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 파리미딘-2-일아미드,
- [0145] 2-(3,5-디플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0146] 2-(2,5-디플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0147] 2-(4-디플루오로페닐)-4-메틸파리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0148] 2-(2-파리딜)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0149] 2-(3-파리딜)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0150] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-에틸설파모일-벤질아미드,
- [0151] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-에톡시-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0152] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드,
- [0153] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-사이클로프로필설파모일-벤질아미드,
- [0154] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드,
- [0155] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-메톡시-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0156] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-메톡시-프로필설파모일)-벤질아미드,
- [0157] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(4-메톡시-부틸설파모일)-벤질아미드,
- [0158] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-사이클로헥실설파모일-벤질아미드,
- [0159] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0160] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-설파모일-벤질아미드,
- [0161] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-모르폴린-4-일-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0162] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-파페리딘-1-일-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0163] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[2-(1-메틸-파롤리딘-2-일)-에틸설파모일]-벤질아미드,
- [0164] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[1-에틸-파롤리딘-2-일]-설파모일]-벤질아미드,
- [0165] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸설파모일]-벤질아미드,
- [0166] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[3-(2-메틸-파페리딘-1-일)-프로필설파모일]-벤질아미드,
- [0167] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-파롤리딘-1-일-프로필설파모일)-벤질아미드,
- [0168] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-디메틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0169] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-디에틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0170] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필설파모일)-벤질아미드,
- [0171] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(5-디메틸아미노-펜틸설파모일)-벤질아미드,
- [0172] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-디이소프로필아미노-에틸설파모일)-벤질아미드,
- [0173] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-(메탄설포닐아미노-메틸)-벤질아미드,
- [0174] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-[(프로판-2-설포닐아미노)-메틸]-벤질아미드,
- [0175] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일메틸-벤질아미드,
- [0176] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-(이소프로필설파모일-메틸)-벤질아미드,
- [0177] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(메탄설포닐아미노-메틸)-벤질아미드,

- [0178] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[(프로판-2-설포닐아미노)-메틸]-벤질아미드,
- [0179] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설플라모일메틸-벤질아미드,
- [0180] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(이소프로필설플라모일-메틸)-벤질아미드,
- [0181] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (2-메탄설포닐아미노-페리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0182] 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드,
- [0183] 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 4-설플라모일-벤젠아미드,
- [0184] 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드,
- [0185] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드,
- [0186] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 3,4-디메톡실-벤질아미드,
- [0187] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-에틸)-아미드,
- [0188] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (1H-인다졸-5-일)-아미드,
- [0189] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-[1,2,3]티아디아졸-5-일)-벤질아미드,
- [0190] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설플라모일-벤질아미드,
- [0191] 4-메틸-2-페리딘-2-일-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설플라모일-벤질아미드,
- [0192] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-모르폴린-4-일 벤질아미드,
- [0193] 6-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 메틸 에스테르,
- [0194] 6-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산,
- [0195] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (벤조푸란-5-일메틸)-아미드,
- [0196] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-메탄설포닐아미노-벤질아미드,
- [0197] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-카바모일-벤질아미드,
- [0198] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-에틸설플라모일)-벤질아미드,
- [0199] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 4-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드,
- [0200] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설플라모일-벤질아미드,
- [0201] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 [2-(2-아미노-4-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-아미드,
- [0202] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설플라모일-벤질아미드,
- [0203] {4-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- [0204] {4-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-부틸}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- [0205] {4-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-에틸}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- [0206] {페닐-[(2-페닐-페리미딘-5-카보닐)-아미노]-메틸}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- [0207] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메탄설포닐)-벤질아미드,
- [0208] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (1-메탄설포닐-페리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0209] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (1-디메탄설플라모일-페리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0210] 2-(페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메탄설포닐아미노-벤질아미드,
- [0211] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-아세틸설플라모일-벤질아미드,
- [0212] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-옥소-페리딘-1-설포닐)-벤질아미드,
- [0213] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (2-설플라모일-에틸)-아미드,

- [0214] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (2-디메틸설파모일-에틸)-아미드,
- [0215] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드,
- [0216] 4-메틸-2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드,
- [0217] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드,
- [0218] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-파란-4-일)-아미드,
- [0219] 2-사이클로헥실-파리미딘-5-카복실산 페닐아미드,
- [0220] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 3-아미노-벤질아미드,
- [0221] 2-(3-파리딜)-파리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드,
- [0222] 2-파라졸-1-일-파리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드,
- [0223] 2-(2-메틸-티아졸-4-일)-파리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-파란-4-일)-아미드,
- [0224] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드,
- [0225] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (4-메틸-옥사졸-2-일)-아미드,
- [0226] 메톡시이미노-{2-[(2-페닐-파리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르,
- [0227] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (5-메틸설파닐-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-아미드,
- [0228] 2-[(2-페닐-파리미딘-5-카보닐)-아미노]-벤조티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르,
- [0229] (R)-2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (1-페닐-에틸)-아미드,
- [0230] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [3-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]-아미드,
- [0231] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (1-카밤이미도일-파페리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0232] 5-[(2-페닐-파리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-인돌-3-카복실산 아미드,
- [0233] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [3-(2-아미노-티아졸-4-일)-페닐]-아미드,
- [0234] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 {4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-에틸]-티아졸-2-일}-아미드,
- [0235] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 [2-(파롤리딘-1-설포닐)-에틸]-아미드,
- [0236] [3-({[2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카보닐]-아미노}-메틸)-벤질]-카밤산 3급-부틸 에스테르,
- [0237] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[(파리딘-2-일메틸)-설파모일]-벤질아미드,
- [0238] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(3-하이드록시-2,2-디메틸-프로필설파모일)-벤질아미드,
- [0239] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-2-메틸-프로필설파모일)-벤질아미드,
- [0240] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[(테트라하이드로-파란-4-일메틸)-설파모일]-벤질아미드,
- [0241] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-(4-하이드록시-부틸설파모일)-벤질아미드,
- [0242] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[2-(2-하이드록시-에톡시)-에틸설파모일]-벤질아미드,
- [0243] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-[(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-설파모일]-벤질아미드,
- [0244] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-이소부틸설파모일-벤질아미드,
- [0245] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 (5-이소프로필설파모일-파리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0246] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 (5-메틸설파모일-파리딘-3-일메틸)-아미드,
- [0247] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 (2-메틸설파모일-파리딘-4-일메틸)-아미드,
- [0248] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 (2-메틸설파모일-파리딘-4-일메틸)-아미드, 또는
- [0249] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 (5-이소프로필설파모일-파리딘-3-일메틸)-아미드.

- [0250] 본 발명은 또한, 그의 범위 내에 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로 약제학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0251] 본 발명의 화합물은 PGDS 억제제이며, 따라서 알러지성 및/또는 염증성 질병, 특히 알러지성 비염, 천식 및/또는 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)과 같은 질병을 치료하는데 유용하다.
- [0252] 따라서, 본 명세서에서 발명의 또 다른 관점은 환자에게 약제학적 유효량의 화학식 I의 화합물을 투여하는 것을 포함하여 알러지성 비염 및/또는 천식을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0253] 본 명세서에서 치료에 관하여 언급한 것은 PGDS를 억제하는 예방적 치료뿐만 아니라 PGDS와 연관된 확립된 급성 또는 만성 또는 생리학적 상태를 치료하여 이를 질병을 앓고 있는 환자를 본질적으로 치료하거나, 그와 연관된 생리학적 상태를 개선시키는 것을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 언급된 생리학적 상태에는 항-알러지성 비염 및/또는 천식 치료가 보장되는 가능한 임상적 상황의 전부는 아니지만 일부가 포함된다. 본 기술분야에서 숙련된 전문가는 치료가 필요한 상황을 잘 알고 있다.
- [0254] 실제로, 본 발명의 화합물은 경구, 흡입, 직장내, 비내, 협측, 설하, 질내, 결장, 비경구적 (피하, 근육내, 정맥내, 피내, 초내 및 경막외를 포함), 조내 (intracisternal) 및 복강내를 포함하는 국소적 또는 전신적 투여에 의해서 인간 및 그 밖의 다른 포유동물에게 약제학적으로 허용되는 투약형으로 투여될 수 있다. 특정한 경로는 예를 들어, 수용주의 생리학적 상태에 따라서 달라질 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- [0255] "약제학적으로 허용되는 투약형"은 본 발명의 화합물의 투약형을 의미하며, 예를 들어, 정제, 당의정, 분말, 엘릭서, 시럽, 혼탁액을 포함하는 액체 제제, 스프레이, 흡입용 정제, 로젠지, 에멀젼, 용액, 과립, 캡슐제 및 좌제뿐만 아니라 리포좀 제제를 포함하는 주사용 액체 제제를 포함한다. 그의 기술 및 제제화는 일반적으로 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 최신판)에서 볼 수 있다.
- [0256] 본 발명의 특정한 관점은 약제학적 조성물의 형태로 투여되는 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0257] 약제학적으로 허용되는 담체는 투여의 모드 및 투약형의 성질에 따라서 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 코팅, 보조제, 부형제 또는 비히클, 예를 들어, 보존제, 충전제, 봉해제, 습윤제, 유화제, 에멀젼 안정화제, 혼탁화제, 등장화제, 감미제, 방향제, 향료, 착색제, 항균제, 항진균제, 그 밖의 다른 치료제, 윤활제, 흡착 지연 또는 촉진제, 및 분배제를 포함하는 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 성분을 포함한다.
- [0258] 혼탁화제의 예로는 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로즈, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천, 및 트라가칸트, 또는 이들 물질의 혼합물이 포함된다.
- [0259] 미생물의 작용을 방지하기 위한 항균 및 항진균제의 예로는 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산 등이 포함된다.
- [0260] 등장화제의 예로는 당류, 염화나트륨 등이 포함된다.
- [0261] 흡수를 지연시키기 위한 흡착 지연제의 예로는 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴이 포함된다.
- [0262] 흡수를 증진시키기 위한 흡착 촉진제의 예로는 디메틸 설포사이드 및 관련된 유사체가 포함된다.
- [0263] 희석제, 용매, 비히클, 가용화제, 유화제 및 에멀젼 안정화제에는 물, 클로로포름, 슈크로즈, 에탄올, 이소프로필 알콜, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 벤질 벤조에이트, 폴리올, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 트윈 (Tween®) 60, 스판 (Span®) 60, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노-스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트, 소르비탄의 지방산 에스테르, 식물유 (예를 들어, 면실유, 낙화생유, 올리브유, 피마자유 및 호마유) 및 에틸 올레아이트 등과 같은 주사용 유기 에스테르, 또는 이들 물질의 적합한 혼합물이 포함된다.
- [0264] 부형제의 예에는 락토즈, 밀크 슈가 (milk sugar), 나트륨 시트레이트, 탄산칼슘 및 제2인산칼슘이 포함된다.
- [0265] 봉해제의 예로는 전분, 알긴산 및 특정의 캠플렉스 실리케이트가 포함된다.
- [0266] 윤활제의 예로는 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 탈크 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜이 포함된다.
- [0267] 약제학적으로 허용되는 담체의 선택은 일반적으로 용해도와 같은 활성 화합물의 화학적 특성, 특정한 투여의 모

드, 및 약제학적 관례에서 관찰되는 조건에 따라서 결정된다.

[0268] 경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 각각 예정된 양의 활성성분을 함유하는 캡슐제, 카세제 (cachets) 또는 정제와 같은 고체 투약형과 같은 독립적인 단위체로서, 또는 분말 또는 과립으로서, 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 혼탁액과 같은 액체 투약형으로서, 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 존재할 수 있다. 활성성분은 또한 볼루스 (bolus), 지체 (electuary) 또는 페이스트 (paste)로서 존재할 수도 있다.

[0269] "고체 투약형"은 본 발명의 화합물의 투약형이 고체 형태, 예를 들어, 캡슐제, 정제, 환제, 분말, 당의정 또는 과립인 것을 의미한다. 이러한 고체 투약형에서, 본 발명의 화합물은 적어도 하나의 통상적인 불활성 부형제 (또는 담체), 예를 들어, 나트륨 시트레이트 또는 제2인산칼슘, 또는 (a) 예를 들어, 전분, 락토즈, 슈크로즈, 글루코즈, 만니톨 및 규산과 같은 충전제, (b) 예를 들어, 카복시메틸셀룰로즈, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 슈크로즈 및 아카시아와 같은 결합제, (c) 예를 들어, 글리세롤과 같은 보습제, (d) 예를 들어, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정의 캠플렉스 실리케이트 및 탄산나트륨과 같은 봉해제, (e) 예를 들어, 파라핀과 같은 용해 지연제, (f) 예를 들어, 4급 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제, (g) 예를 들어, 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제, (h) 예를 들어, 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡착제, (i) 예를 들어, 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설레이트와 같은 윤활제, (j) 불투명화제 (opacifying agent), (k) 완충제, 및 장관의 특정 부분에서 본 발명의 화합물을 지연된 방식으로 방출시키는 성분과 혼합된다.

[0270] 정제는 임의로 하나 또는 그 이상의 부성분 (accessory ingredients)과 함께 압착 또는 성형함으로써 제조될 수 있다. 압착된 정제는 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 표면활성제 또는 분산제와 혼합된 자유-유동형의 활성성분을 적합한 기계에서 압착시킴으로써 제조될 수 있다. 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설레이트 및 탈크와 같은 윤활제와 배합된 락토즈, 나트륨 시트레이트, 탄산칼슘, 제2인산칼슘과 같은 부형제 및 전분, 알긴산 및 특정한 캠플렉스 실리케이트와 같은 봉해제가 사용될 수 있다. 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말상 화합물의 혼합물은 적합한 기계에서 성형하여 성형된 정제로 제조될 수도 있다. 정제는 임의로 코팅하거나, 금을 새길 수 있으며, 그 안에 포함된 활성성분의 느리거나 조절된 방출을 제공하도록 제제화될 수 있다.

[0271] 고체 조성물은 또한, 락토즈 또는 밀크 슈가 등과 같은 부형제뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 연질 및 경질-충전된 젤라틴 캡슐 내의 충전물로서 사용될 수도 있다.

[0272] 필요한 경우, 및 더욱 효과적인 분포를 위해서, 화합물은 생체적합성, 생물분해성 중합체 매트릭스 (예를 들어, 폴리(d,L-락타이드 코-글리콜아이드)), 리포좀 및 미소구체 (microspheres)와 같은 서방출성 또는 표적화된 송달 시스템 내에 마이크로캡슐화시키거나, 이에 더해, 피하 또는 근육내 데포 (depot)라 불리는 기술에 의해서 피하 또는 근육내로 주사하여 2 주일 또는 그 이상의 기간 동안 화합물(들)의 연속적인 서방출을 제공할 수 있다. 화합물은 예를 들어, 세균-저류성 필터 (bacteria-retaining filter)를 통한 여과에 의해서, 또는 사용하기 직전에 일부의 멸균수 또는 다른 멸균 주사용 매질 내에 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 멸균제를 혼입시킴으로써 멸균될 수 있다.

[0273] "액체 투약형"은 환자에게 투여되는 활성 화합물의 용량이 액체 형태, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘리셔의 형태인 것을 의미한다. 활성 화합물 이외에도, 액체 투약형은 용매, 가용화제 및 유화제와 같이 본 기술분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제를 함유할 수 있다.

[0274] 수성 혼탁액이 사용되는 경우에, 이들은 유화제, 또는 혼탁을 촉진시킬 수 있는 성분을 함유할 수 있다.

[0275] 국소 투여에 적합한 약제학적 조성물은 환자에게 국소적으로 투여하는데 적합한 형태인 제제를 의미한다. 제제는 본 기술분야에서 일반적으로 공지된 바와 같은 국소용 연고제, 납고제 (salves), 분말, 스프레이 및 흡입제, 젤 (물 또는 알코올 기제), 크림제로 존재할 수 있거나, 경피적 장벽을 통한 화합물의 조절된 방출을 허용할 수 있는 패치 (patch)로 적용하기 위하여 매트릭스 기제 내에 혼입시킬 수 있다. 연고제로 제제화되는 경우에, 활성성분은 파라핀성 또는 수-혼화성 연고 기제와 함께 사용될 수 있다. 대신으로, 활성성분은 수중유 크림 기제를 사용하여 크림제로 제제화시킬 수 있다. 눈에 국소 투여하기에 적합한 제제는 활성성분이 적합한 담체, 특히 활성성분에 대한 수성 용매에 용해되거나 혼탁된 점안제를 포함한다. 입에 국소 투여하는데 적합한 제제에는 향미가 있는 기제, 통상적으로 슈크로즈 및 아카시아 또는 트라가칸트 내에 활성성분을 포함하는 로젠지 (lozenges); 젤라틴 및 글리세린, 또는 슈크로즈 및 아카시아와 같은 불활성 기제 내에 활성성분을 포함하는 패

스틸 (pastilles); 및 적합한 액체 담체 내에 활성성분을 포함하는 구강세정액(mouthwashes)가 포함된다.

[0276] 에멀젼 약제학적 조성물의 오일상은 공지된 성분들로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 이 상은 단순히 유화제(다른 식으로는 에멀전트 (emulgent)로도 공지되어 있음)를 포함할 수 있지만, 이것은 바람직하게는 적어도 하나의 유화제와 지방 또는 오일, 또는 지방 및 오일 둘 다와의 혼합물을 포함한다. 특정한 구체예에서, 친수성 유화제는 안정화제로 작용하는 친유성 유화제와 함께 포함된다. 전체적으로, 유화제(들)은 안정화제(들)의 존재 또는 부재하에서 유화성 왁스를 구성하며, 오일 및 지방과 함께는 크림 제제의 오일성 분산상을 형성하는 유화성 연고 기체를 구성한다.

[0277] 필요한 경우에, 크림 기체의 수성상은 예를 들어, 적어도 30% w/w의 다가 알콜, 즉 프로필렌 글리콜, 부탄 1,3-디올, 만니톨, 소르비톨, 글리세롤 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG 400을 포함) 및 이들의 혼합물과 같이 2개 또는 그 이상의 하이드록실 그룹을 갖는 알콜을 포함할 수 있다. 국소용 제제는 바람직하게는 피부 또는 그 밖의 다른 병에 걸린 영역을 통한 활성성분의 흡수 또는 침투를 증진시키는 화합물을 포함할 수 있다.

[0278] 조성물을 위해서 적합한 오일 또는 지방의 선택은 목적하는 특성을 달성하는 것을 기준으로 한다. 따라서, 크림제는 특히 류브 또는 그 밖의 다른 용기로부터의 누출을 피하기 위하여 적합한 점조성 (consistency)을 갖는 기름기가 없고, 무착색이며 세척가능한 생성물이어야 한다. 직쇄 또는 분지쇄 일- 또는 이염기성 알킬 에스테르, 예를 들어, 디-이소프로필 미리스테이트, 테실 올레이트, 이소프로필 팔미테이트, 부틸 스테아레이트, 2-에틸헥실 팔미테이트, 또는 크로다몰 (Crodamol) CAP로 공지된 분지쇄 에스테르의 블렌드가 사용될 수 있다. 이들은 필요한 특성에 따라서 단독으로 또는 배합물로 사용될 수 있다. 대신으로, 백색 연파라핀 (white soft paraffin) 및/또는 액체 파라핀과 같은 고용점 지질 또는 그 밖의 다른 광유가 사용될 수도 있다.

[0279] 직장 또는 질 투여에 적합한 약제학적 조성물은 환자에게 직장으로 또는 질내로 투여하는데 적합하고, 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 함유하는 형태인 제제를 의미한다. 본 발명의 화합물을 상온에서는 고체이지만 체온에서 액체이고, 따라서 직장 또는 질강내에서 용융하여 활성 성분을 방출하는 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 같은 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체와 혼합시킴으로써 제조될 수 있는 좌제가 이러한 제제에 대한 특정한 형태이다.

[0280] 주사에 의해서 투여되는 약제학적 조성물은 근육간 (transmuscular), 정맥내, 복강내, 및/또는 피하 주사에 의한 것일 수 있다. 본 발명의 조성물은 액체 용액 중에서, 특히 행크 용액 (Hank's solution) 또는 링커 용액 (Ringer's solution)과 같은 생리학적으로 허용되는 완충제 중에서 제제화된다. 또한, 조성물은 고체 형태로 제제화되고, 사용하기 직전에 재용해 또는 혼탁될 수도 있다. 동결건조된 형태도 또한 포함된다. 제제는 멸균되며, 혼탁화제 및 증점제 및 항산화제, 완충제, 정균제 및 제제를 의도한 수용주의 혈액과 등장성으로 만들고, 적합하게 조정된 pH를 갖는 용질을 함유할 수 있는 에멀젼, 혼탁제, 수성 및 비-수성 주사 용액을 포함한다.

[0281] 비내 또는 흡입 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 환자에게 비내로, 또는 흡입에 의해서 투여되기에 적합한 형태인 조성물을 의미한다. 이 조성물은 예를 들어, 1 내지 500 미크론 범위의 입자 크기 (30 미크론, 35 미크론 등으로 5 미크론씩 증분시키는 20 내지 500 미크론 범위의 입자 크기를 포함)를 갖는 분말 형태의 담체를 함유할 수 있다. 예를 들어, 비내 스프레이 또는 비내 드롭제와 같이, 담체가 액체인 적합한 조성물은 활성 성분의 수성 또는 유성 용액을 포함한다. 에어로졸 투여에 적합한 조성물은 통상적인 방법에 따라서 제조될 수 있으며, 다른 치료제와 함께 전달될 수 있다. 흡입 치료제는 국제 공개특허공보 제WO2004/026380호 및 미국 특허 제 5,176,132 호에 기술된 바와 같이, 계량된 용량의 흡입기, 또는 이클립스(Eclipse®), 스피나일러 (Spinhaler®), 또는 울트라할러(Ultrahaler®)와 같은 적합한 건조 분말 흡입기에 의해서 쉽게 투여된다.

[0282] 본 발명의 조성물 내의 활성성분(들)의 실제 투약량 레벨은 특정의 조성물 및 환자에 대한 투여방법에 대해 목적하는 치료학적 반응을 수득하기에 효과적인 활성성분(들)의 양을 수득하도록 변화될 수 있다. 따라서, 특정한 환자에 대해 선택된 투약량 레벨은 목적하는 치료학적 효과, 투여의 경로, 목적하는 치료의 지속기간, 질병의 병인론 및 중증도, 환자의 상태, 체중, 성별, 식이 및 연령, 각각의 활성성분의 유형 및 효력, 흡수, 대사 및/또는 배설율, 및 그 밖의 다른 인자를 포함하는 다수의 인자들에 따라서 좌우된다.

[0283] 단일 또는 분할된 용량으로 환자에게 투여되는 본 발명의 화합물의 총 1일 용량은 예를 들어, 1일에 체중 kg당, 약 0.001 내지 약 100 mg, 특히 0.01 내지 10 mg/kg/일의 양일 수 있다. 예를 들어, 성인의 경우에 용량은 일 반적으로 흡입을 위해서는 1일에 체중 kg당, 약 0.01 내지 약 100, 특히 약 0.01 내지 약 10 mg, 경구 투여에 의해서는 1일에 체중 kg당, 약 0.01 내지 약 100, 특히 0.1 내지 70, 더욱 특히 0.5 내지 10 mg, 및 정맥내 투여에 의해서는 1일에 체중 kg당, 약 0.01 내지 약 50, 특히 0.01 내지 10 mg이다. 조성물 내의 활성성분의 백분

율은 변화될 수 있지만, 이것은 적합한 투약량이 수득되도록 하는 비율을 구성하여야 한다. 투약량 단위 조성물은 1일 용량을 구성하기 위해서 사용될 수 있는 것과 같은 양 또는 그의 약수를 함유할 수 있다. 명백하게, 몇개의 단위 투약형을 거의 동시에 투여할 수 있다. 투약량은 목적하는 치료학적 효과를 수득하기 위해서 필요한 만큼 빈번하게 투여될 수 있다. 일부의 환자들은 더 고용량 또는 저용량에서 빠르게 반응할 수 있으며, 훨씬 더 작은 유지용량이 적절한 것으로 나타날 수 있다. 다른 환자의 경우에는 각각의 특정 환자의 생리학적 필요에 따라서 1일에 1 내지 4 회 투약의 비율로 장기간 치료하는 것이 필요할 수 있다. 다른 환자에 대해서는 1일에 1 또는 2 회 이하의 투약이 필요할 수도 있음을 명백하다.

제제는 약제학의 기술분야에서 잘 알려진 방법에 의해서 단위 투약형으로 제조될 수 있다. 이러한 방법은 약제학적 활성성분을 하나 또는 그 이상의 부성분을 구성하는 담체와 결합하도록 하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제제는 활성성분과 액체 담체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 다와 균일하고 긴밀하게 결합시킨 다음에, 필요에 따라서 생성물을 형상화시킴으로써 제조된다.

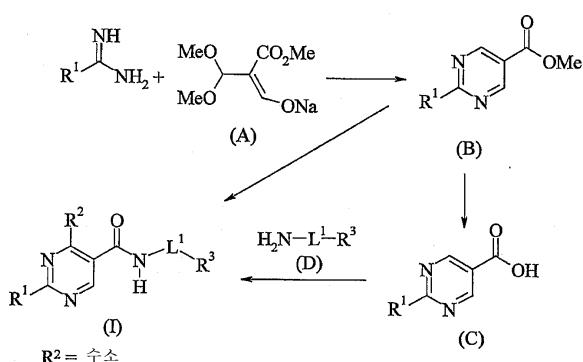
제제는 단위-용량 또는 수회-용량 용기, 예를 들어, 밀봉된 앰플 및 탄성 스토퍼 (elastomeric stoppers)를 갖는 바이알 내에 존재할 수 있으며, 사용하기 직전에 멸균 액체 담체, 예를 들어, 주사용 물을 첨가하는 것만이 필요한 냉동-건조된 (동결건조된) 상태로 저장될 수 있다. 즉석 (extemporaneous) 주사용 용액 및 혼탁액은 전술한 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물은 이전에 사용되거나 문헌에 기술된 방법을 의미하는 공지된 방법, 예를 들어, 문헌 (참조: R.C. Larock in *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989)에 기술된 방법을 적용하거나 응용하여 제조될 수 있다.

이하에 기술된 반응에서, 반응성 작용성 그룹, 예를 들어, 하이드록시, 아미노, 이미노, 티오 또는 카복시 그룹은 이들을 최종 생성물에 원하는 경우에 그들이 원치않게 반응에 참여하는 것을 피하기 위해서 보호하는 것이 필요할 수 있다. 통상적인 보호그룹이 표준 관례에 따라서 사용될 수 있다 (참조예: T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999).

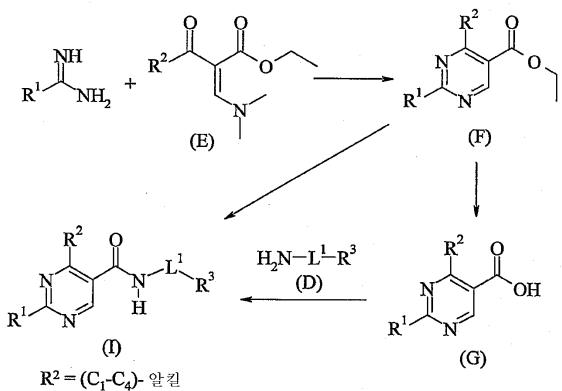
R^2 가 수소인 화학식 I의 화합물은 R^1 이 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미딘 화합물을 화학식 A의 시약과 반응시켜 화학식 B의 화합물을 형성시키고, 이것을 직접 또는 화학식 C의 그의 가수분해된 생성물을 거쳐서, L^1 및 R^3 이 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 D의 아민과 커플링시킴으로써 이하의 반응식 I에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

반응식 I



R^2 가 (C_1-C_4)-알킬인 화학식 I의 화합물을 R^1 이 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미딘 화합물을 화학식 E의 시약과 반응시켜 화학식 F의 화합물을 형성시키고, 이것을 직접 또는 화학식 G의 그의 가수분해된 생성물을 거쳐서, L^1 및 R^3 이 본 명세서에서 정의된 바와 같은 화학식 D의 아민과 커플링시킴으로써 이하의 반응식 II에 나타낸 바와 같이 제조될 수 있다.

반응식 II



[0291]

본 발명의 화합물은 또한, 본 발명의 다른 화합물의 상호전환에 의해서 제조될 수도 있다.

[0293]

본 발명의 화합물은 비대칭 중심을 함유할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이들 비대칭 중심은 독립적으로 R 또는 S 배위를 나타낼 수 있다. 본 발명의 특정한 화합물이 또한 기하학적 이성현상을 나타낼 수도 있다는 것은 본 기술분야에서 숙련된 전문가에게 명백할 것이다. 본 발명은 상기의 화학식 I의 화합물의 각각의 기하이성체 및 입체이성체, 및 라세미 혼합물을 포함한 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다. 이러한 이성체는 공지된 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 기술 및 재결정화 기술을 적용 또는 응용함으로써 그들의 혼합물로부터 분리될 수 있거나, 이들은 이들의 중간체의 적절한 이성체로부터 별도로 제조된다.

[0294]

본 발명의 화합물, 이들의 제조방법 또는 제제 및 이들의 생물학적 활성을 단지 예시하는 것으로 제시되었지만 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되지 않는 이하의 실시예를 조사함으로써 더욱 명백해질 것이다. 본 발명의 화합물은 예를 들어, 이하의 분석방법에 의해서 확인된다.

[0295]

질량 스펙트럼 (MS)은 마이크로매스 (Micromass) LCT 질량분광계를 사용하여 기록된다. 방법은 100 내지 1000의 질량 m/z 을 스캐닝하는 양성 전자스프레이 이온화 (positive electrospray ionization)이다.

[0296]

300MHz ^1H 핵자기공명 스펙트럼 (^1H NMR)은 ASW 5 mm 프로브를 갖는 배리안 머큐리 (Varian Mercury) (300 MHz) 분광계를 사용하여 주위온도에서 기록한다. ^1H NMR에서 화학적 이동 (δ)은 내부 표준물로서 테트라메틸실란 (TMS)에 관하여 ppm (parts per million)으로 나타낸다.

[0297]

이하의 실시예 및 제조 및 출원의 나머지 부분에서 사용된 것으로서, 본 명세서에서 사용된 용어는 다음에 나타낸 의미를 갖는다: "kg"은 칼로그램을 나타내고, "g"는 그램을 나타내며, "mg"는 밀리그램을 나타내고, "μg"은 마이크로그램을 나타내며, "mol"은 몰 (moles)을 나타내고, "mmol"은 밀리몰 (millimoles)을 나타내며, "M"은 몰라 (molar)를 나타내고, "mM"은 밀리몰라 (millimolar)를 나타내며, "μM"은 마이크로몰라 (micromolar)를 나타내고, "nM"은 나노몰라 (nanomolar)를 나타내며, "L"은 리터를 나타내고, "mL" 또는 "ml"은 밀리리터를 나타내며, "μL"은 마이크로리터를 나타내고, "°C"는 섭씨 온도를 나타내며, "mp" 또는 "m.p."는 용점을 나타내고, "bp" 또는 "b.p."는 비점을 나타내며, "Hg의 mm"는 수은의 밀리미터로 나타낸 압력을 의미하고, "cm"은 센티미터를 나타내며, "nm"은 나노미터를 나타내고, "abs."는 무수물인 것을 의미하며, "conc."는 농축된 것을 나타내고, "c"는 g/mL로 나타내는 농도를 의미하며, "rt"는 실온을 나타내고, "TLC"는 박층 크로마토그래피를 나타내며, "HPLC"는 고성능 액체 크로마토그래피를 나타내고, "i.p."는 복강내를 의미하며, "i.v."는 정맥내를 의미하고, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "dd"는 이중선의 이중선, "br"은 브로드를 나타내며, "LC"는 액체 크로마토그래프이고, "MS"는 질량 스펙트로그래프이며, "ESI/MS"는 전자스프레이 이온화/질량 스펙트로그래프이고, "R_t"는 체류시간이며, "M"은 분자 이온이고, "PSI"는 평방 인치당 파운드이며, "DMSO"는 디메틸 셀록사이드이고, "DMF"는 N,N-디메틸포름아미드이며, "DCM"은 디클로로메탄이고, "HCl"은 염산이며, "SPA"는 섬광근접측정법 (Scintillation Proximity Assay)이고, "EtOAc"는 에틸 아세테이트이며, "PBS"는 포스페이트 완충된 식염수이고, "IUPAC"는 국제순수 및 응용화학 연합 (International Union of Pure and Applied Chemistry)이며, "MHz"는 메가헤르츠이고, "MeOH"는 메탄올이며, "N"은 노르말 농도 (normality)이고, "THF"는 테트라하이드로푸란이며, "min"은 분이고, "N₂"는 질소 가스이며, "MeCN" 또는 "CH₃CN"은 아세토니트릴이고, "Et₂O"는 에틸 에테르이며, "TFA"는 트리플루오로아세트산이고, "~~"

는 대략적인 것을 나타내며, "MgSO₄"는 황산마그네슘이고, "Na₂SO"는 황산나트륨이며, "NaHCO₃"는 중탄산나트륨이고, "Na₂CO₃"는 탄산나트륨이며, "MCPBA"는 3-클로로퍼옥시벤조산이고, "NMP"는 N-메틸파롤리돈이며, "PS-DCC"는 중합체 지지된-디사이클로헥실카보디이미드이고, "LiOH"는 수산화리튬이며, "PS-트리스아민"은 중합체 지지된-트리스아민이고, "PGH2"는 프로스타글란딘 H₂이며, "PGD2"는 프로스타글란딘 D₂이고, "PGE2"는 프로스타글란딘 E₂이며, "hPGDS"는 조혈성 PGD2 신타제이고, "GSH"는 글루타치온 (환원형)이며, "EIA"는 효소 면역측정법 (enzyme immunoassay)이고, "KH₂PO₄"는 제1인산칼륨이며, "K₂HPO₄"는 제2인산칼륨이고, "FeCl₂"는 염화제1철이며, "MOX"는 메톡실아민이고, "EtOH"는 에탄올이다.

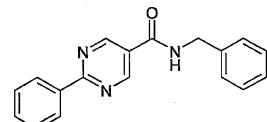
실시예

[0298]

실시예 1:

[0299]

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 벤질아미드



[0300]

[0301]

단계 1: 자기교반기 및 환류냉각기가 장치된 250 mL, 3-구 환저 플라스크를 N₂로 퍼지하였다. 플라스크를 메틸 3,3-디메톡시프로파오네이트 (5.22 g, 35.3 mmol), 무수 1,2-디메톡시에탄 (25 mL), 무수 메틸 포르메이트 (5 mL), 60% 수소화나트륨 (1.7 g, 42.5 mmol)으로 순차적으로 충전시키고, 혼합물을 수소의 발생이 중지될 때 까지 40-50°C로 가온하였다. 반응 혼합물을 빙수욕 중에서 냉각시키고, 밤새 교반하면서 서서히 실온에 도달하도록 하였다. 무수 에테르 (25 mL)를 첨가하고, 생성된 혼탁액을 N₂ 하에서 여과하여, 무수 에테르 (10 mL)로 세척하고, 2 시간 동안 진공 건조시켜 분말로서 2-디메톡시메틸-3-하이드록시-아크릴산 메틸 에스테르의 나트륨 염 (3.51 g, 50%)을 수득하였다. ¹H NMR (CD₃OD): δ 3.33 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 5.31 (s, 1H), 8.89 (s, 1H). (참조: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, *Synthesis*, 2002, 720-722.)

[0302]

단계 2: 무수 DMF (4 mL) 중의 벤즈아미딘 하이드로클로라이드 수화물 (2 mmol)의 용액에 2-디메톡시메틸-3-하이드록시-아크릴산 메틸 에스테르의 나트륨 염 (0.46 g, 2.32 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL)을 첨가하였다. 물을 첨가한 후에, 생성물의 즉각적인 침전이 관찰되었다. 고체를 여과에 의해서 수거하여, 물 (2.5 mL)로 세척하고, 진공 건조시켜 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (0.32 g, 74%)를 수득하였다. (참조: P. Zhichkin, D.J. Fairfax, S.A. Eisenbeis, *Synthesis*, 2002, 720-722.)

[0303]

단계 3: MeOH, THF 및 물의 혼합물 (용적 기준으로 1:1:1, 120 mL) 중의 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (3.15 g) 및 LiOH (0.71 g)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH 및 THF를 증발시켜 수용액을 수득하였다. 수용액을 5% 염산으로 산성화시켜 pH를 2.5 내지 3으로 조정하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 고체로서 2.94 g (~100%)의 2-페닐-피리미딘-5-카복실산을 수득하였다. MS: 201 (M+H).

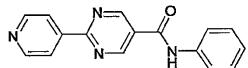
[0304]

단계 4: 8 mL의 DCM 중의 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (80 mg), 1-하이드록시벤조트리아졸 (92 mg) 및 중합체 지지된-카보디이미드 (640 mg, 1.25 mmol/g)의 혼합물을 실온에서 30 분 동안 진탕하고, 벤질아민 (43 mg)을 첨가하였다. 실온에서 1.5일 동안 진탕한 후에, PS-트리스아민 (295 mg, 4.08 mmol/g)을 첨가하였다. 혼합물을 계속해서 실온에서 16 시간 동안 진탕하였다. 고체를 여과하여 DCM으로 세척하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 벤질아미드 (98 mg, 85%)를 수득하였다. MS: 290 (M+H); ¹H NMR (CDCl₃): 9.17 (s, 2H), 8.50 (d, 2H), 7.52-7.55 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 5H), 6.54 (브로드, H), 4.69-4.71 (d, 2H); IC₅₀

= 10 nM.

[0305] 실시예 2

[0306] 2-피리딘-4-일-피리미딘-5-카복실산 페닐아미드



[0307]

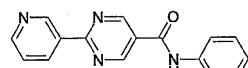
[0308] 단계 1. 무수 DMF (12 mL) 중의 이소니코틴아미딘 하이드로클로라이드 (1 g, 6.35 mmol)의 용액에 2-디메톡시메틸-3-하이드록시-아크릴산 메틸 에스테르의 나트륨염 (1.46 g, 7.36 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 100°C에서 1h 동안 가열하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물 (48 mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해서 수거하여, 물로 세척하고, 진공 건조시켜 2-피리딘-4-일-피리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (1.2 g, 88%)를 수득하였다. MS: 216 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.00 (s, 3H), 8.44 (d, 2H), 8.73 (d, 2H), 9.38 (s, 2H).

[0309] 단계 2. MeOH (7.25 mL) 중의 2-피리딘-4-일-피리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (1.11 g, 5.18 mmol) 및 수성 LiOH (1 M, 5.18 mL)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 진공 중에서 제거하고, 수용액을 3 N HCl로 처리하여 pH를 2 내지 3으로 조정하였다. 고체를 여과하여, 물로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 고체로서 2-피리딘-4-일-피리미딘-5-카복실산 (1 g, 96%)을 수득하였다. MS: 202 (M+H).

[0310] 단계 3. DMF (8 mL) 중의 2-피리딘-4-일-피리미딘-5-카복실산 (100 mg, 0.5 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (76.1 mg, 0.56 mmol) 및 PS-DCC (539 mg, 1.25 mmol/g, 0.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 진탕하고, 아닐린 (31 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18 시간 동안 진탕한 후에, PS-트리스아민(398 mg, 3.75 mmol/g, 1.49 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 계속 진탕하였다. 고체를 여과하여 DCM으로 세척하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-피리딘-4-일-피리미딘-5-카복실산 페닐아미드 (15 mg, 16%)를 수득하였다. MS: 277 (M+H).

[0311] 실시예 3

[0312] 2-피리딘-3-일-피리미딘-5-카복실산 페닐아미드



[0313]

[0314] 단계 1. 무수 DMF (12 mL) 중의 니코틴아미딘 하이드로클로라이드 (1 g, 6.35 mmol)의 용액에 2-디메톡시메틸-3-하이드록시-아크릴산메틸 에스테르의 나트륨염 (1.46 g, 7.36 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 하에 100 °C에서 3 시간 동안 가열하였다. 이 시간 후에, 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물 (48 mL)을 첨가하였다. 침전물을 여과에 의해서 수거하여 물로 세척하고, 진공 건조시켜 2-피리딘-3-일-피리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (0.7 g, 51%)를 수득하였다. MS: 216 (M+H).

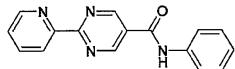
[0315] 단계 2. MeOH (5 mL) 중의 2-피리딘-3-일-피리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (0.73 g, 3.32 mmol) 및 1M 수성 LiOH (3.32 mL)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 진공 중에서 제거하고, 수용액을 3 N HCl로 처리하여 pH ~2-3으로 조정하였다. 고체를 여과하여 물로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 고체로서 2-피리딘-3-일-피리미딘-5-카복실산 (0.2 g, 30%)을 수득하였다. MS: 202 (M+H).

[0316] 단계 3. DMF (8 mL) 중의 2-피리딘-3-일-피리미딘-5-카복실산 (110 mg, 0.55 mmol), 1-하이드록시벤조트리아

졸 (83.5 mg, 0.62 mmol) 및 PS-DCC (568 mg, 1.28 mmol/g, 0.73 mmol)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 진탕하고, 아닐린 (34 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18 시간 동안 진탕한 후에, PS-트리스아민 (436 mg, 3.75 mmol/g, 1.64 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 계속 진탕하였다. 고체를 여과하여 DCM으로 세척하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-피리딘-3-일-피리미딘-5-카복실산 폐닐아미드 (41.2 mg, 41%)를 수득하였다. MS: 277 (M+H).

[0317] 실시예 4

[0318] 2-피리딘-2-일-피리미딘-5-카복실산 폐닐아미드

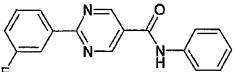


[0319]

8 mL의 DMF 중의 2-피리딘-2-일-피리미딘-5-카복실산 (100 mg, 0.5 mmol, 실시예 2의 단계 1 및 2에 기술된 일반적 방법에 따라 제조됨), 1-하이드록시벤조트리아졸 (76.1 mg, 0.56 mmol) 및 PS-DCC (518 mg, 1.28 mmol/g, 0.66 mmol)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 진탕하고, 아닐린 (31 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 18 시간 동안 진탕한 후에, PS-트리스아민 (400 mg, 3.75 mmol/g, 1.5 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 계속 진탕하였다. 고체를 여과하여 DCM으로 세척하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-피리딘-2-일-피리미딘-5-카복실산 폐닐아미드 (21 mg, 23%)를 수득하였다. MS: 277 (M+H).

[0321] 실시예 5

[0322] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 폐닐아미드

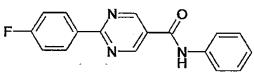


[0323]

DMF (8 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (107 mg, 0.49 mmol, 실시예 2의 단계 1 및 2에 기술된 일반적 방법에 따라 제조됨), 1-하이드록시벤조트리아졸 (75 mg, 0.56 mmol) 및 PS-DCC (511 mg, 1.28 mmol/g, 0.65 mmol)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 진탕하였다. 아닐린 (30.4 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 진탕하였다. PS-트리스아민 (392 mg, 3.75 mmol/g, 1.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 계속 진탕하였다. 고체를 여과하여 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 폐닐아미드를 정량적 수율로 수득하였다. MS: 294 (M+H).

[0325] 실시예 6

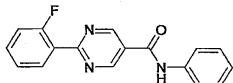
[0326] 2-(4-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 폐닐아미드



[0327]

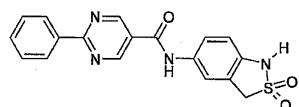
DMF (8 mL) 중의 2-(4-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (107 mg, 0.49 mmol, 실시예 2의 단계 1 및 2에 기술된 일반적 방법에 따라 제조됨), 1-하이드록시벤조트리아졸 (75 mg, 0.56 mmol) 및 PS-DCC (511 mg, 1.28 mmol/g, 0.65 mmol)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 진탕하였다. 아닐린 (30.4 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 진탕하였다. PS-트리스아민 (392 mg, 3.75 mmol/g, 1.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 계속 진탕하였다. 고체를 여과하여 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-(4-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 폐닐아미드 (83.4 mg, 86%)를 수득하였다. MS: 294 (M+H).

[0329] 실시예 7

[0330] 2-(2-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 페닐아미드

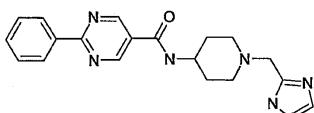
[0331]

DMF (8 mL) 중의 2-(2-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (105 mg, 0.48 mmol, 실시예 2의 단계 1 및 2에 기술된 일반적 방법에 따라 제조됨), 1-하이드록시벤조트리아졸 (74 mg, 0.54 mmol) 및 PS-DCC (501 mg, 1.28 mmol/g, 0.64 mmol)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 진탕하였다. 아닐린 (29.9 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 진탕하였다. PS-트리스아민 (385 mg, 3.75 mmol/g, 1.44 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 계속 진탕하였다. 고체를 여과하여 EtOAc로 세척하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-(2-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 페닐아미드 (60 mg, 63%)를 수득하였다. MS: 294 (M+H).

[0333] 실시예 8[0334] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일)-아미드

[0335]

DMF (8 mL) 중의 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (60 mg, 0.3 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (69 mg, 0.51 mmol), 및 PS-DCC (469 mg, 1.21 mmol/g, 0.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 60 분 동안 진탕하였다. 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민 (55 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 진탕하였다. PS-트리스아민 (221 mg, 4.08 mmol/g, 0.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 계속 진탕하였다. 고체를 여과하여 MeOH로 세척하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 (2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일)-아미드 (57 mg)를 수득하였다. MS: 367 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.58 (s, 2H), 6.86 (d, H), 7.53-7.65 (m, 4H), 7.76 (s, H), 8.46 (t, 2H), 9.33 (d, 2H), 10.41 (브로드, H), 10.54 (s, H); IC₅₀ = 2.5 nM.

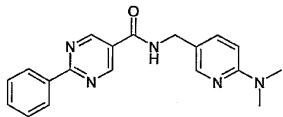
[0337] 실시예 9[0338] 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 [1-(1H-이미다졸-2-일메틸-페페리딘-4-일)-아미드

[0339]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 1-(1H-이미다졸-2-일메틸)-페페리딘-4-일아민으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 [1-(1H-이미다졸-2-일메틸-페페리딘-4-일)-아미드 (74 mg)를 제조하였다. MS: 363 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.80-1.89 (m, 2H), 2.05-2.16 (m, 2H), 3.21-3.37 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 4.14 (m, H), 4.66 (s, 2H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.80 (s, 2H), 8.44 (m, 2H), 8.69 (d, H), 9.23 (s, 2H); IC₅₀ = 2 nM.

[0341] 실시예 10

[0342] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (6-디메틸아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드



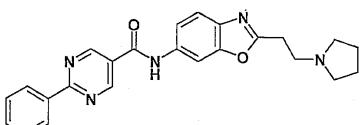
[0343]

[0344] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 6-디메틸아미노-피리딘-3-일메틸아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (6-디메틸아미노-피리딘-3-일메틸)-아미드를 제조하였다. MS: 334 (M+H).

[0345]

[0346] 실시예 11

[0347] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤조옥사졸-6-일]-아미드



[0348]

[0349] 단계 1. DMF (45 mL) 중의 2-페닐-6-나트로-벤즈옥사졸 (30 mmol), 디메틸 포름아미드 디메틸 아세탈 (60 mmol) 및 피롤리딘 (60 mmol)의 용액을 100°C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 냉각된 EtOAc로 세척하고, 고체로서 6-나트로-2-(2-피롤리딘-1-일-비닐)-벤조옥사졸을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.80-2.25 (브로드, 4H), 3.10-3.80 (브로드, 4H), 5.06 (d, H), 7.44 (d, H), 7.96 (d, H), 8.21 (m, 2H).

[0350]

단계 2. 에탄올 (100 mL) 중의 6-나트로-2-(2-피롤리딘-1-일-비닐)-벤조옥사졸 (8.5 mmol) 및 팔라듐/탄소 (10%) (0.85 mmol)의 용액을 실온에서 18 시간 동안, 50 psi의 압력으로 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 고체로서 2-(2-피롤리딘-1-일-비닐)-벤조옥사졸-6-일아민을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.82 (m, 4H), 3.2 (브로드, 4H), 3.65 (브로드, 2H), 4.92 (d, H), 6.49 (d, H), 6.64 (d, H), 7.19 (d, H), 7.60 (d, H).

[0351]

단계 3. MeOH (40 mL) 중의 2-(2-피롤리딘-1-일-비닐)-벤조옥사졸-6-일아민 (3.2 mmol)의 용액에 실온에서 나트륨 시아노보로하이드라이드 (6.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 환류하도록 가열하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 DCM에 용해시켰다. 용액을 물 및 염수로 세척하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 소량의 활성탄을 용액에 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축시켜 고체로서 2-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤조옥사졸-6-일아민을 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.79 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 3.00-3.18 (m, 4H), 4.78 (브로드, 2N-H), 6.68 (q, H), 6.80 (d, H), 7.43 (d, H).

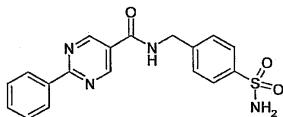
[0352]

단계 4. 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 2-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤조옥사졸-6-일아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-벤조옥사졸-6-일]-아미드를 제조하였다. MS: 414 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.70 (브로드, 4H), 2.44-2.78 (m, 2H), 2.95-3.30 (m, 6H), 7.55-7.75 (m, 5H), 8.27 (s, H), 8.5 (q, 2H), 8.38 (s, 2 H), 10.8 (s, H); IC₅₀ = 18 nM.

[0353]

실시예 12

[0354]

2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드

[0355]

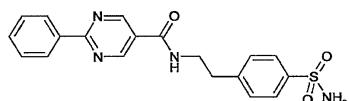
[0356]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 4-아미노메틸-벤젠설퐴아미드 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드를 제조하였다. MS: 369 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 4.60 (d, 2H), 7.34 (s, 2H), 7.54-7.64 (m, 5H), 7.78 (d, 2H), 8.45 (m, 2H), 9.30 (s, 2H), 9.46 (t, H).

[0357]

실시예 13

[0358]

2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [2-(4-설파모일-페닐)-에틸]-아미드

[0359]

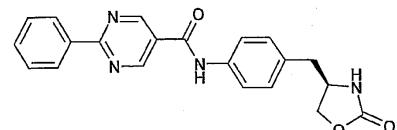
[0360]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 4-(2-아미노-에틸)-벤젠설퐴아미드 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [2-(4-설파모일-페닐)-에틸]-아미드를 제조하였다. MS: 383 (M+H).

[0361]

실시예 14

[0362]

(R)-2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [4-(2-옥소-옥사졸리딘-4-일메틸)-페닐]-아미드

[0363]

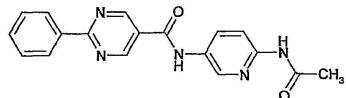
[0364]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 4-(4-아미노-벤질)-옥사졸리딘-2-온 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 (R)-2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [4-(2-옥소-옥사졸리딘-4-일메틸)-페닐]-아미드를 제조하였다. MS: 375 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.85-2.94 (m, 2H), 4.13-4.24 (m, 2H), 4.36 (m, H), 7.30 (d, 2H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 8.44-8.56 (m, 2H), 9.23 (d, 2H).

[0365]

실시예 15

[0366]

2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (6-아세틸아미노-파리딘-3-일)-아미드

[0367]

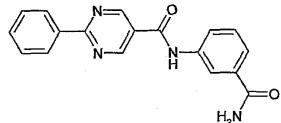
[0368]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 N-(5-아미노-파리딘-2-일)-아세트아미드 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (6-아세틸아미노-파리딘-3-일)-아미드를 제조하였다. MS: 334 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.09 (s, 3H),

7.47-7.66 (m, 3H), 8.09 (s, 2H), 8.40-8.53 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 10.29 (s N-H), 10.70 (s, N-H).

[0369] 실시예 16

[0370] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-카바모일-페닐)-아미드

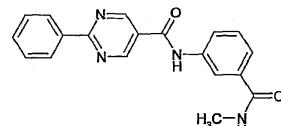


[0371]

[0372] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 3-아미노-벤즈아미드 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-카바모일-페닐)-아미드를 제조하였다. MS: 319 (M+H).

[0373] 실시예 17

[0374] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-메틸카바모일-페닐)-아미드

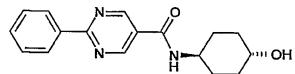


[0375]

[0376] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 3-아미노-N-메틸-벤즈아미드 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-메틸카바모일-페닐)-아미드를 제조하였다. MS: 333 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.79 (d, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.96 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.37-8.54 (m, 3H), 9.37 (s, 2H), 10.70 (s, 1H).

[0377] 실시예 18

[0378] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (4-하이드록시-사이클로헥실)-아미드

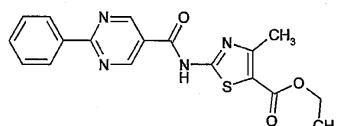


[0379]

[0380] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 4-아미노-사이클로헥산을 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (4-하이드록시-사이클로헥실)-아미드를 제조하였다. MS: 298 (M+H).

[0381] 실시예 19

[0382] 4-메틸-2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르



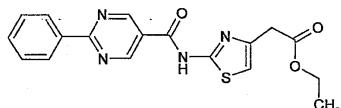
[0383]

[0384] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 2-아미노-4-메틸-티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 4-메틸-2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르를 제조하였다. MS: 342 (M+H).

미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르를 제조하였다. MS: 369 (M+H).

[0385] 실시예 20

[0386] {2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르

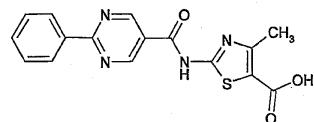


[0387]

[0388] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 (2-아미노-티아졸-4-일)-아세트산 에틸 에스테르 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 {2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르를 제조하였다. MS: 369 (M+H).

[0389] 실시예 21

[0390] 4-메틸-2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산

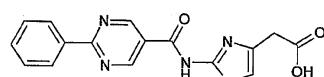


[0391]

[0392] THF (10 mL) 중의 4-메틸-2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르 (0.15 mmol) 및 10% NaOH 수용액 (4 mL)의 혼합물을 60°C에서 18 시간 동안 교반하였다. THF를 증발시키고, 잔류물을 5% 염산에 의해 pH ~2.0-2.5로 산성화시켰다. 침전물을 여과하고 건조시켜 고체로서 4-메틸-2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산을 수득하였다. MS: 341 (M+H).

[0393] 실시예 22

[0394] {2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일}-아세트산

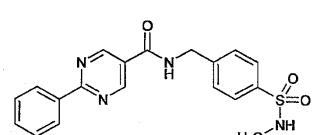


[0395]

[0396] 4-메틸-2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르를 {2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일}-아세트산 에틸 에스테르로 치환시켜 실시예 21의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 {2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일}-아세트산을 제조하였다. MS: 341 (M+H).

[0397] 실시예 23

[0398] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-메틸설파모일-벤질아미드



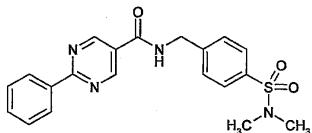
[0399]

[0400] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 3-아미노메틸-N-메틸-벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드 (1.5 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-메틸설파모일-벤질아미드를 제조하였다. MS: 383 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.36 (s,

3H), 4.51 (s, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 8.50 (m, 2H), 9.25 (s, 2H).

[0401] 실시예 24

[0402] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-디메틸설플파모일-벤질아미드

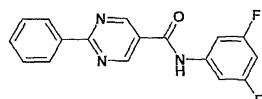


[0403]

[0404] DMF (8 mL) 중의 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 설플파모일-벤질아미드 (실시예 12, 0.3 mmol), 요오도메탄 (0.3 mmol) 및 탄산칼륨 (0.9 mmol)의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시키고, 잔류물을 EtOAc (30 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na2SO4), 여과하여 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 5-10% EtOAc로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-디메틸설플파모일-벤질아미드를 수득하였다. MS: 397 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD3OD): δ 2.70 (s, 6H), 4.74 (s, 2H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.43-8.56 (m, 2H), 9.25 (s, 2H).

[0405] 실시예 25

[0406] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (3,5-디플루오로-페닐)-아미드

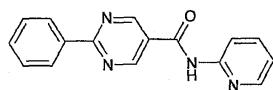


[0407]

[0408] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 3,5-디플루오로아닐린 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산(3,5-디플루오로-페닐)-아미드를 제조하였다. MS: 312 (M+H).

[0409] 실시예 26

[0410] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 퍼리딘-2-일아미드

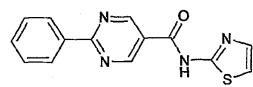


[0411]

[0412] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 2-아미노파리딘 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 퍼리딘-2-일아미드를 제조하였다. MS: 277 (M+H).

[0413] 실시예 27

[0414] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 티아졸-2-일아미드



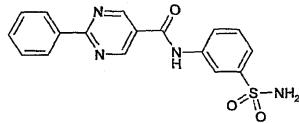
[0415]

[0416] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 2-아미노티아졸 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 티아졸-2-일아미드를

제조하였다. MS: 283 (M+H).

[0417] 실시예 28

[0418] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-설파모일-페닐)-아미드

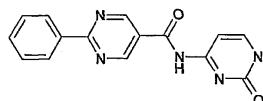


[0419]

[0420] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]아소티아졸-5-일아민을 3-아미노-벤젠설폰아미드 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-설파모일-페닐)-아미드를 제조하였다. MS: 355 (M+H).

[0421] 실시예 29

[0422] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2-옥소-1,2-디하이드로-피리미딘-4-일)-아미드

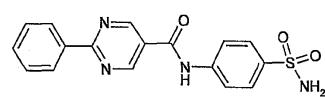


[0423]

[0424] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]아소티아졸-5-일아민을 4-아미노-1H-피리미딘-2-온 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2-옥소-1,2-디하이드로-피리미딘-4-일)-아미드를 제조하였다. MS: 294 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.7.17 (bs, N-H), 7.47-7.68 (m, 4H), 7.90 (d, H), 8.46 (d, 2H), 9.35 (s, 2H), 11.65 (bs, N-H); IC₅₀ = 15 nM.

[0425] 실시예 30

[0426] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (4-설파모일-페닐)-아미드

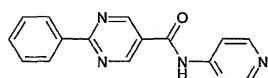


[0427]

[0428] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]아소티아졸-5-일아민을 4-아미노-벤젠설폰아미드 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (4-설파모일-페닐)-아미드를 제조하였다. MS: 355 (M+H). IC₅₀ = 5 nM.

[0429] 실시예 31

[0430] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 피리미딘-4-일아미드



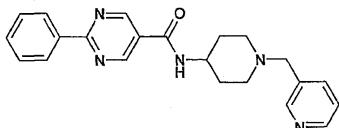
[0431]

[0432] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]아소티아졸-5-일아민을 4-아미노피리미딘 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 피리미딘-4-일아미드를 제조하였다. MS: 278 (M+H).

[0433]

실시예 32

[0434]

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (1-피리딘-3-일메틸-피페리딘-4-일)-아미드

[0435]

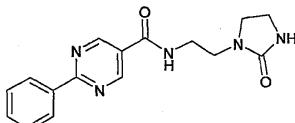
[0436]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 1-피리딘-3-일메틸-피페리딘-4-일아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (1-피리딘-3-일메틸-피페리딘-4-일)-아미드를 제조하였다. MS: 374 (M+H).

[0437]

실시예 33

[0438]

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드

[0439]

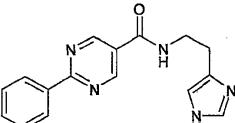
[0440]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 1-(2-아미노-에틸)-이미다졸리딘-2-온 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-아미드를 제조하였다. MS: 312 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.47-3.58 (m, 4H), 4.60-4.73 (m, 4H), 4.52 (s, N-H), 7.46-7.57 (m, 3H), 8.02 (bs, N-H), 8.53 (m, 2H), 9.24 (s, 2H); IC₅₀ = 32 nM.

[0441]

실시예 34

[0442]

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드

[0443]

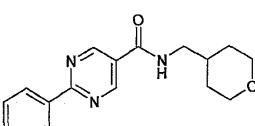
[0444]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸]-아미드를 제조하였다. MS: 294 (M+H); IC₅₀ = 35 nM.

[0445]

실시예 35

[0446]

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일메틸)-아미드

[0447]

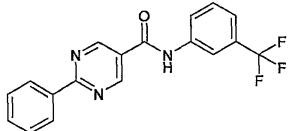
[0448]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 (테트라하이드로-피란-4-일)-메틸아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (테트

라하이드로-피란-4-일메틸)-아미드를 제조하였다. MS: 298 (M+H).

[0449] 실시예 36

[0450] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드

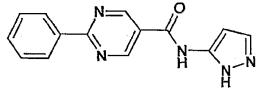


[0451]

[0452] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 3-트리플루오로메틸-아닐린 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-트리플루오로메틸-페닐)-아미드를 제조하였다. MS: 344 (M+H).

[0453] 실시예 37

[0454] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2H-피라졸-3-일)-아미드

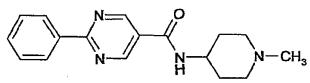


[0455]

[0456] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 2H-피라졸-3-일아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2H-피라졸-3-일)-아미드를 제조하였다. MS: 266 (M+H).

[0457] 실시예 38

[0458] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드



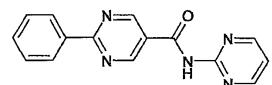
[0459]

[0460] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 1-메틸-피페리딘-4-일아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (1-메틸-피페리딘-4-일)-아미드를 제조하였다. MS: 297 (M+H); IC₅₀ = 96 nM.

[0461]

실시예 39

[0462] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 피리미딘-2-일아미드



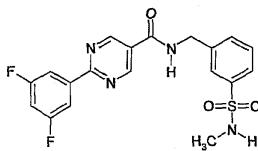
[0463]

[0464] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 2-아미노피리미딘 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 피리미딘-2-일아미드를 제조하였다. MS: 278 (M+H).

[0465]

실시예 40

[0466]

2-(3,5-디플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드

[0467]

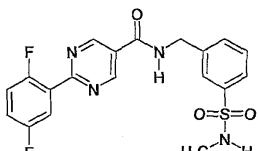
[0468]

무수 DMF (5 mL) 중의 2-(3,5-디플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (118 mg, 0.5 mmol, 실시예 2의 단계 1 및 2에 기술된 일반적 방법에 따라 제조됨) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 혼합물을 디이소프로필에틸아민 (0.09 mL)으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 무수 DMF (1 mL) 중의 3-메틸설파모일벤질아민 (150 mg, 0.75 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하여 포화 NaHCO_3 , 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 30% EtOAc로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-(3,5-디플루오로페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드 (125 mg, 62%)를 수득하였다. MS: 419 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.43-7.75 (m, 5H), 7.80 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.60 (t, 1H); IC_{50} = 49 nM.

[0469]

실시예 41

[0470]

2-(2,5-디플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드

[0471]

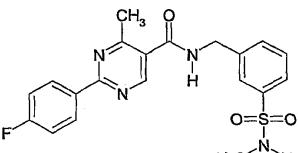
[0472]

무수 DMF (5 mL) 중의 2-(2,5-디플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (118 mg, 0.5 mmol, 실시예 2의 단계 1 및 2에 기술된 일반적 방법에 따라 제조됨) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 혼합물을 0.09 mL의 디이소프로필에틸아민으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 무수 DMF (1 mL) 중의 3-메틸설파모일벤질아민 (150 mg, 0.75 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 포화 NaHCO_3 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 20% EtOAc로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-(2,5-디플루오로페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드 (135 mg, 65%)를 수득하였다. MS: 419 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.43-7.78 (m, 5H), 7.89 (s, 1H), 7.90 (t, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.60 (t, 1H).

[0473]

실시예 42

[0474]

2-(4-플루오로페닐)-4-메틸페리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드

[0475]

[0476]

단계 1. 4-플루오로벤즈아미딘 하이드로클로라이드 (1.25 g, 7.16 mmol)를 무수 에탄올 (25 mL) 중의 나트륨

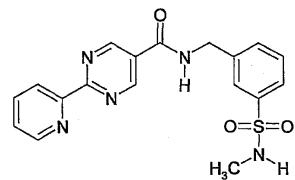
금속 (0.17 g, 7.39 mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 에틸-2-아세틸-3-(디메틸아미노)아크릴레이트 (1.35 g, 7.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3 시간 동안 환류하도록 가열하였다. 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하여, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고 진공 중에서 농축시켜 고체로서 에틸-2-(4-플루오로페닐)-4-메틸-피리미딘-5-카복실레이트 (1.65 g, 87%)를 수득하였다. MS: 261 ($M+H$) 261.

[0477] 단계 2. MeOH (75mL) 중의 에틸-2-(4-플루오로페닐)피리미딘-5-카복실레이트 (1.65 g, 6.35 mmol)의 용액을 2 N 수성 수산화나트륨 (10 mL)으로 처리하고, 30 분 동안 환류하도록 가열하였다. MeOH를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하였다. 용액을 2 M 염산에 의해서 pH ~2로 조정하였다. 침전물을 여과에 의해서 수거하여, 물로 세척하고, 진공 건조시켜 고체로서 2-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리미딘-5-카복실산 (1.3 g, 88%)을 수득하였다. MS: 233 ($M+H$).

[0478] 단계 3. 무수 DMF (12 mL) 중의 2-(4-플루오로페닐)피리미딘-5-카복실산 (232 mg, 1 mmol) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (380 mg, 1mmol)의 혼합물을 디이소프로필에틸아민 (0.18 mL)으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 무수 DMF (1.5 mL) 중의 3-메틸설파모일벤질아민 (300 mg, 1.5 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하여 포화 $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 햅탄 중의 60% EtOAc로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-(4-플루오로페닐)-4-메틸피리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드 (210 mg, 52%)를 수득하였다. MS: 415 ($M+H$); 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 2.42 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 7.37-7.40 (t, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.45-8.50 (dd, 2H), 8.88 (s, 1H), 9.30 (t, 1H).

[0479] 실시예 43

[0480] 2-(2-피리딜)-피리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드

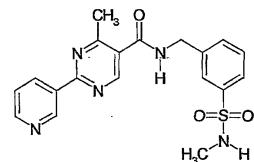


[0481]

[0482] 2-(3,5-디플루오로페닐)-피리미딘-5-카복실산을 2-(2-피리딜)-피리미딘-5-카복실산 하이드로클로라이드로 치환시켜 실시예 40의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(2-피리딜)-피리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드 (183 mg, 48%)를 제조하였다. MS: 384 ($M+H$); 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$): δ 2.42 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.46-7.54 (m, 1H), 7.51-7.70 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.00-8.07 (t, 1H), 8.44-8.50 (d, 1H), 8.80 (d, 1H), 9.37 (s, 2H), 9.55 (t, 1H).

[0483] 실시예 44

[0484] 2-(3-피리딜)-4-메틸-피리미딘-5-카복실산-3-메틸설파모일-벤질아미드



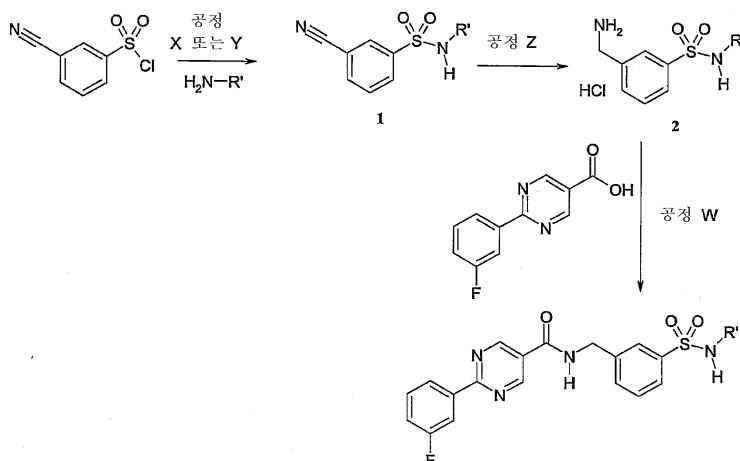
[0485]

[0486]

무수 DMF (12 mL) 중의 2-(3-페리딜)-4-메틸페리미딘-5-카복실산 (215 mg, 1 mmol, 실시예 42의 단계 1 및 2에 기술된 일반적 공정에 따라 제조됨) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (380 mg, 1 mmol)의 혼합물을 디이소프로필에틸아민 (0.18 mL)으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 3-메틸설파모일벤질아민 하이드로클로라이드 (355 mg, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 포화 NaHCO_3 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중의 2% MeOH로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-(3-페리딜)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드 (180 mg, 45%)를 수득하였다. MS: 398 (M+H); ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): δ 2.43 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.60 (d, 2H), 7.57-7.71 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.68-8.72 (d, 1H), 8.72-8.78 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.34 (t, 1H), 9.53 (s, 1H).

[0487]

실시예 45 내지 67에 대한 일반적 공정



[0488]

일반적 공정 X: 설폰아미드 형성

[0489]

바이알을 아민 $\text{H}_2\text{N}-\text{R}'$ (1 mmol)에 이어서 p-디옥산 (5 mL) 및 피페리디노메틸 폴리스티렌 (375 mg, 1.5 mmol, 4mmol/g 수지)으로 충전시킨다. 바이알을 20 분 동안 오비탈 진탕기 (orbital shaker)에서 교반한다. 3-시아노-벤젠설포닐 클로라이드 (181 mg, 0.9 mmol)를 첨가하고, 반응 바이알을 18 시간 동안 오비탈 진탕기 내에 배치시킨다. 바이알을 오비탈 진탕기로부터 꺼내어 MeOH (5mL)를 첨가하고, 이어서 4-벤질옥시벤즈알데히드 폴리스티렌 수지 (100 mg, 0.3 mmol, 3 mmol/g 수지)를 첨가한다. 진탕은 오비탈 진탕기에서 5 시간 동안 계속한다. 샘플을 여과하고, 수지를 MeOH로 세척하고, 합한 유기분획을 농축시켜 설폰아미드 화합물 1을 수득한다.

[0491]

일반적 공정 Y: 설폰아미드 형성

[0492]

바이알을 아민 $\text{H}_2\text{N}-\text{R}'$ (1 mmol)에 이어서 p-디옥산 (5 mL) 및 트리에틸아민 (202 mg, 2 mmol)으로 충전시킨다. 3-시아노-벤젠설포닐 클로라이드 (181 mg, 0.9 mmol)를 첨가하고, 반응 바이알을 18 시간 동안 오비탈 진탕기 내에 배치시킨다. 용매를 진공 중에서 제거한다. 잔류물을 물 중의 1N HCl (5 mL)과 EtOAc (10 mL) 사이에 분배시킨다. 유기상을 분리하여, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 설폰아미드 화합물 1을 수득한다.

[0493]

일반적 공정 Z: 수소화

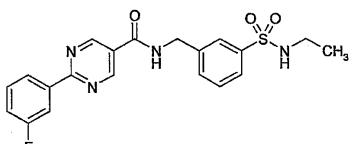
[0494] MeOH (9 mL) 내의 설폰아미드 화합물 (0.9 mmol)의 용액에 탄소상 팔라듐 (200 mg, 탄소상의 10 wt%, 50 wt% 물, ACROS)에 이어서 물 중의 진한 HCl (1 mL)을 첨가한다. 반응액을 진공과 수소 (1 atm) 하에 3 사이클 동안 교대로 배치시킨 후에, 자기 교반하면서 24 시간 동안 수소의 대기 하에서 유지시킨다. 반응액을 셀라이트의 플러그 (plug)를 통해서 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 아민 하이드로클로라이드 화합물 2를 수득한다.

[0495] 일반적 공정 W: 평행 아실화 (Parallel Acylation)

[0496] DCM (5 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (196 mg, 0.9 mmol)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (229 mg, 1.8 mmol)에 이어서 DMF (2 mL)를 첨가한다. 반응액을 3 시간 동안 교반한다. 무수 톨루엔 (0.5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공 중에서 놓축시킨다. 잔류물을 EtOAc (7 mL)에 용해시키고, 생성된 용액을 바이알 내의 물 (5 mL) 중의 아민 하이드로클로라이드 화합물 2 (1 mmol), Na_2CO_3 (212 mg)의 혼합물에 빠르게 교반하면서 첨가한다. 반응액을 18 시간 동안 교반하고, 유기상을 분리하여 진공 중에서 놓축시킨다. 잔류물을 DMSO (3 mL)에 혼탁시키고, 여과하고, 역상 HPLC (0.1% TFA 완충제를 함유하는 물 및 아세토니트릴 이동상)을 통해서 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다.

[0497] 실시예 45

[0498] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-에틸설파모일-벤질아미드

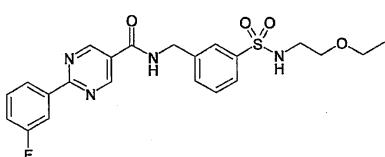


[0499]

[0500] DCM (40 mL) 중의 에틸아민 (MeOH 중의 2 M, 6 mmol)의 용액을 냉수욕 중에서 냉각시키고, 3-시아노-벤젠설포닐 클로라이드 (402 mg, 2 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 2 시간 동안 빠르게 교반하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고, 반응액을 진한 HCl을 조심스럽게 첨가함으로써 대략 pH 4로 산성화시켰다. DCM을 진공 중에서 제거하였다. 침전물을 여과에 의해서 수거하였다. 침전물을 일반적 방법 Z를 사용하여 수소화시켜 아민 하이드로클로라이드 화합물을 수득하였다. 아민 하이드로클로라이드 화합물을 아실화 방법 W를 사용하여 아실화시켜 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-에틸설피모일-벤질아미드 (449 mg)를 제조하였다. MS: 415 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.95(t, 3H), 2.75-2.9(m, 2H), 4.65(d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.55-7.75 (m, 4H), 7.81(s, 1H), 8.17(d, 1H), 8.32(d, 1H), 9.27(bs, 1H), 9.35(s, 2H), 9.58(t, 1H); IC_{50} = 58 nM.

[0501] 실시예 46

[0502] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(2-에틸시-에틸설파모이드)-벤질아미드



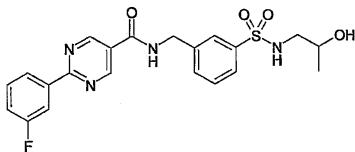
[0503]

[0504] 공정 Y에서 아민으로 2-에톡시-에틸아민을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-에톡시-에틸설파모일)-벤질아미드 (210 mg)를 제조하였다. MS: 457 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.0 (t, 3H), 2.9 (t, 2H), 4.6 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.5-7.7 (m, 4H), 7.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.3 (s, 1H).

[0505]

실시예 47

[0506]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드

[0507]

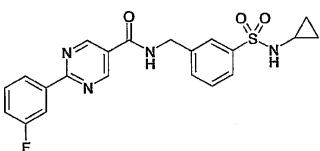
[0508]

공정 Y에서 아민으로 1-아미노-프로판-2-올을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산3-(2-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드 (265 mg)를 제조하였다. MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (d, 3H), 2.57-2.71 (m, 2H), 3.55-3.61 (q, 1H), 4.6 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.54-7.77 (m, 4H), 7.8 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H).

[0509]

실시예 48

[0510]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-사이클로프로필설파모일-벤질아미드

[0511]

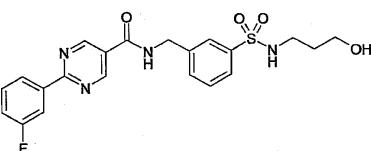
[0512]

공정 Y에서 아민으로 사이클로프로필아민을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-사이클로프로필설파모일-벤질아미드 (265 mg)를 제조하였다. MS: 425 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.35-0.49 (m, 4H), 2.07-2.14 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.57-7.73 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); IC₅₀ = 132 nM.

[0513]

실시예 49

[0514]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드

[0515]

[0516]

공정 Y에서 아민으로 3-아미노프로판올을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-하이드록시-프로필설파모일)-벤질아미드 (175 mg)를 제조하였다. MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.51 (p, 2H), 2.79 (t, 2H), 워터 피크 중에 숨어 있는 CH₂, 4.64 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.135 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.29 (s, N-H), 9.33 (s, 1H); IC₅₀ = 22 nM.

[0517]

실시예 50

[0518]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-메톡시-에틸설파모일)-벤질아미드

[0519]

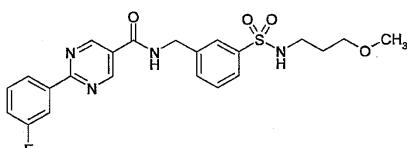
[0520]

공정 Y에서 아민으로 2-메톡시에틸아민을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-메톡시-에틸설파모일)-벤질아미드 (190 mg)를 제조하였다. MS: 443 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.90 (t, 2H), 3.14 (s, 3H), 위터 피크 중에 숨어 있는 CH₂, 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.54-7.71 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.57 (bs, N-H).

[0521]

실시예 51

[0522]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-메톡시-프로필설파모일)-벤질아미드

[0523]

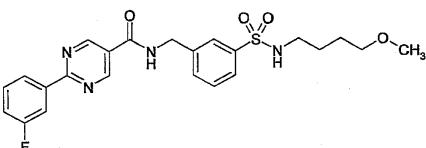
[0524]

공정 Y에서 아민으로 3-메톡시프로필아민을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-메톡시-프로필설파모일)-벤질아미드 (201 mg)를 제조하였다. MS: 457 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.57 (p, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.24 (t, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.58 (bs, N-H); IC₅₀ = 37 nM.

[0525]

실시예 52

[0526]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(4-메톡시-부틸설파모일)-벤질아미드

[0527]

[0528]

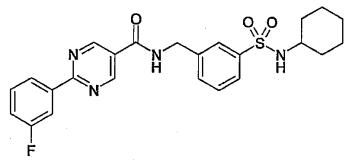
공정 Y에서 아민으로 4-메톡시부틸아민을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(4-메톡시-부틸설파모일)-벤질아미드 (220 mg)를 제조하였다. MS: 471 (M-H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.01 (t, 2H), 1.57 (p, 2H), 2.78 (t, 2H), 약한 피크 아래에 숨어 있는 CH₂ 및 CH₃, 4.63 (s, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.55-7.70 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.59 (bs, N-H).

[0529]

실시예 53

[0530]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-사이클로헥실설피모일-벤질아미드



[0531]

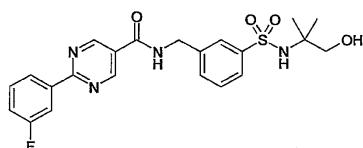
[0532] 공정 Y에서 아민으로 사이클로헥실아민을 사용하여 일반적 공정 Y,Z, 및 W에 따라 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-사이클로헥실설파모일-벤질아미드 (240 mg)를 제조하였다. MS: 467 (M-H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.07 (t, 6H), 1.41 (bs, 1H), 1.53-1.55 (m, 4H), 2.90 (bs, 1H), 4.63 (d, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.53-7.72 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.55 (t, 1H).

[0533]

실시예 54

[0534]

2-(3-(**3-플루오로-페닐**)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸설파모일)-벤질아미드



[0535]

[0536]

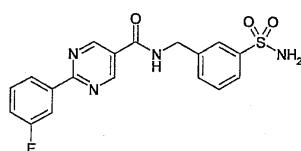
공정 Y에서 아민으로 2-아미노-2-메틸-프로판-1-올을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸설파모일)-벤질아미드 (90 mg)를 제조하였다. MS: 457 (M-H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8 1.00 (s, 6H), 3.19 (d, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.75 (t, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (dt, 1H), 7.52-7.67 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.54 (t, 1H); $\text{IC}_{50} = 60 \text{ nM}$.

[0537]

실시예 55

[0538]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-설파모일-베질아미드



[0539]

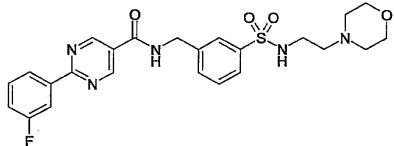
[0540]

공정 Y에서 아민으로 3급-부틸아민을 사용하여 일반적 공정 Y, Z, 및 W에 따라 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-설파모일-벤질아미드 (25 mg)를 제조하였다. MS: 385 (M-H); 1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.46 (d, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.53-7.75 (m, 5H), 7.83 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); IC₅₀ = 31 nM.

[0541]

실시예 56

[0542]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-모르폴린-4-일-에틸설파모일)-벤질아미드

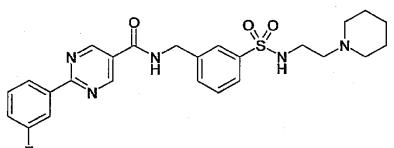
[0543]

공정 X에서 아민으로 2-모르폴린-4-일-에틸아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 소량의 TFA를 함유하는 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-모르폴린-4-일-에틸설파모일)-벤질아미드 (150 mg)를 제조하였다. MS: 500 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.0-3.4 (m, 8H), 3.5-3.75 (m, 2H), 3.85-4.1 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.45 (dt, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H), 9.69 (m, 1H); IC₅₀ = 37 nM.

[0545]

실시예 57

[0546]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-페페리딘-1-일-에틸설파모일)-벤질아미드

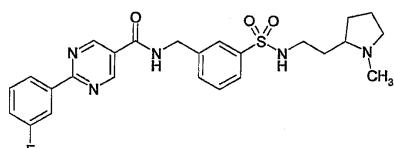
[0547]

공정 X에서 아민으로 2-페페리딘-1-일-에틸아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 소량의 TFA를 함유하는 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-페페리딘-1-일-에틸설파모일)-벤질아미드 (125 mg)를 제조하였다. MS: 498 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.2-1.8 (m, 6H), 2.8-2.95 (m, 2H), 3.11 (bs, 4H), 3.3-3.5 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.00 (bs, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.08 (m, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H).

[0549]

실시예 58

[0550]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[2-(1-메틸-페롤리딘-2-일)-에틸설파모일]-벤질아미드

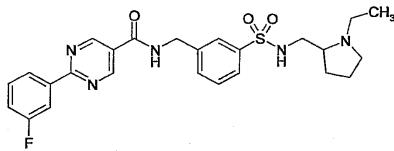
[0551]

공정 X에서 아민으로 2-(1-메틸-페롤리딘-2-일)-에틸아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[2-(1-메틸-페롤리딘-2-일)-에틸설파모일]-벤질아미드 (110 mg)를 제조하였다. MS: 498 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.4-1.7 (m, 2H), 1.7-2.2 (m, 4H), 2.7-2.9 (m, 5H), 3.0-3.1 (m, 1H), 3.1-3.3 (m, 1H), 3.4-3.6 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.72 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H).

[0553]

실시예 59

[0554]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[(1-에틸-페롤리딘-2-일메틸)-설파모일]-벤질아미드

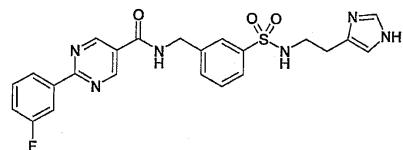
[0555]

공정 X에서 아민으로 C-(1-에틸-페롤리딘-2-일)-메틸아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 소량의 TFA를 함유하는 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[(1-에틸-페롤리딘-2-일메틸)-설파모일]-벤질아미드 (85 mg)를 제조하였다. MS: 498 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, 3H), 1.6-2.2 (m, 4H), 2.95-3.2 (m, 4H), 3.25-3.45 (m, 2H), 3.45-3.6 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.09-8.17 (m, 2H), 8.31 (d, 1H), 9.13 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H).

[0557]

실시예 60

[0558]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸설파모일]-벤질아미드

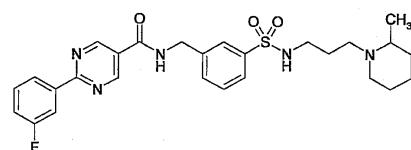
[0559]

공정 X에서 아민으로 2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[2-(1H-이미다졸-4-일)-에틸설파모일]-벤질아미드 (30 mg)를 제조하였다. MS: 481 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.77 (t, 2H), 3.06 (t, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.56-7.96 (m, 4H), 7.77 (s, 1H), 7.86 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.55 (t, 1H); IC₅₀ = 61 nM.

[0561]

실시예 61

[0562]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[3-(2-메틸-페페리딘-1-일)-프로필설파모일]-벤질아미드

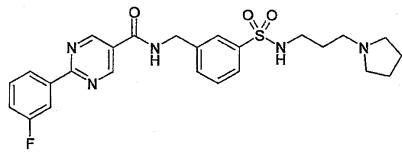
[0563]

공정 X에서 아민으로 3-(2-메틸-페페리딘-1-일)-프로필아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 소량의 TFA를 함유하는 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[3-(2-메틸-페페리딘-1-일)-프로필설파모일]-벤질아미드 (155 mg)를 제조하였다. MS: 526 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (dd, 3H), 1.3-1.9 (m, 8H), 2.75-3.25 (m, 6H), 3.3-3.6 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.72 (m, 4H), 7.79-7.85 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.9-9.2 (m, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H).

[0565]

실시예 62

[0566]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-페롤리딘-1-일-프로필설파모일)-벤질아미드

[0567]

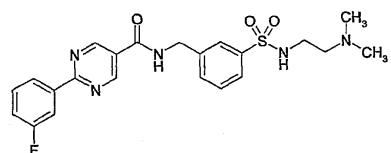
[0568]

공정 X에서 아민으로 3-페롤리딘-1-일-프로필아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-페롤리딘-1-일-프로필설파모일)-벤질아미드 (105 mg)를 제조하였다. MS: 498 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.7-1.9 (m, 4H), 1.9-2.1 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 2H), 3.2-3.35 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.77 (m, 4H), 7.79 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.41 (bs, 1H), 9.56 (t, 1H).

[0569]

실시예 63

[0570]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-디메틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드

[0571]

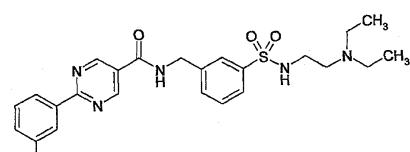
[0572]

공정 X에서 아민으로 N^1,N^1 -디메틸-에탄-1,2-디아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-디메틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드 (38 mg)를 제조하였다. MS: 458 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.78 (s, 6H), 3.0-3.2 (m, 4H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 8.01 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (bs, 3H), 9.56 (t, 1H); $\text{IC}_{50} = 45 \text{ nM}$.

[0573]

실시예 64

[0574]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-디에틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드

[0575]

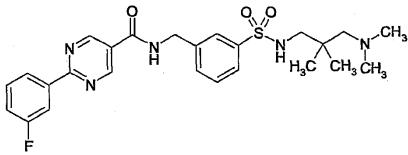
[0576]

공정 X에서 아민으로 N^1,N^1 -디에틸-에탄-1,2-디아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 소량의 TFA를 함유하는 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-디에틸아미노-에틸설파모일)-벤질아미드 (128 mg)를 제조하였다. MS: 486 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (t, 6H), 3.0-3.2 (m, 8H), 4.65 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.83 (s, 1H), 8.02 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.17 (bs, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.57 (t, 1H).

[0577]

실시예 65

[0578] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필설파모일)-벤질아미드

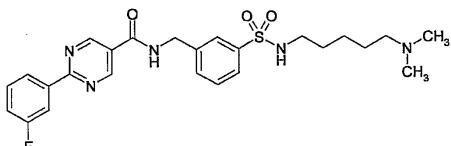


[0579]

[0580] 공정 X에서 아민으로 2,2,N¹,N¹-테트라메틸-프로판-1,3-디아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 소량의 TFA를 함유하는 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필설파모일)-벤질아미드 (190 mg)를 제조하였다. MS: 500 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (s, 6H), 2.68 (d, 2H), 2.84 (d, 6H), 3.03 (d, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dt, 1H), 7.58-7.74 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.85 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.85 (bs, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.57 (t, 1H); IC₅₀ = 35 nM.

[0581] 실시예 66

[0582] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(5-디메틸아미노-펜틸설파모일)-벤질아미드

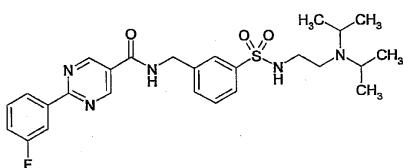


[0583]

[0584] 공정 X에서 아민으로 N¹,N¹-디메틸-펜탄-1,5-디아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(5-디메틸아미노-펜틸설파모일)-벤질아미드 (175 mg)를 제조하였다. MS: 500 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22-1.27 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 2H), 2.70-2.74 (m, 8H), 2.92-2.99 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.56-7.70 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.56 (t, 1H).

[0585] 실시예 67

[0586] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-디이소프로필아미노-에틸설파모일)-벤질아미드

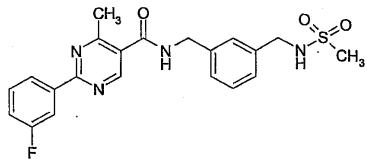


[0587]

[0588] 공정 X에서 아민으로 N¹,N¹-디이소프로필-에탄-1,2-디아민을 사용하여 일반적 공정 X, Z, 및 W에 따라 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(2-디이소프로필아미노-에틸설파모일)-벤질아미드 (150 mg)를 제조하였다. MS: 514 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.21 (t, 12H), 3.06-3.08 (m, 4H), 3.58-3.65 (m, 2H), 4.64 (d, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.60-7.75 (m, 4H), 7.82 (s, 1H), 8.07 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.34 (s, 2H), 9.59 (t, 1H).

[0589] 실시예 68

[0590]

2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 3-(메탄설포닐아미노-메틸)-벤질아미드

[0591]

[0592]

단계 1. Na^0 (0.66 g, 28.6 mmol)를 무수 EtOH (100 mL)에 첨가하고, 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 3-플루오로벤즈아미딘 하이드로클로라이드 (4.87 g, 27.8 mmol)를 첨가하고, 용액을 15 분 동안 교반한다. 2-디메틸아미노메틸렌-3-옥소-부티르산 에틸 에스테르 (5.3 g, 28.6 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안, N_2 하에서 환류 가열하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (300 mL)에 용해시키고, 염수 (2x100 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 농축시켜 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (6.8 g, 99%)를 수득하였다. MS: 261 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.92 (s, 3H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 9.21 (s, 1H).

[0593]

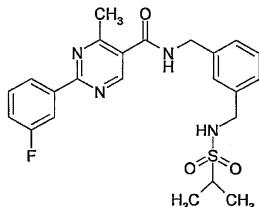
단계 2. THF, MeOH 및 물의 1:1:1 용액(300 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 에틸 에스테르 (6.7 g, 27.2 mmol) 및 NaOH (2.1 g, 54.4 mmol)의 용액을 45 분 동안 환류하여 가열하였다. THF/MeOH를 증발시키고, 수용액을 3 N HCl로 처리하여 pH를 2 내지 3으로 조정하였다. 고체를 여과하여 물로 세척하고, 진공 중에서 건조시켜 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 (5.4 g, 91%)을 수득하였다. MS: 233 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 2.85 (s, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.20 (s, 1H).

[0594]

단계 3. THF (5 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 (0.195 g, 0.89 mmol)의 용액에 카보닐 디이미다졸 (0.18 g, 1.1 mmol)을 첨가하고, 60°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. (3-아미노메틸-벤질)-카bam산 3급-부틸 에스테르 (0.25 mL, 1.1 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 염수 (2x50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 20%-80% EtOAc/헵탄으로 용출시키는 플래쉬 (flash) 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 [3-([2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카보닐]-아미노-메틸)-벤질]-카bam산 3급-부틸 에스테르 (0.32 g, 80%)를 수득하였다. MS: 451 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1.38 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 4.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.23 (m, 1H).

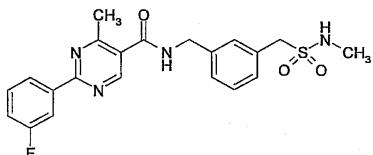
[0595]

단계 4. DCM (2 mL) 중의 [3-([2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카보닐]-아미노-메틸)-벤질]-카bam산 3급-부틸 에스테르 (0.05 g, 0.111 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (0.013 mL, 0.111 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 THF (2 mL)에 용해시켰다. Et_3N (0.05 mL, 0.333 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.010 mL, 0.133 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화된 수성 NH_4Cl (2x50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 20%-80% EtOAc/헵탄으로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하여 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-페리미딘-5-카복실산 3-(메탄설포닐아미노-메틸)-벤질아미드 (0.03 g, 64%)를 수득하였다. MS: 429 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.65 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 4.18 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.50 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (m, 1H); IC_{50} = 48.5 nm.

[0596] 실시예 69[0597] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-피리미딘-5-카복실산 3-[(프로판-2-설포닐아미노)-메틸]-벤질아미드

[0598]

[0599] (3-아미노메틸-벤질)-카bam산 3급-부틸 에스테르를 이소프로판설포닐 클로라이드 (0.57 mmol)로 치환시켜 실시예 68 (단계 3)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-피리미딘-5-카복실산 3-[(프로판-2-설포닐아미노)-메틸]-벤질아미드 (100 mg)를 제조하였다. MS: 456 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (m, 1H).

[0600] 실시예 70[0601] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-피리미딘-5-카복실산 3-메틸설플로일메틸-벤질아미드

[0602]

[0603] 단계 1. EtOH (50 mL) 중의 3-브로모메틸-벤조니트릴 (2 g, 10.2 mmol)의 용액을 H₂O (50 mL) 중의 Na₂SO₃ (1.3 g, 10.3 mmol)의 용액으로 처리하고, 4 시간 동안 환류하여 가열하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL) 및 DMF (1 mL)에 혼탁시키고, 0°C로 냉각시켜 옥살릴 클로라이드 (8 mL, 43.4 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 염수로 희석하고, DCM (2x100 mL)으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 THF (25 mL)에 용해시키고, 메틸아민 (2 M, 12.5 mL, 25 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화된 수성 NH₄Cl (2x100 mL)로 세척하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 20%-80% EtOAc/헵탄으로 용출시키는 플래쉬 크로마토그라피에 의해서 정제하여 분말로서 C-(3-시아노-페닐)-N-메틸-메탄설플온아미드 (1.5 g, 69%)를 수득하였다. MS: 209 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 4.44 (s, 2H), 7.02 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.85 (m, 2H).

[0604]

단계 2. THF (4 mL) 중의 C-(3-시아노-페닐)-N-메틸-메탄설플온아미드 (42 mg, 0.2 mmol)의 용액에 THF 중의 BH3·THF의 용액 (1 M, 1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브 (microwave) 반응기 내에서 100°C로 120 초 동안 가열하였다. 혼합물을 1 M HCl (20 mL)에 붓고, 3 M NaOH에 의해서 pH ~10으로 염기성화하고, DCM (2x50 mL)으로 추출하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켜 C-(3-아미노메틸-페닐)-N-메틸-메탄설플온아미드를 수득하였으며, 이것은 더 정제하지 않고 직접 다음 단계에서 사용된다.

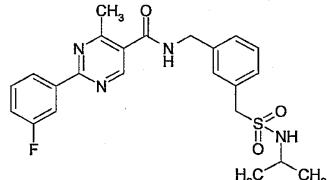
[0605]

단계 3. (3-아미노메틸-벤질)-카bam산 3급-부틸 에스테르를 C-(3-아미노메틸-페닐)-N-메틸-메탄설플온아미드 (2.3 mmol)로 치환시켜 실시예 68 (단계 3)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-피

리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일메틸-벤질아미드 (30 mg)를 제조하였다. MS: 429 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.58 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.53 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.23 (m, 1H).

[0606] 실시예 71

[0607] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-(이소프로필설파모일-메틸)-벤질아미드



[0608]

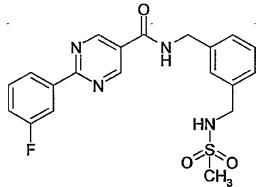
단계 1. EtOH (50 mL) 중의 3-브로모메틸-벤조니트릴 (2 g, 10.2 mmol)의 용액에 H₂O (50 mL) 중의 Na₂SO₃ (1.3 g, 10.3 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 4 시간 동안 환류하여 가열하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL) 및 DMF (1 mL)에 혼탁시키고, 0°C로 냉각시키고, 옥살릴 클로라이드 (4.5 mL, 24.4 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 3 시간 동안 실온으로 가온하였다. 혼합물을 염수 (100 mL)로 희석하고, DCM (2x100 mL)으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 THF (100 mL)에 용해시키고, 이소프로필 아민 (3.5 mL, 40.8 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반하고, EtOAc (200 mL)로 희석하여, 포화된 수성 NH₄Cl (2x100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 20%-80% EtOAc/헵탄으로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하여 분말로서 *C*-(3-시아노-페닐)-*N*-이소프로필-메탄설폰아미드를 수득하였다. MS: 237 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 3.36 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.85 (m, 2H).

단계 2. THF (10 mL) 중의 *C*-(3-시아노-페닐)-*N*-이소프로필-메탄설폰아미드 (0.5 g, 2.06 mmol)의 용액에 THF 중의 BH3·THF의 용액 (1 M, 10.3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기 내에서 100°C로 120 초 동안 가열하였다. 혼합물을 1 M HCl (50 mL)에 봇고, 3 M NaOH에 의해서 pH ~10으로 염기성화하고, DCM으로 추출하여, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 진공 중에서 농축시켜 *C*-(3-아미노메틸-페닐)-*N*-이소프로필-메탄설폰아미드를 수득하였으며, 이것은 더 정제하지 않고 직접 다음 단계에서 사용된다.

단계 3. (3-아미노메틸-벤질)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 *C*-(3-아미노메틸-페닐)-*N*-이소프로필-메탄설폰아미드 (2 mmol)로 치환시켜 실시예 68 (단계 3)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-(이소프로필설파모일-메틸)-벤질아미드 (160 mg)를 제조하였다. MS: 457 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.09 (d, J = 6.4, 6H), 2.65 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.53 (d, J = 5.8, 2H), 6.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27-7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.24 (m, 1H); IC₅₀ = 34 nM.

[0612] 실시예 72

[0613]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(메탄설포닐아미노-메틸)-벤질아미드

[0614]

단계 1. THF (25 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산(0.5 g, 2.25 mmol)의 용액에 카보닐 디이미다졸 (0.5 g, 2.7 mmol)을 첨가하고, 60°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, (3-아미노메틸-벤질)-카밤산 3급-부틸 에스테르 (0.67 mL, 2.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하여, 염수 (2x50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 20%-80% EtOAc/헵탄으로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 [3-([2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카보닐]-아미노)-메틸]-벤질]-카밤산 3급-부틸 에스테르 (0.8 g, 80%)를 수득하였다. MS: 437 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.35 (s, 9H), 4.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.27-7.48 (m, 4H), 7.62 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.31 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.43 (m, 1H).

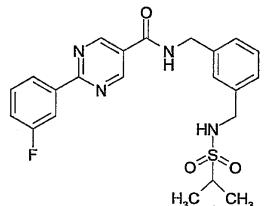
[0616]

단계 2. [3-([2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카보닐]-아미노)-메틸]-벤질]-카밤산 3급-부틸 에스테르 (0.28 g, 0.64 mmol)에 0°C에서 디옥산 중의 HCl (6.5 mL, 4 N)을 첨가하고, 혼합물을 2.5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM (3 mL)에 용해시키고, Et₃N (0.21 mL, 0.1.5 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(0.105 mL, 0.1.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 12 시간 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 희석하고, 포화된 수성 NH₄Cl (2x50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 20%-80% EtOAc/헵탄으로 용출시키는 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하여 분말로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-(메탄설포닐아미노-메틸)-벤질아미드 (0.25 g, 94%)를 수득하였다. MS: 459 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.85 (s, 3H), 4.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.27-7.62 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H).

[0617]

실시예 73

[0618]

2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-[(프로판-2-설포닐아미노)-메틸]-벤질아미드

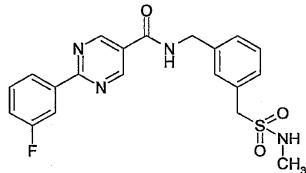
[0619]

메탄설포닐 클로라이드를 이소프로판설포닐 클로라이드 (1.3 mmol)로 치환시켜 실시예 72 (단계 2)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-4-페리미딘-5-카복실산 3-[(프로판-2-설포닐아미노)-메틸]-벤질아미드 (7 mg)를 제조하였다. MS: 443 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 3.05 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.55 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.27-7.62 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H).

[0621]

실시예 74

[0622]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-메틸설플포닐메틸-벤질아미드

[0623]

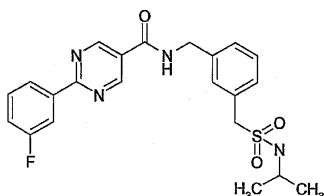
[0624]

(3-아미노메틸-벤질)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 *C*-(3-아미노메틸-페닐)-*N*-메틸-메탄설플아미드 (1.17 mmol)로 치환시켜 실시예 72 (단계 1)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-메틸설플포닐메틸-벤질아미드 (105 mg)를 제조하였다. MS: 415 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 4.32 (s, 2H), 4.57 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 7.28–7.67 (m, 5H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.46 (m, 1H).

[0625]

실시예 75

[0626]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(이소프로필설플포닐-메틸)-벤질아미드

[0627]

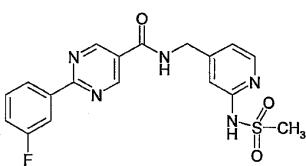
[0628]

(3-아미노메틸-벤질)-카밤산 3급-부틸 에스테르를 *C*-(3-아미노메틸-페닐)-*N*-이소프로필-메탄설플아미드 (1.45 mmol)로 치환시켜 실시예 72 (단계 1)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(이소프로필설플포닐-메틸)-벤질아미드 (140 mg)를 제조하였다. MS: 443 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07 (d, *J* = 6.4, 6H), 3.39 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.9, 2H), 6.99 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.28–7.45 (m, 3H), 7.62 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.45 (m, 1H).

[0629]

실시예 76

[0630]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (2-메탄설포닐아미노-피리딘-4-일메틸)-아미드

[0631]

[0632]

단계 1. 피리딘 (10 mL) 중의 2-아미노-이소니코티노니트릴 (1 g, 8.4 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (0.716 mL, 9.2 mmol)의 용액을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음에 붓고, 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 물 (100 mL)로 세척하고, 이어서 디에틸 에테르 (100 mL)로 세척하였다. 고체를 진공 중에서 건조시켜 *N*-(4-시아노피리딘-2-일)-메탄설플아미드 (1.1 g, 66%)를 수득하였다. MS: 198 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.32 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H).

[0633]

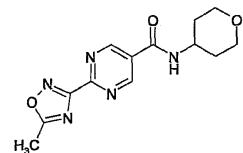
단계 2. *N*-(4-시아노-피리딘-2-일)-메탄설플아미드 (0.15 g, 0.76 mmol)를 MeOH (4 mL) 및 진한 HCl (2 mL)에 용해시키고, Pd/C (10%, 150 mg)로 처리하였다. 혼합물을 H₂ 하에서 12 시간 동안 교반하고, 여과하고 진공 중에서 농축시켜 *N*-(4-아미노메틸-피리딘-2-일)-메탄설플아미드 (0.15 g, 97%)를 수득하였으며, 이것은 더 정제하

지 않고 직접 다음 단계에 사용된다.

[0634] 단계 3. (3-아미노메틸-벤질)-카bam산 3급-부틸 에스테르를 *N*-(4-아미노메틸-페리딘-2-일)-메탄설폰아미드 (0.75 mmol)로 치환시켜 실시예 72 (단계 1)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리딘-5-카복실산(2-메탄설포닐아미노-페리딘-4-일메틸)-아미드 (320 mg)를 제조하였다. MS: 402 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.24 (s, 3H), 4.53 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.97 (s, br, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.33 (m, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.52 (m, 1H).

[0635] 실시예 77

[0636] 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드



[0637]

[0638] 단계 1. DCM (60 mL) 중의 2-메틸설파닐-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 1 (1 g, 5.43 mmol)의 용액에 MCPBA (2.81 g, 16.29 mmol)를 실온에서 조금씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 (60 mL) 중의 Na₂S₂O₃ (1.6 g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 수층을 DCM (2x20 mL)으로 추출하였다. DCM 층을 합하여 포화 NaHCO₃ (3x20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여 진공 중에서 농축시켜 고체로서 2-메탄설포닐-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (1.05 g, 90%)를 수득하였다. MS: 217 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.41 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 9.44 (s, 2H).

[0639] 단계 2. DCM (30 mL) 중의 2-메탄설포닐-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 2 (2.5 g, 11.56 mmol)의 용액에 물 (30 mL) 중의 테트라부틸암모늄 시아나이드 (3.1 g, 11.56 mmol)의 용액을 실온에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 80 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (2x20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 헵탄 중의 5-60% EtOAc로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-시아노-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (1.16 g, 61%)를 수득하였다. MS: 164 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.05 (s, 3H), 9.37 (s, 2H).

[0640] 단계 3. MeOH (20 mL) 중의 2-시아노-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 3 (1 g, 6.13 mmol)의 용액에 실온에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (0.64 g, 9.2 mmol) 및 나트륨 아세테이트 (0.76 g, 9.2 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2 시간 동안 환류하여 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 물 (30 mL)을 잔류물에 첨가하고, 고체를 여과하여 물로 2 회 세척하였다. 고체를 진공 오븐 중에서 밤새 건조시켜 고체로서 2-(N-하이드록시카bam이미도일)-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (1.09 g, 91%)를 수득하였다. MS: 197 (M+H).

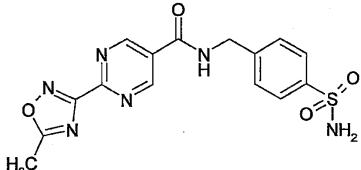
[0641] 단계 4. 페리딘 (15 mL) 중의 2-(N-하이드록시카bam이미도일)-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (900 mg, 4.59 mmol)의 용액에 아세틸 클로라이드 (432 mg, 5.5 mmol)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 3 시간 동안 환류하도록 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 진공 중에서 농축시켰다. 물 (30 mL)을 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (3x20 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 NaHCO₃로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하고 진공 중에서 농축시켜 고체로서 2-(5-메틸-[1,2,3]옥사디아조-3-일)-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (900 mg, 89%)를 수득하였다. MS: 221 (M+H).

[0642] 단계 5. MeOH (20 mL) 중의 2-(5-메틸-[1,2,3]옥사디아조-3-일)-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (900 mg)의 용액에 0°C에서 물 (20 mL) 중의 LiOH (100 mg) 용액을 첨가하였다. 빙욕을 치우고, 혼합물을 추가로 10 분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 물 (20 mL)을 첨가하였다. 수용액을 에테르 (2x20mL)로 세척하고, 2 N HCl에 의해 pH ~ 3으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공 오븐 중에서 밤새 건조시키 고체로서 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 (350 mg, 37%)을 수득하였다. MS: 207 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.73 (s, 3H), 9.39 (s, 2H).

[0643] 단계 6. DCM (10 mL) 중의 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 (50 mg, 0.24 mmol)의 용액에 실온에서 1-[3-(디메틸아미노)프로필-3-에틸카보디이미드 (50 mg, 0.26 mmol) 및 N-하이드록시벤조트리아졸 (35 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 테트라하이드로-페란-4-일아민 (27 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 2 N HCl (1x5mL), 포화 NaHCO₃, (1x5 mL), 및 물 (1x 5mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na₂SO₄), 여과하여 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중의 5% MeOH로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드 (33 mg)를 수득하였다. MS: 290 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.70 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.59 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 4.28 (m, 1H), 9.26 (s, 2H); IC₅₀ = 513.5 nM.

[0644] 실시예 78

[0645] 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤젠아미드

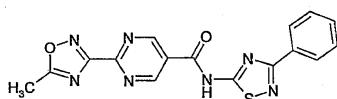


[0646]

[0647] 테트라하이드로-페란-4-일아민을 4-아미노메틸-벤젠설폰아미드로 치환시켜 실시예 77 (단계 6)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤젠아미드를 제조하였다. MS: 375 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.72 (s, 3H), 4.61 (d, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 9.39 (s, 2H).

[0648] 실시예 79

[0649] 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산(3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드



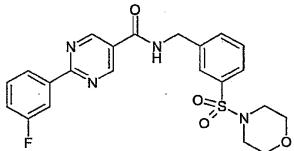
[0650]

[0651] 테트라하이드로-페란-4-일아민을 3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일아민으로 치환시켜 실시예 77 (단계 6)의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(5-메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-페리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드를 제조하였다. MS: 366 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.74 (s, 3H), 7.56 (m, 3H), 8.24 (m, 2H), 9.63 (s, 2H).

[0652]

실시예 80

[0653]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드

[0654]

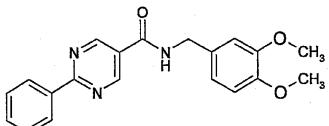
[0655]

아닐린을 3-(모르폴린설포닐)-벤질아민으로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산3-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드를 제조하였다. MS: 457 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.88-3.10 (m, 4H), 3.65-3.85 (m, 4H), 4.78 (d, 2H), 6.88-7.05 (bs, N-H), 7.18-7.35 (m, H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.60-7.80 (m, 3H), 8.10-8.35 (q, 4H), 9.21 (s, 2H).

[0656]

실시예 81

[0657]

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 3,4-디메톡실-벤질아미드

[0658]

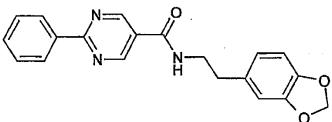
[0659]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 3,4-디메톡실-벤질아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산3,4-디메톡실-벤질아미드를 제조하였다. MS: 350 (M+H).

[0660]

실시예 82

[0661]

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-에틸)-아미드

[0662]

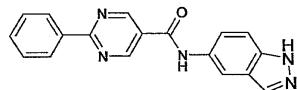
[0663]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-에틸아민 하이드로클로라이드 (0.3 mmol)로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-에틸)-아미드를 제조하였다. MS: 348 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.91 (t, 2H), 3.74 (m, 2H), 5.98 (s, 2H), 6.20 (bs, N-H), 6.65-6.83 (m, 3H), 7.54 (m, 3H), 8.49 (m, 2H), 9.08 (s, 2H); IC₅₀ = 2 nM.

[0664]

실시예 83

[0665]

2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (1H-인다졸-5-일)-아미드

[0666]

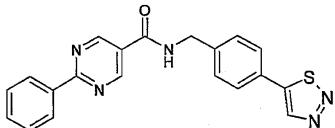
[0667]

2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 1H-인다졸-5-아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (1H-인다졸-5-일)-아미드를

제조하였다. MS: 316 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.99 (d, 1H), 7.06 (q, 1H), 7.52–7.63 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.57 (m, 3H), 9.53 (s, 1H); IC_{50} = 23 nM.

[0668] 실시 예 84

2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-[1,2,3]티아디아졸-5-일)-벤질아미드

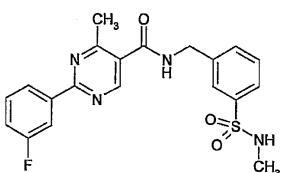


[0670]

[0671] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]օ]소티아졸-5-일아민을 4-[1,2,3]티아디아졸-5-일-벤질아민 (0.3 mmol)으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-[1,2,3]티아디아졸-5-일)-벤질아미드를 제조하였다. MS: 374 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.25 (d, 2H), 7.52–7.60 (m, 5H), 8.12 (d, 2H), 8.45 (m, 2H), 9.31 (s, 2H), 9.46 (bs, N-H), 9.59 (s, 1H); IC_{50} = 6.5 nM.

[0672] 실시 예 85

[0673] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드

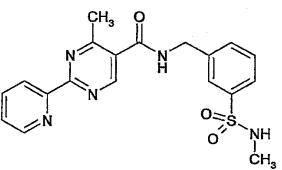


[0674]

[0675] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산을 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 3-아미노메틸-N-메틸-벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드를 제조하였다. MS: 415 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.73 (s, 3H), 4.72 (d, 2H), 6.70 (bs, N-H), 7.15–7.26 (m, 1H), 7.41–7.65 (m, 3H), 7.77 (d, 1H), 7.85 (s, N-H), 8.15 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.76 (s, 1H). IC_{50} = 106 nM.

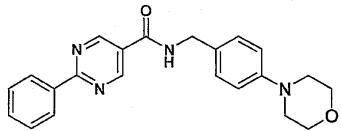
[0676] 실시 예 86

[0677] 4-메틸-2-파리딘-2-일-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드



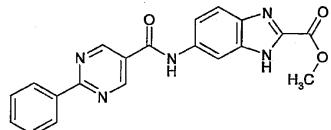
[0678]

[0679] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산을 4-메틸-2-파리딘-2-일-파리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 3-아미노메틸-N-메틸-벤젠설폰아미드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 4-메틸-2-파리딘-2-일-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드를 제조하였다. MS: 398 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.54 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 4.62 (d, 2H), 7.23–7.42 (m, 3H), 7.48–7.60 (m, 1H), 7.61–7.68 (d, 1H), 7.78–7.93 (m, 2H), 8.37–8.44 (d, 1H), 8.51–8.62 (m, 1H), 8.67 (s, 1H).

[0680] 실시예 87[0681] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-모르폴린-4-일 벤질아미드

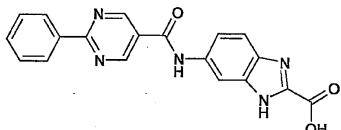
[0682]

[0683] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 4-모르폴린-4-일-벤질아민으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-모르폴린-4-일 벤질아미드를 제조하였다. MS: 375 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.18 (t, 4H), 3.88 (t, 4H), 4.62 (d, 2H), 6.48 (bs, N-H), 6.92 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 8.50 (m, 2H), 9.16 (s, 2H); IC₅₀ = 12 nM.

[0684] 실시예 88[0685] 6-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 메틸 에스테르

[0686]

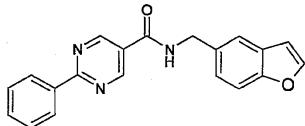
[0687] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]이소티아졸-5-일아민을 6-아미노-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 메틸 에스테르로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 6-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 메틸 에스테르를 제조하였다. MS: 374 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.95 (s, 3H), 7.52-7.63 (m, 5H), 7.70-7.82 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 10.68 (d, 1H).

[0688] 실시예 89[0689] 6-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산

[0690]

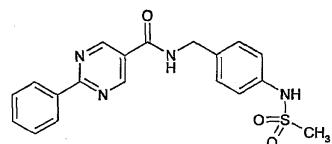
[0691] MeOH/물/테트라하이드로푸란 (1:1:1, 60 mL) 중의 6-[(2-페닐피리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 메틸 에스테르 (0.44 mmol) 및 LiOH (4.40 mmol)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH 및 THF를 진공 중에서 증발시키고, 수성 혼합물을 5% HCl에 의해서 pH ~2로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 물 (10 mL)로 세척하고 건조시켜 고체로서 6-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-벤조이미다졸-2-카복실산 (115 mg)을 수득하였다. MS: 360 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52-7.70 (m, 5H), 8.30 (s, 1H), 8.48 (m, 3H), 9.28 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 10.73 (s, N-H).

[0692] 실시예 90

[0693] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (벤조푸란-5-일메틸)-아미드

[0694]

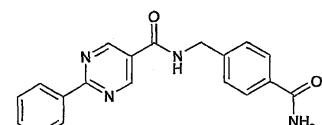
[0695] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산을 2-페닐-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 C-벤조푸란-5-일메틸아민으로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (벤조푸란-5-일메틸)-아미드를 제조하였다. MS: 330 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.79 (d, 2H), 6.58 (bs, N-H), 6.78 (m, H), 7.32 (q, H), 7.49-7.56 (m, 4H), 7.64 (s, H), 7.66 (d, 2H), 8.48 (m, 2H), 9.18 (s, 2H); $\text{IC}_{50} = 7 \text{ nM}$.

[0696] 실시예 91[0697] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-메탄설포닐아미노-벤질아미드

[0698]

[0699] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산을 2-페닐-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 N-(4-아미노메틸-페닐)-메탄설폰아미드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-메탄설포닐아미노-벤질아미드를 제조하였다. MS: 383 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 2.96 (s, 3H), 4.89 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.51-7.63 (m, 3H), 78.43 (m, 2H), 8.27 (s, 2H), 9.36 (bs, N-H).

[0700]

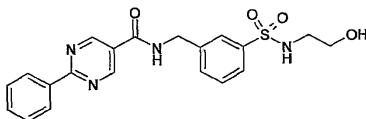
[0701] 실시예 92[0702] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-카바모일-벤질아미드

[0703]

[0704] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산을 2-페닐-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 4-아미노메틸-벤즈아미드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-카바모일-벤질아미드를 제조하였다. MS: 333 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 4.59 (d, 2H), 7.32 (s, N-H), 7.43 (d, 2H), 7.50-7.63 (m, 4H), 7.85 (d, 2H), 7.94 (s, H), 8.47 (m, 2H), 9.37 (s, 2H), 9.43 (t, N-H); $\text{IC}_{50} = 16 \text{ nM}$.

[0705] 실시예 93

[0706] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-에틸설파모일)-벤질아미드

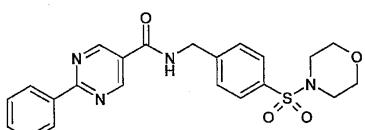


[0707]

[0708] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산을 2-페닐-파리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 3-아미노메틸-N-(2-하이드록시-에틸)-벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-에틸설파모일)-벤질아미드를 제조하였다. MS: 413 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.96 (t, 2H), 3.53 (t, 2H), 4.78 (d, 2H), 7.42-7.91 (m, 9H), 8.46 (m, 2H), 9.22 (s, 2H), 9.40 (bs, N-H).

[0709] 실시예 94

[0710] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 4-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드

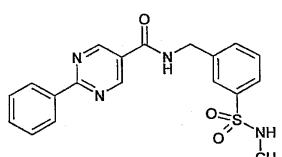


[0711]

[0712] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산을 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (0.35 mmol)으로 치환시키고, 아닐린을 4-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아민 하이드로클로라이드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산4-(모르폴린-4-설포닐)-벤질아미드를 제조하였다. MS: 439 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.96 (t, 4H), 3.70 (t, 4H), 4.73 (s, 2H), 7.53 (m, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 8.49 (d, 2H), 9.26 (s, 2H).

[0713] 실시예 95

[0714] 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드

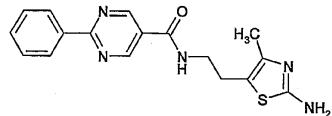


[0715]

[0716] 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산을 2-페닐-파리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 3-아미노메틸-N-메틸-벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드를 제조하였다. MS: 383 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 2.53 (s, 3H), 4.71 (s, 2H), 7.26 (m, H), 7.46-7.80 (m, 7H), 7.87 (s, H), 8.49 (m, 2H), 9.24 (s, 2H).

[0717] 실시예 96

[0718]

2-페닐-파리미딘-5-카복실산[2-(2-아미노-4-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-아미드

[0719]

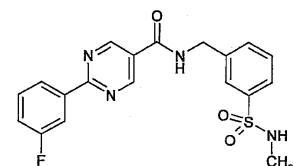
[0720]

2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산을 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 (0.12 mmol)으로 치환시키고, 아닐린을 5-(2-아미노-에틸-티아졸-2-일아민 디하이드로브로마이드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-파리미딘-5-카복실산 [2-(2-아미노-4-메틸-티아졸-5-일)-에틸]-아미드를 제조하였다. MS: 340 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.11 (s, 3H), 2.92 (t, 2H), 3.61 (q, 2H), 6.70 (bs, N-H), 7.40-7.58 (m, 3H), 8.37-8.54 (m, 2H), 9.12 (s, 2H).

[0721]

실시예 97

[0722]

2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드

[0723]

[0724]

단계 1. DCM (90 mL) 및 물 중의 메틸아민 (40 wt%, 7.5 mmol)을 함유하는 플라스크를 자기 교반하면서 냉수욕 중에서 냉각시켰다. 3-시아노-벤젠설포닐 클로라이드 (5 g, 2.49 mmol)를 DCM (10mL)과 함께 첨가하여 플라스크의 측면을 씻어 내렸다. 30 분 후에, 반응액이 산성 (pH < 4)이 될 때까지 물 중의 진한 HCl을 0°C에서 첨가하였다. 물 (50 mL)을 첨가하고, DCM을 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 여과하여 고체로서 3-시아노-N-메틸-벤젠설포나미드를 수득하였다 (99%). MS: 195 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.76 (d, 3H), 4.48 (브로드-s, N-H), 7.7 (t, 1H), 7.9 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.19 (s, 1H).

[0725]

단계 2. MeOH (160 mL) 중의 3-시아노-N-메틸-벤젠설포나미드 (4.88 g, 2.49 mmol)의 용액에 물 중의 진한 HCl (16 mL)을 첨가하고, 이어서 탄소상 팔라듐 (10wt%, 50wt% 물, 1.6 g)을 첨가하였다. 자기 교반하면서, 반응액을 3 사이클 동안 진공 및 1 기압의 수소 (풍선) 하에 교대로 배치시켰다. 그 후, 반응액을 1기압의 수소 하에 2일 동안 교반하면서 정착시켰다. 반응액을 셀라이트를 통해서 여과하고, 신선한 탄소상 팔라듐 (10wt%, 50wt% 물, 1.6 g)을 첨가하였다. 반응액을 1 기압의 수소 하에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응액을 셀라이트를 통해서 여과하고, 여액을 진공 중에서 농축시켜 고체로서 3-아미노메틸-N-메틸-벤젠설포나미드 하이드로클로라이드를 제공하였다 (99%). MS: 201 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.41 (d, 3H), 4.12 (d, 2H), 7.23-7.57 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.49 (브로드-s, 3H).

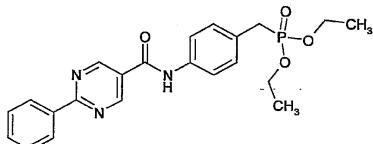
[0726]

단계 3. 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 (545 mg, 2.5 mmol) 및 DCM (35 mL)의 혼합물에 옥살릴 클로라이드 (635 mg, 5 mmol)를 첨가하고, 이어서 DMF (20 mL)를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 무수 툴루엔 (10 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (30 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 0°C에서 3-아미노메틸-N-메틸-벤젠설포나미드 하이드로클로라이드 (590 mg, 2.5 mmol), 탄산나트륨 (530 mg, 5 mmol) 및 물 (10 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 대략 80% of EtOAc를 진공 중에서 제거하고, 햅坦을 첨가하여 생성물을 침전시켰다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, EtOAc 중에서 2 회 재결정화시켜 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드 (400 mg)를 수득하였다. 모액을 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해서 정제하여 분말로서 추가의 2-(3-플루오로-페닐)-파리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드

(130 mg)를 수득하였다. MS: 401 (M + H); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ 2.41 (d, 3H), 4.64 (d, 2H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.57-7.70 (m, 4H), 7.78 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 9.33 (s, 2H), 9.53 (t, 1H). IC₅₀ = 9.5 nM.

[0727] 실시예 98

{4-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸 에스테르

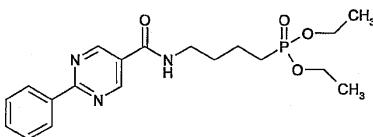


[0729]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산을 2-페닐-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 (4-아미노-벤질)-포스폰산 디에틸 에스테르로 치환시켜 실시예5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 {4-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-메틸}-벤질)-포스폰산 디에틸 에스테르를 제조하였다. MS: 426 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 3.79 (q, 1H), 3.99 (q, 1H), 4.20 (m, 2H), 5.91 (q, 4.62 (d, 1H), 7.27 (d, 3H), 7.48 (s, 3H), 7.67 (d, 2H), 8.42 (d, 2H), 9.28 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); IC₅₀ = 38 nM.

[0731] 실시예 99

{4-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-부틸}-포스폰산 디에틸 에스테르

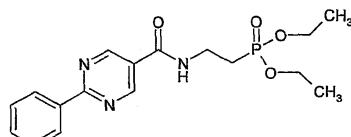


[0733]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산을 2-페닐-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 (4-아미노-부틸)-포스폰산디에틸 에스테르 옥살레이트로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 {4-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-부틸}-포스폰산 디에틸 에스테르를 제조하였다. MS: 392 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.31 (t, 6H), 1.77 (m, 6H), 3.48 (q, 2H), 3.97-4.19 (m, 4H), 7.40-7.58 (m, 3H), 7.84 (bs, N-H), 8.40-8.57 (m, 2H), 9.23 (s, 2H); IC₅₀ = 23.5 nM.

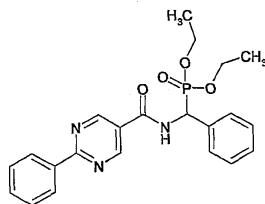
[0735] 실시예 100

{4-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-에틸}-포스폰산 디에틸 에스테르



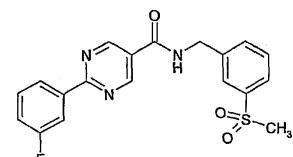
[0737]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산을 2-페닐-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 (4-아미노-에틸)-포스폰산디에틸 에스테르 옥살레이트로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 {4-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-에틸}-포스폰산 디에틸 에스테르를 제조하였다. MS: 364 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (t, 6H), 2.16 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.03-4.22 (m, 4H), 7.50 (m, 3H), 8.09 (bs, N-H), 8.48 (m, 2H), 9.24 (s, 2H).

[0739] 실시예 101[0740] {페닐-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-메틸}-포스폰산 디에틸 에스테르

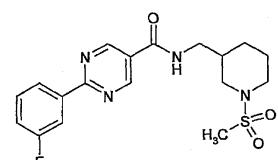
[0741]

[0742] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산을 2-페닐-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 아닐린을 (아미노-페닐-메틸)-포스폰산 디에틸 에스테르 하이드로클로라이드로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 {페닐-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-메틸}-포스폰산 디에틸 에스테르를 제조하였다. MS: 426 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.13 (t, 3H), 1.32 (t, 3H), 3.70-3.90 (m, H), 3.90-4.08 (m, H), 4.09-4.31 (m, 2H), 5.88 (q, H), 7.27 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.65 (d, H), 8.43 (m, 2H), 9.27 (s, 2H), 9.35 (d, N-H); IC_{50} = 48 nM.

[0743] 실시예 102[0744] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-메탄설포닐-벤질아미드

[0745]

[0746] 아닐린을 3-메탄설포닐-벤질아민으로 치환시켜 실시예 5의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-메탄설포닐-벤질아미드를 제조하였다. MS: 386 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 3.12 (s, 3H), 4.93 (d, 2H), 7.24-7.37 (m, H), 7.48-7.70 (m, 2H), 7.77 (d, H), 7.88 (d, H), 7.98 (s, H), 8.20 (d, H), 8.34 (d, H), 9.25 (s, 2H).

[0747] 실시예 103[0748] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (1-메탄설포닐-피페리딘-3-일메틸)아미드

[0749]

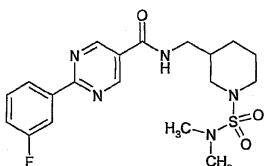
[0750] 단계 1. 에틸 아세테이트 (30 mL) 및 물 (20 mL) 중의 탄산칼륨 (13.94 mmol) 및 3-아미노메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 (4.65 mmol)의 용액에 에틸 아세테이트 (20 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 클로라이드 (4.65 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 진공 중에서 농축시켜 고체로서 3-[(2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카보닐)-아미노-메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다. MS 415 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.47 (s, 9H), 1.55-2.22 (m, 5H), 2.90-4.90 (m, 6H), 7.15-7.25 (m, H), 7.41-7.53 (m, H), 7.56 (bs, NH), 8.18 (d, H), 8.29 (d, H), 9.21 (s, 2H).

단계 2. 염화수소 가스를 DCM (20 mL) 중의 3-[(2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카보닐)-아미노-메틸]-페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 (3.76 mmol)의 용액 내에서 버블링 (bubbling)시키고, 반응액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켜 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산(페리딘-3-일 메틸)-아미드 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS 415 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.22-1.50 (m, 2H), 1.68-1.90 (m, H), 1.90-2.06 (bs, 2H), 2.06-2.17 (bs, 6H), 2.73-3.04 (m, 2H), 3.24-3.50 (m, H), 7.24-7.35 (m, H), 7.48-7.60 (m, H), 8.19 (d, H), 8.34 (d, H), 9.23 (s, 2H).

단계 3. 메탄설포닐 클로라이드(0.523 mmol)를 0°C에서 DCM (20 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (피페리딘-3-일메틸)-아미드 하이드로클로라이드 (0.523 mmol) 및 트리에틸아민 (2.62 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반한 다음에, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 로 용출시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (1-메탄설포닐-피페리딘-3-일메틸)-아미드를 수득하였다. MS: 393 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 1.43–1.95 (m, 4H), 2.10–2.23 (bs, H), 3.04–3.50 (m, 5H), 3.60–3.78 (m, H), 6.71–6.90 (bs, N-H), 7.18–7.23 (m, H), 7.42–7.57 (m, H), 8.18–8.37 (q, 2H), 9.20 (s, 2H).

실시예 104

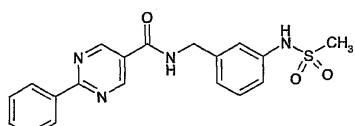
2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (1-디메탄설파모일-페페리딘-3-일메틸)-아미드



디메탄설파모일 클로라이드 (0.632 mmol)를 0°C에서 DCM (20 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (피페리딘-3-일메틸)-아미드 트리하이드로클로라이드 (0.632 mmol) 및 트리에틸아민 (3.16 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반한 다음에, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (10 mL)으로 희석하고, 물 (30 mL)로 세척하였다. 유기층을 분리하여 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 와 함께 연마하여 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (1-디메탄설파모일-피페리딘-3-일메틸)-아미드 (245 mg)를 수득하였다. MS: 422 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.37–1.69 (m, 2H), 1.74–1.92 (m, 2H), 2.03–2.17 (bs, H), 2.81 (s, 6H), 3.09–3.20 (m, H), 3.21–3.50 (m, 4H), 3.60–3.75 (m, H), 6.83–6.98 (bs, N–H), 7.16–7.28 (m, H), 7.42–7.55 (m, H), 8.16–8.33 (q, 2H), 9.20 (s, 2H).

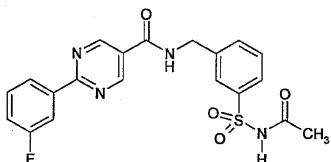
실시예 105

2-(페닐)-페리미딘-5-카복실산 3-메탄설포닐아미노-벤질아미드



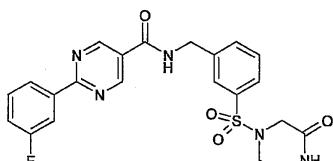
메탄설포닐 클로라이드 (0.553 mmol)를 0°C에서 DCM (20 mL) 중의 2-페닐-페리미딘-5-카복실산 3-아미노-벤질아미드 (실시예 115, 0.526 mmol) 및 트리에틸아민 (1.05 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 5% HCl로 켄칭하고, DCM (20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하여 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4) 연과하여 짜공 중에서 놓출시켰다. 잡률물을

DCM 중의 0-5% MeOH로 용출시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-(페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-메탄설포닐아미노-벤질아미드 (200 mg)를 수득하였다. MS: 383 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.41 (s, 3H), 4.76-4.72 (m, 2H), 7.00 (bs, N-H), 7.05-7.23 (m, 2H), 7.27-7.60 (m, 5H), 8.40-8.53 (m, 2H), 9.16 (s, 2H).

[0761] 실시예 1062-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-아세틸설플라모일-벤질아미드

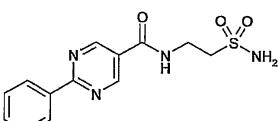
[0763]

EtOAc (10 mL) 및 물 (10 mL) 중의 탄산칼륨 (1.22 mmol) 및 N-아세틸-3-아미노메틸-벤젠설플론아미드 (1.22 mmol)의 용액에 0°C에서 아세테이트 (10 mL) 중의 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 클로라이드 (1.22 mmol)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 5% HCl에 의해서 pH 2-3으로 산성화시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc로 용출시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해서 정제하여 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-아세틸설플라모일-벤질아미드를 수득하였다. MS: 429 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 3.95-4.00 (d, 3H), 4.85 (s, 3H), 7.22-7.34 (m, H), 7.41-7.62 (m, H), 7.66-7.83 (d, 2H), 7.88-7.95 (d, H), 8.04 (s, H), 8.12-8.23 (m, H), 8.26-8.37 (d, H), 9.26-9.34 (m, 2H).

[0765] 실시예 1072-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(3-옥소-피페라진-1-설포닐)-벤질아미드

[0767]

N-아세틸-3-아미노메틸-벤젠설플론아미드를 4-(3-아미노메틸-벤젠설포닐)-피페라진-2-온으로 치환시켜 실시예 106의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(3-옥소-피페라진-1-설포닐)-벤질아미드를 제조하였다. MS: 470 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.16 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 4.63 (d, 2H), 7.34-7.47 (m, H), 7.56-7.77 (m, 4H), 7.80 (s, N-H), 8.01-8.18 (m, 2H), 8.28 (d, H), 9.29 (s, 2H), 9.45 (t, N-H).

[0769] 실시예 1082-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2-설플라모일-에틸)-아미드

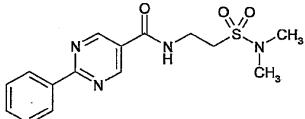
[0771]

DCM (15 mL) 중의 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 클로라이드 (1.51 mmol) 및 2-아미노-에탄설플론아미드 (1.51 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민 (4.53 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합

물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 물 및 DCM으로 세척하여 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2-설파모일-에틸)-아미드를 수득하였다. MS: 307 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 3.25 (q, 2H), 3.67 (m, 2H), 6.93 (s, N-H), 7.47-7.60 (m, 3H), 8.36-8.48 (m, 2H), 8.92-9.15 (m, N-H), 9.16-9.36 (m, 2H); IC₅₀ = 55 nM.

[0773] 실시예 109

[0774] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2-디메틸설파모일-에틸)-아미드

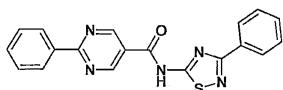


[0775]

[0776] 2-아미노-에탄설폰산 아미드를 2-디메틸아미노-에탄설폰산 아미드로 치환시켜 실시예 108의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (2-디메틸설파모일-에틸)-아미드를 제조하였다. MS: 334 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2.76 (s, 6H), 3.29 (t, 2H), 3.62-3.73 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 3H), 8.42 (m, 2H), 9.06 (bs, N-H), 9.20 (s, 2H); IC₅₀ = 82 nM.

[0777] 실시예 110

[0778] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드

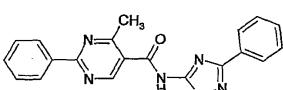


[0779]

[0780] DCM (10 mL) 중의 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (400 mg, 2 mmol)의 혼탁액에 옥살릴 클로라이드 (0.2 mL, 2.3 mmol)를 0°C에서 참가하고, 이어서 DMF (0.23 mL, 3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20 분 동안 교반하고, 실온으로 가온하여, 추가로 20 분 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM에 용해시키고, 3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일아민 (248 mg, 1.4 mmol)을 첨가하고, 이어서 NMP (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에서 연마하여 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드 (300 mg)를 수득하였다. MS: 360 (M+H); IC₅₀ = 30 nM.

[0781] 실시예 111

[0782] 4-메틸-2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)-아미드

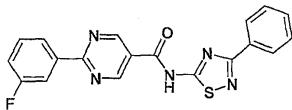


[0783]

[0784] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산을 4-메틸-2-페닐-피리미딘-5-카복실산으로 치환시켜 실시예 110의 공정과 유사한 공정에 따라, 4-메틸-2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]-티아디아졸-5-일)-아미드를 제조하였다. MS: 374 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 2.77 (s, 3H), 7.54-7.60 (m, 6H), 8.23 (d, 2H), 8.48 (d, 2H), 9.22 (s, 1H), 13.88 (s, 1H).

[0785] 실시예 112

[0786] 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)아미드



[0787]

[0788]

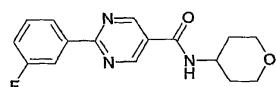
2-페닐-페리미딘-5-카복실산을 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산으로 치환시켜 실시예 110의 공정과 유사한 공정에 따라, 2-(3-플루오로-페닐)-페리미딘-5-카복실산 (3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일)아미드를 제조하였다. MS: 378 (M+H).

[0789]

실시예 113

[0790]

2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드



[0791]

[0792]

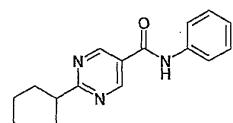
2-페닐-피리미딘-5-카복실산을 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 3-페닐-[1,2,4]티아디아졸-5-일아민을 테트라하이드로-페란-4-일아민으로 치환시켜 실시에 110의 공정과 유사한 공정에 따라, 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-페란-4-일)-아미드를 제조하였다. MS: 302 (M+H); ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 1.60-1.64 (m, 2H), 1.81-1.84 (d, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.38-3.45 (t, 2H), 3.88-3.92 (d, 2H), 4.02-4.06 (m, 1H), 7.46 (t, 1H) 7.62 (q, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.27 (s, 2H).

[0793]

실시예 114

[0794]

2-사이클로헥실-피리미딘-5-카복실산 페닐아미드



[0795]

[0796]

단계 1. 무수 DMF (15 mL) 중의 사이클로헥산카복스아미딘 하이드로클로라이드 (1 g, 7.9 mmol)의 용액에 나이트륨 3,3-디메톡시-2-카보메톡시프로프-1-엔-1-옥사이드 (1.82 g, 9.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 하에 100°C에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 물 (59 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 포화된 수성 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 중에서 농축시켜 고체로서 2-사이클로헥실-피리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (0.5 g, 29%)를 수득하였다. MS: 221 (M+H).

[0797]

단계 2. MeOH (6 mL) 중의 2-사이클로헥실-페리미딘-5-카복실산 메틸 에스테르 (0.97 g, 4.39 mmol) 및 수성 LiOH (1 M, 4.39 mL)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 진공 중에서 증발시키고, 수용액을 3 N HCl에 의해서 pH 2 내지 3으로 산성화시켰다. 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 진공 중에서 건조시켜 고체로서 2-사이클로헥실-페리미딘-5-카복실산 (0.2 g, 22%)을 수득하였다. MS: 207 (M+H).

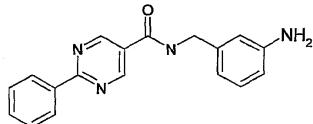
[0798]

단계 3. DMF (8 mL) 중의 2-사이클로헥실-페리미딘-5-카복실산(100 mg, 0.48 mmol), 1-하이드록시벤조트리아졸 (74.2 mg, 0.55 mmol), 및 PS-DCC (505 mg, 1.28 mmol/g, 0.65 mmol)의 혼합물을 실온에서 15 분 동안 진탕하고, 아닐린(30 mg, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 진탕하고, PS-트리스아민 (388 mg, 3.75 mmol/g, 1.45 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 계속 진탕하였다. 고체를 여

파하고, DCM으로 세척하였다. 여액을 진공 중에서 농축시켜 고체로서 2-사이클로헥실-피리미딘-5-카복실산 폐닐아미드 (45.6 mg, 51%)를 수득하였다. MS: 282 (M+H); IC₅₀ = 4960 nM.

[0799] 실시예 115

[0800] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 3-아미노-벤질아미드

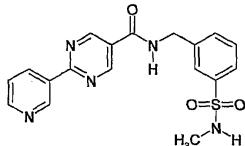


[0801]

[0802] 2,2-디옥소-2,3-디하이드로-1H-2람다*6*-벤조[c]օ]소티아졸-5-일아민을 3-아미노-벤질아민으로 치환시켜 실시예 8의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 3-아미노-벤질아미드를 제조하였다. MS: 305 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 4.52 (s, 2H), 6.60-6.75 (m, 2H), 6.77 (bs, N-H), 7.07 (t, H), 7.47-7.59 (m, 3H), 8.44-8.53 (m, 2H), 9.23 (s, 2H).

[0803] 실시예 116

[0804] 2-(3-피리딜)-피리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드

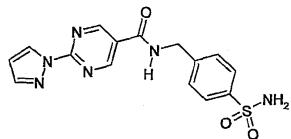


[0805]

[0806] 무수 DMF (15 mL) 중의 2-(3-피리딜)-피리미딘-5-카복실산 하이드로클로라이드 (237 mg, 1 mmol) 및 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (380 mg, 1 mmol)의 혼합물을 디이소프로필에틸아민 (0.36 mL)으로 처리하고, 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 3-메틸설파모일벤질아민 하이드로클로라이드 (355 mg, 1.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc와 포화된 수성 NaHCO₃ 사이에 분배시켰다. 유기상을 분리하여 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고 진공 중에서 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc와 함께 연마하였다. 생성된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하여 2-(3-피리딜)-피리미딘-5-카복실산 3-메틸설파모일-벤질아미드 (185 mg, 48%)를 수득하였다. MS: 384 (M+H); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 2.43 (d, 3H), 4.65 (d, 2H), 7.45-7.55 (q, 1H), 7.60-7.75 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 8.72-8.80 (m, 2H), 9.35 (s, 2H), 9.55 (m, 2H).

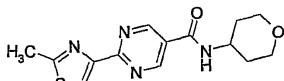
[0807] 실시예 117

[0808] 2-피라졸-1-일-피리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드



[0809]

[0810] 2-(3-피리딜)피리미딘-5-카복실산 하이드로클로라이드를 2-피라졸-1-일-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 3-메틸설파모일벤질아민 하이드로클로라이드를 4-아미노메틸-벤젠설폰아미드 하이드로클로라이드로 치환시켜 실시예 116의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-피라졸-1-일-피리미딘-5-카복실산 4-설파모일-벤질아미드를 제조하였다. MS: 359 (M+H); IC₅₀ = 266 nM.

[0811] 실시예 118[0812] 2-(2-메틸-티아졸-4-일)-피리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아미드

[0813] [0814] 2-(3-피리딜)피리미딘-5-카복실산 하이드로클로라이드를 2-(2-메틸-티아졸-4-일)-피리미딘-5-카복실산으로 치환시키고, 3-메틸설파모일벤질아민 하이드로클로라이드를 테트라하이드로-피란-4-일아민으로 치환시켜 실시예 116의 공정과 유사한 공정에 따라, 고체로서 2-(2-메틸-티아졸-4-일)-피리미딘-5-카복실산 (테트라하이드로-피란-4-일)-아미드를 제조하였다. MS: 305 (M+H); IC₅₀ = 82 nM.

[0815] 상기 실시예에 기술된 일반적 공정들에 따라서 다음의 화합물들이 제조될 수 있다:

[0816] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (티오펜-2-일 메틸)-아미드,

[0817] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (4-메틸-옥사졸-2-일)-아미드,

[0818] 메톡시이미노-2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-티아졸-4-일-아세트산 에틸 에스테르,

[0819] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (5-메틸설파닐-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-아미드,

[0820] 2-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-벤조티아졸-5-카복실산 에틸 에스테르,

[0821] (R)-2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (1-페닐-에틸)-아미드,

[0822] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [3-(1H-테트라졸-5-일)-페닐]-아미드,

[0823] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 (1-카bam이미도일-피페리딘-4-일메틸)-아미드,

[0824] 5-[(2-페닐-피리미딘-5-카보닐)-아미노]-1H-인돌-3-카복실산 아미드,

[0825] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 [3-(2-아미노-티아졸-4-일)-페닐]-아미드,

[0826] 2-페닐-피리미딘-5-카복실산 4-[2-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-에틸]-티아졸-2-일-아미드,

[0827] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 [2-(페롤리딘-1-설포닐)-에틸]-아미드,

[0828] [3-([2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-피리미딘-5-카보닐]-아미노-메틸)-벤질]-카bam산 3급-부틸 에스테르,

[0829] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-[(페리딘-2-일메틸)-설파모일]-벤질아미드,

[0830] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(3-하이드록시-2,2-디메틸-프로필설파모일)-벤질아미드,

[0831] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(2-하이드록시-2-메틸-프로필설파모일)-벤질아미드,

[0832] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-[(테트라하이드로-피란-4-일메틸)-설파모일]-벤질아미드,

[0833] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-(4-하이드록시-부틸설파모일)-벤질아미드,

[0834] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-[2-(2-하이드록시-에톡시)-에틸설파모일]-벤질아미드,

[0835] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-[(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-설파모일]-벤질아미드,

[0836] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 3-이소부틸설파모일-벤질아미드,

[0837] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (5-이소프로필설파모일-피리딘-3-일메틸)-아미드,

[0838] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (5-메틸설파모일-피리딘-3-일메틸)-아미드,

[0839] 2-(3-플루오로-페닐)-피리미딘-5-카복실산 (2-메틸설파모일-피리딘-4-일메틸)-아미드,

- [0840] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 (2-메틸설파모일-파리딘-4-일메틸)-아미드, 및
 [0841] 2-(3-플루오로-페닐)-4-메틸-파리미딘-5-카복실산 (5-이소프로필설파모일-파리딘-3-일메틸)-아미드.

[0842] 조혈성 PGD2 신타제의 억제제를 확인하기 위한 시험관내 시험 프로토콜

[0843] 본 발명의 화합물은 이하의 시험방법 중의 하나에 따라 PGD2 신타제에 대한 효소적 억제활성에 대하여 시험할 수 있다.

[0844] 시험 1: 형광편광측정방법

[0845] PCT 공개 WO 2004/016223, 실시예 II에 기술된 바와 같음.

[0846] 시험 2: 효소면역측정 (EIA) method

[0847] I. 시험용액

[0848] a. 0.1M K₂HPO₄/KH₂PO₄ 완충액 (pH 7.4)의 제조:

[0849] 1M KH₂PO₄ (Sigma, Cat# P-8709)로부터 0.1 M KH₂PO₄를 제조

[0850] K₂HPO₄의 분말 (Fisher, BP363-500)로부터 0.1 M K₂HPO₄를 제조

[0851] 0.1 M K₂HPO₄와 0.1 M KH₂PO₄를 혼합하여 pH를 7.4로 조정함.

[0852] b. 0.5% γ-글로불린의 제조:

[0853] 0.1 g의 γ-글로불린 (Sigma, Cat# G-5009)을 20 mL의 0.1 M K₂HPO₄/KH₂PO₄ 완충액 (pH 7.4)에 첨가하고, 1-mL/바이알 분취액을 취하여 -80°C에서 저장함.

[0854] c. 100 mM GSH의 제조:

[0855] 307 mg의 GSH (Sigma, Cat# G-6529)를 10 mL의 0.1 M K₂HPO₄/KH₂PO₄ 완충액 (pH 7.4)에 첨가하고, -80°C에서 저장함.

[0856] d. 반응 완충액의 제조:

[0857] 198 mL의 0.1M K₂HPO₄/KH₂PO₄ 완충액 (pH 7.4)

[0858] 2 mM GSH 100 mM GSH로부터 제조됨

[0859] 0.4 g 글리세롤

[0860] 2 mL의 0.5% γ-글로불린

[0861] 0.4 g의 글리세롤 및 2 mL의 0.5% γ-글로불린을 198 mL의 0.1 M K₂HPO₄/KH₂PO₄ 완충액 (pH 7.4)에 첨가한다.

[0862] 시험하기 전에 (두 개의 96-웰 플레이트에 충분한) 0.4 mL의 100 mM GSH를 19.6 mL의 반응 완충액에 첨가한다.

[0863] e. FeCl₂/시트르산 정지용액 (8 mg/mL FeCl₂, 0.1 M 시트르산)의 제조:

[0864] 40 mg의 신선한 FeCl₂ (IGN, Cat# 158046)를 5 mL의 0.1 M 시트르산 (Sigma, Cat# C0759)에 첨가한다.

[0865] f. MOX 시약의 제조:

[0866] 10% EtOH - 1 mL의 EtOH를 9 mL의 초순수 H₂O에 첨가한다.

[0867] 0.1 g의 메톡실아민 (Cayman, Cat# 400036/)을 10% EtOH (10 mL)에 용해시킨다.

[0868] 0.82 g의 나트륨 아세테이트 (Cayman, Cat#400037)를 MOX 용액에 첨가하고 용해시킨다.

II. 재료 및 방법

[0870] 디메틸실록사이드 (DMSO; Sigma; Cat# D2650)

[0871] 프로스타글란딘 D2-MOX 발현 EIA 키트 (Caymen Chemical, Catalog No.500151)

[0872] 시험하기 전에, 폴리프로필렌 튜브 내의 10 mL의 아세톤 및 비어있는 96 웰 플레이트를 얼음 중에서 냉각시킨다. 화합물 희석을 제외한 모든 과정은 얼음 상에서 수행한다.

III. 화합물 희석

1. DMSO 중에서 화합물을 희석한다.

DMSO 저장 용액의 용적 (μl)	DMSO (μl)	화합물 농도 (mM)
10 mM, 4 μl	6 μl	4
4 mM, 3 μl	6 μl	1.3333
1.33 mM, 3 μl	6 μl	0.4444
0.44 mM, 3 μl	6 μl	0.1481
0.148 mM, 3 μl	6 μl	0.0494
0.049 mM, 3 μl	6 μl	0.0165
0.016 mM, 3 μl	6 μl	0.0055

2. 2 μl 의 상기 각 농도의 화합물을 96-웰 플레이트 내의 38 μl 의 반응 완충액에 첨가하고 혼합시킨다.

IV. 효소 및 기질 용액 제조

[0878] 1.0.39 ng/ μl 효소용액 (화합물 첨가 후에 최종적으로 0.35 ng/ μl)의 제조.

[0879] 4 μl 의 4 mg/mL 인간 h-PGDS를 396 μl 의 반응 완충액과 혼합시킨다 (효소 농도 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 를 제공한다). 46.8 μl 의 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ h-PGDS를 4.753 mL의 반응 완충액에 첨가하여 4.8 mL의 총용적을 제공한다.

[0880] 2. 기질 용액 (PGH2)의 제조: 0.375 mL의 0.1 mg/mL PGH2를 1.625mL의 아세톤에 첨가한다.

V. 효소반응:

[0882] 1. 60 μl 의 효소용액을 얼음 상의 U-바닥 폴리프로필렌 플레이트 내의 화합물 웰 및 양성 대조 웰 (화합물 없음)에 첨가한다.

[0883] 2. 60 μl 의 반응 완충액 및 반응 완충액 중의 5% DMSO 6.6 μl 를 플레이트 내의 음성 대조 웰에 첨가한다.

[0884] 3. 반응 완충액에 희석된 화합물 6.6 μl 를 화합물 웰에 첨가하고 혼합시킨다.

[0885] 4. 반응 완충액 중의 5% DMSO 6.6 μl 를 양성 대조 웰에 첨가한다.

[0886] 5. 플레이트를 얼음 중에서 적어도 30 분 동안 배양한다.

[0887] 6. 20 μl 의 기질 (PGH2) 용액을 얼음 상의 U-바닥 96 웰 플레이트 내의 화합물, 음성 및 양성 대조 웰에 첨가한다.

[0888] 7. 플레이트를 냉장실 (cold room) 내에서 약 25-28 분 동안 건조시킨다.

[0889] 8. 45 μl 의 효소용액 (상기한 바와 같음)을 건조된 PGH2를 갖는 96-웰에 피펫팅하고, 3 회 혼합시킨다. 얼음 상에서 1 분 동안 배양한다.

[0890] 9. 45 μl 의 FeCl_2 용액을 각각의 웰에 첨가하고, 혼합시킨다.

[0891] 10. 90 $\mu\ell$ 의 MOX 용액을 첨가하고, 혼합시킨다.

[0892] 11. 30 분 동안 60°C에서 배양한다.

[0893] 12. 샘플을 EIA 완충액으로 2500X배 희석한다.

[0894] VI. EIA 방법

[0895] 케이만 (Cayman)에 의해서 제공된 EIA 키트에서의 절차에 따라 시험을 수행한다. 총 PGD2 레벨 (pg/mL)은 EIA 키트 (Caymen Chemical, Catalog No. 500151)에 의해 샘플 내에서 측정되었다.

[0896] PGD2의 양은 다음과 같이 계산한다:

[0897] 이하의 수학식에 따라 계산된 양성 대조군의 %

[0898] 양성 대조군 % = $(\text{화합물 값} - \text{음성 대조군 값}) / (\text{양성 대조군 값} - \text{음성 대조군 값}) \times 100$.

[0899] 화합물 값 = 화합물을 갖는 샘플에 대한 EIA 방법에서 표준곡선으로부터 수득된 PGD2 레벨 (pg/mL)

[0900] 음성 대조군 값 = 효소가 없는 샘플에 대한 EIA 방법에서 표준곡선으로부터 수득된 PGD2 레벨 (pg/mL)

[0901] 양성 대조군 값 = 효소는 함유하지만 화합물은 존재하지 않는 샘플에 대한 EIA 방법에서 표준곡선으로부터 수득된 PGD2 레벨 (pg/mL)

[0902] IC₅₀s은 IC₅₀ 곡선에 대한 4 파라메터 로지스틱 모델을 사용하여 $y=1/2Y_{\text{max}}$ 인 경우의 x 값을 얻는데 적합한 엑셀에 의해서 결정된다.

[0903] 결과

[0904] 본 발명의 범주 내의 화합물은 약 1 나노몰라 내지 약 30 마이크로몰라의 범위의 농도로 형광편광측정법 또는 EIA 방법에서 50% 억제를 제공한다. 형광편광측정법에 의해서 수득된 실시예 8, 9, 33, 34, 82, 83, 84 및 114에 대한 IC₅₀s 및 EIA 방법에 의해서 수득된 실시예 1, 30, 38, 40, 45, 48, 49, 51, 54, 55, 56, 63, 65, 68, 71, 85, 93, 97, 108, 109, 110, 117 및 118에 대한 IC₅₀s은 본 명세서의 "실시예" 항목에 보고되어 있다.

[0905] 본 발명은 그의 의의 또는 필수적인 속성을 벗어나지 않으면서 다른 특정한 형태로 구체화될 수도 있다.