



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0131443
(43) 공개일자 2010년12월15일

(51) Int. Cl.
A61K 31/505 (2006.01) **C07D 403/04** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-7019451
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2009년01월30일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2010년08월31일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2009/000157
 (87) 국제공개번호 WO 2009/095773
 국제공개일자 2009년08월06일
 (30) 우선권주장
 271/CHE/2008 2008년02월01일 인도(IN)

(71) 출원인
오키드 리서치 레버라토리즈 리미티드
 인도 타밀나두 600 034, 첸나이, 능감박감, 발루
 바르 카탐 하이 로드, 313 오키드 타워즈
 (72) 발명자
레디 가담 음
 인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
 마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라
 토리즈 리미티드
스리니바스 비스웨스와라 아켈라 사타 수라
 인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
 마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라
 토리즈 리미티드
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 신규한 헤테로사이클

(57) 요약

일반식 (I)의 신규한 헤테로사이클릭 화합물, 그의 유도체, 유사체, 토포머 형태, 입체이성질체, 다형체, 수화물, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적 조성물, 대사체 및 그의 전구약물이 기술된다. 이 화합물들은 면역학적 질환, 염증, 통증 장애, 류마티스관절염; 골다공증; 다발골수증; 포도막염; 급성 및 만성 골수성 백혈병; 죽상동맥경화증; 암; 카켄시아; 허혈-유도 세포 손상; 췌장 베타 세포 파괴; 골관절염; 류마티스 척추염; 통풍관절염; 염증성 장 질환;(ARDS); 건선; 크론병; 알레르기비염; 궤양성 대장염; 아나필락시스; 접촉 피부염; 근육 퇴행; 천식; COPD; 골 흡수 질환; 다발경화증; 패혈증; 패혈 쇼크; 독성 쇼크 증후군 및 열(fever)의 치료에 유용하다. 더 구체적으로 이 화합물들은 PDE4 억제자로서 유용하고 PDE4 매개 질환을 치료하는데 유용하다.

(72) 발명자

타디파르티 라비쿠마르

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

샤르마 가나파바라푸 비라 라그하바

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

사파니무투 티루나부카라수

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

브하키아라즈 두라이라즈 피터

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

카차디아 비렌드라

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

나라심한 킬람비

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

타라 사타 나라야나

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

라자고팔 슐리람

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

나라야난 수쿠나트

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

파라메스와란 벤카테산

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

자나르타남 벤카테산

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

나라야남 마루티쿠마르

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

가데 사타나라야나

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

라마찬드란 우마

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

발라수브라마니안 고평란

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

수렌드란 나라야난

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

나라야난 쉬리드하르

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

비쉬와카르마 룰라크나트 산토쉬

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

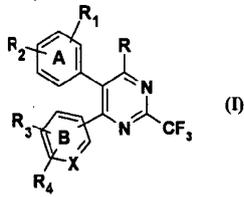
사제나 산지브

인도 타밀나두 600119 첸나이 쇼링가날루르 올드
마하발리푸람 로드 476/14 오키드 리서치 레버라토
리즈 리미티드

특허청구의 범위

청구항 1

일반식 (I)의 신규한 화합물로서,



상기 식 중,

A는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 기를 나타내고;

B는 아릴 또는 피리딜로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고;

X는 탄소 또는 질소 원자를 나타내고;

R은 아지도; 할로겐; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 헥실을 포함하는 직선 또는 가지친 알킬 기; 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 t-부톡시를 포함하는 알콕시 기; 디클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 트리클로로메틸을 포함하는 할로알킬 기; 아세틸 및 프로파노일을 포함하는 아실 기; 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸을 포함하는 시클로알킬 기; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아세틸아미노 및 프로파노일아미노를 포함하는 아실아미노 기; 메틸술폰닐, 에틸술폰닐 및 프로필술폰닐을 포함하는 알킬술폰닐 기; 알킬술폰닐(alkylsulfinyl); 아릴술폰닐; 아릴술폰닐; 메톡시카르보닐 및 에톡시카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐; 아릴옥시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; 페닐 및 나프틸을 포함하는 아릴 기; 피리딜, 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리미디닐, 피라지닐(pyrazinyl), 벤조퓨라닐, 벤즈이미다졸릴 및 벤조티아졸릴을 포함하는 헤테로아릴 기; 아릴옥시; 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피페리딘-4-온, 피롤리딘, 피롤-2,5-디온, 티아졸리딘, 1-옥시도-티아졸리딘 및 1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘을 포함하는 -OSO₂R' 및 헤테로시클릴 기;로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고, 상기 헤테로시클릴기는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 (-CH₂-아릴), 알킬헤테로아릴 (-CH₂-헤테로아릴), 치환된 아릴카르보닐 (-CO-Ar), 헤테로아릴카르보닐 (-CO-헤테로아릴), 헤테로아릴티오카르보닐 (-CS-헤테로아릴), 시클로알킬카르보닐 (-CO-시클로알킬), 시아노알킬, -O-메틸옥심, 알킬술폰닐, 할로알킬술폰닐, 할로아실, -SO₂Cl, 포르밀, 히드록삼산 및 또 다른 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 치환체로 선택적으로 치환되고; 상기 헤테로시클릴 기는 탄소 또는 질소를 통해 피리미딘 고리에 연결되고, 상기 R'은 알킬, 아릴, 알킬디알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고;

R₁은 수소; 히드록시; 니트로; 포르밀; 아지도; 할로겐; 치환되거나 치환되지 않은, 알킬; 할로알킬; 알콕시; 아릴; 페녹시 및 나프톡시로부터 선택된 아릴옥시 기; MeCOO-, EtCOO- 및 PhCOO-를 포함하는 아실옥시 기; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 알킬술폰닐; 알킬술폰닐; 알킬티오; 알콕시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; -SO₂NHNH₂; -SO₂Cl; 카르복실산 및 그의 유도체;로부터 선택된 기를 나타내고,

R₂는 수소; 히드록시; 니트로; 포르밀; 아지도; 할로겐; 치환되거나 치환되지 않은, 알킬; 할로알킬; 알콕시; 아릴; 아릴옥시; 아실옥시; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 알킬술폰닐; 알킬술폰닐; 알킬티오; 알콕시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; -SO₂NHNH₂; -SO₂Cl; 카르복실산 및 그의 유도체;로부터 선택된 기를 나타내고,

R₃은 수소; 히드록시; 니트로; 포르밀; 아지도; 할로겐; 치환되거나 치환되지 않은, 알킬; 할로알킬; 알콕시; 아릴; 아릴옥시; 아실옥시; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 알킬술폰닐; 알킬술폰닐

피닐; 알킬티오; 알콕시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; $-SO_2NHNH_2$; $-SO_2Cl$; 카르복실산 및 그의 유도체;로부터 선택된 기를 나타내고,

R_1 는 수소; 히드록시; 니트로; 포르밀; 아지도; 할로겐; 치환되거나 치환되지 않은, 알킬; 할로알킬; 알콕시; 아릴; 아릴옥시; 아실옥시; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 알킬술폰닐; 알킬술폰 피닐; 알킬티오; 알콕시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; $-SO_2NHNH_2$; $-SO_2Cl$; 카르복실산 및 그의 유도체;로부터 선택된 기를 나타내고

R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R' 기는 할로겐; 히드록시; 니트로; 시아노; 우레아(urea); 아지도; 아미노; 이미노-1-페닐 부탄온; 아세트아미드, 벤즈아미드 등과 같은 아미드 기; 티오아미드; 히드라진; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸 및 헥실을 포함하는 직선 또는 가지친 알킬 기; 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 t-부톡시를 포함하는 알콕시 기; 디클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸 및 트리클로로메틸을 포함하는 할로알킬 기; 아세틸, 프로파노일 및 벤조일을 포함하는 아실 기; 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리클로로메톡시를 포함하는 할로알콕시 기; 시클로프로필 및 시클로부틸을 포함하는 시클로알킬 기; 트리플루오로아세틸 및 트리클로로아세틸을 포함하는 할로아실 기; 아실옥시아실; 헤테로시클릴; 아릴; 헤테로아릴; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 페녹시 및 나프톡시를 포함하는 아릴옥시 기; 메톡시카르보닐 및 에톡시카르보닐을 포함하는 알콕시카르보닐 기; 아릴옥시카르보닐; 알킬술폰닐; 할로알킬술폰닐; $-SO_2Cl$; 아릴술폰닐; 알킬술폰피닐; 아릴술폰피닐; 티오알킬; 티오아릴; 술폰모일; 알콕시알킬 기; 히드록삼산; 히드록사메이트; 에스테르; 아미드 및 산 할라이드(acid halide)을 포함하는 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되고, 이 치환체들은 히드록시; 알콕시; 할로겐; 알킬술폰닐; 할로알킬; 할로겐 및 알킬로 선택적으로 더 치환된 알킬 및 아릴 기;로부터 선택된 치환체로 선택적으로 더 치환된 것인 화합물, 그의 유도체, 유사체, 토트머 형태, 입체 이성질체, 다형체, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염 및 조성물, 대사체 및 그의 전구 약물.

청구항 2

제1항에 있어서,

- N-({4-[4-아미노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]페닐}술폰닐)아세트아미드;
- 4-{4-아미노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- 4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰닐 클로라이드;
- 4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- 4-{4-(메틸아미노)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- N-[(4-{4-(메틸아미노)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}페닐)술폰닐]아세트아미드;
- 4-{4-히드라지노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰노히드라지드;
- 4-[4-(4-플루오로페닐)-6-히드라지노-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰노히드라지드;
- N-[(4-{4-히드라지노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}페닐)술폰닐]아세트아미드;
- 4-{4-히드라지노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- 4-히드라지노-5-페닐-6-피리딘-3-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 4-히드라지노-5-페닐-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 5-(4-플루오로페닐)-4-히드라지노-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 2,2,2-트리플루오로-N'-[5-(4-플루오로페닐)-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]아세트히드라지드;
- N'-[5-페닐-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]아세트히드라지드;
- 2,2,2-트리플루오로-N'-[5-페닐-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]아세트히드라지드;

- N-[4-(4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)페닐]술폰닐]아세트아미드;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일나프탈렌술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-3-클로로프로판-1-술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-3-(트리플루오로메틸)벤젠술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)벤젠술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-4-메틸벤젠술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-4-니트로벤젠술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-4-트리플루오로메톡시벤젠술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일 티오펜-2-술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-4-플루오로벤젠술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-2-플루오로벤젠술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-(디메틸아미노)프로판술폰네이트;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-(N-벤질-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 4-[4-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[5-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드;
- N-메틸-4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 4-{4-(모르폴린-4-일)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- 5-{4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-6-{4-[(5-메틸피라진-2-일)카르보닐]피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-{4-[(1-메틸-1H-피롤-2-일)카르보닐]피페라진-1-일}-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- N-메틸-4-{4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 4-{5-[4-플루오로페닐]-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-6-일}벤젠술폰아미드;
- 4-{6-[4-플루오로페닐]-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-4-{4-[(5-니트로-1H-피라졸-3-일)카르보닐]피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 5,6-디페닐-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘;
- 5-[4-플루오로페닐]-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-[4-(1,3-디아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-6-[4-(피리딘-4-일메틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-4-{4-[(5-니트로-2-티에닐)메틸]피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;

- 4,5-디페닐-6-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-6-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 3-[4-페닐-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 3-[5-(3-아미노술폰닐페닐)]-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술포아미드;
- 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 3-[5-페닐-6-(1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일] 벤젠술포아미드;
- 3-[6-[4-히드록시시클로헥실)아미노]-5-(3-아미노술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술포아미드;
- 3-[6-(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)]-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 3-[6-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)]-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 에틸-1-[5-(3-아미노술폰닐페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]피페리딘-4-카르복실레이트;
- 3-[4-[4-히드록시시클로헥실)아미노]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 에틸 1-[6-페닐-5-(3-아미노술폰닐페닐)1-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페리딘-4-카르복실레이트;
- 4-[6-페닐-5-(3-모르폴리노술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]모르폴린;
- 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-모르폴린-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- (3R)-1-[6-(4-플루오로페닐)-5-(3-아미노술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-올;
- 에틸 (2S,4R)-4-히드록시-1-[6-(4-플루오로페닐)-5-(3-아미노술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피롤리딘-2-카르복실레이트;
- 4-[4-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)피페라진-1-일]-5-(3-아미노술폰닐페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 5-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 4-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-(4-피리미딘-2-일 피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 4-[5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페라진-1-카르브알데히드;
- 1'-[5-(4-플루오로페닐)-6-(4-메틸술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]- 1',4'-비피페리딘;
- 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 3-[4-(2-퓨로일)피페라진-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 5-(3-아미노술폰닐페닐)-4-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-6-{4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}피리미딘;
- 5-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)-6-{4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}피리미딘;
- 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포아미드;
- 1-[5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피롤리딘-2-카르복사미드;

- 5-(3-아미노술폰닐페닐)-4-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-6-{4-[(트리플루오로메틸)술폰닐]피페라진-1-일} 피리미딘;
- 3-[4-[4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[4-[4-(시아노메틸)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1H-이미다졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 5-(6-(4-플루오로페닐)-4-(1H-이미다졸-1-일)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- N-({3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딘-2-일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]페닐}술폰닐) 프로판아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-N-시클로프로필벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2-메틸-5-니트로-1H-이미다졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[4-(시클로프로필아미노)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2,6-디메틸피페라진-4-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2-메틸피페라진-4-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(3-아미노-1H-피라졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(티오모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-({2-[(메틸술폰닐)아미노]에틸}아미노)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[3-메틸-4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[3-(히드록시메틸)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-[4-모르폴린-4-일-2-(트리플루오로메틸)-6-페닐-피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드.
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-{4-[4-(2-시아노에틸)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[3-메틸-4-(피리딘-2-일-메틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[3-메틸-4-(3-메톡시벤질)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-(6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(피리딘-2-일-메틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드;
- 3-(6-(4-플루오로페닐)-[4-(3-메톡시벤질)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드;

- 3-{6-(4-플루오로페닐)-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-(6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(1H-이미다졸-1-일카르보노티오일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드;
- 3-[4-(1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(1-옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(트리플루오로아세틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(2-플루오로벤조일)피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드 ;
- 4-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}피페라진-1-술폰일 클로라이드;
- 3-(4-[4-(시클로프로필카르보닐)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드;
- 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(메톡시이미노)피페리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[(3-메틸-2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아미노]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-{4-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아미노]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-[6-{4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-{4-[2,6-디메톡시피리미딘-4-일]피페라진-1-일}-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-{4-[5-(니트로)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[6-{4-[5-(아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-[4-플루오로페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[5-(아세틸아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-일-5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- N-({3-[4-피리딘-2-일]피페라진-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}페닐)술폰일)아세트아미드;
- 4-플루오로페닐-5-(3-프로피오닐아미노술폰닐페닐)-6-([4-피리딘-2-일]피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 1-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}피페리딘-4-카르복실산;
- 4-[4-(메톡시아미노카르보닐)피페리딘-1-일]-5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 1-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}-N-히드록시피페리딘-4-카르복사미드;
- 메틸-3-메톡시-4-({6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}옥시)벤조에이트;

- 3-메톡시-4-({6-(4-플루오로페닐)-5-[3-(아미노술폰일)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}옥시)-N-메톡시벤즈아미드;
- 4-{{5-(4-플루오로페닐)-6(4-메틸술폰일페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}옥시}-N,3-디메톡시벤즈아미드;
- 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-메틸-1H-피라졸-4-카르보니트릴;
- 에틸-5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1H-피라졸-4-카르보니트릴;
- 3-t-부틸-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1H-피라졸-5-아민;
- 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 3-[4-(5-아미노-4-시아노-3-메틸-1H-피라졸-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 에틸-5-아미노-1-[5-[3-(아미노술폰일)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- 4-[4-(메틸술폰일)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)-6-[5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]피리미딘;
- 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1H-피라졸-4-카르보티오아미드;
- (3Z)-4,4,4-트리플루오로-1-페닐부탄-1,3-디온-3-{{5-페닐-6-(4-메틸술폰일페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}히드라존};
- N-{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-t-부틸-1H-피라졸-5-일}-4-메톡시벤즈아미드;
- N-{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-t-부틸-1H-피라졸-5-일}-3-플루오로벤즈아미드;
- N-{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-t-부틸-1H-피라졸-5-일}-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;
- 에틸-5-아미노-1-[5-페닐-6-[4-(메틸술폰일)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-N-페닐-1H-피라졸-4-카르복사미드;
- 5-아미노-N-(4,5-디메틸페닐)-1-[5-(4-플루오로페닐)-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복사미드;
- 1-(2,6-디클로로페닐)-3-{{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-t-부틸-1H-피라졸-5-일}우레아};
- 4-[4-(메틸티오)페닐]-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 5-페닐-4-[4-(메틸술폰일)페닐]-6-[4-(메틸티오)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 3-[4-(3,5-디메틸피페라진-1-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-{{4-[3(3S)-3-메틸피페라진-1-일]-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드};
- 3-[4-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 2,2,2-트리플루오로-N-({3-[6-페닐-4-(4-(트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]페닐}술폰일)아세트아미드;
- 3-[4-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 5-(4-클로로페닐)-6-[4-(메틸술폰일)페닐]-4-(피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 4,5-디페닐-6-[4-(메틸술폰일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 5-(4-클로로페닐)-6-[4-(메틸술폰일)페닐]-4-(모르폴린-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;

- 2-클로로-4-플루오로-5-({4-[6-(4-메틸술폰닐페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페라진-1-일}술폰닐)벤조산;
- 2-클로로-4-플루오로-5-({4-[6-(4-메틸술폰닐페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페라진-1-일}술폰닐)벤조산 소듐 염;
- 4-{4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)술폰닐]피페라진-1-일}-6-(4-메틸술폰닐페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 4-(4-메틸술폰닐페닐)-5-페닐-6-[4-(4-클로로페닐, 페닐메틸)]피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 에틸 4-[5-페닐-6-(4-메틸술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페라진-1-카르복실레이트;
- t-부틸 4-[5-페닐-6-(4-메틸술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페라진-1-카르복실레이트;
- 6-(4-메틸페닐)-5-페닐-4-(4-(피리미딘-2-일)-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 6-(4-플루오로페닐)-5-페닐-4-(1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 6-(4-플루오로페닐)-5-페닐-4-(4-(피리미딘-2-일)-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 6-(4-플루오로페닐)-N-(4-메틸피페라진-1-일)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민;
- 3-[4-(1H-이미다졸-1-일)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-6-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 1-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}피페리딘-4-카르복실산;
- 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(티오모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- N-({3-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]페닐}술폰닐)아세트아미드;
- 3-[4-(1-옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-{6-페닐-4-[4-(트리플루오로아세틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-[4-(시클로프로필아미노)-6-(4-메틸술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-N-메틸벤젠술폰아미드 ;
- N-시클로프로필-6-(4-플루오로페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민;
- 5-페닐-6-(4-메틸페닐)-2-(트리플루오로메틸)-4-{4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-일}피리미딘;
- 1-[6-(4-메틸페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페리딘-4-온;
- 3-{4-[4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- 3-[6-페닐-4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-(4-[4-(2-퓨로일)피페라진-1-일]-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 6-(4-메틸페닐)-5-페닐-4-[4-(2-프로필헨타노일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- N-시클로프로필-6-(4-메틸페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민;
- 4-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 4-[6-(4-플루오로페닐)-4-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 3-[4-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- 4-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}피페라진-1-술폰일 클로라이드;
- 3-(4-[4-(시클로프로필카르보닐)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-피리미딘-5-일) 벤젠술폰아미드;

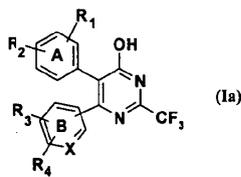
3-[4-(모르폴린-N-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-N-시클로프로필벤젠술폰아미드
 및

6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-[4-(2-티에닐카르보닐)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;

으로 이루어진 화합물들로부터 선택된 것인 화합물.

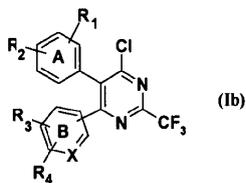
청구항 3

용매의 존재 또는 부존재하에서, 및 디메틸포름아미드, N,N-디메틸아닐린 또는 N,N-디에틸아닐린의 존재 또는 부존재 하에서 할로겐화제를 사용하여, 모든 기호가 제1항에서 정의된 대로인 식 (Ia)의 화합물을 전환시키는 것에 의해, 제1항 및 제2항에 따른, B는 피리딘을 나타내고 및 R은 할로겐 원자를 나타내는 것인 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.



청구항 4

1당량 이상의 금속 아지드(azide) 또는 히드라진 수화물 또는 치환된 히드라진 및 용매의 존재하에서, 모든 기호가 제1항에서 정의된 대로인 식 (Ib)의 화합물을 전환시키는 것에 의해, 제1항 및 제2항에 따른, B는 피리딘을 나타내고 및 R은 아지도 또는 히드라진 또는 치환된 히드라진을 나타내는 것인 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.



청구항 5

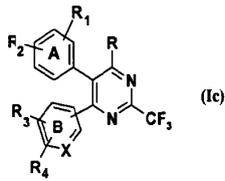
산성 또는 염기성 또는 상 전환 촉매 조건하의 용매의 존재 또는 부존재하에서, 적절한 헤테로시클릴 기를 사용하여, 모든 기호가 제1항에서 정의된 대로인 식 (Ib)의 화합물을 전환시키는 것에 의해, 제1항 및 제2항에 따른, R은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 기를 나타내는 것인 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 6

산성 또는 염기성 또는 상 전환 촉매 조건하의 용매의 존재 또는 부존재하에서, 적절한 헤테로시클릴 또는 아릴 또는 알킬 술폰닐 클로라이드 또는 술폰산을 사용하여, 모든 기호가 제1항에서 정의된 대로인 식 (Ia)의 화합물을 전환시키는 것에 의해, 제1항 및 제2항에 따른, R은 -OSO₂R'을 나타내는 것인 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

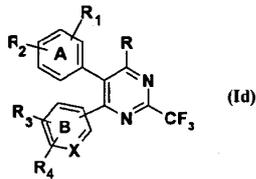
청구항 7

용매의 존재 또는 부존재하에서, 클로로술폰산을 사용하여, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 수소를 나타내고 다른 모든 기호는 제1항에서 정의된 대로인 식 (Ic)의 화합물을 전환시키는 것에 의해, 제1항 및 제2항에 따른, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 SO₂Cl를 나타내고 다른 모든 기호는 제1항에 정의된 대로인 것인 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.



청구항 8

용매의 존재 또는 부존재하에서, 적절한 알킬아민 또는 히드라진을 사용하여, R₁, R₂, R₃ 또는 R₄는 -SO₂Cl을 나타내고 다른 모든 기호는 제1항에서 정의된 대로인 식 (Id)의 화합물을 전환시키는 것에 의해, 제1항 및 제2항에 따른, R₁, R₂, R₃ 또는 R₄는 -SO₂NHCH₃, -SO₂NHNH₂를 나타내고 다른 모든 기호는 제1항에 정의된 대로인 것인 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.



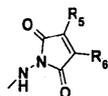
청구항 9

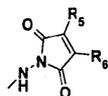
용매의 존재하에서, 1-메톡시에틸리덴 말로노니트릴, 에틸-2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴레이트, 에톡시메틸렌 말로노니트릴, 피발로일 니트릴, 아세틸 아세톤, 1-에톡시에틸리덴 말로노니트릴과 같은 시약을 사용하여, 식 (Ie)의 화합물을 전환시키는 것에 의해, 제1항 및 제2항에 따른, R은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 기를 나타내고 다른 모든 기호는 제1항에 정의된 대로인 것인 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.



청구항 10

용매의 존재하에서, 상응하는 시클릭 산 무수물을 사용하여, 식 (Ie)의 화합물을 전환시키는 것에 의해, 제1항



및 제2항에 따른, R은  을 나타내고 R₅ 및 R₆는 독립적으로 수소, 알킬, 할로를 나타내고 다른 모든 기호는 제1항에 정의된 대로인 것인 식 (I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 11

약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 용매화물과 함께, 제1항 및 제2항에 따른 식 (I)의 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 정제, 캡슐, 분말, 시럽, 용액, 에어로졸 또는 현탁액의 형태인 것인 조성물.

청구항 13

치료를 필요로 하는 포유동물에게 제1항 및 제2항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동

물의 통증 장애, 염증 및 면역 질환을 치료하는 방법.

청구항 14

치료를 필요로 하는 포유동물에게 제1항 및 제2항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 류마티스 관절염; 골다골증; 다발골수증; 포도막염; 급성 및 만성 골수성 백혈병; 허혈 심장 질환; 죽상동맥경화증; 암; 허혈-유도 세포 손상; 췌장 베타 세포 파괴; 골관절염; 류마티스 척추염; 통풍관절염; 염증성장 질환; ARDS; 건선; 크론병; 알레르기비염; 궤양성 대장염(ulcerative colitis); 아나필락시스(anaphylaxis); 접촉 피부염; 근육 퇴행(muscle degeneration); 카케시아(cachexia); 천식; COPD; 골 흡수 질환(bone resorption disease); 허혈 재관류 손상; 뇌 외상; 다발경화증; 패혈증; 패혈 쇼크; 독성 쇼크 증후군(toxic shock syndrome); 열 및 감염으로 인한 근육통(myalgias)을 치료하는 방법.

청구항 15

치료를 필요로 하는 포유동물에게 제1항 및 제2항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, TNF- α , IL-1 β , 및 IL-6 각각의 혈장 농도 또는 이들을 조합한 혈장 농도 또는 이들 모두의 혈장 농도를 낮추는 방법.

청구항 16

제1항 및 제2항의 식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의하여, TNF- α , IL-1 β , 및 IL-6, IL-12로부터 선택되는 것과 같은 사이토카인의 생산을 억제하는 방법.

청구항 17

치료를 필요로 하는 포유동물에게 제1항 및 제2항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, TNF- α , IL-1 β , 및 IL-6, IL-12와 같은 사이토카인에 의해 매개되는 면역질환을 치료하는 방법.

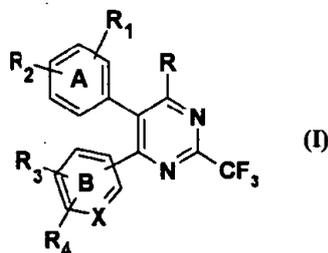
청구항 18

치료를 필요로 하는 포유동물에게 제1항 및 제2항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, PDE4 억제자에 의해 매개되는 염증 질환을 치료하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 일반식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물, 그의 유도체, 유사체(analog), 토토머 형태, 입체 이성질체, 다형체(polymorph), 수화물(hydrate), 용매화물(solvate), 약제학적으로 허용가능한 염 및 조성물, 대사물(metabolite) 및 그의 전구약물이 기술된다.



[0002]

[0003] 또한 본 발명은 상기 일반식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0004] 본 발명의 신규한 헤테로시클릭 화합물은 염증 및 면역 질환의 치료에 유용하다. 특히, 본 발명의 화합물은 암, 염증 및 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12 및 COX-1, COX-2 및 COX-3와 같은 시클로옥시게나제에 의해 매개 되는 면역 질환의 치료에 유용하다. 더 구체적으로, 본 발명의 화합물은 PDE4 억제자로서 유용하고 천식, COPD, IBD, 관절염, 건선 등의 PDE4가 매개된 질환을 치료하는데 유용하다. 또한 이는 류마티스관절염; 골다골증; 다발골수증; 포도막염 (uveititis); 급성 및 만성 골수성 백혈병; 허혈 심장 질환, 죽상동맥경화증, 암, 허혈-유도 세포 손상, 췌장 β 세포 파괴; 골관절염; 류마티스 척추염; 통풍관절염; IBD; 성인 호흡 곤란 증후군

(ARDS); 건선; 크론병; 알레르기비염; 궤양성 대장염 (ulcerative colitis); 아나필락시스(anaphylaxis); 접촉 피부염; 천식; 근육 퇴행(muscle degeneration); 카캐시아(cachexia); 타입 I 및 타입 II 당뇨병; 골 흡수 질환(bone resorption disease); 허혈 재관류 손상; 뇌 외상; 다발경화증; 뇌 말라리아; 패혈증; 패혈 쇼크; 독성 쇼크 증후군 (toxic shock syndrome); 열; HIV-1; HIV-2; HIV-3에 의해 매개된 감염 및 질병으로 인한 근육통; 거대세포바이러스 (CMV); 인플루엔자; 아데노바이러스; 헤르페스 바이러스 (herpes virus) (HSV-1, HSV-2 포함) 및 대상 포진 바이러스의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0005] 본 발명은 면역 질환 또는 염증, 특히 사이토카인 또는 시클로옥시게나제에 의해 매개되는 질환의 치료에 관한 것이다. 면역 체계의 주요한 요소들은 대식 세포(macrophage) 또는 항원-제시 세포(antigen-presenting cell) 들, T 세포 및 B 세포들이다. NK 세포, 호염기구(basophil), 비만 세포 및 수지상 세포와 같은 다른 면역 세포들의 역할이 알려졌으나 그들의 일차 면역 장애(primary immunologic disorder)에서의 역할은 확실하지 않다. 대식세포는 T 세포 자극과 증식을 위한 필요한 "도움"을 제공하는 염증의 중요한 매개자이다. 중요하게도, 대부분의 대식세포는, 강력한 염증 촉진(pro-inflammatory) 분자들이고 T 세포를 위한 도움을 제공하는 IL-1, IL-12 및 TNF- α 를 만든다. 또한, 대식 세포의 활성화는 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 및 시클로옥시게나제-3 (COX-3), 유도가능 산화 질소 신타제 (iNOS)와 같은 효소의 유발 및 정상 세포를 손상시킬 수 있는 자유 라디칼의 생산의 결과를 가져온다. 박테리아 생산물, 슈퍼 항원 및 인터페론 γ (IFN γ)를 포함하는 많은 요인들이 대식 세포를 활성화한다. 포스포티로신 키나제 (PTKs) 및 다른 정의되지 않은 세포 키나제가 활성화 과정에 관여하는 것으로 생각된다.

[0006] 사이토카인은 면역 세포에 의해 분비되는 분자로 많은 수의 만성 및 급성 상태가 염증 반응의 변화와 결부된 것으로 인식되어 왔다. IL-1, IL-6, IL8 및 TNF를 포함하는 많은 수의 사이토카인이 이 반응에 참여한다. 염증의 통제에 있어 이 사이토카인들의 활성화는 세포-신호전달 경로에 있는 CSBP 및 RK로 알려진 MAP의 일원인, 효소의 활성화에 적어도 부분적으로 의지하는 것으로 보인다. 이 키나제는 생리화학적 스트레스, 지질다당질 또는 IL-1 및 TNF와 같은 염증촉진 사이토카인의 처리에 의해 자극된 후, 이중 인산화에 의해 활성화된다. 그러므로, p38의 키나제 활성화의 억제자는 유용한 항-염증제이다.

[0007] 사이토카인은 면역 세포들에 의해 분비되는 분자들로 면역 반응을 매개하는데 있어 중요하다. 사이토카인 생산은 다른 사이토카인의 분비, 변형된 세포 기능, 세포 분열 또는 분화로 이끌 수 있다. 염증은 상처 또는 감염에 대한 몸의 정상적인 반응이다. 그러나 류마티스 관절염과 같은 염증 질환에서 병리학적 염증 과정은 이환 (morbidity) 및 사망 (mortality)으로 이어질 수 있다. 사이토카인 종양 괴사 인자-알파(TNF- α)는 염증 반응에서 중심 역할을 하고 염증 질환의 개입점으로서의 표적이었다. TNF- α 는 활성화된 대식 세포 및 다른 세포들에 의해 분비되는 폴리펩티드 호르몬이다. 낮은 농도에서, TNF- α 는 백혈구를 활성화시키고 그들이 염증의 혈관외 영역으로 이동하는 것을 촉진하는 것에 의해 보호적인 염증 반응에 참여한다 (Moser et al., J Clin Invest, 83, 444- 55,1989). 높은 농도에서, TNF- α 는 강력한 발열원으로서 작용하고 염증 촉진 사이토카인의 생산을 유도할 수 있다 (Haworth et al., Eur J Immunol, 21, 2575-79, 1991; Brennan et al., Lancet, 2, 244-7, 1989). 또한 TNF- α 는 급성기 단백질(acute-phase protein)의 합성을 촉진한다. 미국 성인 인구의 약 1%에게 영향을 미치는 만성 진행성 염증 질환인 류마티스 관절염에서, TNF- α 는 관절 손상 및 붓기를 가져오는 사이토카인 연쇄반응을 매개한다 (Arend et al., Arthritis Rheum, 38, 151-60, 1995). 용해성 TNF 수용체, 에타너셉트(Etanercept) (Goldenberg, Clin Ther, 21, 75-87, 1999 및 anti-TNF- α antibody) 및 인플릭시맵 (Infliximab) (Luong et al., Ann Pharmacother, 34, 743-60, 2000)를 포함하는, TNF- α 의 억제자들은 최근 류마티스 관절염의 치료를 위해 미국 FDA에 의해 승인받았다.

[0008] 또한 TNF- α 의 상승된 수준(level)은 카캐시아, 패혈 쇼크 증후군, 골 관절염, 크론병과 같은 염증성 장질환 (IBD) 및 궤양대장염 등을 포함하는 많은 다른 장애 및 질병 상태의 원인임이 밝혀졌다.

[0009] 기저수준에 넘어서는 TNF- α 및/또는 IL-1의 상승된 수준은 류마티스관절염; 골다공증; 다발골수증; 포도막염; 급성 및 만성 골수성 백혈병; 췌장 β 세포 파괴; 골관절염; 류마티스 척추염; 통풍관절염; IBD; 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS); 건선; 크론병; 알레르기비염; 궤양성 대장염; 아나필락시스; 접촉 피부염; 천식; 근육 퇴행; 카캐시아; 타입 I 및 타입 II 당뇨병; 골 흡수 질환; 허혈 재관류 손상; 죽상동맥경화증; 뇌 외상; 다발경화증; 뇌 말라리아; 패혈증; 패혈 쇼크; 독성 쇼크 증후군; 열 및 감염으로 인한 근육통을 포함하는 다수의 질병 상태를 중개하거나 악화시키는 것으로 밝혀졌다. HIV-1, HIV-2, HIV-3, 거대세포바이러스 (CMV); 인플루엔자; 아데노바이러스; 헤르페스 바이러스 (HSV-1, HSV-2 포함) 및 대상 포진도 TNF- α 에 의해 악화된다.

- [0010] TNF- α 의 억제자는 광범위한 질병의 치료에 잠재적으로 유용함을 알 수 있다. TNF- α 를 억제하는 화합물은 몇몇 특허에서 기술되어 왔다.
- [0011] 사이토카인은 다세포 생물의 세포간 커뮤니케이션에서 중요한 역할을 한다. 이전의 연구는 B 세포 계열(B cell lineage)은 숙주 면역 방어 기작에 반응하여 IL-6를 분비하는 경향이 있음을 보였으나, 최근 10년간의 연구는 다양한 암 표현형에서 IL-6의 상승된 수준을 보여준다.
- [0012] IL-6는 다발 골수종 세포를 위한 성장 인자로 밝혀졌고; 항 IL-6 항체는 백혈병 환자들에서 골수종 세포 증식을 막는 것으로 알려졌다 (Lkein et al., Blood, 78, 5, 1198-1204,1991 및 Lu et al., Eur. J. Immunol., 22, 2819 -24,1992).
- [0013] 또한 염증 사이토카인, 특히 IL-6 및 TNF- α , 수준의 상승이, 지방 및 골격근의 손실 및 증가된 칼로리 섭취에 반응하지 않는 개체와 관련된 증후군인, 중앙-관련 카렉시아와 관련된 것으로 보인다. 카렉시아는 또한 급성기 단백질의 역할과 관련되어 있을 수 있다. 급성기 단백질, 예, C-반응단백질 (CRP),의 급성기 반응 및 생산은 IL-6에 의해 매개된다. 연구 결과는 IL-6의 상승된 수준과 증가된 급성기 단백질과의 연관성을 보여주며, 또한 이는 흥미롭게도 증가된 몸무게 손실과 감소된 생존과 연관된다. 따라서, 상승된 IL-6 수준에서, 아미노산 대사는 급성기 단백질의 생산을 위해 말초신경 조직에서 일어나지 않고 간에서 일어나며, 이는 결과적으로 카렉시아의 요소인 근육 소모를 가져온다. 따라서, 사이토카인-유도 급성기 반응은 중앙-관련 카렉시아의 주된 요소일 수 있다. 또한, 동물 모델에서 IL-6 활성을 감소시키거나, 차단하는 것은 카렉시아를 약화시키는데, 이 또한 이 증후군의 발달에 있어 행해지는 IL-6의 필수적인 역할을 증명한다.
- [0014] 따라서, IL-6 억제 활성을 갖는 화합물을 갖는 것은 다양한 염증 질환, 패혈증, 다발 골수종, 혈장세포양 백혈병(plasmacytoid leukemia), 골다공증, 카렉시아, 건선, 신장염, 카포시육종, 류마티스 관절염, 자가 면역 질환, 자궁내막증 및 고형암에 유용할 것이다 (WO02/074298 A1). IL-6를 억제하는 화합물은 미국 등록특허 제 6,004,813호; 미국 등록특허 제5,527,546호 및 미국등록특허 제5,166,137호에 기술된다.
- [0015] 사이토카인 IL-1 β 또한 염증 반응에 참여한다. 이는 흉선 세포 증식, 섬유모세포 성장 인자 활성 및 윤활세포로부터 프로스타글란딘의 방출을 자극한다. 상승되거나 또한 통제되지 않은 사이토카인 IL-1 β 의 수준은 성인 호흡 곤란 증후군, 알레르기, 알츠하이머 병 등을 포함하나 이제 제한되지 않는 많은 수의 염증 질환 및 다른 질환 상태와 관련된다. IL-1 β 의 과생산이 많은 질환 상태와 관련되기 때문에, IL-1 β 의 생산 또는 활성을 억제하는 화합물을 개발하는 것은 가치가 있다.
- [0016] 동물의 류마티스 관절염 모델에서, 여러 번의 IL-1의 관절내 주사는 관절염의 급성 및 파괴성 형태를 가져왔다 (Chandrasekhar et al., Clinical Immunol Immunopathol. 55, 382, 1990). 류마티스 윤활 세포를 사용한 연구에서, IL-1은 TNF- α 보다 더 강력한 스트로멜리신의 유발인자였다(Firestein, Am. J. Pathol. 140, 1309, 1992). 국소적인 주사의 부위에서, 중성구, 림프구 및 단핵구 유주(emigration)가 관찰되었다. 유주는 케모카인의 유도 (예를 들면 IL-8) 및 부착 분자의 상향-조절의 결과이다(Dinarello, Eur. Cytokine Netw. 5, 517-531, 1994).
- [0017] 류마티스 관절염에서, IL-1 및 TNF- α 는 윤활막세포 및 연골세포가 콜라겐 분해효소 및 중성 단백질분해효소(neutral protease)를 생산하도록 유도하고, 이는 관절염의 관절안에서 조직 파괴가 일어나게 한다. 관절염의 모델에서 (콜라겐-유도 관절염, 쥐(rat)와 생쥐(mouse)에서의 CIA), CIA 유도 전 또는 후의 TNF- α 관절내 투여는 가속화된 관절염 발병 및 질환의 더욱 중증의 진행을 가져왔다 (Brahm et al., Lymphokine Cytokine Res. 11, 253, 1992; 및 Cooper, Clin. Exp.Immunol. 898, 244, 1992).
- [0018] IL-8은, IL-8의 화학 주성 성질이 매개하는 대량 중성구의 염증 또는 손상 부위로의 침윤 (예, 허혈)이 있는 많은 질병 상태를 악화시키고 및/또는 유발하는 원인인 것으로 밝혀졌고, 이러한 질병 상태는 다음을 포함하나 이에 제한되지 않는다: 천식, 염증성 장 질환, 건선, 성인 호흡 곤란 증후군, 심장 및 신장 재관류 손상, 혈전증 및 사구체신염. 중성구에 미치는 화학주성 영향에 더하여, IL-8은 또한 중성구를 활성화시키는 능력을 갖는다. 따라서, IL-8 수준의 감소는 중성구 침윤을 감소시키는 결과를 가져올 수 있다.
- [0019] IL-12는 이질이합체(heterodimeric) 사이토카인이다. p40 및 p35 소단위체(subunit)로 구성되고 강력한 면역조절 특성을 갖고, 박테리아 생산물 및 면역 신호에 반응하여 주로 항원-제시 세포, 수지상 세포 및 단핵구/대식세포에 의해 분비된다. 이는 자연 살해(NK)-매개 세포독성을 증진시키고 NK 세포 및 T 림프구에 의한 인터페론- γ (IFN- γ) 생산을 유도한다. IL-12는 인 비트로와 인 비보에서 모두 증명된 바와 같이, Th 1 면역 반응을 촉진하는데 중요한 역할을 한다. 따라서, IL-12에 대한 항체는, 인간 염증성 장질환을 위한 생쥐에서의 실험 알려

르기 뇌 척수염 (EAE) 및 2,4,6-트리니트로벤젠술폰산 (TNBS)-유발 만성 장 염증과 같은 Th1으로 인한 자가 면역 질환을 위한 실험 모델에서 유의한 영향을 주는데 사용되었다. TNBS 처리 생쥐에서, 대장염의 유도 후 항-IL-12의 투여는, 체외에서 자극된 고유관 CD4+ 세포에 의한 IFN- γ 생산의 감소와 함께, 임상적 및 조직병리학적으로 확립된 질병의 현저한 개선을 가져왔다. 유사하게, 보렐리아 부르그도르페리(Borrelia burgdorferi)로 감염된 C3H 생쥐에서의 항-IL-12 처리는 유의미한 정도로 라임 관절염의 중증도를 감소시켰고, IFN- γ 혈청 수준의 감소도 동반되었다. 단핵세포에 의한 IL-12 발현이 대조군에 비해 CD 환자들에게서 또한 증가한 것을 포함하는, 일련의 증거는 CD의 발병기전에서의 IL-12의 중요한 역할을 지지한다 (Kakazu T et al. Am J Gastroenterol. 1999, 94, 2149-2155).

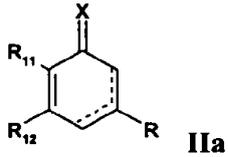
[0020] IL-12 생산은 맹장 암을 갖는 대조군 환자들로부터의 표본과 비교한 CD 환자들로부터의 외과적 표본에서 증가하였다 (Colpaert S et al. Eur Cytokine Netw. 2002, 13, 431-437). H. 파이로리 위염 표본 및 정상 위 점막의 약간 또는 거의 없는 집합체(cluster)와 비교된 소아 CD 회장 표본 및 위 점막에서 IL-12-양성 세포의 많은 집합체가 발견되었다 (Berrebi D et al. Am J Pathol. 1998, 152, 667-672). IL-12 포함 대식세포의 상당한 비율이 활성 CD의 장 고유관 및 고유근에 존재하였고, 반면에 이 세포들은 염증성 장 질환이 없는 대조군에서 드물게 검출되거나 검출되지 않았다 (Parronchi P et al. Am. J. Pathol. 1997, 150, 823-832). IL-12 p40 mRNA가 건강한 대조군 1/13과 비교한 CD를 갖는 환자 11/13으로부터 분리된 고유관 단핵 세포에서 검출되었다(PO.001) (Monteleone G et al. Gastroenterology. 1997, 112, 1169-1178). IL-12 mRNA 발현은 건강한 대조군과 비교하였을 때 활성 CD를 갖는 환자들로부터의 대장 생검 표본에서 유의미하게 증가하였다 ($P < 0.04$) (Nielsen OH et al. Scand. J. Gastroenterol. 2003, 38, 180-185).

[0021] 시클로옥시게나제 효소는 세 가지 동형(isoform), 즉 COX-1, COX-2 및 COX-3로 존재한다고 보고되고 있다. COX-1 효소는 위액의 조절에 필수적이고 주요한 역할을 하는 반면 COX-2 효소는 기저수준으로 존재하고 염증 반응을 위한 프로스타글란딘 합성에서 주요한 역할을 갖는 것으로 보고된다. 이러한 프로스타글란딘은 몸에서 염증을 유발하는 것으로 알려져 있고; 이런 이유로 COX-2 효소를 억제하는 방법으로 이러한 프로스타글란딘의 합성이 정지되면, 염증 및 그와 관련된 장애가 치료될 수 있다. COX-3 는 당화(glycosylation)-의존 시클로옥시게나제 활성을 갖는다. 쥐과(murine) COX-1 및 COX-2와 개의(canine) COX-3 활성의 비교는 이 효소가 아세트아미노펜(acetaminophen), 페나세틴(phenacetin), 안티피린(antipyrene) 및 디피론(dipyrone)과 같은 진통/해열 약물에 의해 선택적으로 억제된다는 것과 몇몇의 비스테로이드항염증제에 의해 강력하게 억제된다는 것을 입증하였다. 따라서, COX-3의 억제는 이러한 약물들이 통증 및 가능하게는 열을 감소시키는 것에 의해 주요한 중심 기작을 대신할 수 있다. Coxib의 개발 이전의 보고는 COX-1 효소의 억제자가 위궤양을 유발하는 반면, 선택적인 COX-2 및 COX-3 효소 억제자들은 이러한 효과가 없어 안전한 것으로 알려졌다고 보고한다. 그러나, 최근의 보고는 선택적인 COX-2 억제자(COXIB's)가 심장혈관 위험과 연관되어 있다고 보고한다. 따라서, 심장혈관 위험 및 COX-1의 억제로 인한 위궤양을 유발하지 않는 COX-2의 억제는 안전한 것으로 드러났다.

[0022] 포스포디에스테라제 ("PDE")는 3'5' 시클릭 뉴클레오티드를 5' 뉴클레오시드 모노포스페이트로 대사작용하여 camp 세컨드 메신저 활성을 종결하는 효소 패밀리이다. 특정 포스포디에스테라제, 포스포디에스테라제-4 ("PDE4", "PDE IV"로도 알려짐)는 높은 친화도, cAMP 특이적, 타입 IV PDE로 신규한 항-천식 및 항-염증 화합물의 발견을 위한 잠재적인 표적으로서 관심을 끈다. PDE4는 각각이 별개의 유전자에 의해 인코딩되는 최소한 네 개의 동질효소(isoenzyme)으로 존재하는 것으로 알려졌다. 각각의 알려진 4개의 PDE4 유전자 생산물은 알레르기 및/또는 염증 반응에서 다양한 역할을 하는 것으로 생각된다. 따라서, PDE4, 특히 해로운 반응을 생산하는 특정 PDE4 동형체(isoform),의 억제는 알레르기 및 염증 증상에 유의한 영향을 미칠 수 있을 것이라고 생각된다. PDE4 활성을 억제하는 화합물 및 조성물을 투여하는 것에 의한 류마티스 관절염의 치료방법을 제공하는 것이 바람직할 것이다. PDE4 억제자를 사용하는데 있어 가장 큰 염려는 구토의 부작용으로 미국등록특허 제5,622,977호, PCT 공개번호 제99/50262호, 미국등록특허 제6,410,563호 및 미국등록특허 제5,712,298호에서 기술된 몇 개의 후보 화합물에서 관찰되었다. 또한 다양한 화합물에 의해 나타나는 바람직하지 않은 부작용 심각성(severity)의 광범위한 변형도 기술되어있다. 상기 언급된 특허 및 그 안에 인용된 참고에 기술된 바와 같이 치료적 PDE4 억제자에 대한 연구 및 큰 관심이 존재한다.

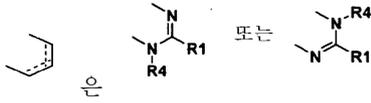
[0023] 선행 기술:

[0024] I) 미국등록특허 제6,420,385호는 식 (IIa)의 신규한 화합물을 개시한다.



[0025]

[0026] 상기 식 중,

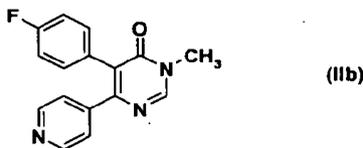


[0027]

를 나타내고; X 는 O, S 또는 NR₅ 이고; 각각의 R₁ 및 R₂는 독립적으로 - Y 또는 --Z--Y를 나타내고 R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 --Z--Y를 나타내거나 또는 R₄가 치환된-아릴, (치환된-아릴) 메틸 또는 (치환된-아릴)에틸 라디칼이 아닌 경우 R₃는 수소 라디칼이고; 상기 Z는 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고; Y는 독립적으로 수소; 할로, 시아노, 니트로 등이고, R₅는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐등이고, 각각의 R₁₁ 및 R₁₂는 독립적으로 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴를 나타낸다.

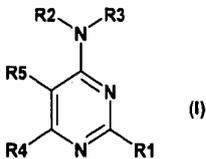
[0028]

이러한 화합물의 예는 식 (IIb)로 나타난다.



[0029]

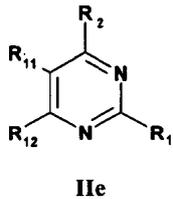
[0030] II) 미국등록특허 제5,728,704호는 식(I)의 신규한 피리미딘을 개시한다.



[0031]

[0032] 상기 R¹은 수소, CF₃, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬-S-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬-SO-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알킬-SO₂-(C₁-C₆)알킬, 히드록시-(C₁-C₆)알킬, 디히드록시-(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, (C₁-C₆)알콕시카르보닐-(C₁-C₆)알킬, 페닐 및 나프틸로부터 선택된 아릴, 아릴-(C₁-C₆)알킬이고; R² 및 R³는 수소, (C₁-C₆)알킬, 페닐 및 페닐-(C₁-C₄)알킬로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 R² 및 R³ 형태는 질소와 함께 아제티디노, 피롤리딘, 피페리디노, 피페라지노 및 모르폴리노로부터 선택된 시클릭 기에 부착되고, 상기 시클릭 기는 선택적으로 치환될 수 있고; R⁴는 수소, 클로로, 브로모, 시아노, 니트로, 트리플루오로메틸, 아미노, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)히드록시알킬, (C₁-C₆)알콕시, 페닐, 나프틸 또는 퓨릴이고, 상기 페닐, 나프틸 및 퓨릴은 선택적으로 치환될 수 있고; R₅는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 트리플루오로메틸, (C₁-C₆)히드록시알킬, -S-(C₁-C₆)알킬, -SO-(C₁-C₆)알킬, -SO₂-(C₁-C₆)알킬, 페닐 또는 퓨릴이다.

[0033] III) 미국등록특허 제6,420,385호 및 제6,410,729호는 식 (IIe)의 신규한 화합물을 개시한다.



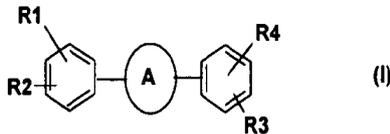
[0034]

[0035] 상기 식 중,

[0036] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 -Z-Y이고, 바람직하게는 R₂는 수소, C₁-C₄ 알킬, 할로, 히드록시, 아미노등의 라디칼 이고, Z는 독립적으로 결합(bond), 알킬, 알케닐등이고, Y는 독립적으로 수소 라디칼, 할로, 니트로 라디칼이고; R₂₀은 독립적으로 (1) 알킬, 알케닐, 헤테로시클릴 라디칼, 아릴, 헤테로아릴이고; R₂₁은 독립적으로 수소 라디칼, R₂₀이고; R₂₂는 독립적으로 수소, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0037]

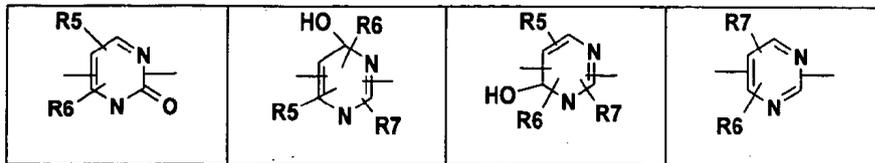
IV) 미국등록특허 제7317014호는 식 (I)의 신규한 화합물을 개시한다.



[0038]

[0039] 상기 식 중, R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 동일하거나 또는 상이할 수 있고 독립적으로 수소, 히드록시, 니트로, 니트로소, 포르밀, 아지도, 할로를 나타내거나 또는, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아랄킬, 아랄콕시, 헤테로아릴, 헤테로시클릴, 아실, 아실옥시, 시클로알킬, 아미노, 히드라진, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬술폰닐, 아릴술폰닐, 알킬술피닐, 아릴술피닐, 알킬티오, 아릴티오, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 알콕시알킬, 술폰모일, 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고; A는 식의 피리미딘 유도체를 나타낸다.

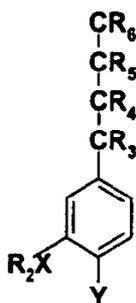
[0040]



[0041] 상기 R₅, R₆, R₇는 동일하거나 상이할 수 있고, 수소, 니트로, 니트로소, 포르밀, 아지도, 할로를 나타내거나 또는 알킬, 알콕시, 아실, 시클로알킬, 할로알킬, 아미노, 히드라진, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬술폰닐, 알킬술피닐, 아릴술폰닐, 아릴술피닐, 알킬티오, 아릴티오, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 알콕시알킬, 술폰모일, 카르복실산 및 그의 유도체에서 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고; 피리미딘 기는 페닐고리에 탄소 또는 질소 원자를 통해 연결될 수 있다.

[0042]

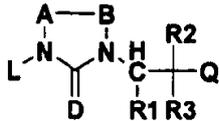
V) 미국등록특허 제5,622,977호는 트리-치환된 아릴 유도체 PDE IV 억제자를 하기의 일반 구조와 함께 기술한다.



[0043]

[0044] 상기 Y는 할로젠 또는 OR₁이고, 상기 R₁은 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고; X는 -O-, -S-, 또는 -N(R₈)-이고, 상기 R₈은 수소 또는 알킬이고; R₂는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 시클로알킬 또는 시클로알케닐이고; R₃은 수소, 할로젠 또는 OR₉이고, 상기 R₉는 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알케닐, 알콕시알킬, 또는 알카노일이고, 포르밀 카르복사미드(formyl carboxamide) 또는 티오카복사미도이고; R₄ 및 R₅는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 -(CH₂)_nAr이고, 상기 Ar은 모노시클릭 또는 비시클릭 아릴기 또는 모노시클릭 또는 비시클릭 헤테로아릴기이고 n은 0에서 3의 정수이고; R₆은 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이고; R₇은 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬이다.

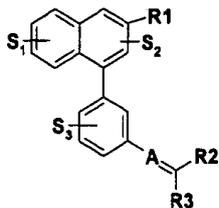
[0045] VI) PCT 공개번호 제99/50262호는 하기 일반 구조의 PDE IV 억제자인 트리-아릴에탄 유도체를 기술한다.



[0046]
[0047] 상기 식 중,

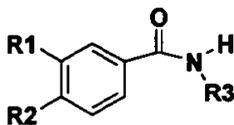
[0048] L은 수소 또는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 아릴을 나타내고; A 및 B는 단일 또는 이중 결합으로 연결된, 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 탄소를 나타내고; D는 산소 또는 치환되거나 치환되지 않은 질소이고; Q는 치환되거나 치환되지 않은 아릴이고; R₁, R₂, R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시등을 나타낸다.

[0049] VII) 미국등록특허 제6,410,563호 PDE4 억제자인 8-아릴퀴놀린 화합물을 기술한다.



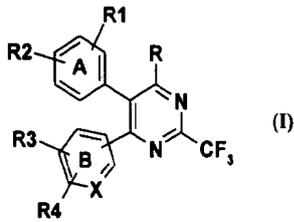
[0050]
[0051] 상기 S₁, S₂ 및 S₃은 각각 독립적으로 수소, 할로, 히드록시, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시등을 나타내고; R₁, R₂, R₃는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 술폰아미드등을 나타내고; A는 치환되거나 치환되지 않은 탄소를 나타낸다.

[0052] VIII) 미국등록특허 제5,712,298호는 하기와 같은 다른 PDE4 억제자를 기술한다.



[0053]
[0054] 상기 R₁, R₂는 각각 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 히드록시, 알콕시등을 나타내고, R₃은 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 아릴등을 나타낸다.

[0055] IX) PCT 공개공보 제2007/083182호는 TNF- α , IL-1 β 및 IL-6과 같은 사이토카인에 의해 매개되는, 통증 장애, 염증 및 면역 질환의 치료에 사용되는 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물을 개시한다.



[0056]

[0057]

상기 식 중, A는 치환되거나 치환되지 않은 아릴로 부터 선택된 기를 나타내고; 상기 식 중 B는 치환되거나 치환되지 않은, 아릴 또는 피리딜로부터 선택된 기를 나타낸다. B가 아릴 또는 피리딜인 경우 R은 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴 기로부터 선택된 기를 나타내고, 헤테로아릴기는 피리딜, 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리미디닐, 피라진, 벤조퓨라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴등 및, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 티아졸리딘 등과 같은 아릴옥시 및 헤테로시클릴기로부터 선택될 수 있고; R1, R2, R3 및 R4는 수소, 히드록시, 니트로, 아지도, 할로겐 및, 치환되거나 치환되지 않은, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 히드라진, 알킬티오, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬, 술포모일, $-SO_2NHNH_2$, $-SO_2Cl$, 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타낸다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0058]

목표

[0059]

본 발명자들은 TNF- α 의 억제제를 통해 주로 작용하는, TNF- α 억제자와 보통 관련된 부작용이 없는 사이토카인 억제자 및 신규한 작은 분자 항 종양제를 발견하는데 본 발명자들의 연구를 집중하였다. 본 발명자들의 지속된 노력은 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 결과를 가져왔다. 상기 유도체들은 염증, 암 및 면역 질환의 치료에 유용할 수 있다. 특히 본 발명의 화합물은 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12와 같은 사이토카인에 의해 매개되는 면역질환 및 염증의 치료에 유용하다. 더 구체적으로 본 발명의 화합물은 PDE4 억제자로서 유용하고, PDE4 매개된 질병을 치료하는데 유용하다. 본 발명의 화합물은 류마티스관절염; 골다공증; 다발골수증; 포도막염; 급성 및 만성 골수성 백혈병; 허혈 심장 질환, 즉상동맥경화증, 암, 허혈-유도 세포 손상, 체장 β 세포 파괴; 골관절염; 류마티스 척추염; 통풍관절염; 염증성 장 질환; 성인 호흡 곤란 증후군(ARDS); 천식, 만성 폐쇄 폐 장애 (COPD), 건선; 크론병; 알레르기비염; 궤양성 대장염; 아나필락시스; 접촉 피부염; 천식; 근육 퇴행; 카팍시아; 골 흡수 질환; 허혈 재관류 손상; 뇌 외상; 다발경화증; 패혈증; 패혈 쇼크; 독성 쇼크 증후군; 열 및 감염으로 인한 근육통의 치료에 또한 유용하다.

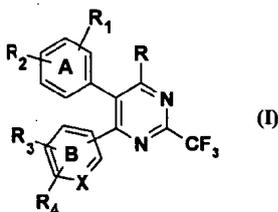
과제의 해결 수단

[0060]

요약

[0061]

식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물, 그의 유도체, 유사체, 토토머 형태, 입체 이성질체, 다형체, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적 조성물, 대사물 및 그의 전구약물이 기술된다.



[0062]

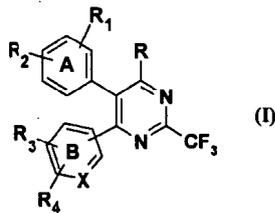
[0063]

식 중, A는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 기를 나타내고; B는 아릴 또는 피리딜로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고; X는 탄소 또는 질소를 나타내고; R은 아지도(azido), 할로겐, 알킬, 알콕시, 아실, 시클로알킬, 할로알킬, 아미노, 히드라진, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬술포닐, 알킬술피닐, 아릴술포닐, 아릴술피닐, 알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 알콕시알킬, 술포모일, 아릴, 헤테로

아릴, 아릴옥시, $-OSO_2R'$ 및 헤테로시클릴 기로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고; 상기 R' 는 알킬, 아릴, 알킬디알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고; R_1 은 수소, 히드록시, 니트로, 포르밀, 아지도, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 히드라진, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬술폰닐, 알킬술피닐, 헤테로시클릴술폰닐, 알킬티오, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬, 술포모일, $-SO_2NHNH_2$, $-SO_2Cl$, 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타내고; R_2 는 수소, 히드록시, 니트로, 포르밀, 아지도, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 히드라진, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬술폰닐, 알킬술피닐, 알킬티오, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬, 술포모일, $-SO_2NHNH_2$, $-SO_2Cl$, 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타내고; R_3 은 수소, 히드록시, 니트로, 포르밀, 아지도, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 히드라진, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬술폰닐, 알킬술피닐, 알킬티오, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬, 술포모일, $-SO_2NHNH_2$, $-SO_2Cl$, 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타내고; R_4 는 수소, 히드록시, 니트로, 포르밀, 아지도, 할로젠, 치환되거나 치환되지 않은, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 아실옥시, 아미노, 히드라진, 모노알킬아미노, 디알킬아미노, 아실아미노, 알킬술폰닐, 알킬술피닐, 알킬티오, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬, 술포모일, $-SO_2NHNH_2$, $-SO_2Cl$, 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타낸다.

[0064] 발명의 상세한 설명

[0065] 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물, 그의 유도체, 유사체, 토토머 형태, 입체 이성질체, 다형체, 용매화물, 약제학적으로 허용가능한 염, 조성물, 대사물 및 그의 전구약물이 기술된다.



[0066]

상기 식 중,

[0067]

A는 치환되거나 치환되지 않은 아릴 기를 나타내고;

[0068]

B는 아릴 또는 피리딜로부터 선택된, 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고;

[0069]

X는 탄소 또는 질소 원자를 나타내고;

[0070]

[0071] R은 아지도(azido); 할로젠; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 헥실등과 같은 직선 또는 가지친 알킬기; 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등과 같은 알콕시기; 디클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸 등과 같은 할로알킬 기; 아세틸, 프로파노일 등과 같은 아실 기; 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 등과 같은 시클로알킬 기; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아세틸아미노, 프로파노일아미노 등과 같은 아실아미노 기; 메틸술폰닐, 에틸술폰닐, 프로필술폰닐 등과 같은 알킬술폰닐 기; 알킬술피닐; 아릴술폰닐; 아릴술피닐; 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 등과 같은 알콕시카르보닐; 아릴옥시카르보닐; 알콕시알킬; 술포모일; 페닐, 나프틸 등과 같은 아릴 기; 피리딜, 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리미디닐, 피라지닐(pyrazinyl), 벤조퓨라닐, 벤즈이미다졸릴 및 벤조티아졸릴과 같은 헤테로아릴기; 아릴옥시; $-OSO_2R'$ 및 모르폴린(morpholine), 티오모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 피페리딘-4-온, 피롤리딘, 피롤-2,5-디온, 티아졸리딘(thiazolidin), 1-옥시도-티아졸리딘 및 1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘과 같은 헤테로시클릴 기;로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고, 상기 헤테로시클릴기는 치환되거나 치환되지 않은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아랄킬 ($-CH_2$ -아릴), 알킬헤테로아릴 ($-CH_2$ -헤테로아릴), 치환된 아릴카르보닐 ($-CO-Ar$), 헤테로아릴카르보닐 ($-CO$ -헤테로아릴), 헤테로아릴티오카르보닐 ($-CS$ -헤테로아릴), 시클로알킬카르보닐 ($-CO$ -시클로알킬), 시아노알킬, -O-메틸옥심, 알킬술폰닐, 할로알

킬술포닐, 할로아실, $-SO_2Cl$, 포르밀, 히드록삼산(hydroxamic acid) 및 또 다른(another) 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릴 기로부터 독립적으로 선택된 치환체로 선택적으로 치환되고; 상기 헤테로시클릴기는 탄소 또는 질소를 통해 피리미딘 고리에 연결되고; 상기 R'은 알킬, 아릴, 알킬디알킬아미노, 할로알킬, 헤테로시클릴 및 헤테로아릴 기로부터 선택된 치환되거나 치환되지 않은 기를 나타내고;

[0072] R₁은 수소; 히드록시; 니트로; 포르밀; 아지도; 할로겐; 치환되거나 치환되지 않은, 알킬; 할로알킬; 알콕시; 아릴; 페녹시 및 나프톡시로부터 선택된 아릴옥시 기; MeCOO-, EtCOO- 및 PhCOO-와 같은 아실옥시 기; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 알킬술포닐; 알킬술포닐; 알킬티오; 알콕시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; $-SO_2NHNH_2$; $-SO_2Cl$; 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타내고;

[0073] R₂는 수소; 히드록시; 니트로; 포르밀; 아지도; 할로겐; 치환되거나 치환되지 않은, 알킬; 할로알킬; 알콕시; 아릴; 아릴옥시; 아실옥시; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 알킬술포닐; 알킬술포닐; 알킬티오; 알콕시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; $-SO_2NHNH_2$; $-SO_2Cl$; 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타내고;

[0074] R₃은 수소; 히드록시; 니트로; 포르밀; 아지도; 할로겐; 치환되거나 치환되지 않은, 알킬; 할로알킬; 알콕시; 아릴; 아릴옥시; 아실옥시; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 알킬술포닐; 알킬술포닐; 알킬티오; 알콕시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; $-SO_2NHNH_2$; $-SO_2Cl$; 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타내고;

[0075] R₄는 수소; 히드록시; 니트로; 포르밀; 아지도; 할로겐; 치환되거나 치환되지 않은, 알킬; 할로알킬; 알콕시; 아릴; 아릴옥시; 아실옥시; 아미노; 히드라진; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 알킬술포닐; 알킬술포닐; 알킬티오; 알콕시카르보닐; 알콕시알킬; 술폰모일; $-SO_2NHNH_2$; $-SO_2Cl$; 카르복실산 및 그의 유도체로부터 선택된 기를 나타내고;

[0076] R, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R'기는 할로겐; 히드록시; 니트로; 시아노; 우레아(urea); 아지도; 아미노; 이미노-1-페닐 부탄온; 아세트아미드, 벤즈아미드 등과 같은 아미드 기; 티오아미드; 히드라진; 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 헥실 등과 같은 직선 또는 가지친 알킬 기; 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, t-부톡시 등과 같은 알콕시 기; 디클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸 등과 같은 할로알킬 기; 아세틸, 프로파노일, 벤조일 등과 같은 아실 기; 트리플루오로메톡시, 트리플루오로에톡시, 트리클로로메톡시 등과 같은 할로알콕시 기; 시클로프로필, 시클로부틸 등과 같은 시클로알킬 기; 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸 등과 같은 할로아실 기; 아실옥시 아실; 헤테로시클릴; 아릴; 헤테로아릴; 모노알킬아미노; 디알킬아미노; 아실아미노; 페녹시, 나프톡시 등과 같은 아릴옥시 기; 메톡시카르보닐 및 에톡시카르보닐과 같은 알콕시카르보닐 기; 아릴옥시카르보닐; 알킬술포닐; 할로알킬술포닐; $-SO_2Cl$; 아릴술포닐; 알킬술포닐; 아릴술포닐; 티오알킬; 티오아릴; 술폰모일; 알콕시알킬 기; 히드록삼산, 히드록사메이트, 에스테르, 아미드 및 산 할라이드(acid halide)과 같은 카르복실산 및 그의 유도체;로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 이 치환체들은 히드록시; 알콕시; 할로겐; 알킬술포닐; 할로알킬; 할로겐 및 알킬에 의해 선택적으로 더 치환된 알킬 및 아릴 기;로부터 선택된 치환체로 선택적으로 더 치환된다.

[0077] 약제학적으로 허용가능한 염은 Li, Na, 및 K와 같은 알칼리 금속, Ca 및 Mg와 같은 알칼리 토금속, 디에탄올아민, α-페닐에틸아민, 벤질아민, 피페리딘, 모르폴린, 피리딘, 히드록시에틸피롤리딘, 콜린 히드록시에틸피페리딘 등과 같은 유기 염기의 염, 암모늄 또는 치환된 암모늄 염 및 알루미늄 염을 포함한다. 또한 염은 글리신, 알라닌, 시스틴, 시스테인, 리신, 아르기닌, 페닐알라닌, 구아니딘 등과 같은 아미노산 염을 포함한다. 염은 적절한 곳에 산 첨가 염인 술포이트, 니트레이트, 포스페이트, 퍼클로레이트(perchlorate), 보레이트, 히드로할라이드, 아세테이트, 타르트레이트, 말리에이트(maleate), 시트레이트, 숙시네이트, 팔모에이트, 메탄술포네이트, 토실레이트, 벤조에이트, 살리실레이트, 히드록시나프토에이트, 벤젠술포네이트, 아스코르베이트, 글리세로포스페이트, 케토글루타레이트(ketoglutarate) 등을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 용매화물은 수화물이거나 또는 알코올과 같은 다른 결정화 용매를 포함할 수 있다.

[0078] 용어 유사체는 원 구조(parent structure)와 하나 이상의 C, N, O 또는 S 원자가 다른 화합물을 포함한다. 그러므로, 원 구조의 N 원자 하나가 S 원자로 대체된 화합물은 전자의 유사체이다.

- [0079] 용어 입체이성질체는 원자가 공간 안에서 배치되는 방법이 다르지만 그의 화학식 및 구조는 동일한 이성질체를 포함한다. 입체 이성질체는 거울상체와 부분입체이성질체를 포함한다.
- [0080] 용어 토토머는 평형상태에서 쉽게 상호전환할 수 있는 화합물의 이성질체 형태를 포함한다. 이놀-케토 토토머화가 한 예이다.
- [0081] 용어 다형체는 화학적으로 동일한 구조를 갖는 화합물의 결정학적으로 상이한 형태를 포함한다.
- [0082] 용어 약제학적으로 허용가능한 용매화물은 용매 분자와 용질 화합물의 분자 또는 이온의 조합을 포함한다.
- [0083] 용어 유도체는 식 (1)에 따른 화합물, 유사체, 토토머 형태, 입체이성질체, 다형체, 수화물, 약제학적으로 허용가능한 염 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 용매화물로부터 하나 이상의 기능기를 전환하는 간단한 화학적 방법, 예를 들면 산화, 수소화, 알킬화, 에스테르화, 할로젠화 등, 에 의해 얻은 화합물을 지칭한다.
- [0084] 한 번 기술된 용어는 명세서 전체에서 동일한 의미가 적용된다.
- [0085] 대표적인 화합물은 다음을 포함한다:
- [0086] 1. N-({4-[4-아미노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일] 페닐} 술폰닐)아세트아미드;
- [0087] 2. 4-{4-아미노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- [0088] 3. 4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일} 벤젠술폰일 클로라이드;
- [0089] 4. 4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일} -N-메틸벤젠술폰아미드 ;
- [0090] 5. 4-{4-(메틸아미노)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- [0091] 6. N-[(4-{4-(메틸아미노)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}페닐)술폰닐]아세트아미드;
- [0092] 7. 4-{4-히드라지노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 -5-일}벤젠술폰노히드라지드;
- [0093] 8. 4-[4-(4-플루오로페닐)-6-히드라지노-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일] 벤젠술폰노히드라지드;
- [0094] 9. N-[(4-{4-히드라지노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}페닐)술폰닐]아세트아미드;
- [0095] 10. 4-{4-히드라지노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- [0096] 11. 4-히드라지노-5-페닐-6-피리딘-3-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0097] 12. 4-히드라지노-5-페닐-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0098] 13. 5-(4-플루오로페닐)-4-히드라지노-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘;
- [0099] 14. 2,2,2-트리플루오로-N'-[5-(4-플루오로페닐)-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]아세트히드라지드;
- [0100] 15. N'-[5-페닐-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]아세트 히드라지드;
- [0101] 16. 2,2,2-트리플루오로-N-[5-페닐-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]아세트히드라지드;
- [0102] 17. N-[(4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}페닐)술폰닐] 아세트아미드;
- [0103] 18. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일나프탈렌술폰네이트;
- [0104] 19. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일- 3-클로로프로판-1-술폰네이트;
- [0105] 20. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일- 3-(트리플루오로메틸)벤젠술폰네이트;
- [0106] 21. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)벤젠술폰네이트;
- [0107] 22. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일- 4-메틸벤젠술폰네이트;
- [0108] 23. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일- 4-니트로벤젠술폰네이트;
- [0109] 24. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일- 4-트리플루오로메톡시벤젠술폰네이트;

- [0110] 25. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일 티오펜-2-술폰네이트;
- [0111] 26. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일- 4-플루오로벤젠술폰네이트;
- [0112] 27. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일-2-플루오로벤젠술폰네이트;
- [0113] 28. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘- 4-일-(디메틸아미노)프로판술폰네이트;
- [0114] 29. 6-[4-(메틸술폰닐)-페닐]-5-페닐-4-(N-벤질-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0115] 30. 4-[4-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘- 5-일] 벤젠술폰아미드;
- [0116] 31. 4-[5-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘- 4-일] 벤젠술폰아미드;
- [0117] 32. N-메틸-4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0118] 33. 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0119] 34. 4-{4-(모르폴린-4일)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}-N-메틸벤젠술폰아미드;
- [0120] 35. 5-{4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일 }-N-메틸벤젠술폰아미드;
- [0121] 36. 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-6-{4-[(5-메틸피라진-2-일)카르보닐] 피페라진-1-일 }-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 ;
- [0122] 37. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-{4-[(1-메틸-1H-피롤-2-일) 카르보닐]피페라진-1-일}-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0123] 38. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0124] 39. N-메틸-4-{4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-6-[4-(메틸술폰닐) 페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0125] 40. 4-{5-[4-플루오로페닐]-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-6-일}벤젠술폰아미드;
- [0126] 41. 4-{6-[4-플루오로페닐]-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일} 벤젠술폰아미드;
- [0127] 42. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-4-{4-[(5-니트로-1H-피라졸-3-일)카르보닐] 피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0128] 43. 5,6-디페닐-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘;
- [0129] 44. 5-[4-플루오로페닐]-4-[4-(5-니트로-2-퓨로일)피페라진-1-일]-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0130] 45. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-[4-(1,3-티아졸-2-일메틸) 피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0131] 46. 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-6-[4-(피리딘-4-일메틸) 피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0132] 47. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-4-{4-[(5-니트로-2-티에닐)메틸]피페라진-1-일 } -5 -페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 ;
- [0133] 48. 4,5-디페닐-6-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘;
- [0134] 49. 4-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-6-(4-피리딘-2-일 -피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0135] 50. 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일] 벤젠술폰아미드;
- [0136] 51. 3-[4-페닐-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일] 벤젠술폰아미드;
- [0137] 52. 3-[5-(3-아미노술폰닐페닐)]-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일}벤젠술폰아미드;
- [0138] 53. 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;

- [0139] 54. 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0140] 55. 3-[5-페닐-6-(1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일] 벤젠술폰아미드;
- [0141] 56. 3-[6-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]-5-(3-아미노술폰닐페닐)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드;
- [0142] 57. 3-[6-(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)]-4-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0143] 58. 3-[6-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)]-4-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0144] 59. 에틸-1-[5-(3-아미노술폰닐페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]피페리딘-4-카르복실레이트;
- [0145] 60. 3-[4-[(4-히드록시시클로헥실)아미노]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0146] 61. 에틸 1-[6-페닐-5-(3-아미노술폰닐페닐)1-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]피페리딘-4-카르복실레이트;
- [0147] 62. 4-[6-페닐-5-(3-모르폴리노술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]모르폴린;
- [0148] 63. 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-모르폴린-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0149] 64. (3R)-1-[6-(4-플루오로페닐)-5-(3-아미노술폰닐페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-4-일]피롤리딘-3-올;
- [0150] 65. 에틸 (2S,4R)-4-히드록시-1-[6-(4-플루오로페닐)-5-(3-아미노술폰닐 페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피롤리딘-2-카르복실레이트;
- [0151] 66. 4-[4-(2,6-디메톡시피리미딘-4-일)피페라진-1-일]-5-(3-아미노술폰닐 페닐)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0152] 67. 5-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)-6-[4-(메틸술폰닐) 페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0153] 68. 4-(4-메틸술폰닐페닐)-5-(4-플루오로페닐)-6-(4-피리미딘-2-일 피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0154] 69. 4-[5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]피페라진-1-카르브알데히드;
- [0155] 70. 1'-[5-(4-플루오로페닐)-6-(4-메틸술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]-1,4'-비피페리딘;
- [0156] 71. 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1,4'-비피페리딘-1'-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0157] 72. 3-[4-(2-퓨로일)피페라진-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0158] 73. 5-(3-아미노술폰닐페닐)-4-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)- 6-{4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}피리미딘;
- [0159] 74. 5-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸술폰닐페닐)-2-(트리플루오로메틸)- 6-{4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}피리미딘;
- [0160] 75. 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0161] 76. 1-[5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]피롤리딘-2-카르복사미드;
- [0162] 77. 5-(3-아미노술폰닐페닐)-4-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)- 6-{4-[(트리플루오로메틸)술폰닐]피페라진-1-일}피리미딘;
- [0163] 78. 3-[4-[4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0164] 79. 3-[4-[4-(시아노메틸)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아

미드;

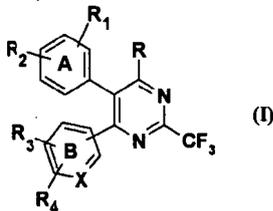
- [0165] 80. 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1H-이미다졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0166] 81. 5-(6-(4-플루오로페닐)-4-(1H-이미다졸-1-일)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0167] 82. N-({3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]페닐}술폰닐)프로판아미드;
- [0168] 83. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(모르폴린-4-일)-)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]- N-시클로프로필벤젠술폰아미드;
- [0169] 84. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일] 벤젠술폰아미드 ;
- [0170] 85. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2-메틸-5-니트로-1H-이미다졸-1-일)-2-(트리플루오로 메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0171] 86. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0172] 87. 3-[4-(시클로프로필아미노)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0173] 88. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0174] 89. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0175] 90. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2,6-디메틸피페라진-4-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0176] 91. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2-메틸피페라진-4-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘- 5-일]벤젠술폰아미드;
- [0177] 92. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0178] 93. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(3-아미노-1H-피라졸-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0179] 94. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(티오모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0180] 95. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-({2-[(메틸술폰닐)아미노]에틸}아미노)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0181] 96. 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[3-메틸-4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0182] 97. 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[3-(히드록시메틸)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0183] 98. 3-[4-모르폴린-4-일-2-(트리플루오로메틸)-6-페닐-피리미딘-5-일] 벤젠술폰아미드 .
- [0184] 99. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0185] 100. 3-{4-[4-(2-시아노에틸)피페라진-1- 일]- 6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0186] 101. 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[3-메틸-4-(피리딘-2-일-메틸)피페라진-1-일]-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0187] 102. 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[3-메틸-4-(3-메톡시벤질)피페라진-1-일]-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0188] 103. 3-(6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(피리딘-2-일-메틸)피페라진-1-일]-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드;
- [0189] 104. 3-(6-(4-플루오로페닐)-[4-(3-메톡시벤질)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드;
- [0190] 105. 3-{6-(4-플루오로페닐)-[4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;

- [0191] 106. 3-(6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(1H-이미다졸-1-일카르보노티오일)피페라진-1-일]-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-5-일) 벤젠술폰아미드;
- [0192] 107. 3-[4-(1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0193] 108. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(1-옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0194] 109. 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(트리플루오로아세틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0195] 110. 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(2-플루오로벤조일)피페라진-1-일]-2-트리플루오로메틸피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0196] 111. 4-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일}피페라진-1-술폰닐클로라이드;
- [0197] 112. 3-(4-[4-(시클로프로필카르보닐)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-피리미딘-5-일) 벤젠술폰아미드;
- [0198] 113. 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[4-(메톡시이미노)피페리딘-1-일]-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0199] 114. 3-{6-(4-플루오로페닐)-4-[(3-메틸-2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아미노]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0200] 115. 3-{4-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아미노]-6-(4-플루오로페닐)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0201] 116. 3-[6-{4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드;
- [0202] 117. 3-[6-{4-[2,6-디메톡시피리미딘-4-일]피페라진-1-일} -4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0203] 118. 3-[6-{4-[5-(니트로)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0204] 119. 3-[6-{4-[5-(아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-[4-플루오로페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0205] 120. 4-[5-(아세틸아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-일-5-(4-플루오로페닐)- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0206] 121. N-({3-[4-피리딘-2-일]피페라진-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}페닐} 술폰닐) 아세트아미드;
- [0207] 122. 4-플루오로페닐-5-(3-프로피오닐아미노술폰닐페닐)-6-([4-피리딘-2-일] 피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0208] 123. 1-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일}피페리딘-4-카르복실산;
- [0209] 124. 4-[4-(메톡시아미노카르보닐)피페리딘-1-일]-5-(4-플루오로페닐)- 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘;
- [0210] 125. 1-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일}-N-히드록시피페리딘-4-카르복사미드;
- [0211] 126. 메틸-3-메톡시-4-({6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일 } 옥시)벤조에이트;

- [0212] 127. 3-메톡시-4-({6-(4-플루오로페닐)-5-[3-(아미노술폰일)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}옥시)-N-메톡시벤즈아미드;
- [0213] 128. 4-{{5-(4-플루오로페닐)-6(4-메틸술폰일페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일}옥시}-N,3-디메톡시벤즈아미드;
- [0214] 129. 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-메틸- 1H-피라졸-4-카르보니트릴;
- [0215] 130. 에틸-5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]- 3-(메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [0216] 131. 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1H-피라졸- 4-카르보니트릴;
- [0217] 132. 3-t-부틸-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1H-피라졸- 5-아민;
- [0218] 133. 4-(3,5-디메틸-1H-피라졸-1-일)-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘;
- [0219] 134. 3-[4-(5-아미노-4-시아노-3-메틸- 1H-피라졸-1-일)-6-(4-플루오로페닐) -2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0220] 135. 에틸-5-아미노-1-[5-[3-(아미노술폰일)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [0221] 136. 4-[4-(메틸술폰일)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)- 6-[5-(트리플루오로메틸)- 1 H-피라졸-1-일]피리미딘;
- [0222] 137. 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]- 1H-피라졸-4-카르보티오아미드;
- [0223] 138. (3Z)-4,4,4-트리플루오로-1-페닐부탄-1,3-디온-3-{{5-페닐-6-(4-메틸술폰일페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}히드라존};
- [0224] 139. N-{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-t-부틸-1H- 피라졸-5-일}-4-메톡시벤즈아미드;
- [0225] 140. N-{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-t-부틸-1H- 피라졸-5-일 } -3-플루오로벤즈아미드;
- [0226] 141. N-{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-t-부틸-1H-피라졸-5-일}-4-(트리플루오로메틸)벤즈아미드;
- [0227] 142. 에틸-5-아미노-1-[5-페닐-6-[4-(메틸술폰일)페닐]-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복실레이트;
- [0228] 143. 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸 티오)-N-페닐-1H-피라졸-4-카르복사미드;
- [0229] 144. 5-아미노-N-(4,5-디메틸페닐)-1-[5-(4-플루오로페닐)-6-피리딘-4-일 -2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복사미드;
- [0230] 145. 1-(2,6-디클로로페닐)-3-{{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]- 3-t-부틸-1H-피라졸-5-일}우레아};
- [0231] 146. 4-[4-(메틸티오) 페닐]-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0232] 147. 5-페닐-4-[4-(메틸술폰일)페닐]-6-[4-(메틸티오)페닐]-2- (트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0233] 148. 3-[4-(3,5-디메틸피페라진-1-일)- 6-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0234] 149. 3-{{4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]- 6-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일} 벤젠술폰아미드};
- [0235] 150. 3-[4-(2,6-디메틸모르폴린-4-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0236] 151. 2,2,2-트리플루오로-N-({3-[6-페닐-4-(4-(트리플루오로아세틸)피페라진-1-일)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]페닐}술폰일)아세트아미드;
- [0237] 152. 3-[4-(2-아미노-1H-이미다졸-1-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;

- [0238] 153. 5-(4-클로로페닐)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-4-(피페라진-1-일)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0239] 154. 4,5-디페닐-6-[4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘;
- [0240] 155. 5-(4-클로로페닐)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-4-(모르폴린-1-일)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0241] 156. 2-클로로-4-플루오로-5-({4-[6-(4-메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페라진-1-일}술폰닐)벤조산;
- [0242] 157. 2-클로로-4-플루오로-5-({4-[6-(4-메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2- (트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페라진-1-일}술폰닐)벤조산 소듐 염;
- [0243] 158. 4-{4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)술폰닐]피페라진-1-일 } -6-(4- 메틸술폰닐)페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘;
- [0244] 159. 4-(4-메틸술폰닐)페닐)-5-페닐-6-[4-(4-클로로페닐, 페닐 메틸))피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0245] 160. 에틸 4-[5-페닐-6-(4-메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]피페라진-1-카르복실레이트;
- [0246] 161. t-부틸 4-[5-페닐-6-(4-메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일]피페라진-1-카르복실레이트;
- [0247] 162. 6-(4-메틸)페닐)-5-페닐-4-(4-(피리미딘-2-일)-피페라진-1-일)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0248] 163. 6-(4-플루오로페닐)-5-페닐-4-(1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘;
- [0249] 164. 6-(4-플루오로페닐)-5-페닐-4-(4-(피리미딘-2-일)-피페라진-1-일)-2- (트리플루오로메틸)피리미딘;
- [0250] 165. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0251] 166. 6-(4-플루오로페닐)-N-(4-메틸)피페라진-1-일)-5-페닐-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-4-아민;
- [0252] 167. 3-[4-(1H-이미다졸-1-일)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-6-일] 벤젠술폰아미드 ;
- [0253] 168. 3-[4-(4-아세틸)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘- 5-일]벤젠술폰아미드;
- [0254] 169. 1-{5-[3-(아미노)술폰닐)페닐]-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}피페리딘-4-카르복실산;
- [0255] 170. 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(티오모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0256] 171. N-({3-[4-(4-아세틸)피페라진-1-일]-6-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]페닐} 술폰닐)아세트아미드;
- [0257] 172. 3-[4-(1-옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0258] 173. 3-{6-페닐-4- [4-(트리플루오로아세틸)피페라진-1-일] -2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0259] 174. 3-[4-(시클로프로필아미노)-6-(4-메틸)술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]-N-메틸벤젠술폰아미드;
- [0260] 175. N-시클로프로필-6-(4-플루오로페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4- 아민;
- [0261] 176. 5-페닐-6-(4-메틸)페닐)-2-(트리플루오로메틸)-4-{4-[5-(트리플루오로 메틸)피리미딘-2-일]피페라진-1-일}피리미딘;
- [0262] 177. 1-[6-(4-메틸)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]피페리딘-4-온;
- [0263] 178. 3-{4-[4-(히드록시)메틸]피페리딘-1-일]-6-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드;
- [0264] 179. 3-[6-페닐-4-(4-옥소피페리딘-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0265] 180. 3-(4-[4-(2-퓨로일)피페라진-1-일]-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일) 벤젠술폰아미드;
- [0266] 181. 6-(4-메틸)페닐)-5-페닐-4-[4-(2-프로필)펜타노일]피페라진-1-일]-2- (트리플루오로메틸)피리미딘;

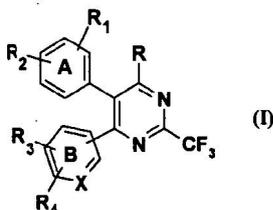
- [0267] 182. N-시클로프로필-6-(4-메틸페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4- 아민;
- [0268] 183. 4-[6-(4-플루오로페닐)-4-(4-메틸피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0269] 184. 4-[6-(4-플루오로페닐)-4-(모르폴린-4-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드;
- [0270] 185. 3-[4-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-6-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일] 벤젠술폰아미드 ;
- [0271] 186. 4-{5-[3-(아미노술폰닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일}피페라진-1-술폰닐 클로라이드;
- [0272] 187. 3-(4-[4-(시클로프로필카르보닐)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)-피리미딘-5-일) 벤젠술폰아미드;
- [0273] 188. 3-[4-(모르폴린-N-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-N- 시클로프로필벤젠술폰 아미드 및
- [0274] 189. 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-[4-(2-티에닐카르보닐) 피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘.
- [0275] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조 방법이 제공된다.



- [0276]
- [0277] 상기 식 중, B는 피리딘을 나타내고 R은 할로젠 원자를 나타내고 그들은 모든 기호가 앞에서 정의된 대로인 식 (Ia)의 화합물을 전환하는 것에 의해 제조할 수 있다.

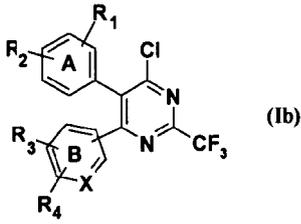


- [0278]
- [0279] 식 (Ia)의 화합물은 본 발명자들의 PCT/IB03/01289에 기술된 방법에 따라 제조된다.
- [0280] 식 (Ia)의 화합물의 전환은 포스포러스 옥시클로라이드, 티오닐 클로라이드, 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 펜타클로라이드 등과 같은 할로젠화제를 사용하여 톨루엔, 자일렌, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, o-디클로로벤젠, 디페닐 에테르 등 또는 그들의 혼합물과 같은 용매의 존재 또는 부존재 하에서, 디메틸포름아미드 또는 N,N-디메틸아닐린 또는 N,N-디에틸아닐린 등의 촉매량 존재 또는 부존재하에서 수행한다. 반응은 20℃ 내지 환류 온도 범위의 온도에서 2 내지 12 시간 범위의 시간 동안 수행한다.
- [0281] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조방법이 제공된다.



- [0282]
- [0283] 상기 식 중,

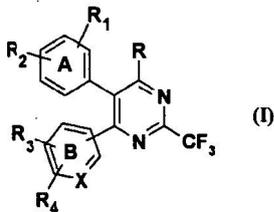
[0284] B는 피리딘을 나타내고 R은 아지도 또는 히드라진 또는 치환된 히드라진을 나타내고 그들은 모든 기호가 앞서 정의된 대로인 식 (Ib)의 화합물을 전환하여 제조할 수 있다.



[0285]

[0286] 식 (Ib)의 화합물의 전환은 LiN_3 , NaN_3 , 트리알킬 실릴아지드 등과 같은 금속 아지드(azide) 또는 히드라진 수화물 또는 치환된 히드라진의 1당량 이상의 존재 하에서 수행할 수 있다. 반응은 톨루엔, 자일렌, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, o- 디클로로벤젠, 아세톤, 에틸아세테이트, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올, t-부틸알코올, 디페닐 에테르 등 또는 그들의 화합물과 같은 용매의 존재 하에서 수행할 수 있다. 반응은 실온 내지 용매의 환류 온도 범위의 온도에서, 바람직하게는 0°C 내지 100°C의 범위에서 수행할 수 있다. 반응 시간은 0.5 내지 18 시간의 범위일 수 있다.

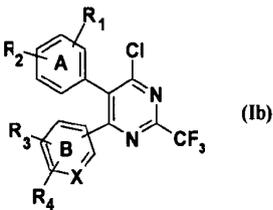
[0287] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조방법이 제공된다.



[0288]

[0289] 상기 식 중,

[0290] R은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로시클릭 기를 나타내고, 다른 기호들은 앞서 정의된 대로이고 그들은 모든 기호가 앞서 정의된 대로인 식 (Ib)의 화합물을 전환하여 제조할 수 있다.



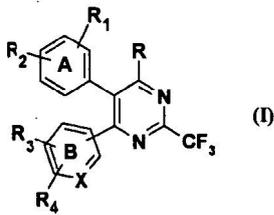
[0291]

[0292] 식 (Ib)의 화합물은 본 발명자들의 PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조한다.

[0293] 식 (Ib)의 화합물의 전환은, 톨루엔, 자일렌, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, o-디클로로벤젠, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, N,N- 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 피리딘, 디페닐 에테르, 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올, t-부틸알콜, 아세트산, 프로피온산 등, 또는 그들의 혼합물과 같은 적절한 용매의 존재 또는 부존재 하에서 또는 적절한 반응(neat reaction)에 의해 모르폴린, 피페라진, 벤질피페라진, 피페리딘 등과 같은 적절한 헤테로시클릭 또는 보호된 헤테로시클릭 기로 수행하고; 이러한 헤테로시클릭 기는 헤테로아릴, 벤질, 알킬 헤테로아릴, 푸로산(furoic acid), 티오펜 카르복실산, 피라진 카르복실산 등과 같은 다른 카르복실산 헤테로시클릭 기로 더 치환될 수 있다. 반응은 미네랄 또는 유기산을 이용한 산성 조건 또는 카르보네이트, 비카르보네이트, 히드라이드, 히드록시드, 알칼 및 알칼리 금속 및 알칼리 토금속의 알콕시드와 같은 염기성 조건하에서 수행될 수 있다. 반응은 $Pd_2(dba)_3$, BINAP, EDCI, HOBT, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, DMAP의 존재하에서 또는 트리에틸벤질암모늄 클로라이드, 테트라부틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 수소술포에이트, 트리카프릴일메틸암모늄 클로라이드 (엘리컷(aliquat) 336) 등과 같은 상전이 촉매를 사용하여 수행할 수 있다. 반응은 보통 냉각에서 환류까지의 조건하에서 수행한다. 최종 생산물은 크로마토그래피 기술 또는 재결정화에 의해 정제된다. 반응은 2 내지 20 시간의 시간 범위 동안 수행될 수

있다.

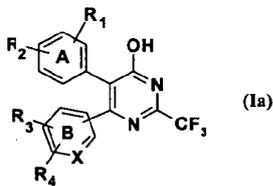
[0294] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조방법이 제공된다.



[0295]

[0296] 상기 식 중,

[0297] R은 -OSO₂R'을 나타내고 모든 다른 기호들은 상기 정의된 대로이고, 모든 다른 기호가 앞서 정의된 대로인 식 (Ia)의 화합물을 전환시켜 제조할 수 있다.

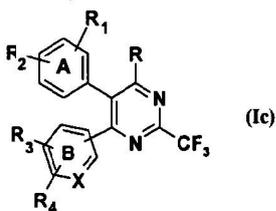


[0298]

[0299] 식 (Ia)의 화합물은 본 발명자들의 PCT/IB03/01289에 기술된 방법에 따라 제조된다.

[0300] 식 (Ia)의 화합물의 전환은 톨루엔, 자일렌, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, o-디클로로벤젠, 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸술포사이드, 피리딘, 디페닐 에테르, 에탄올, 메탄올, 이소프로필알코올, t-부틸알코올, 아세트산, 프로피온산 등 또는 그들의 화합물과 같은 적절한 용매의 존재 또는 부존재 하 또는 적절한 반응에 의해 나프탈렌 술포닐 클로라이드, 나프탈렌 술포산, 페닐 술포산, 페닐 술포닐 클로라이드, 티오펜 술포닐 클로라이드, 티오펜 술포산, 프로필 술포닐 클로라이드, 프로필 술포산, 클로로프로필 술포닐 클로라이드 등과 같은 적절한 헤테로시클릭 또는 아릴 또는 알킬 술포닐 클로라이드 또는 술포산으로 수행한다. 반응은 미네랄 또는 유기산을 사용한 산성 조건 또는 카르보레이트, 비카르보네이트, 히드라이드, 히드록시드, 알킬 및 알칼리 금속 및 알칼리토금속의 알콕시드와 같은 염기성 조건에서 수행할 수 있다. 반응은 트리에틸벤질암모늄 클로라이드, 테트라부틸암모늄 브로마이드, 테트라부틸암모늄 수소술포레이트, 트리카프릴일메틸암모늄 클로라이드 (앨리콧(aliquat) 336) 등과 같은 상전이 촉매의 존재 하에서 수행할 수 있다. 반응은 보통 냉각에서 환류까지의 조건하에서 수행한다. 최종 생산물은 크로마토그래피 기술 또는 재결정화에 의해 정제된다. 반응은 2 내지 20 시간의 시간 범위동안 수행될 수 있다.

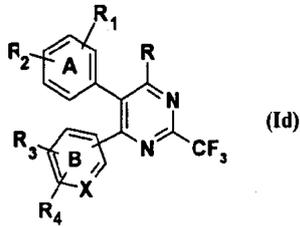
[0301] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조방법이 제공되며, 상기 R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 SO₂Cl를 나타내고 다른 모든 기호는 앞서 정의된 대로이다. 이는 모든 기호가 앞서 정의된 대로이고 수소를 나타내는 R₁, R₂, R₃ 및 R₄는 클로로술포산으로 처리하여 -SO₂Cl로 치환되는, 이는 단일 또는 이치환될 수 있다, 식 (Ic)의 화합물을 반응시키는 것도 포함한다.



[0302]

[0303] 식 (Ic)의 화합물과 클로로술포산의 반응은 디클로로메탄, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 디옥산, 에틸 아세테이트, 클로로포름 등 또는 그들의 혼합물과 같은 용매의 존재 또는 부존재하에서 수행될 수 있다. 반응은 0°C 내지 환류 온도 범위의 온도에서 2 내지 24시간의 범위 시간동안 수행될 수 있다.

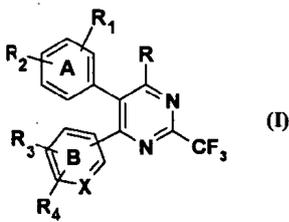
[0304] 본 발명의 또 다른 구체예에서, R₁, R₂, R₃ 또는 R₄는 -SO₂NHCH₃, -SO₂NHNH₂를 나타내고 다른 모든 기호는 앞서 정의된 대로인 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조방법이 제공되고, R₁, R₂, R₃ 또는 R₄는 -SO₂Cl를 나타내고 다른 모든 기호가 앞서 정의된 대로인 식 (Id)의 화합물을 메틸아민 또는 적절한 알킬아민 또는 히드라진 수화물 또는 치환된 히드라진과 반응시키는 것도 포함한다.



[0305]

[0306] 식 (Id)의 화합물의 알킬 아민 또는 적절한 히드라진과의 반응은 아세트니트릴, 디클로로메탄, 아세톤, 테트라히드로푸란, 디옥산, 에틸 아세테이트, 클로로포름, 물, 알코올 등 또는 그들의 혼합물과 같은 용매의 존재 또는 부존재하에서 수행될 수 있다. 반응은 0°C 내지 환류 온도의 온도에서 2 내지 24시간의 범위 시간 동안 수행될 수 있다.

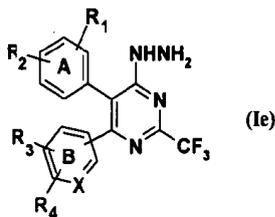
[0307] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조방법이 제공된다.



[0308]

[0309] 상기 식 중,

[0310] R은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴 기를 나타내고 다른 기호는 앞서 정의된 대로이고 그들은 모든 기호가 앞서 정의된 대로인 식 (Ie)의 화합물을 전환하는 것에 의해 제조될 수 있다.

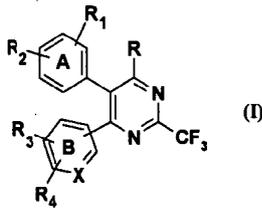


[0311]

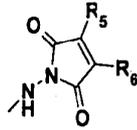
[0312] (Ie)와 1-메톡시에틸리덴 말로노니트릴, 에틸-2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴레이트, 에톡시메틸렌 말로노니트릴, 피발로일 니트릴, 아세틸 아세톤, 1-에톡시에틸리덴 말로노니트릴등과 같은 시약과의 반응은 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 부탄올등과 같은 알코올 용매 또는 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름 등과 같은 염화 용매 또는 톨루엔 등과 같은 탄화수소 용매 안에서, 0°C 내지 200°C의 온도 범위에서 0.5 내지 24 시간 동안 수행할 수 있다. 일부 헤테로 시클릭 화합물은 트리에틸 아민, 디이소프로필아민 등과 같은 염기의 존재하에서, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름 등과 같은 염화 용매의 존재하에서, 0 내지 100°C의 온도 범위에서, 0.5 내지 24시간 동안, 치환되거나 치환되지 않은 벤조일 클로라이드와 같은 아실 또는 아로일(aroyl) 할라이드와 더 반응시켜 얻는다.

[0313] (Ie)와 아세틸아세톤, 페닐트리플루오로아세틸 아세톤 등과 같은 1,3-디케톤과의 반응은 에탄올, 메탄올 등과 같은 알코올 용매에서, 0 내지 150°C의 온도 범위에서, 0.5 내지 24 시간 동안 수행되었다.

[0314] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 식 (I)의 신규한 헤테로시클릭 화합물의 제조방법이 제공된다.

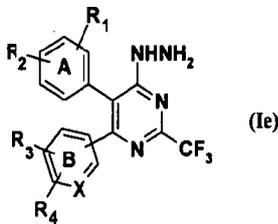


[0315]



[0316] 상기 식 중, R은 을 나타내고

[0317] R₅ 및 R₆은 독립적으로 수소, 알킬, 할로, 등을 나타내고 다른 기호들은 앞서 정의된 대로이고 그들은 모든 기호가 앞서 정의된 대로인 식 (Ie)의 화합물을 전환시켜 제조할 수 있다.



[0318]

[0319] (Ie)는 해당하는 시클릭 산 무수물 및 용매로, 실온 또는 더 높은 온도에서 처리된다. 산 무수물은 메틸말레산 무수물, 디메틸말레산 무수물, 디클로로말레산 무수물 등으로부터 선택된다. 용매는 디메틸포름아미드, 디클로로메탄, 클로로포름, 톨루엔 등에서 선택된다. 온도는 실온 내지 100°C의 범위이다.

[0320] 약제학적으로 허용가능한 염은 식 (I)의 화합물을 1 내지 10 당량의 염기, 예를 들면 소듐 히드록시드, 소듐 메톡시드, 소듐 히드라이드, 포타슘 t-부톡시드, 칼슘 히드록시드, 마그네슘 히드록시드 등과 에테르, 테트라히드로퓨란, 메탄올, t-부탄올, 디옥산, 이소프로판올, 에탄올등과 같은 용매 중에서 반응시켜 제조된다. 용매의 혼합물도 또한 사용될 수 있다. 디에탄올아민, α-페닐에틸아민, 벤질아민, 피페리딘, 모르폴린, 피리딘, 히드록시에틸피롤리딘, 히드록시에틸피페리딘, 콜린, 구아니딘 등, 암모늄 또는 치환된 암모늄 염, 알루미늄 염과 같은 유기 염기. 글리신, 알라닌, 시스틴, 시스테인, 리신, 아르기닌, 페닐알라닌등과 같은 아미노산도 아미노산 염의 제조에 사용될 수 있다. 대안적으로 산 첨가 염은 해당되는 곳에서, 에틸 아세테이트, 에테르, 알코올, 아세톤, 테트라히드로퓨란, 디옥산 등과 같은 용매 중에서, 히드로염산, 히드로브롬산, 질산, 황산, 인산, p- 톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 아세트산, 시트르산, 말레산, 살리실산, 히드록시나프토산(hydroxynaphthoic acid), 아스코르브산, 팔미트산(palmitic acid), 숙신산, 벤조산, 벤젠술폰산, 타르타르산, 옥살산 등과 같은 산과 처리하여 제조한다. 용매의 혼합물 또한 사용될 수 있다.

[0321] 본 발명의 화합물은 토토머 형태로 존재할 수 있는 기를 포함할 수 있고, 하나의 형태가 본 명세서에서 명명되고, 기술되고, 보여지고 및/또는 청구되더라도, 모든 형태가 그러한 명명, 설명, 제시 및/또는 청구항에 내포되어 있는 것으로 의도된다.

[0322] 본 발명의 화합물의 부분을 형성하는 입체이성질체는 가능한 과정에서 그들의 단일 거울상체 형태를 반응물로 사용하는 것 또는 그들의 단일 거울상체 형태의 반응시약 또는 촉매의 존재 하에서 반응을 수행하는 것 또는 통상적인 방법에 의하여 입체이성질체들의 혼합물을 분리하는 것에 의해 제조할 수 있다. 일부 바람직한 방법은 미생물 분해의 사용, 해당하는 곳에서 만델 산, 캄포르술폰산, 타르타르산, 락트산 등과 같은 키랄 산으로 형성된 부분입체이성질체 염을 분해하는 것 또는 브루신(brucine), 신코나(cinchona) 알칼로이드, 그들의 유도체 등과 같은 키랄 염기를 사용하여 분해하는 것을 포함한다.

[0323] 식 (I)의 화합물의 전구약물 또한 본 발명에 의해 고려된다. 전구 약물은 전구약물을 환자에게 투여 후에, 가수분해, 대사 등과 같은 인 비보 생리학적 작용을 통해 본 발명의 화합물로 화학적으로 변형된, 활성화되거나 또

는 비활성화된 화합물이다. 전구약물을 제조하고 사용하는데 있어 적합성 및 기술은 당업자에게 잘 알려져 있다.

- [0324] 본 발명의 부분을 형성하는 일반식 식 (I)의 화합물의 다양한 다형체는 상이한 조건 하에서, 식 (I)의 화합물의 결정화에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 재결정화를 위한 보통 사용되는 여러 가지 용매 또는 그들의 혼합물을 사용하는 것; 상이한 온도에서의 결정화; 결정화 동안 매우 빠른 것에서부터 매우 느린 냉각화 까지 범위의 다양한 냉각 방식. 화합물을 가열 또는 녹인 후 서서히 또는 즉시 냉각시키는 것에 의해, 또한 다형체를 얻을 수 있다. 다형체의 존재는 고체 탐침 NMR 분광법, IR 분광법, 분별 주사열량측정(differential scanning calorimetry) 및 분말 X-레이 회절 또는 다른 기술에 의해 측정할 수 있다.
- [0325] 본 발명의 부분을 형성하는 식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 용매화물은 식 (I)의 화합물을 물, 메탄올, 에탄올, 및 아세트산:물, 디옥산:물, N,N- 디메틸포름아미드:물 등과 같은 용매들의 혼합물과 같은 용매 중, 바람직하게는 물에 용해시키고 여러 가지의 결정화 기술을 사용하여 재결정화하는 것과 같은 통상적인 방법에 의해 제조할 수 있다.
- [0326] 본 발명은 또한 하나 이상의 상기 정의된 것과 같은 일반 식 (I)의 화합물, 그의 유도체, 유사체, 토토머 형태, 입체 이성질체, 다형체, 수화물, 대사체, 전구약물, 약제학적으로 허용가능한 염, 약제학적으로 허용가능한 용매화물과 보통 약제학적으로 사용되는 담체, 희석제등을 포함하는, 염증, 관절염, 통증, 열, 건선, 알레르기 질환, 천식, 염증성 장 증후군, 위장관 궤양, 허혈성 심질환을 포함하는 심장혈관 질환, 죽상동맥경화증, 암, 허혈-유도 세포 손상, 특히 뇌졸중으로 인한 뇌 손상 및 자유 라디칼과 관련한 다른 병리학적 장애의 치료에 유용한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0327] 약제학적 조성물은 정제, 캡슐, 분말, 시럽, 용액, 현탁액 등과 같은 보통 사용되는 형태일 수 있고 적절한 고체 또는 액체 담체 또는 희석제 중에, 또는 주사가능한 용액 또는 현탁액을 형성하기 위한 적절한 멸균된 매체 중에 향미제 (flavorant), 감미료 등을 포함할 수 있다. 조성물은 당업계에 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 조성물 중의 활성 성분의 양은 70 중량%보다 적을 수 있다. 상기 조성물은 통상적으로 활성 화합물의 중량을 1 내지 25%, 바람직하게는 1 내지 15% 포함하고 조성물의 나머지 부분은 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 용매이다.
- [0328] 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체는 고체 필러(solid filler) 또는 희석제 및 멸균된 수성 또는 유기 용매를 포함한다. 활성 화합물은 상기 기술된 것과 같은 범위에서 바람직한 투여를 제공하는데 충분한 양으로 상기 약제학적 조성물 중에 존재할 것이다. 따라서, 경구 투여를 위해, 화합물은 캡슐, 정제, 분말, 시럽, 용액, 현탁액 등을 형성할 수 있는 적절한 고체 또는 액체 담체 또는 희석제와 조합될 수 있다. 약제학적 조성물은, 바람직하다면, 향미제, 감미료, 부형제 등과 같은 부가적인 성분을 포함할 수 있다. 비경구적 투여를 위해, 화합물은 주사가능한 용액 또는 현탁액을 형성하기 위한 멸균된 수성 또는 유기 매체와 조합될 수 있다. 예를 들면 참기름 또는 땅콩 기름 중의 용액, 수성 프로필렌 글리콜 등 및 물-용해성 약제학적으로 허용가능한 산 첨가 염 또는 화합물의 알칼리 또는 알칼리토금속 염의 수성 용액이 사용될 수 있다. 이러한 방식으로 제조된 주사가능한 용액은 그 후, 정맥 내, 복막 내, 피하 또는 근육 내로 투여할 수 있고, 인간에서는 근육 내 투여가 바람직하다.
- [0329] 본 발명의 약제학적 조성물은 궤양을 유발하지 않고 TNF- α , IL-1 β , IL-6 수준, COX-1, 및 COX-2 활성을 낮추는데 효과적이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 따라서 류마티스 관절염, 골관절염, 류마티스 척추염, 통풍 관절염, 염증성 장 질환, 건선, 크론병, 알레르기 비염, 궤양성 대장염, 골 흡수 질환 및 골다골증을 치료하는데 효과적이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 허혈 심장 질환, 허혈-유도 세포 손상, 허혈 재관류 손상, 죽상동맥경화증, 뇌 외상, 다발경화증, 폐혈증, 폐혈 쇼크, 독성 쇼크 증후군, 열 및 감염으로 인한 근육통의 치료에도 효과적이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 또한, 암, 급성 및 만성 골수성 백혈병, 다발 골수증, 및 체장 β 세포 파괴를 치료하는데 효과적이다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 아나필락시스, 접촉 피부염, 천식, 근육 퇴행, 카척시아, 타입 I 및 타입 II 당뇨병의 치료에 유용하다.
- [0330] 일반적으로 환자의 특정 상태를 치료하기 위한 유효량은 상태 또는 병의 증상 또는 징후를 완화시키기 위한 치료 동안 의사에 의해 쉽게 결정되고 조정될 수 있다. 일반적으로, 체중 당 약 0.01 내지 1000 mg/kg의 범위의 활성 화합물의 일일 투여량이 효과적인 결과를 얻기 위한 투여로 적절하다. 일일 투여량은 단일 투여(single dose) 또는 복수 투여(several doses)로 나뉘어져서 투여될 수 있다. 일부의 경우, 개인적인 반응에 따라, 처음 처방된 일일 투여량에서 위쪽 또는 아래쪽으로 벗어나는 것이 필요할 수 있다. 통상적인 약제학적 제도는 보통 투여 당, 약 0.2 내지 약 500 mg의 식 (I)의 활성 화합물 및/또는 그의 약제학적으로 활성인 염 또는 용매화물

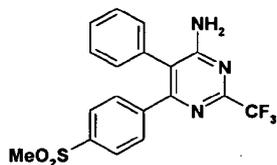
을 포함한다.

- [0331] 본 발명의 화합물은 단독의 활성 약제학적 물질로서 투여될 수 있지만, 이는 또한 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 다른 물질과 조합되어 사용될 수도 있다. 조합되어 투여되는 경우, 치료제는 동일한 시점 또는 상이한 시점에 주어지는, 분리된 조성물로 제제화되거나 또는 치료제는 단일한 조성물로 주어질 수 있다.
- [0332] 용어 "치료적 유효량 (therapeutically effective amount)" 또는 "유효량 (effective amount)"은 치료가 필요한 포유동물에게 단독으로 또는 다른 치료와 조합하여 투여한 경우, 하기에 정의된 것과 같은 치료 효과를 가져 오는데 충분한 식 (I)의 화합물 또는 화합물의 혼합물의 양을 지칭한다. 더 구체적으로, 이는 TNF- α , IL-1 β , IL-6과 같은 사이토카인을 낮추고 자가면역질환, 염증, 면역질환 및 암을 치료하는데 충분한 양이다.
- [0333] 용어 "동물 (animal)"은 본 명세서에서 쓰일 때, 특히 사람 및 모든 포유동물을 포함하는 것을 의미한다. 그러한 동물은 또한 본 명세서에서 치료가 필요한 개체 또는 환자를 지칭한다. 치료적 유효량은 개체 및 치료받는 질병 상태, 체중 및 개체의 나이, 질병 상태의 중증도, 선택되는 식 (I)의 특정 화합물, 따라야 하는 투여 식이 요법, 투여의 시점, 투여 방식 등에 따라 다양할 수 있고, 이러한 모든 요인에 따른 투여량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.
- [0334] 용어 "치료(treatment)" 또는 "치료하는 것(treating)"은 다음을 포함하는 포유동물의 임의의 치료를 의미한다:
- [0335] a) 질병을 예방하는 것, 즉, 질병의 임상적 증상이 발달하지 않도록 하는것;
- [0336] b) 질병을 억제하는 것, 즉, 임상적 증상의 발달을 늦추거나 저지하는 것; 및/또는
- [0337] c) 질병을 완화시키는 것, 즉, 임상적 증상의 퇴행을 유발하는 것.
- [0338] 하기의 기술로부터, 당업자는 본 발명의 필수적인 특성을 쉽게 확인할 수 있고, 그의 원리 및 범위에서 벗어남이 없이, 다양한 용도 및 상태에 적용시키기 위해 본 발명의 다양한 변화 및 수정을 만들 수 있다.
- [0339] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 표 I 내지 XV에서, 암, 건선, 염증성 장 질환, 관절염, 천식 및 COPD와 같은 TNF 알파 및 PDE 4 매개 질병과 같은 다양한 질병 모델을 포함하는 다양한 인 비트로 및 인 비보 방법에서의, 선택된 화합물의 생물학적 활성 데이터가 제공된다. 선택된 화합물의 추가적인 임상적 연구는 진행중에 있다. 본 발명은, 예시의 목적으로만 제공되고 발명의 범위를 제한하는 것으로 인식되면 안되는, 하기에 주어진 실시예에 의해 제공된다. 당업자에게 자명한 변형 및 변화는 첨부된 청구항에 정의된 본 발명의 범위 및 본질에 포함되는 것으로 의도된다.

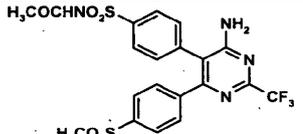
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0340] **제조 방법 1**

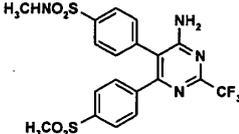
[0341] **6-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민의 제조**



- [0342]
- [0343] THF (500 ml)중의 4-클로로-6-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (5.5 g, 13.33 mmol, PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조됨)용액을 0-10℃에서 교반시키면서, 이를 투과하여 30분 동안 지속적으로 암모니아 가스를 퍼징(purge)시켰다. 반응의 완료 후, THF를 진공에서 완전히 증류시키고, 물 (100 ml)을 첨가하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x200 ml)로 추출하였다. 모아진 유기층을 브라인(brine) (150 ml)으로 세척하고, 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 6-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-아민 (3.6 g, 수율 87.79%)을 수득하였다. 하기의 화합물은 상기의 과정에 따라 제조하였다.

실시예	구조	분석 데이터
1	 <p>녹는점: 153 - 158 °C.</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.86 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 6.77 (bs, 1H, D ₂ O 교환성), 7.38 - 7.55 (m, 2H), 7.59 - 7.73 (m, 2H), 7.75 - 7.86 (m, 5H), 12.04 (s, 1H, D ₂ O 교환성). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3472, 3342, 3204, 1715 및 1630; MS m/z: 515.1(M ⁺ +1).

[0344]

2	 <p>녹는점: 272 - 276 °C.</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.04 - 2.05 (d, 3H), 3.16 (s, 3H), 6.66 (bs, D ₂ O 교환성), 7.29 - 7.30 (m, 1H, D ₂ O 교환성), 7.42 - 7.45 (m, 3H), 7.61 - 7.7 (m, 2H), 7.72 - 7.77 (m, 3H), 8.11 (bs, 1H, D ₂ O 교환성). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3423, 3339, 3242, 1639 및 1579; MS m/z: 487.2 (M ⁺ +1).
---	---	--

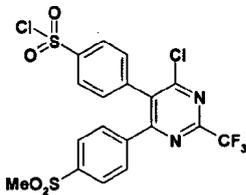
[0345]

[0346]

실시예 3

[0347]

4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰닐 클로라이드의 합성



[0348]

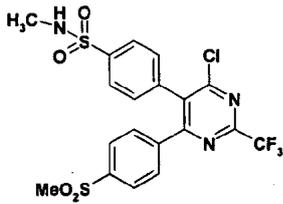
[0349]

클로로술폰 산 (605 mmol, 40.4 ml)의 용액에 4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (5.0 g, 12.1 mmol, PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조됨)을 첨가가 완료될 때까지 0°C에서 지속적으로 교반시키면서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 TLC가 완료를 확인할 때까지 32°C에서 더 교반시켰다. 그 후, 생성된 반응물을 부순 얼음 위에 강하게 교반시키면서 천천히 부은 후, 얼은 고체를 여과시키고, 물 (100 ml)로 완전히 세척하고 에틸 아세테이트 (3x200 ml)로 추출하였다. 모아진 유기층을 브라인 (150 ml)으로 세척하고, 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 감압하에 농축시켜 4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰닐 클로라이드 (2.75 g, 수율 65.59%, HPLC의한 순도 98.17%)를 수득하였다; 녹는점: 207-210 °C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.01 (s, 3H), 7.511 - 7.515 (d, 2H), 7.53 - 7.67 (m, 1H), 7.72 - 7.76 (t, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 3H), 8.11 - 8.13 (d, 1H). IR (KBr) cm⁻¹: 1557, 1524; MS m/z: 511.6(M⁺).

[0350]

실시예 4

[0351] 4-(4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)-N-메틸벤젠술포나미드의 합성



[0352]

[0353] 디클로로메탄 (5 ml)중의 4-(4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)벤젠술포닐 클로라이드 (0.5 g, 0.98 mmol, 실시예 3에 기술된 방법에 따라 제조됨)용액에 메틸아민 용액 (0.08 ml, 0.98 mmol, 40% 수용용액)을 0-10°C에서 교반시키면서 첨가하였다. 15분의 교반 후, TLC로 반응의 완료를 확인하였다. 그 후 용매는 감압하에서 증류시켜 제거하고 얻은 고체를 여과시키고 차가운 물로 완전히 세척하여 표제 화합물 (0.446 g, 수율 90.1%, HPLC에 의한 순도 98.1%)을 수득하였다. 녹는점: 226-230 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 2.09 -2.10 (d, 3H), 3.1 (s, 3H), 7.43 - 7.44 (m, 1H, D₂O 교환성(exchangeable)), 7.54 - 7.56 (d, 2H), 7.69 - 7.81 (m, 4H), 7.86 - 7.88 (d, 2H). IR (KBr) cm⁻¹: 3335, 1562 및 1530; MS m/z: 506.1(M⁺).

[0354] 하기의 화합물은 실시예 4에 기술된 방법에 따라 제조하였다

실시예	구조	분석 데이터
5.	<p>녹는점: 265 - 267 °C.</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.03 - 2.04 (d, 3H), 2.85 - 2.87 (d, 3H), 3.15 (s, 3H), 7.12 (s, 1H, D ₂ O 교환성), 7.13 - 7.31 (m, 1H, D ₂ O 교환성), 7.32 - 7.44 (m, 3H), 7.64 - 7.4 (m, 2H), 7.75 - 7.77 (m, 3H). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3372, 3326, 1589 및 1551; MS m/z: 501.2 (M ⁺ +1).

[0355]

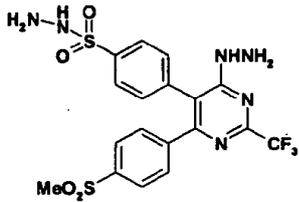
6	<p>녹는점: >285 °C.</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.18 (s, 3H), 2.85 - 2.86 (d, 3H), 3.16 (s, 3H), 7.08 - 7.09 (m, 1H, D ₂ O 교환성), 7.4 - 7.42 (m, 2H), 7.55 - 7.57 (m, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 7.72 - 7.76 (3H), 7.87 - 7.89 (d, 1H), 12.04 (s, 1H, D ₂ O 교환성). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3413, 3151, 1719 및 1588; MS m/z: 529 (M ⁺ +1).
---	-------------------------	--

[0356]

[0357] 실시예 7

[0358]

4-{4-히드라지노-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}벤젠술포노히드라지드의 합성



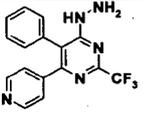
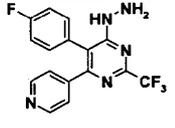
[0359]

[0360]

에탄올 (10 ml) 중의 4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일}벤젠술폰닐 클로라이드 (1 g, 1.9 mmol, 실시예 3에 기술된 방법에 따라 제조됨)의 현탁액에 히드라진 수화물 (0.195 g, 3.9 mmol)을 0-10℃에서 교반시키면서 첨가하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산을 용매 시스템으로 사용한 TLC로 반응의 완료를 확인할 때까지 동일한 온도에서 3시간 동안 교반시켰다. 다시 나타난 고체를 여과시키고 에탄올 (5 ml) 세척하고 마지막으로 헥산 (10 ml)으로 세척하여 원하는 화합물 (0.9 g, 수율 91.56%, HPLC에 의한 순도 94.49%)을 수득하였다; 녹는점. 203-206 °C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.17 (s, 3H), 4.0 (s, 2H, D₂O 교환성), 7.44 - 7.46 (d, 3H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 7.76 - 7.77 (d, 3H), 8.33s, 1H), 8.44 (s, 1H, D₂O 교환성). IR (KBr) cm⁻¹: 3353, 1581, 1567; MS m/z: 503.1 (M⁺+1). 하기의 화합물은 실시예 7에 기술된 방법에 따라 제조되었다.

실시예	구조	분석 데이터
8	<p>녹는점 :183 - 184 °C</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 4.04 (s, 2H, D ₂ O 교환성), 4.37 (s, 2H, D ₂ O 교환성), 7.05 - 7.1 (m, 2H), 7.18 - 7.27 (m, 3H), 7.41 - 7.43 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 8.30 - 8.35 (m, 1H, D ₂ O 교환성), 8.77 (bs, 1H, D ₂ O 교환성); MS m/z: 443 (M ⁺ +1)
9	<p>녹는점: 255 - 257 °C.</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.87 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.65 (bs, 2H, D ₂ O 교환성), 7.4 - 7.5 (m, 3H), 7.57 - 7.61 (m, 1H), 7.71 - 7.80 (m, 3H), 7.84 - 7.86 (d, 1H), 8.52 (s, 1H), 12.05 (s, 1H, D ₂ O 교환성). IR (KBr) cm ⁻¹ : 3388, 3209, 1734, 1583; MS m/z: 530 (M ⁺ +1).
10	<p>녹는점: 252 - 254 °C.</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.06 - 2.07 (d, 3H), 3.15 - 3.17 (s, 3H), 4.61 (bs, 2H, D ₂ O 교환성), 7.28 - 7.32 (m, 1H), 7.42 - 7.44 (m, 3H), 7.55 - 7.65 (m, 2H), 7.7 - 7.79 (m, 3H), 8.53 (s, 1H, D ₂ O 교환성); MS m/z: 502.2 (M ⁺ +1).
11	<p>녹는점: 141 - 144 °C</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.09 (bs, 2H, D ₂ O 교환성), 6.27 (s, 1H, D ₂ O 교환성), 7.16 - 7.19 (m, 3H), 7.41 - 7.72 (m, 3H), 7.25 - 7.74 (m, 1H), 8.47 - 8.5 (m, 2H); MS m/z: 332 (M ⁺ +1).

[0361]

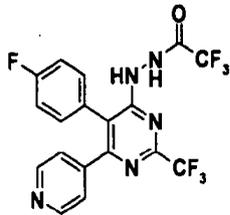
<p>12</p>	 <p>녹는점 156 – 159 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.08 (bs, 2H, D₂O 교환성), 6.28 (s, 1H, D₂O 교환성), 7.13 – 7.18 (m, 2H), 7.21 – 7.22 (m, 2H), 8.46 (s, 3H), 8.46 – 8.47 (m, 2H); MS m/z: 332 (M⁺+1).</p>
<p>13</p>	 <p>녹는점: 187 – 189 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.09 (bs, 2H, D₂O 교환성), 6.24 (s, 1H, D₂O 교환성), 7.14 – 7.16 (m, 4H), 7.18 – 7.20 (m, 2H), 8.49 – 8.5 (d, 2H); MS m/z: 350.2 (M⁺+1).</p>

[0362]

[0363] 실시예 14

[0364] 2,2,2-트리플루오로-N'-[5-(4-플루오로페닐)-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-4-일]아세트히드라지드의 합성

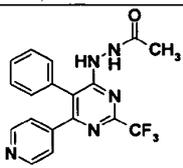
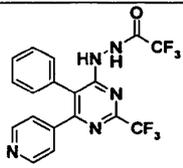
[0365]



[0366]

디클로로메탄 (10 ml) 중의 5-(4-플루오로페닐)-4-히드라지노-6-피리딘-4-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.5 g, 1.43 mmol, 실시예 7에 기술된 방법에 따라 제조된 실시예 13)의 용액에 트리플루오로아세트 산 무수물 (0.22 ml, 1.57 mmol)을 -40°C에서 교반시키면서 첨가하였다. 에틸 아세테이트 및 헥산(3:7)을 용매 시스템으로 사용한 TLC로 반응의 완료를 확인할 때까지 동일한 온도에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 얼음에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출하고, 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 증발시켜 원하는 화합물 (0.34 g, 수율 53.3%, HPLC에 의한 순도 97%)을 얻었다; 녹는점. 240-242 °C. ¹H- NMR (DMSO-d₆) δ : 7.17 - 7.35 (m, 6H), 8.49 - 8.50 (d, 2H), 9.3 (s, 1H), 11.7 (s, 1H, D₂O 교환성). IR (KBr) cm⁻¹: 3678, 3395, 3208 및 1742; MS m/z: 446.1 (M⁺+1).

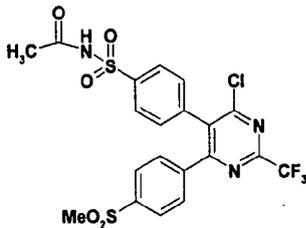
[0367] 하기의 화합물들은 실시예 14에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조	분석 데이터
15	 <p>녹는점 : 197 - 198 °C.</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.12 (s, 3H), 7.21 - 7.22 (m, 2H), 7.46 - 7.47 (m, 3H), 8.0 (s, 1H), 8.48 - 8.49 (d, 2H); IR (KBr) cm ⁻¹ : 3257, 1694, 1577 및 1571; MS m/z: 374 (M ⁺ +1).
16		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.21 - 7.22 (m, 2H), 7.727 - 7.29 (m, 2H), 7.42 - 7.43 (d, 2H), 9.26 (s, 1H, D ₂ O 교환성), 10.8 (s, 1H, D ₂ O 교환성); MS m/z: 428 (M ⁺ +1).

[0368]

[0369] 실시예 17

[0370] N-[(4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}페닐)술폰닐]아세트아미드의 합성

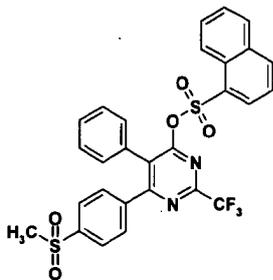


[0371]

[0372] 4-{4-클로로-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일}벤젠술폰아미드 (0.5 g, 1.01 mmol, PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조됨), DMAP (0.01 g) 및 아세트릴 클로라이드 (0.5 g, 6.36 mmol)의 용액을 30 °C에서 교반시켰다. 동일한 조건 하에서 4시간의 교반 후에 TLC로 반응의 완료를 확인하였다. 그 후 생성물을 얼음에 붓고 실시예 14에 기술된 방법을 따라 표제 화합물 (0.252 g, 46.41%, HPLC에 의한 순도 98.82%)을 수득하였다; 녹는점.: 230-235°C ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.87 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 7.51 - 7.53 (m, 2H), 7.66 - 7.67 (m, 2H), 7.8 - 7.82 (d, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 12.14 (s, 1H, D₂O 교환성); IR (KBr) cm⁻¹: 3150, 1720 및 1525; MS m/z: 533.7(M⁺).

[0373] 실시예 18

[0374] 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일 나프탈렌술폰네이트의 합성

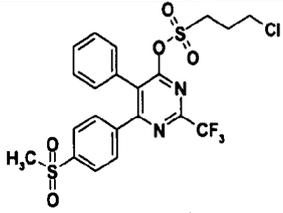


[0375]

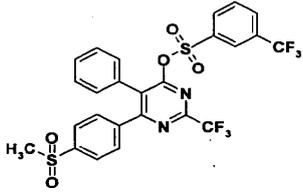
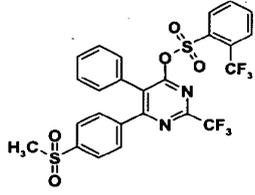
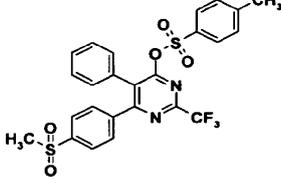
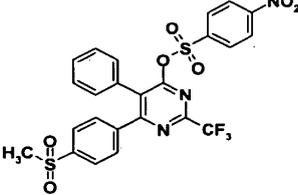
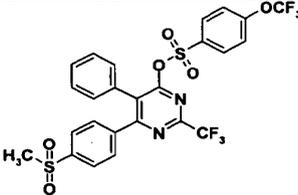
[0376] 디클로로메탄 (10 ml) 중의 6-[4-(메틸술폰닐) 페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-올 (0.1 g, 0.25 mmol, PCT/IB03/01289에 기술된 방법에 따라 제조됨)의 용액에 디클로로메탄 (4 ml)중의 나프탈렌- 1-술폰닐 클로라이드 (0.086 g, 0.37 mmol)를 0 °C에서 첨가하고 혼합물을 10분 동안 교반시켰다. 그 후, 피리딘 (0.04 ml, 0.5 mmol)을 교반시키면서 첨가하고 37 °C에서 6 시간 동안 더 교반시켰다. 진공에서 디클로로메탄을 제거

하고 생성된 혼합물을 물 :에틸 아세테이트 (1:1, 100 ml)로 희석시키고 에틸 아세테이트 (3x25 ml)로 추출하였다. 유기층을 브라인 (100 ml)으로 세척하고, 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 증발시켜 표제 화합물(0.096 g, 수율 67%)을 얻었다; 녹는점. 204-206°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.99 (s, 3H), 7.12 - 7.14 (d, 2H), 7.26 - 7.29 (dd, 3H), 7.37 - 7.39 (m, 2H), 7.48 - 7.50 (m, 2H), 7.61 - 7.64 (m, 3H), 7.77 - 7.79(d, 2H), 7.84 - 7.86 (d, 2H), 7.94-7.96 (d, 2H); MS m/z: 585.1 (M⁺+1).

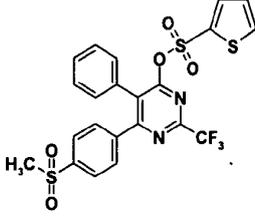
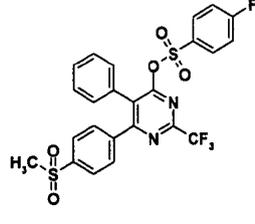
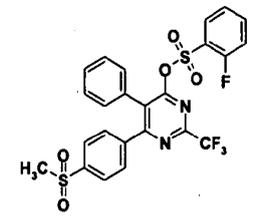
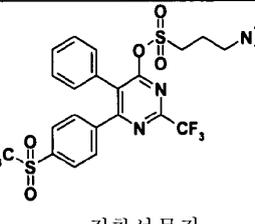
[0377] 하기의 화합물들은 실시예 18 에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조	분석 데이터
19	 <p>녹는점 202 - 204 °C.</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.42 - 2.45 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.68 - 3.71 (t, 2H), 3.97 - 4.01 (t, 2H), 7.19 - 7.86 (m, 9H); MS m/z: 535.5 (M ⁺ +1).

[0378]

<p>20</p>	 <p>녹는점 174 – 176 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (s, 3H), 7.18 – 7.20 (d, 2H), 7.21 – 7.26 (dd, 3H), 7.41 – 7.43 (m, 2H), 7.55 – 7.57 (dd, 1H), 7.76 – 7.81 (dd, 2H), 7.97 – 8.44 (m, 3H); MS m/z: 603.54 (M⁺+1).</p>
<p>21</p>	 <p>녹는점: 174 – 176 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (s, 3H), 7.17 – 7.20 (d, 2H), 7.21 – 7.26 (dd, 3H), 7.40 – 7.43 (m, 2H), 7.81 – 7.83 (m, 4H), 7.84 – 7.86 (dd, 1H), 8.41 – 8.43 (dd, 1H); MS m/z: 603.51 (M⁺+1).</p>
<p>22</p>	 <p>녹는점 : 200 – 206 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.47 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 7.17 – 7.20 (d, 2H), 7.21 – 7.26 (dd, 3H), 7.40 – 7.43 (m, 2H), 7.81 – 7.83 (m, 4H), 7.84 – 7.86 (dd, 1H), 8.41 – 8.43 (dd, 1H); MS m/z: 603.51 (M⁺+1).</p>
<p>23</p>	 <p>녹는점 : 205 – 208 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.02 (s, 3H), 7.18 – 7.20 (d, 2H), 7.21 – 7.26 (dd, 3H), 7.41 – 7.43 (m, 2H), 7.55 – 7.57 (dd, 1H), 7.76 – 7.81 (dd, 2H), 7.97 – 8.44 (m, 3H); MS m/z: 603.54 (M⁺+1).</p>
<p>24</p>	 <p>녹는점 : 165 – 168 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.00 (s, 3H), 7.17 – 7.20 (d, 2H), 7.21 – 7.26 (dd, 3H), 7.40 – 7.43 (m, 2H), 7.81 – 7.80 (m, 4H), 7.84 – 7.87 (dd, 1H), 8.40 – 8.42 (dd, 1H); MS m/z: 603.51 (M⁺+1).</p>

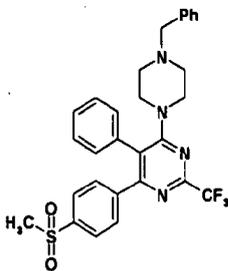
[0379]

<p>25</p>	 <p>녹는점: 184 – 188 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.03 (s, 3H), 7.17 – 7.20 (d, 2H), 7.21 – 7.26 (dd, 3H), 7.81 – 7.83 (m, 4H), 7.84 – 7.86 (dd, 1H), 8.41 – 8.43 (dd, 1H); MS m/z: 603.51 (M⁺+1).</p>
<p>26</p>	 <p>녹는점: 193 – 195 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.01 (s, 3H), 7.17 – 7.20 (d, 2H), 7.21 – 7.24 (dd, 3H), 7.40 – 7.43 (m, 2H), 7.81 – 7.83 (m, 4H), 7.84 – 7.86 (dd, 1H), 8.41 – 8.43 (dd, 1H); MS m/z: 603.51 (M⁺+1).</p>
<p>27</p>	 <p>녹는점: 200 – 204 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.01 (s, 3H), 7.17 – 7.20 (d, 2H), 7.21 – 7.24 (dd, 3H), 7.40 – 7.43 (m, 2H), 7.81 – 7.83 (m, 4H), 7.84 – 7.86 (dd, 1H), 8.41 – 8.43 (dd, 1H); MS m/z: 603.51 (M⁺+1).</p>
<p>28</p>	 <p>점착성 물질</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 – 0.89 (m, 2H), 1.25 – 1.28 (t, 2H), 1.33 – 1.38 (t, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 7.04 – 7.74 (m, 9H); MS m/z: 544.59 (M⁺+1).</p>

[0380]

[0381] 실시예 29

[0382] 6-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-4-(N-벤질-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘의 합성



[0383]

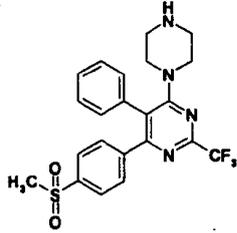
[0384] 톨루엔 (50 ml) 중의 Pd₂(dba)₃ (0.443 g, 0.484 mmol)의 용액에 라세믹(racemic)-2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-디나프틸 (0.151 g, 0.242 mmol)을 37 °C에서 교반 시키면서 첨가하였다. 생성된 용액을 10분 동안 교반시킨 후, 생성된 용액을 톨루엔 (80 ml) 중의 N-벤질 피페라진 (2.51 ml, 14.55 mmol), 4-클로로-6-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (5 g, 12.12 mmol, PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조됨) 및 세슘 카르보네이트 (5.53 g, 16.9 mmol)의 현탁액에 교반시키면서 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 6시간 동안 환류시킨 후, 여과시켰다. 얻은 고체를 에틸 아세테이트로 완전히 세척하고 생성된 유기층을 연속적으로 물 (3x100 ml), 브라인 (200 ml)으로 세척하고 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 증발시켜 표제화합물을

수득하였다 (5.5 g, 수율 82.21%).

[0385] 제조 방법 2

[0386] 방법 A:

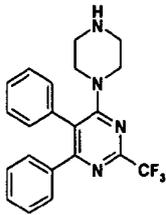
[0387] 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘의 제조



[0388]

[0389] 건조한 디클로로메탄 (20 ml) 중의 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-(N-벤질- 피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (5 g, 9 mmol)의 용액에 디이소프로필 에틸아민 (2.5 ml, 18 mmol)을 0 °C에서 교반시키면서 첨가하였다. 1-클로로-에틸 클로로포르메이트 (1.35 ml, 13.5 mmol)를 상기 반응 혼합물에 교반 하에 후 첨가하고, 37 °C에서 5 시간 동안 더 교반시켰다. 그 후 디클로로메탄을 건조해질 때까지 증발시키고 메탄올 (20 ml)을 생성물에 적가하고 60 °C에서 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 얼음에 붓고 여과 시키고; 얻은 고체를 헥산 (100 ml) 및 디이소프로필 에테르 (50 ml)로 세척하고, 표제 화합물을 수득하였다 (4 g, 수율 95.9 %).

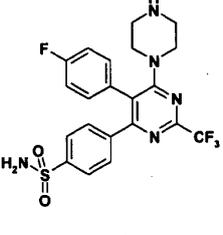
[0390] 방법 B:



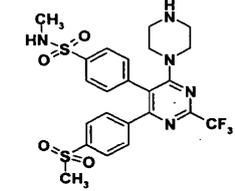
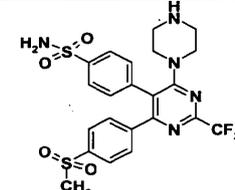
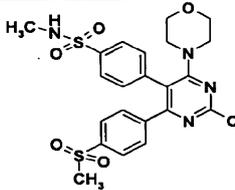
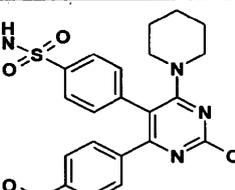
[0391]

[0392] 피페라진 (4.12 g, 47.8 mmol)을 아세트니트릴 (30 ml) 중의 4-클로로-5,6- 디페닐-2-트리플루오로메틸피리미딘 (4.0 g, 11.95 mmol) PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조됨)의 용액에 교반 하에 37 °C에서 첨가하였다. 2 시간 후, TLC로 반응의 완료를 확인하였을 때, 반응 혼합물을 얼음에 붓고 에틸 아세테이트 (250 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 증발시켜 표제 화합물을 얻었다 (3.5 g, 수율 76.25%, HPLC에 의한 순도 100%); 녹는점: 160-162°C. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.5 (s, 4H), 3.16 (t, 4H), 7.07 - 7.08 (m, 2H), 7.17 - 7.31 (m, 9H, 1H, D₂O 교환성); IR cm⁻¹ (KBr): 3304, 3058, 및 1559; MS m/z: 385.2 (M⁺+1).

[0393] 하기의 화합물들은 제조 방법 2에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조	분석 데이터
30	 <p>녹는점 : >285 °C.</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.98 (s, 4H), 3.35 – 3.42 (m, 4H), 7.36 – 7.38 (m, 1H); 7.44 – 7.48 (m, 2H), 7.52 – 7.56 (m, 1H), 7.77 – 7.79 (m, 2H), 9.24 (s, 2H, D ₂ O 교환성); MS m/z: 482.1(M ⁺ +1).
31	 <p>녹는점 : >285 °C.</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 3.01(s, 4H), 3.42 (s, 4H), 7.1 – 7.11 (m, 2H), 7.26 – 7.32 (m, 3H), 7.38 – 7.41 (m, 2H), 7.75 – 7.77 (s, 3H), 9.0 (s, 2H, D ₂ O 교환성); MS m/z: 482.1(M ⁺ +1).

[0394]

<p>32</p>	 <p>녹는점 : 245 – 247 °C.</p>	<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.09 (s, 4H), 2.7 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.22 - 3.32 (d, 4H), 7.35 - 7.37 (m, 2H), 7.51 - 7.55 (m, 3H), 7.62 - 7.64 (m, 1H), 7.70 - 7.79 (m, 2H); MS m/z: 556.1(M⁺+1).</p>
<p>33</p>	 <p>녹는점 : 230 – 235 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.15(s, 3H), 3.02 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 4.5 (s, 1H, D₂O exchangeable), 7.26 (s, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 3H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 7.77 - 7.79 (m, 4H); MS m/z: 542.1(M⁺+1).</p>
<p>34</p>	 <p>녹는점 : 175 – 177 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.4 - 2.41 (d, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.34 - 3.37 (m, 4H), 3.58 - 3.6 (m, 4H), 4.1 - 4.3 (m, 1H, D₂O exchangeable), 7.26 - 7.31 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.54 - 7.58 (m, 1H), 7.78 - 7.8 (m, 3H); IR cm⁻¹ (KBr): 3205, 2886, 2856, 1693 and 1557; MS m/z: 557.1(M⁺).</p>
<p>35</p>	 <p>녹는점 : 204 – 206 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.19 - 1.22 (m, 4H), 1.56 - 1.62 (m, 2H), 2.39 - 2.41 (d, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.29 - 3.31 (m, 4H), 4.13 - 4.15 (m, 1H, D₂O exchangeable), 7.26 - 7.29 (m, 2H), 7.442 - 7.446 (m, 2H), 7.51 - 7.54 (m, 1H), 7.74 - 7.78 (m, 3H); IR cm⁻¹ (KBr): 3280, 2938, 2851, 1561 and 1525; MS m/z: 555 (M⁺).</p>

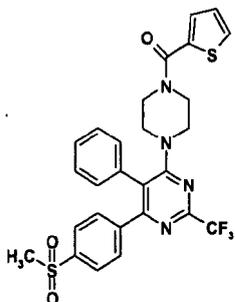
[0395]

[0396]

제조 방법 3

[0397]

6-[4-(메틸술포닐)-페닐]-5-페닐-4-[4-(2-티에닐 카르보닐) 피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘의 제조



[0398]

[0399]

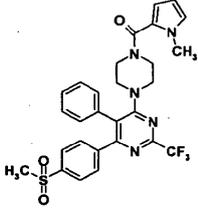
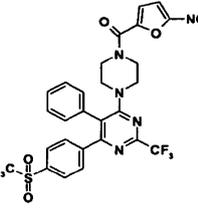
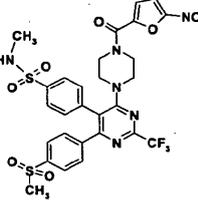
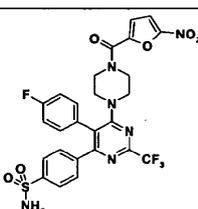
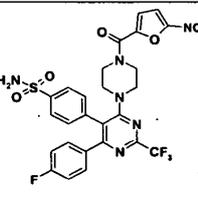
DMF (20 ml) 중의 6-[4-(메틸술포닐)페닐]-5-페닐-4-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.2 g, 0.43 mmol, 제조 방법 2에 기술된 방법에 따라 제조됨)용액에 티오펜-2-카르복실산 (0.149 g, 0.78 mmol)을 37 °C에서 교반시키면서 첨가하고 10분 후 EDCI (0.149 g, 0.78 mmol), 및 HOBt (0.023 g, 0.173 mmol)를 첨가하

였다. 추가적인 TEA (0.179 ml, 2.9 mmol)를 상기 투명한 반응 용액에 첨가하고 18시간 동안 교반시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석시키고 유기층을 연속적으로 각각의 물, 10% 소듐 비 카르보네이트 용액 (100 ml) 및 브라인 (100 ml)으로 세척하고 무수의 소듐 술페이트로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 컬럼 크로마토그래피(0.4 % MeOH: DCM)에 의해 정제하여 표제화합물을 얻었다(0.12 g, 수율 48.6 %); 녹는점. 189-194 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.98 (s, 3H), 3.4 - 3.41 (t, 4H), 3.66 - 3.68 (t, 4H), 7.02 - 7.77 (m, 12H); MS m/z: 573.2 (M⁺+1).

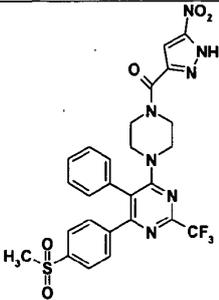
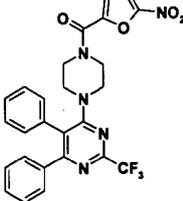
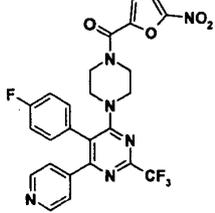
[0400] 하기의 화합물들은 제조 방법 3에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조	분석 데이터
36	<p>녹는점 : 163 - 168 °C.</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.67 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.43 - 3.45 (t, 4H), 3.63 - 3.64 (t, 2H), 3.68 - 3.7 (t, 2H), 7.11 - 8.84 (m, 11H); MS m/z: 583.2 (M ⁺ +1).

[0401]

<p>37</p>	 <p>녹는점 : 235 – 238 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.98 (s, 3H), 3.37 – 3.39 (t, 4H), 3.63 – 3.67 (t, 4H), 3.75 (s, 3H), 6.95 – 7.77 (m, 11H); MS m/z: 570.63 (M⁺+1).</p>
<p>38</p>	 <p>녹는점 : 158 – 161 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.99 (s, 3H), 3.49 – 3.51 (t, 4H), 3.82 – 3.83 (t, 4H), 7.13 – 7.18 (m, 3H), 7.26 – 7.34 (m, 6H), 7.76 – 7.78 (dd, 2H); MS m/z: 602.1 (M⁺+1).</p>
<p>39</p>	 <p>녹는점 : 114 – 118 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.43 – 2.44 (d, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.47 (s, 4H), 3.71 – 3.85 (d, 4H), 4.39 (s, 1H, D₂O exchangeable), 7.19 (s, 1H), 7.26 – 7.33 (m, 3H), 7.43 – 7.45 (m, 1H), 7.54 – 7.59 (m, 2H), 7.79 – 7.81 (d, 3H); MS m/z: 695.1 (M⁺+1).</p>
<p>40</p>	 <p>녹는점 : 250 – 253 °C.</p>	<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.35 (s, 4H), 3.54 – 3.67 (d, 4H), 7.06 – 7.16 (m, 5H), 7.23 – 7.24 (d, 1H), 7.35 – 7.73 (m, 3H), 7.74 – 7.78 (m, 3H); MS m/z: 621.2 (M⁺+1).</p>
<p>41</p>	 <p>녹는점 : 225 – 227 °C.</p>	<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.36 (s, 4H), 3.33 – 3.67 (d, 4H), 7.13 – 7.21 (m, 4H), 7.26 – 7.4 (m, 4H), 7.72 – 7.74 (d, 4H); MS m/z: 621.2 (M⁺+1).</p>

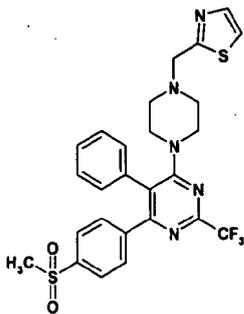
[0402]

<p>42</p>	 <p>녹는점: 127 – 132 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.99 (s, 3H), 3.48 – 3.51 (t, 4H), 3.87 – 3.88 (t, 4H), 7.12 – 7.13 (m, 1H), 7.14 – 7.15 (t, 2H), 7.26 – 7.28 (m, 5H), 7.76 – 7.78 (dd, 2H); MS m/z: 602.3 (M⁺+1).</p>
<p>43</p>	 <p>녹는점 230 – 233 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.37 – 3.45 (d, 4H), 3.63 – 3.81 (d, 4H), 7.13 – 7.26 (m, 8H), 7.30 – 7.33 (m, 4H); MS m/z: 524.1 (M⁺+1).</p>
<p>44</p>	 <p>녹는점: 185 – 187 °C.</p>	<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.43 – 3.51 (d, 4H), 3.68 – 3.87 (d, 4H), 7.02 – 7.15 (m, 7H), 7.34 – 7.35 (d, 1H), 8.49 – 8.5 (d, 2H); IR (KBr) cm⁻¹: 3428 and 1633; MS m/z: 543.1 (M⁺+1).</p>

[0403]

[0404] 실시예 45

[0405] 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-[4-(1,3-티아졸-2-일메틸)피페라진-1-일]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘의 합성

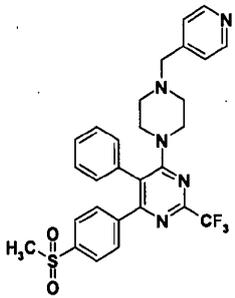
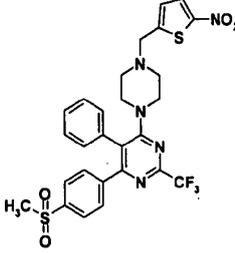


[0406]

[0407] 디클로로에탄 (25 ml) 중의 6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-5-페닐-4-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.2 g, 0.43 mmol, 제조 방법 2에 기술된 방법에 따라 제조됨)의 용액에 티아졸-2-카르복살데히드 (0.144 g, 1.3 mmol)를 교반 하에 37 °C에서 첨가하였다. 5분 후, 소듐 트리아세톡시 보로히드라이드 (0.364 g, 1.72 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 10분 후 아세트산 (0.1 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 조건 하에서 36 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트: 물 (1:1, 100 ml)로 처리하고 에틸 아세테이트 (3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기층을 브라인 (100 ml)으로 세척하고 무수의 소듐 술페이트로 건조시켰다. 증발시키고 얻은 고체를 메탄올: 디클로로에탄 (0.5:99.5)을 용리액으로 사용한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제화합물을 수득하였다(0.11 g, 수율 45.6 %). ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.88 – 0.89 (m, 2H), 1.25 – 1.28

(t, 2H), 1.33 - 1.38 (t, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.97 (s, 3H), 7.04 - 7.74 (m, 9H); MS m/z: 544.59 (M⁺+1).

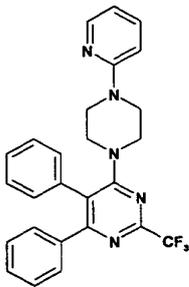
[0408] 하기의 화합물들은 실시예 45에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조	분석 데이터
46	 <p>녹는점: 228 - 232 °C</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.50 - 2.53 (t, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.44 - 3.46 (t, 4H), 3.88 (s, 2H), 7.14 - 7.78 (m, 13H); MS m/z: 554.3 (M ⁺ +1).
47	 <p>녹는점: 168 - 174 °C</p>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.51 - 2.52 (t, 4H), 2.99 (s, 3H), 3.44 - 3.46 (t, 4H), 3.88 (s, 2H), 7.10 - 7.81 (m, 11H); MS m/z: 604.7 (M ⁺ +1).

[0409]

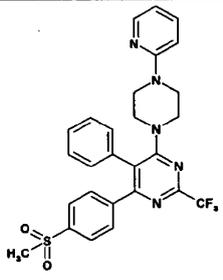
[0410] 실시예 48

[0411] 4,5-디페닐-6-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘의 합성



[0412]

[0413] DMF (5 ml) 중의 4-클로로-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.5 g, 1.49 mmol, PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조됨)의 용액에 1-피리딘-2-일 피페라진 (0.107 g, 0.66 mmol) 및 무수의 포타슘 카르보네이트 (0.2 g)를, 교반시키면서 28 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반시키고 TLC로 반응의 완료를 확인하였을 때, 얼음 위에 부었다. 얻은 고체를 여과시키고 물 (20 ml)로 세척하였다. 상기 고체를 디클로로메탄 (50 ml)에 용해시키고 무수의 소듐 술페이트로 건조시켰다. 용매를 증발시키고 표제 화합물을 수득하였다 (0.48 g, 수율 69.66%, HPLC에 의한 순도 99.8%). 녹는점 165-167 °C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.43 (s, 8H), 6.58 - 6.64 (m, 2H), 7.14 - 7.21 (m, 7H), 7.26 - 7.29 (m, 3H), 7.45 - 7.49 (t, 1H), 8.14 - 8.15 (d, 1H); IR cm⁻¹ (KBr): 3436, 2839, 1591 및 1557; MS m/z: 462.1 (M⁺+1). 하기의 화합물을 상기 언급된 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조	분석 데이터
49	 <p>녹는점 : 229 - 233 °C</p>	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 3.18-3.21 (d, 3H), 3.17-3.4(d, 8H), 6.63-6.66 (t, 1H), 6.76-6.78 (d, 1H), 7.27-7.28 (d, 2H), 7.35-7.37 (d, 5H), 7.49-7.53 (t, 1H), 7.76-7.78 (d, 2H), 8.07-8.08 (d, 1H); MS m/z: 540.4 (M ⁺ +1).

[0414]

[0415]

제조 방법 4

[0416]

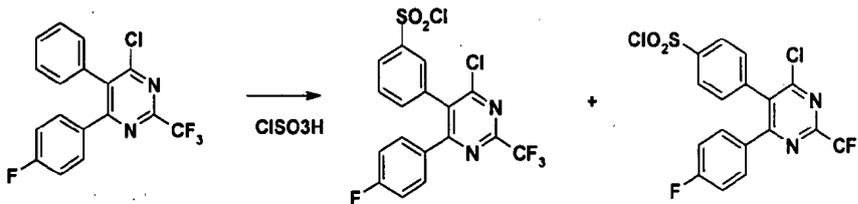
3-[4-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술포나미드 히드로클로라이드 [실시예-50의 히드로클로라이드] 및 4-[4-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술포나미드 히드로클로라이드 [실시예-30]의 제조.

[0417]

단계 1:

[0418]

3-[4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일] 벤젠술포닐 클로라이드 및 4-[4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일] 벤젠술포닐 클로라이드의 제조.



[0419]

[0420]

4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (30 g, 0.085 mol)을 차가운 클로로술포산 (200 ml, 3.0 mol)에 첨가하고 반응 혼합물을 48 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그 후 부순 얼음 (~3 kg)위에 붓고 디클로로메탄 (1000 mL)으로 추출하였다. 유기층을 소듐 비카르보네이트 (7%, 1000 mL) 및 브라인 용액 (500 mL)으로 세척하였다. 증발시킨 후 얻은 조 물질(crude material)을 헥산-EtOAc로부터 재결정화하여 순수한 파라(para) 및 메타(meta) 치환된 술포닐 클로라이드를 얻었다. 그러나, 메타와 파라 이성질체의 혼합물을 포함하는 조 생성물(crude product)을 다른 언급이 없는 한, 하기에 언급된 실시예에서 사용하였다.

[0421]

3-[4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠 술포닐클로라이드: ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.32 - 7.36 (m, 2H), 7.63 - 7.65 (d, 1H), 7.71 - 7.74 (t, 1H), 7.90 - 7.91 (s, 1H), 8.10 - 8.12 (d, 1H).

[0422]

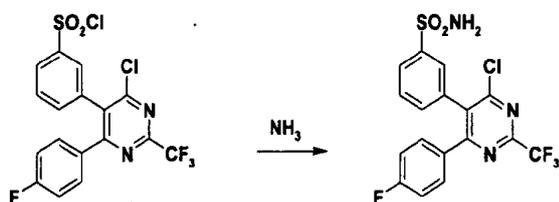
4-[4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠 술포닐 클로라이드: ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 6.97 - 7.01 (m, 2H), 7.34 -7.38 (m, 2H), 7.50 - 7.53 (d, 2H), 8.11 - 8.13 (d, 2H).

[0423]

단계 2a:

[0424]

3-[4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일] 벤젠술포나미드의 제조.

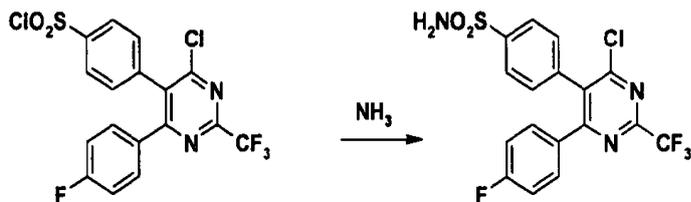


[0425]

[0426] 술폰일 클로라이드기를 차가운 조건(0-5 °C)에서 암모니아 기체로 처리하고 반응물을 디클로로메탄에 용해시켜 술폰아미도 기로 전환하였다. 그 후 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 세척하고 그 후 브라인 용액으로 세척하고; 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.14 - 7.18 (m, 2H), 7.38 - 7.42 (m, 2H), 7.48 (brs, 2H, D₂O 교환성), 7.56 (d, 1H), 7.62 - 7.66 (t, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.88 (d, 1H); MS m/z: 433 (M⁺).

[0427] **단계 2b;**

[0428] 4-[4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일] 벤젠술폰아미드의 제조.

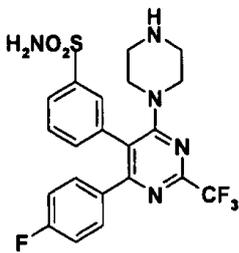


[0429]

[0430] 유사한 방법으로, 4-[6-클로로-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠 술폰아미드를 4-클로로-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘(PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조됨)로 부터 제조하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 2H), 7.48 (brs, 2H, D₂O 교환성), 7.57 (d, 2H), 7.86 (d, 2H); MS m/z: 432 (M⁺).

[0431] **실시예 50**

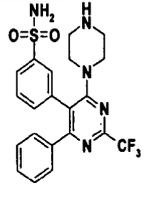
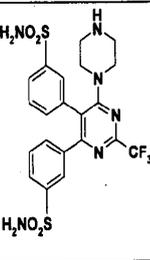
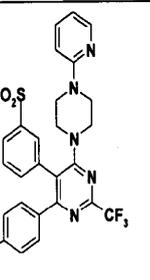
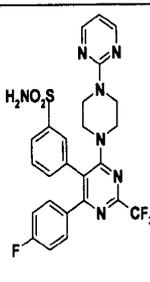
[0432] 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-피페라진-1-일-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘 -5-일] 벤젠술폰아미드의 합성.



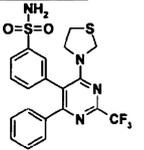
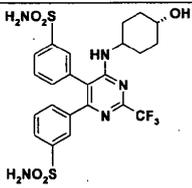
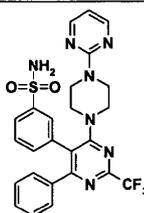
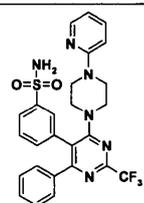
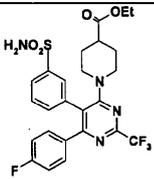
[0433]

[0434] 아세트니트릴 (2 ml) 중의 3-[4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘- 5-일]벤젠술폰아미드 (0.1 g, 0.24 mmol, 제조 방법 4, 단계 2a에 기술된 방법에 따라 제조됨)의 용액을 피페라진 (0.104 g, 1.203 mmol)으로 처리하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고 에틸아세테이트 (25 ml)로 추출하였다. 유기층을 물, 브라인 용액으로 세척하고 증발시켜 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.58 (s, 4H), 3.19 (s, 4H), 7.03 - 7.14 (m, 4H), 7.32 (d, 1H), 7.41 (brs, D₂O 교환성, 2H), 7.46 - 7.50 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.73 (d, 1H); MS m/z: 482.1 (M⁺).

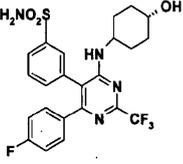
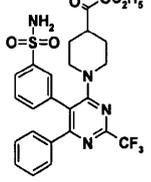
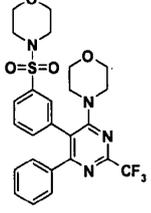
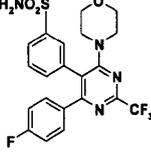
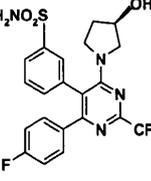
[0435] 하기의 화합물들은 상기 언급된 방법에 따라 제조하였다.

51		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.52 - 2.54 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 7.04 (d, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.41 - 7.48 (m, 4H), 7.73 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.81 (s, 1H); MS m/z: 464.1 (M ⁺).
52		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.56 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 7.02 - 7.09 (m, 1H), 7.31 - 7.33 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 5H), 7.72 - 7.75 (d, 3H), 7.81 (s, 1H); MS m/z: 543.0 (M ⁺ +1).
53		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.44 (s, 8H), 6.61 - 6.66 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.31 - 7.35 (m, 2H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 8.17 (d, 2H); MS m/z: 559.1 (M ⁺ +1).
54		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.38 - 3.41 (m, 4H), 3.71 - 3.74 (m, 4H), 6.61 - 6.66 (m, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.85 - 7.90 (m, 1H), 8.29 (d, 2H); MS m/z: 560.1 (M ⁺ +1).

[0436]

55		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.94 – 2.97 (m, 2H), 3.60 – 3.63 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 7.06 – 7.08 (m, 2H), 7.18 – 7.21 (m, 2H), 7.41 – 7.47 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.82 (d, 1H); MS m/z: 467.0 (M ⁺ +1).
56		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.20 – 1.25 (m, 4H), 1.42 – 1.49 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.77 (br, 1H, D ₂ O 교환성), 5.14 (br, 1H, D ₂ O 교환성), 7.51 – 7.56 (m, 2H), 7.75 – 7.77 (d, 2H), 7.88 – 7.95 (m, 4H); MS m/z: 572.0 (M ⁺ +1).
57		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.36 - 3.42 (m, 4H), 3.72 - 3.81 (m, 4H), 6.53 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.19 - 7.25 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.82 - 7.85 (t, 1H), 8.28 - 8.31 (m, 2H); MS m/z: 541.8 (M ⁺).
58		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.45 (m, 8H), 6.62 - 6.64 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 3H), 7.31 - 7.33 (m, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.48 - 7.53 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.05 (d, 1H); MS m/z: 540.9 (M ⁺).
59		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.03 (t, 3H), 1.39 - 1.47 (m, 2H), 1.66 - 1.69 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.84 - 2.90 (m, 2H), 3.66 - 3.69 (m, 2H), 4.00 - 4.06 (q, 2H), 7.03 - 7.07 (m, 2H), 7.14 - 7.15 (m, 2H), 7.36 (br, 2H, D ₂ O 교환성), 7.37 - 7.39 (d, 1H), 7.49 - 7.53 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.73 - 7.75(d, 1H); MS m/z: 553.1 (M ⁺ +1)

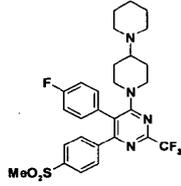
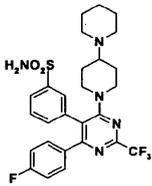
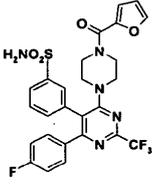
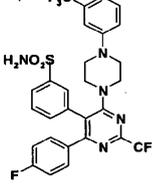
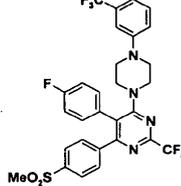
[0437]

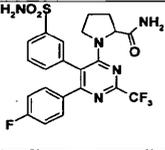
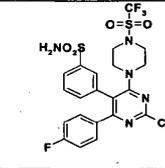
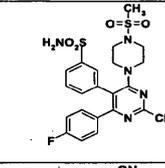
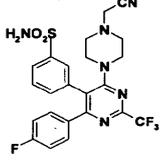
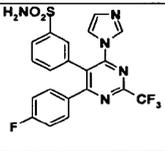
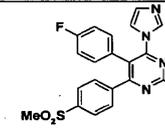
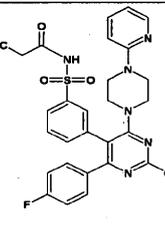
<p>60</p>		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.21 - 1.39(m, 4H), 1.79 (m, 4H), 3.3 - 3.35 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 4.53 - 4.54 (br, 1H, D₂O 교환성), 6.27 (br, 1H, D₂O 교환성), 7.01 - 7.06 (m, 2H), 7.19 - 7.23 (m, 2H) 7.33 (br, 2H, D₂O ex), 7.40 (d, 1H), 7.53 - 7.61 (m, 2H), 7.79 (d, 1H); MS m/z: 511.0 (M⁺+1).</p>
<p>61</p>		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.13 - 1.16 (t, 3H), 1.41 - 1.44 (m, 2H), 1.66 - 1.68 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.84 - 2.89 (m, 2H), 3.65 - 3.67 (m, 2H), 4.02 - 4.05 (q, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 3H), 7.33 - 7.36 (m, 2H), 7.40 - 7.70 (m, 2H), 7.72 - 7.74 (m, 2H); MS m/z: 535.1 (M⁺+1).</p>
<p>62</p>		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.21 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 7.10 - 7.12 (m, 2H), 7.23 - 7.25 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.63 - 7.69 (m, 2H), 7.76 (d, 1H); MS m/z: 535.1 (M⁺+1).</p>
<p>63</p>		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.32 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 7.05 - 7.15 (m, 4H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (brs, 1H, D₂O 교환성), 7.47-7.51 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.76 (s, 1H); MS m/z: 483 (M⁺+1).</p>
<p>64</p>		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.82 - 0.87 (m, 3H), 1.15 - 1.27 (m, 3H), 1.70 - 1.79 (m, 1H), 4.93 (brs, 1H, D₂O 교환성), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 7.14 - 7.18 (m, 2H), 7.39 - 7.47 (m, 4H), 7.71 - 7.73 (m, 2H); MS m/z: 483 (M⁺+1).</p>

[0438]

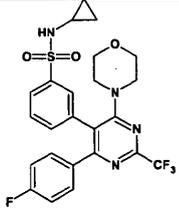
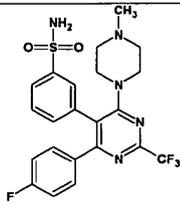
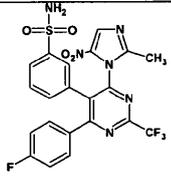
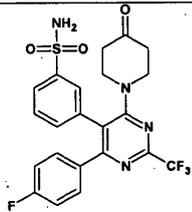
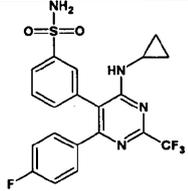
65		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.17 - 1.27 (t, 3H), 1.86 - 1.89 (m, 1H), 2.08 - 2.14 (m, 2H), 2.66 - 2.68 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.68 - 4.70 (m, 1H), 5.09 (br, 1H, D ₂ O 교환성), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 7.18 - 7.21 (m, 2H), 7.25 - 7.28 (br, 2H, D ₂ O 교환성), 7.37 - 7.45 (m, 2H), 7.75 - 7.77 (m, 2H); MS m/z: 555.1 (M ⁺ +1).
66		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.38 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 6.89 - 6.93 (m, 2H), 7.07 - 7.10 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.51 - 7.53 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.87 (d, 1H); MS m/z: 619.8 (M ⁺ +1).
67		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.99 (s, 3H), 3.47 (s, 8H), 6.60 (d, 1H), 6.66 (t, 1H), 7.02 - 7.12 (m, 4H), 7.33 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.79 (d, 2H), 8.15 (d, 1H); MS m/z: 558.1 (M ⁺ +1).
68		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.99 (s, 3H), 3.44 (t, 4H), 3.73 (t, 4H), 6.53 (t, 1H), 7.02 - 7.12 (m, 4H), 7.33 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 8.29 (d, 2H); MS m/z: 559.1 (M ⁺ +1).
69		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.00 (s, 3H), 3.27 - 3.32 (m, 4H), 3.40 - 3.46 (m, 4H), 7.05 - 7.10 (m, 4H), 7.33 (d, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.03 (s, 1H); MS m/z: 509.1 (M ⁺ +1).

[0439]

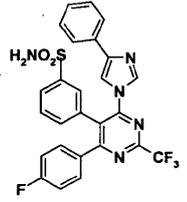
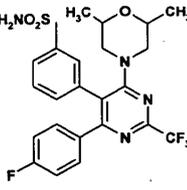
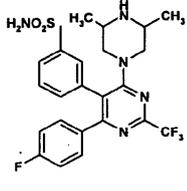
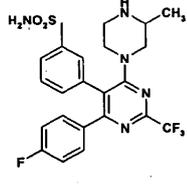
70		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.34 - 1.42 (m, 4H), 1.74 (d, 2H), 2.39 (t, 1H), 2.43 (s, 4H), 2.69 (t, 4H), 2.98 (s, 3H), 3.95 (d, 4H), 6.99 - 7.05 (m, 4H), 7.30 (d, 2H), 7.77 (d, 2H); MS m/z: 563.2 (M ⁺ +1).
71		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.88 - 1.91 (m, 8H), 2.02 - 2.07 (m, 4H), 2.68 - 2.71 (m, 5H), 3.62 - 3.65 (m, 2H), 6.90 (t, 2H), 7.03 (d, 1H), 7.09 - 7.13 (m, 2H), 7.36 - 7.40 (t, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.06 (d, 1H); MS m/z: 564.2 (M ⁺ +1).
72		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.38 (s, 4H), 3.74 (s, 4H), 6.48 (s, 1H), 6.91 (t, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.08 - 7.11 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.92 (d, 1H); MS m/z: 576.1 (M ⁺ +1).
73		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.14 (d, 4H), 3.47 (s, 4H), 6.91 (t, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.08 - 7.11 (m, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 4H), 7.52 (t, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.88 (d, 1H); MS m/z: 626.1 (M ⁺ +1).
74		HPLC (순도): 96.4 %; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.00 (s, 3H), 3.14 (d, 4H), 3.51 (d, 4H), 6.99 - 7.11 (m, 7H), 7.33 (d, 3H), 7.80 (d, 2H); MS m/z: 625.1 (M ⁺ +1).
75		HPLC (순도): 89 %; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.93 - 2.96 (m, 2H), 3.57 - 3.62 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 6.87 - 6.91 (m, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.86 (d, 2H); MS m/z: 485.0 (M ⁺ +1).

76		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.94 - 2.08 (m, 6H), 3.84 (d, 1H), 6.85 (t, 3H), 7.06 - 7.10 (m, 3H), 7.52 (bs, 2H), 7.84 (d, 2H); MS m/z: 510.1 (M ⁺ +1).
77		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.40 (s, 8H), 6.90 - 6.94 (m, 2H), 7.00 - 7.12 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.90 (d, 1H); MS m/z: 614.0 (M ⁺ +1).
78		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.83 (s, 3H), 2.99 (s, 4H), 3.32 (s, 4H), 7.06 - 7.17 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80 (s, 1H); MS m/z: 560.1 (M ⁺ +1).
79		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.37 (d, 4H), 3.30 (d, 4H), 3.67 (s, 2H), 7.04 - 7.08 (m, 2H), 7.12 - 7.15 (m, 2H), 7.33 (d, 3H), 7.51 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.74 (d, 1H); MS m/z: 521.1 (M ⁺ +1).
80		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 6.97 - 7.03 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.31 (d, 4H), 7.46 (s, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.01 (d, 1H); MS m/z: 464.0 (M ⁺ +1).
81		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.04 (s, 3H), 7.03 (d, 2H), 7.09 - 7.15 (m, 4H), 7.50 (d, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.88 (d, 2H); MS m/z: 463.0 (M ⁺ +1).
82		R_f 0. (에틸아세테이트: 헥산 (1:1); HPLC (순도): 95 %; ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.02-1.05 (m, 3H), 2.18-2.23 (m, 2H), 3.45 (s, 8H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.13 (d, 1H); MS m/z: 615.1 (M ⁺ +1).

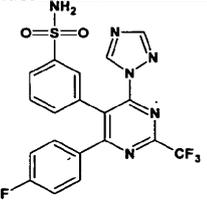
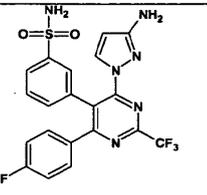
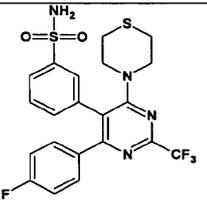
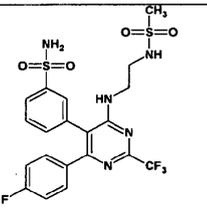
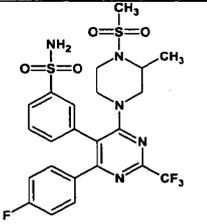
[0440]

<p>83</p>		<p>R_f 0.66 (에틸아세테이트: 헥산 (1:1); HPLC (purity): 88.2 %; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 0.31-0.40 (m, 4H), 1.67-1.68 (d, 1H), 3.22-3.23 (d, 4H), 3.46-3.49 (m, 4H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.72-7.74 (d, 1H), 7.92 (d, 1H); MS m/z: 523.1 ($\text{M}^+ + 1$).</p>
<p>84</p>		<p>R_f 0.41 (디클로로메탄 : MeOH (9:1); HPLC (순도): 97.4 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 2.10 (s, 3H), 2.18 (s, 4H), 3.23 (s, 4H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H); MS m/z: 496.1 ($\text{M}^+ + 1$).</p>
<p>85</p>		<p>R_f 0.40 (클로로포름 : MeOH (9.5:0.5); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 2.31 (d, 3H), 7.21-7.26 (t, 2H), 7.42-7.46 (t, 5H), 7.54-7.58 (t, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.20 (d, 1H); HPLC (순도): 91.2 %; MS m/z: 523.0 ($\text{M}^+ + 1$).</p>
<p>86</p>		<p>R_f 0.25 (에틸아세테이트: 헥산 (7:3); HPLC (순도): 90.5 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 2.30-2.33 (m, 4H), 3.51-3.54 (m, 4H), 7.06-7.17 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.48-7.52 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 2H); MS m/z: 495.0 ($\text{M}^+ + 1$).</p>
<p>87</p>		<p>R_f 0.57 (에틸아세테이트: 헥산 (1:1); HPLC (순도): 85.9 %; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 0.48-0.49 (d, 4H), 2.88-2.92 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 2H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.39-7.41 (d, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.93-7.95 (d, 1H); MS m/z: 453.0 ($\text{M}^+ + 1$).</p>

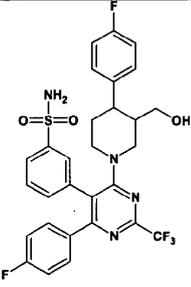
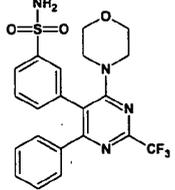
[0441]

<p>88</p>		<p>R_f 0.35 (에틸아세테이트: 헥산 (1:1); HPLC (순도): 97.1 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.19 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.88 (s, 1H); MS m/z: 540.0 (M⁺+1).</p>
<p>89</p>		<p>R_f 0.56 (클로로포름 : MeOH (9:1); HPLC (순도): 99.4 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.88 (d, 6H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.08-3.18 (m, 1H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.34 (d, 1H); 7.44 (s, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.75 (d, 2H); MS m/z: 511.1 (M⁺+1)</p>
<p>90</p>		<p>R_f 0.6 (클로로포름 : MeOH (8.5:1.5); HPLC (순도): 99.2 %; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.74 (d, 6H), 2.21-2.27 (m, 2H), 2.50-2.57 (m, 2H), 3.58-3.61 (d, 2H), 7.03-7.08 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 2H); MS m/z: 510.1 (M⁺+1).</p>
<p>91</p>		<p>R_f 0.4 (클로로포름 : MeOH (8.5:1.5); HPLC (순도): 96.1 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.80-0.81 (d, 3H), 2.41-2.47 (t, 1H), 2.61-2.64 (t, 2H), 2.75-2.80 (t, 2H), 3.56-3.59 (t, 1H), 3.73-3.77 (d, 1H), 7.10-7.14 (t, 2H), 7.19-7.22 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.54-7.57 (t, 1H), 7.79 (d, 2H); MS m/z: 496.1 (M⁺+1).</p>

[0442]

<p>92</p>		<p>R_f 0.42 (에틸아세테이트:헥산 (1:1); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 7.14-7.19 (t, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.48-7.51 (t, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.08 (s, 1H); HPLC (순도): 78.7%; MS m/z: 465.0 (M^++1).</p>
<p>93</p>		<p>R_f 0.5 (디클로로메탄 : MeOH (9:1); HPLC (순도): 82.4%; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 7.03-7.12 (m, 2H), 7.31 (d, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 7.80-7.84 (d, 1H); MS m/z: 479.0 (M^++1).</p>
<p>94</p>		<p>R_f 0.42 (에틸아세테이트:헥산 (3:7); HPLC (순도): 99.1%; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 2.51-2.53 (m, 4H), 3.58-3.60 (m, 4H), 6.88-6.93 (t, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.86 (d, 1H); MS m/z: 499.0 (M^++1).</p>
<p>95</p>		<p>R_f 0.41 (에틸아세테이트:헥산 (7:3); HPLC (순도): 97%; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 2.89 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 2H), 3.40-3.46 (t, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.03-7.12 (m, 3H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.80 (d, 1H); MS m/z: 534.0 (M^++1).</p>
<p>96</p>		<p>R_f 0.55 (클로로포름 : MeOH (9:1); HPLC (순도): 98.8%; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 1.06-1.07 (d, 3H), 2.84 (d, 1H), 2.90 (s, 3H), 3.01 (s, 1H), 3.11-3.14 (d, 2H), 3.19-3.26 (t, 1H), 3.39-3.42 (d, 1H), 3.78-3.81 (d, 1H), 7.05-7.09 (t, 2H), 7.15-7.18 (t, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.51-7.55 (t, 2H), 7.74-7.79 (t, 1H); MS m/z: 574.0 (M^++1).</p>

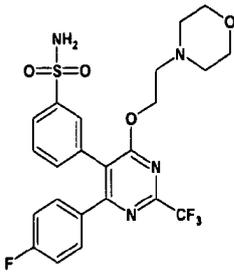
[0443]

<p>97</p>		<p>R_f 0.3 (클로로포름: MeOH (9:1); HPLC (순도): 84.8 %; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86-1.89 (m, 1H), 2.34-2.37 (m, 1H), 2.59 (s, 4H), 3.21-3.23 (m, 1H), 3.28-3.30 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 2H), 6.93-6.99 (m, 5H), 7.04 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.36-7.39 (t, 3H), 7.90 (d, 1H), 8.14 (s, 1H); MS m/z: 622.1 (M⁺+1).</p>
<p>98</p>		<p>R_f 0.61 (에틸아세테이트: 헥산 (8:2); HPLC (순도): 99 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.21 (d, 4H), 3.43-3.48 (m, 4H), 7.09 (d, 2H), 7.21-7.30 (m, 4H), 7.43-7.47 (m, 3H), 7.72 (d, 1H), 7.79 (s, 1H); MS m/z: 464.8 (M⁺+1).</p>

[0444]

[0445] 실시예 99

[0446] 3-[6-(4-플루오로페닐)-4-(2-모르폴린-4-일에톡시)-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드의 합성



[0447]

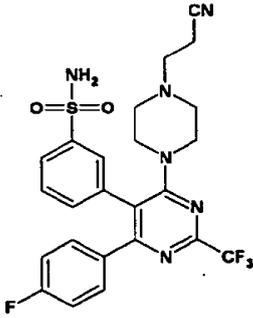
[0448] 아세트니트릴 (5 ml) 중의 6-(4-플루오로페닐)-5-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4(3H)-온 (1 g, 3.0 mmol)의 용액에 클로로에틸 모르폴린 (0.84 g, 4.5 mmol) 및 세슘 카르보네이트 (3 g, 9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70-80 °C에서 5 시간 동안 환류시켰다. 그 후, 반응 슬러리(slurry)를 물에 붓고 디클로로메탄 (3x30 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 감압 하에 증발시켜 원하는 화합물을 수득하고 이 후의 반응에서 정제 없이 사용하였다.

[0449] 피리미딘 (0.5 g, 1.2 mmol)에 클로로술폰 산 (10 ml, 0.150 mol)을 얼음처럼 차가운 조건(ice-cold condition)에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 28시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 디클로로메탄 (3x25 ml)으로 추출하였다. 유기층을 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 감압하에서 증발시켜 원하는 화합물을 수득하고 이 후의 반응에서 정제 없이 사용하였다.

[0450] 교반시키고 있는, 디클로로메탄 (5 ml) 중의 클로로술폰닐 유도체 (0.5 g, 0.917 mmol) 용액에서 30분간 암모니아 퍼징 기기(ammonia purging setup)를 통해 암모니아 기체를 퍼징(purge)하였다. 반응 슬러리를 물에 붓고 디클로로메탄 (3x25 ml)으로 추출하였다. 유기층을 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 감압하에서 증발시켜 원하는 고체를 수득하였다 (0.379 g, 78.6%), R_f 0.51 (에틸아세테이트: 헥산, 7:3); HPLC (순도): 94.6 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.33 (s, 4H), 2.61-2.63 (t, 2H), 3.43-3.49 (m, 4H), 4.54-4.57 (t, 2H), 7.13-7.17 (m, 3H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.80 (d, 1H); MS m/z: 527.1 (M⁺+1).

[0451] 실시예 100

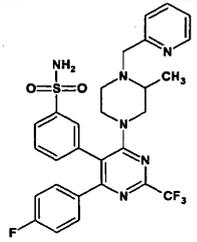
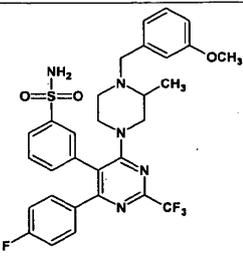
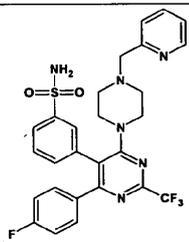
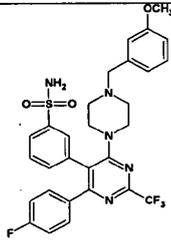
[0452] 3-[4-[4-(2-시아노에틸)피페라진-1-일]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드의 합성.



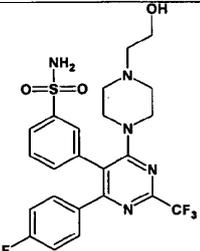
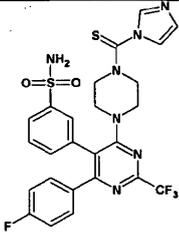
[0453]

[0454]

디클로로메탄 (1.5 ml) 중의 아민 (0.1 g, 0.206 mmol)의 용액에 아크릴로니트릴 (0.016 ml, 0.248 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.033 ml, 0.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 슬러리를 실온에서 18 시간 동안 교반시킨 후, 얼음처럼 차가운 물에 붓고 디클로로메탄 (2x20 ml)으로 추출하였다. 유기층을 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 증발시켜 고체를 수득하고 이를 디클로로메탄 중의 메탄올 구배(gradient)(0-1%)를 사용한 컬럼 크로마토그래피에 적용하였다. 수율-0.05g (45%), R_f 0.52 (디클로로메탄: MeOH (9:1); HPLC (순도): 96.1 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.35 (s, 6H), 3.26 (s, 6H), 7.06-7.14 (m, 5H), 7.42 (s, 1H), 7.73 (d, 2H); MS m/z : 535.1 (M^+). 하기의 화합물들은 상기 방법에 의해 제조하였다.

<p>101</p>		<p>R_f 0.59 (클로로포름 : MeOH (9:1); HPLC (순도) : 98.7 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 0.80-0.86 (m, 3H), 2.13 (t, 1H), 2.39 (t, 1H), 2.81 (t, 1H), 2.96 (t, 1H), 3.40-3.54 (m, 2H), 3.87-3.90 (d, 1H), 7.03-7.08 (t, 2H), 7.13-7.16 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.39 (d, 4H), 7.47-7.51 (t, 1H), 7.69-7.74 (t, 3H), 8.45 (d, 1H); MS m/z: 587.1 (M^++1).</p>
<p>102</p>		<p>R_f 0.49 (에틸아세테이트 : 헥산 (1:1); HPLC (순도) : 99.9 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 0.87 (d, 3H), 1.99-2.01 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.44-2.46 (m, 1H), 2.82-2.87 (t, 2H), 3.11 (d, 1H), 3.46 (d, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.83-3.86 (m, 1H), (6.79-6.85 (t, 3H), 7.03-7.07 (t, 2H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.47-7.51 (t, 1H), 7.53-7.54 (t, 2H); MS m/z: 616.1 (M^++1).</p>
<p>103</p>		<p>R_f 0.58 (클로로포름 : MeOH (9:1); HPLC (순도) : 95.1 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 2.34 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 3.59 (s, 2H), 7.04-7.08 (t, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.38-7.39 (d, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.70-7.73 (t, 3H), 8.46-8.47 (d, 1H); MS m/z: 573.1 (M^++1).</p>
<p>104</p>		<p>R_f 0.42 (에틸아세테이트 : 헥산 (1:1); HPLC (순도) : 94.5 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 2.49 (s, 4H), 3.25 (s, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.78-6.83 (t, 3H), 7.03-7.08 (t, 2H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.69-7.72 (t, 1H); MS m/z: 602.1 (M^++1).</p>

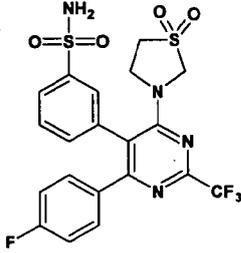
[0455]

<p>105</p>		<p>R_f 0.43 (디클로로메탄 : MeOH (9:1); HPLC (순도) : 95.7 %; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 2.42-2.44 (m, 4H), 2.52-2.55 (m, 2H), 3.32-3.34 (t, 4H), 3.59-3.65 (m, 2H), 6.88-6.93 (t, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.84 (d, 1H); MS m/z: 526.1 (M^++1).</p>
<p>106</p>		<p>R_f 0.29 (디클로로메탄 : MeOH (9:1); HPLC (순도) : 96.6 %; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ: 3.42-3.48 (d, 4H), 3.85 (s, 4H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.08-7.17 (m, 4H), 7.29-7.31 (d, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.83-7.85 (d, 1H), 7.89-7.91 (d, 1H); MS m/z: 592.0 (M^++1).</p>

[0456]

[0457] 실시예 107

[0458] 3-[4-(1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드의 합성.



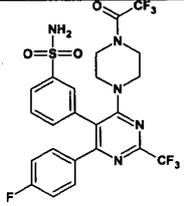
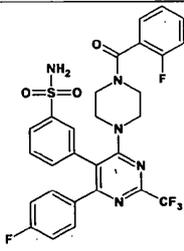
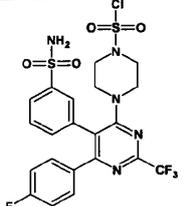
[0459]

[0460] 메탄올 (3 ml) 중의 3-[4-(4-플루오로페닐)-6-(1,3-티아졸리딘-3-일)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드; (0.2 g, 0.41 mmol)의 혼합물에 물 (6 ml) 중의 옥손 (0.51 g, 0.83 mmol)을 첨가하였다. 생성된 슬러리를 실온에서 27 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고 에틸아세테이트 (3x30 ml)로 추출하였다. 유기층을 무수의 소듐 술포이트로 건조시키고 감압하에 증발시켜 고체를 수득하고 헥산 중의 에틸아세테이트 구배(0-25%)를 사용한 컬럼 크로마토그래피에 적용시켰다. 수율- 0.14 g (65.7%), R_f 0.65 (에틸아세테이트: 헥산 (7:3); HPLC (순도): 98.7%; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.39-3.46 (m, 2H), 3.84-3.86 (t, 2H), 4.05 (s, 2H), 7.06-7.10 (t, 2H), 7.16-7.19 (t, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.52-7.56 (t, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.79 (d, 1H); MS m/z : 517.0 (M^+).

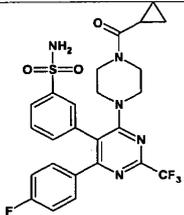
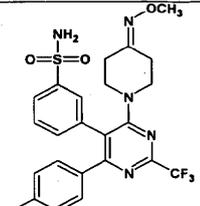
108		R_f 0.15 (에틸아세테이트: 헥산 (7:3); HPLC (순도): 97 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.89 (d, 1H), 3.17 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.96-3.99 (d, 2H), 4.23 (s, 1H), 7.05-7.10 (t, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.41-7.51 (t, 2H), 7.77 (d, 2H); MS m/z : 501.0 (M^+).
-----	--	---

[0461]

[0462] 하기 화합물의 제조는 염기(트리에틸아민)의 존재 하에서, 디클로로메탄(용매) 중에서, 아민을 상응하는 산 클로라이드와 처리하고 통상의 워크업 및 정제하여 원하는 화합물을 얻는 잘 알려진 방법을 사용하여 수행하였다. 실시예 113은 케톤을 *o*-메틸히드록실아민 및 염기로 처리하고 통상의 워크업과 정제를 하여 얻었다.

<p>109</p>		<p>R_f 0.40 (디클로로메탄 : MeOH (9:1)); HPLC (순도): 93.3 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.43-3.52 (m, 8H), 7.07-7.17 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.42-7.45 (d, 2H), 7.50-7.54 (t, 1H), 7.76 (d, 2H); MS m/z: 578.0 (M⁺+1).</p>
<p>110</p>		<p>R_f 0.59 (클로로포름 : MeOH (3:7)); HPLC (순도): 82 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.21-3.22 (d, 4H), 3.34 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.06-7.16 (m, 4H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.36-7.41 (m, 4H), 7.49 (d, 2H), 7.74 (d, 2H); MS m/z: 604.1 (M⁺+1).</p>
<p>111</p>		<p>R_f 0.75 (디클로로메탄 : MeOH (9:1)); HPLC (순도): 96.2 %; ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.26 (s, 4H), 3.50 (s, 4H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.52-7.56 (t, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.91-7.96 (m, 1H); MS m/z: 580.0 (M⁺+1).</p>

[0463]

<p>112</p>		<p>R_f 0.42 (디클로로메탄 : MeOH (9:1)); HPLC (순도): 95.4 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0.66-0.69 (d, 4H), 1.86-1.89 (t, 1H), 3.22 (s, 4H), 3.51 (s, 4H), 7.06-7.16 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.49-7.52 (t, 1H), 7.74-7.77 (d, 2H); MS m/z: 550.1 (M⁺+1).</p>
<p>113</p>		<p>R_f 0.61 (에틸아세테이트 : 헥산 (7:3)); HPLC (순도): 95.2 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.20-2.23 (t, 4H), 2.38-2.41 (t, 4H), 3.70 (s, 3H), 7.05-7.16 (m, 4H), 7.37 (d, 3H), 7.47-7.51 (t, 1H), 7.74 (d, 2H); MS m/z: 524.1 (M⁺+1).</p>

[0464]

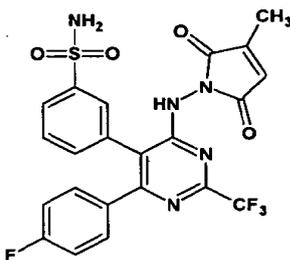
[0465]

실시예 114

[0466]

3-(6-(4-플루오로페닐)-4-[(3-메틸-2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아미노]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)벤젠술폰아미드의 합성.

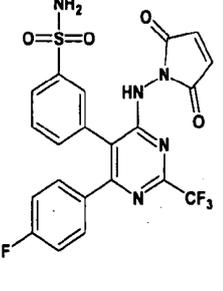
[0467]



[0468]

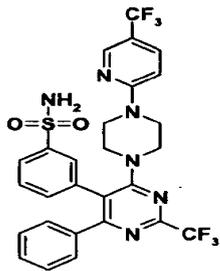
클로로포름 (5 ml) 중의 히드라진 (0.15 g, 0.351 mmol)의 용액에 시트라콘 산 무수물 (0.097 ml, 3 mmol)을

첨가하였다. 생성된 용액을 60 °C에서 18 시간 동안 교반시켰다. 그 후 물 (20 ml) 및 디클로로메탄 (3x25 ml)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 무수의 소듐 술페이트로 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔류물을 디클로로메탄 중의 메탄올 구배(0-1.5%)를 사용한 컬럼 크로마토그래피에 적용하였다. 수율 - 0.07 g (38.2%), R_f 0.44 (디클로로메탄: 메탄올 (9: 1)); HPLC (순도): 89.2 %; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.10 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.92-6.96 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 2H), 7.47 (d, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.02 (s, 1H); MS m/z : 522.0 (M^+). 하기의 화합물을 상기 언급된 방법에 따라 제조하였다.

<p>115</p>		<p>R_f 0.39 (디클로로메탄 : MeOH (9:1)); HPLC (순도): 91.93 %; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ: 7.07-7.12 (m, 2H), 7.29-7.33 (d, 4H), 7.4 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 9.57 (s, 1H); MS m/z: 508.0 (M^+)</p>
-------------------	---	--

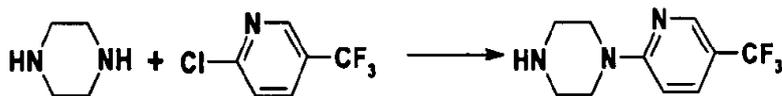
실시예 116

3-[6-{4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드의 합성



단계 1:

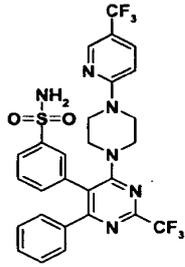
1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진의 제조



피페라진 (1.2 g, 13.77 mM)을 THF (2 mL)중의 2-클로로-5-(트리플루오로메틸) 피리딘 (0.5 g, 2.75 mmol)과 2 시간 동안 가열시켰다. 그 후 반응 혼합물을 부순 얼음 위에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소듐 비카르보네이트로 세척하고 증발시켜 필요로하는 생산물을 얻었다.

단계 2:

3-[6-{4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드의 제조.



[0479]

[0480]

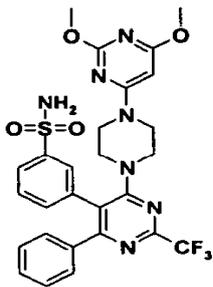
피리딘 (2 ml) 중의 3-[6-클로로-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드 (0.1 g, 0.242 mmol)의 용액을 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진 (0.3 g, 0.68 mmol)으로 처리하고 반응 혼합물을 1 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 농축된 염산 두 방울을 포함하는 부순 얼음 위에 붓고, 에틸 아세테이트 (25 ml)로 추출하고 유기층을 브라인으로 세척하고 증발시켰다. 조 물질을 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트로 컬럼 크로마토 그래피 정제를 하여 표제 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.33 - 3.37 (m, 4H), 3.56 (m, 4H), 6.86 - 6.88 (d, 1H), 7.10 - 7.12 (d, 2H), 7.22 - 7.29 (m, 3H), 7.35 - 7.37 (m, 1H), 7.44 - 7.48 (m, 1H), 7.74 - 7.79 (m, 3H), 8.38 (s, 1H); MS m/z: 608.8 (M⁺).

[0481]

실시예 117

[0482]

3-[6-{4-[2,6-디메톡시피리미딘-4-일]피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드의 합성.



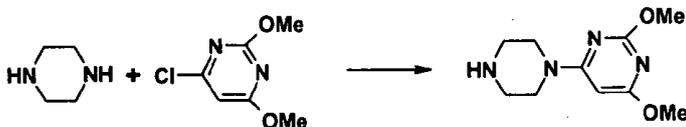
[0483]

[0484]

단계 1:

[0485]

2,4-디메톡시-6-피페라진-1-일피리미딘의 제조.



[0486]

[0487]

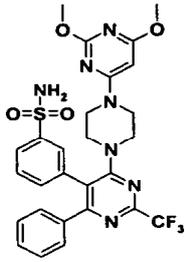
피페라진 (1.23 g, 14.32 mmol)을 아세트니트릴 (5 mL) 중의 6-클로로-2,4-디메톡시 피리미딘 (0.5 g, 2.86 mmol)으로 처리하고 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물 (25 ml)에 붓고 에틸 아세테이트 (25 ml)로 추출하였다. 유기층을 수성 소듐 비카르보네이트 용액으로 세척하고 증발시켜 필요로 하는 화합물을 얻었다.

[0488]

단계 2:

[0489]

3-[6-{4-[2,6-디메톡시피리미딘-4-일]피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드의 제조.



[0490]

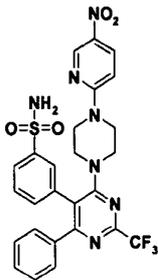
[0491] 피리딘 (1.5 ml) 중의 3-[6-클로로-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드 (0.1 g, 0.242 mmol)의 용액을 2,4- 디메톡시-6-피페라진-1-일피리미딘 (0.081 g, 0.363 mmol)로 처리하고 반응 혼합물을 8 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고 에틸 아세테이트 (25 ml)로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척하고 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.39 - 3.41 (m, 4H), 3.51 - 3.52 (m, 4H), 3.87 - 3.88 (s, 6H), 7.07 - 7.09 (d, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 3H), 7.30 - 7.32 (m, 1H), 7.47 - 7.61 (t, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.82 - 7.87 (m, 2H); MS m/z= 601.8 (M⁺).

[0492]

실시예 118

[0493]

3-[6-{4-[5-(니트로)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드의 합성.



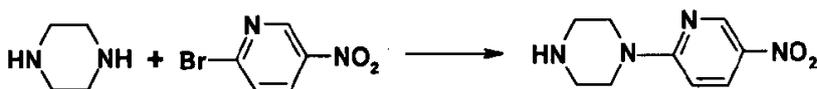
[0494]

[0495]

단계 1:

[0496]

1-(5-니트로피리딘-2-일) 피페라진의 제조.



[0497]

[0498]

2-브로모-5-니트로피리딘 (0.3 g, 1.48 mmol)을 테트라히드로퓨란 (4 ml) 중의 피페라진 (0.64 g, 7.89 mmol) 으로 처리하고 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물 (25 ml)에 붓고 에틸 아세테이트 (25 ml)로 추출하였다. 유기층을 브라인으로 세척하고 증발시켜 생성물을 얻었다.

[0499]

단계 2:

[0500]

3-[6-{4-[5-(니트로) 피리딘-2-일]피페라진-1-일}-5-페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘-4-일] 벤젠술폰아미드의 제조.



[0501]

[0502]

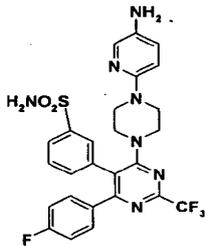
피리딘 (2 ml) 중의 3-[6-클로로-5-페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]벤젠술폰아미드 (0.1 g, 0.242 mmol)의 용액을 1-(5-니트로피리딘-2-일)피페라진 (0.075 g, 0.363 mmol)으로 처리하고 11 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고 에틸 아세테이트 (25 ml)로 추출하였다. 유기층 브라인으로 세척하고 증발시켜 조 물질을 얻었다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중의 70% 에틸 아세테이트로 용리)에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.45 - 3.46 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 6.52 - 6.54 (d, 1H), 7.08 - 7.11 (d, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.32 - 7.34 (d, 1H), 7.40 - 7.42 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.84 - 7.89 (m, 1H), 8.21 - 8.23 (d, 1H), 8.99 (s, 1H); MS m/z : 585.8 (M^+).

[0503]

실시예 119

[0504]

3-[6-{4-[5-(아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-[4-플루오로페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드의 합성.



[0505]

[0506]

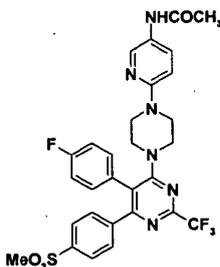
3-[6-{4-[5-(니트로)피리딘-2-일]피페라진-1-일}-4-[4-플루오로페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드 (0.13 g, 0.22 mmol)를 농축된 염산 (1.5 ml)에 넣고 여기에 주석(II) 클로라이드 이수화물 (dihydrate) (0.145 g, 0.65 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 24 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 부순 얼음 위에 붓고, 소듐 비카르보네이트로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 증발시켜 필요로 하는 생산물을 수득하였다. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3.13 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 4.58 (br, 2H, D_2O 교환성), 6.57 - 6.59 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 7.12 - 7.14 (m, 2H), 7.39 (br, 2H, D_2O 교환성), 7.41 (d, 1H), 7.50 - 7.55 (m, 2H), 7.73 - 7.77 (m, 2H); MS m/z : 574.1 (M^+).

[0507]

실시예 120

[0508]

4-[5-(아세틸아미노)피리딘-2-일]피페라진-1-일-5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술폰닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘의 합성

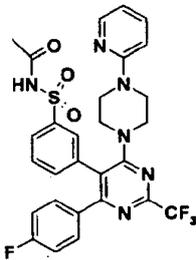


[0509]

[0510] 4-클로로-5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술포닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.15 g, 0.35 mmol)을 1-(5-니트로피리딘-2-일)피페라진 (0.087 g, 0.418 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 0.35 mmol), 아세토니트릴 (2.5 ml)로 처리하고 반응 혼합물을 60-65 °C에서 2 시간 동안 가열시켰다. 그 후 반응 혼합물을 디이소프로필 에테르 (2 ml)의 첨가에 의해 침전시켰다. 상기 얻은 고체 (0.11 g, 0.182 mmol)를 아세트산 (2 ml)에 넣고 주석 (II) 클로라이드 이수화물 (0.123 g, 0.182 mmol)을 거기에 첨가하였다. 이후 11시간 동안 계속 더 교반시키고 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고 에틸 아세테이트 (2x25 ml)로 추출하였다. 소듐 비카르보네이트로 중화시킨 후, 유기층을 증발시켜 조 물질을 얻었고, 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 중의 2% MeOH)에 의해 정제되어 표제 화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.99 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.29 - 3.40 (m, 8H), 6.77 (d, 1H), 7.19 - 7.23 (m, 2H), 7.31 - 7.34 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 8.24 (d, 1H), 9.77 (s, 1H, D₂O 교환성); MS m/z: 615.1 (M⁺).

[0511] **실시예 121**

[0512] N-({3-[4-피리딘-2-일]피페라진-1-일}-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일}페닐)술포닐) 아세트아미드의 합성.



[0513]

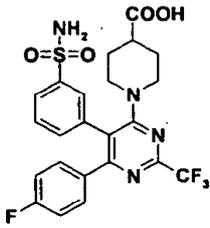
[0514] 3-[4-{4-(5-피리딘-2-일)피페라진-1-일}-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로 메틸)피리미딘-5-일}벤젠술포나미드 (0.1 g, 0.178 mmol)을 아세틸 클로라이드 (0.35 ml)로 처리하고 반응 혼합물을 40 시간 동안 교반시켰다. 그 후 부순 얼음 위에 붓고, 디클로로메탄 (25 ml)으로 추출하고 브라인으로 세척하였다. 유기층을 증발시켜 필요한 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.81 (s, 3H), 3.32 - 3.37 (m, 8H), 6.62 (t, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.02 - 7.07 (m, 2H), 7.11 - 7.14 (m, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 12.09 (brs, 1H, D₂O 교환성); MS m/z: 601.1 (M⁺). 하기의 화합물은 상기 기술된 방법에 따라 제조하였다.

122		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.02 - 1.05 (t, 3H), 2.18 - 2.24 (q, 2H), 3.45 - 3.49 (m, 8H), 6.60 - 6.65 (m, 2H), 6.85 - 6.89 (m, 2H), 7.08 - 7.10 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.47 - 7.50 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.12(d, 1H); MS m/z: 615.1 (M ⁺ +1).
------------	--	---

[0515]

[0516] **실시예 123**

[0517] 1-(5-[3-(아미노술포닐)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}피페리딘-4-카르복실산의 합성.



[0518]

[0519]

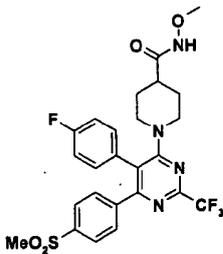
테트라히드로퓨란 (4 ml) 중의 에틸 1-{5-[3-(아미노술폰일)페닐]-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}피페리딘-4-카르복실레이트 (0.4 g, 0.725 mmol)의 용액을 물 (0.2 ml) 중의 리튬 히드록시드 모노수화물 (0.036 g, 0.87 mmol)로 처리하고 17 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고, 희석된 염산으로 산성화시키고 디클로로메탄 (25 ml)으로 추출하였다. 유기층을 증발시키고 필요한 생성물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.39 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.84 -2.89 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.02 - 7.07 (m, 2H), 7.07 - 7.13 (m, 2H), 7.37 - 7.39 (m, 2H), 7.49 - 7.53 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.72 - 7.74 (d, 1H), 12.25 (br, 1H, D₂O 교환성); MS m/z: 525.0 (M⁺+1).

[0520]

실시예 124

[0521]

4-[4-(메톡시아미노카르보닐)피페리딘-1-일]-5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술폰일)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘의 합성.



[0522]

[0523]

디클로로메탄 (5 ml) 중의 1-{5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술폰일)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}피페리딘-4-카르복실산 (0.15 g, 0.30 mmol)의 용액을 o-메틸 히드록실아민 히드록로라이드 (0.028 g, 0.30 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 히드록로라이드 (0.127 g, 0.663 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.008 g, 0.066 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.042 g, 0.33 mmol)으로 처리하였다. 2 시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고, 디클로로메탄으로 추출하고 브라인으로 세척하였다. 유기층을 증발시키고 필요로 하는 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.46 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.73 -2.78 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.81 - 3.84 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.31 - 7.36 (m, 5H), 7.75 (d, 2H), 11.01 (br.s, 1H, D₂O 교환성); MS m/z: 535.1 (M⁺+1).

[0524]

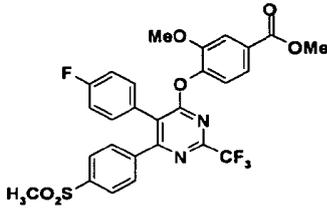
하기의 화합물은 상기 언급한 방법에 따라 제조하였다.

125		<p>R_f 0.36 (디클로로메탄 : MeOH (9:1); HPLC (순도): 94.1 %; ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.31-1.34 (d, 2H), 1.45 (d, 2H), 1.99 (t, 1H), 2.79-2.85 (t, 2H), 3.63-3.66 (d, 2H), 7.05-7.09 (t, 2H), 7.13-7.16 (t, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.47-7.51 (t, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.71-7.74 (d, 1H); MS m/z: 539.0 (M⁺+1).</p>
-----	--	---

[0525]

[0526] 실시예 126

[0527] 메틸 3-메톡시-4-({6-[4-(메틸술폨닐)페닐]-5-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}옥시)벤조에이트의 합성.

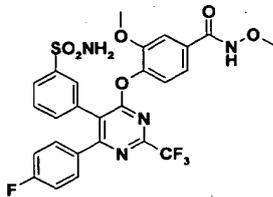


[0528]

[0529] 4-클로로-5-(4-플루오로페닐)-6-[4-(메틸술폨닐)페닐]-2-(트리플루오로 메틸) 피리미딘 (0.5 g, 1.63 mmol), 메틸 바닐레이트(vanillate) (0.423 g, 2.33 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.24 g, 1.74 mmol) 및 아세트니트릴 (7 ml)을 실온에서 2 시간 동안 교반시키고, 그 후 반응 혼합물을 6 시간 동안 환류시켰다. 또한, 포타슘 카르보네이트 (0.08 g, 0.58 mmol) 및 바닐릭 에스테르(vanillic ester) (0.12 g, 0.66 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 4시간 동안 추가적으로 환류시켰다. 그 후 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고, 에틸 아세테이트 (25 mL)로 추출하고 브라인 용액으로 세척하였다. 유기층을 증발시켜 필요로 하는 생성물을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.24 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 7.26 - 7.30 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.49 - 7.53 (m, 2H), 7.61 - 7.69 (m, 4H), 7.91 (d, 2H); MS m/z: 576.8 (M⁺+1).

[0530] 실시예 127

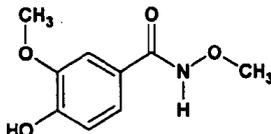
[0531] 3-메톡시-4-({6-(4-플루오로페닐)-5-[3-(아미노술폨닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}옥시)-N-메톡시벤즈아미드의 합성.



[0532]

[0533] 단계 1:

[0534] 4-히드록시-N-3-디메톡시벤즈아미드의 제조.

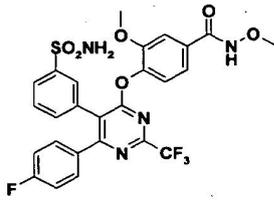


[0535]

[0536] 디클로로메탄 (8 ml) 중의 바닐 산 (1.0 g, 5.93 mmol), o-메틸히드록실아민 (0.5 g, 5.99 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드록로라이드 (1.37 g, 7.12 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.095 g, 0.713 mmol) 및 디소프로필에틸아민 (0.76 g, 5.93 mmol)을 2 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 차가운 물에 붓고 디클로로메탄 (50 ml)으로 추출하였다. 유기층을 증발시켜 조 물질을 얻고 디클로로메탄 중의 1.5% MeOH로 용리한 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 순수한 화합물을 수득하였다.

[0537] 단계 2:

[0538] 3-메톡시-4-({6-(4-플루오로페닐)-5-[3-(아미노술폨닐)페닐]-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일}옥시)-N-메톡시벤즈아미드의 제조.



[0539]

[0540]

아세트니트릴 (3 ml) 중의 3-[4-클로로-6-(4-플루오로페닐)-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]벤젠술폰아미드 (0.15 g, 0.35 mmol), 4-히드록시-N,3-디메톡시벤즈아미드 (0.102 g, 0.52 mmol) 및 포타슘 카르보네이트 (0.52 mmol)의 현탁액을 2 시간 동안 환류(65 °C)할 때까지 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 얼음처럼 차가운 물에 붓고, 디클로로메탄 (50 ml)으로 추출하고 브라인으로 세척하였다. 유기층을 증발시키고 조 물질을 수득하여, 디클로로메탄 중의 2% MeOH로 용리시켜 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 필요로 하는 화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.16 - 7.20 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.41 - 7.45 (m, 5H), 7.53 (s, 1H), 7.62 - 7.63 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 11.9 (s, 1H); MS m/z: 593 (M⁺).

[0541]

하기의 화합물은 상기 언급된 방법에 의해 제조하였다.

<p>128</p>		<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3.24 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.26 - 7.30 (m, 2H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.51 - 7.54 (m, 2H), 7.61 - 7.63 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 11.85 (br, 1H, D₂O 교환성); MS m/z: 592 (M⁺).</p>
------------	--	---

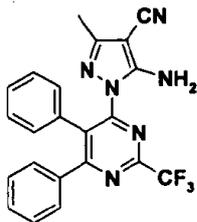
[0542]

[0543]

실시예 129

[0544]

5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3- 메틸-1H-피라졸-4-카르보니트릴의 합성.



[0545]

[0546]

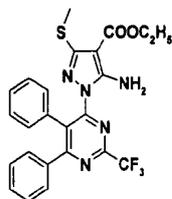
1-메톡시에틸리덴 말로노니트릴 (0.17 g, 1.36 mmol) (말로노니트릴 및 트리에틸 오르토아세테이트를 아세트산 무수물과 가열시켜 제조됨)을 메탄올 (6 ml) 중의 4-히드라지노-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.15 g, 0.45 mmol)과 밤새 60-65 °C에서 가열시켰다. 반응 혼합물로 부터 분리된 고체를 여과시키고 메탄올 (5 ml)로 세척하여, 표제 화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.97 (s, 3H), 6.97 (br, 2H, D₂O 교환성), 7.07 (d, 2H), 7.26 - 7.38 (m, 7H), 7.40 - 7.41 (m, 1H); MS m/z: 421.1 (M⁺).

[0547]

실시예 130

[0548]

에틸 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3- (메틸티오)-1H-피라졸-4-카르복실레이트의 합성.



[0549]

[0550]

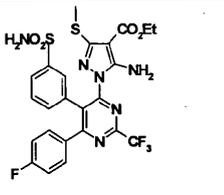
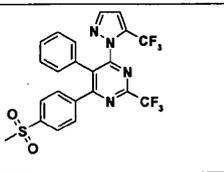
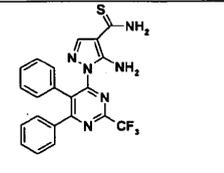
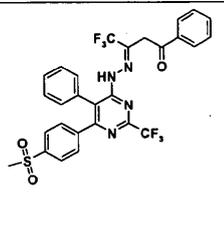
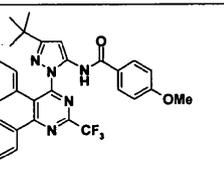
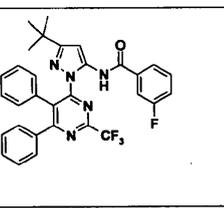
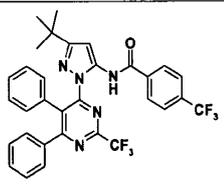
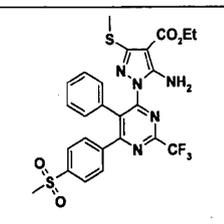
에틸 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)아크릴레이트 (0.3 g, 1.36 mmol)를 메탄올 (6 ml) 중의 4-히드라지노-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.15 g, 0.45 mmol)을 밤새 60-65 °C에서 가열시켰다. 반응 혼합물로부터 분리된 고체를 여과시키고 이소프로필알코올 (5 ml)로 세척하고, 필요로하는 화합물을 얻었다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.22 - 1.25 (t, 3H), 3.16 (s, 3H), 4.11 - 4.17 (q, 2H), 4.36 (br, 2H, D₂O 교환성), 7.12 (d, 2H), 7.25 - 7.35 (m, 7H), 7.69 (d, 1H); MS m/z: 500.1 (M⁺+1).

[0551]

하기의 화합물들은 상기에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

실시예	구조	분석 데이터
131		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 6.11 (s, 1H), 6.99 - 7.01 (d, 2H), 7.23 - 7.35 (d, 8H); MS m/z: 407.1 (M ⁺ +1).
132		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.86 (s, 9H), 5.21 (br, 2H, D ₂ O 교환성), 5.35 (s, 1H), 7.00 - 7.03 (d, 2H), 7.19 - 7.29 (m, 8H); MS m/z: 438.1 (M ⁺ +1).
133		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 2.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 5.85 (s, 1H), 6.94 (d, 2H), 7.18 - 7.32 (m, 6H), 7.35 (d, 2H); MS m/z: 395.1 (M ⁺ +1).
134		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.86 (s, 3H), 6.44 (s, 2H), 6.93-6.98 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H); MS m/z: 518.0 (M ⁺ +1).

[0552]

135		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.33 - 1.35 (t, 3H), 1.56 (s, 3H), 4.27 - 4.32 (m, 2H), 6.92 - 6.96 (m, 2H), 7.18 - 7.20 (m, 2H), 7.37 - 7.47 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.81 - 7.84 (m, 1H); MS m/z: 599.0 (M ⁺ +1).
136		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.02 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.29 - 7.31 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 8.40 (s, 1H); MS m/z: 513.0 (M ⁺ +1).
137		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 6.56 (bs, 2H), 7.00 (d, 2H), 7.22 - 7.34 (m, 5H), 8.28 (s, 2H); MS m/z: 441.0 (M ⁺ +1).
138		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.00 (s, 3H), 3.54 (q, 2H), 6.42 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.00 - 7.05 (m, 1H), 7.20 - 7.24 (m, 2H), 7.31 - 7.33 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 3H), 7.77 - 7.81 (m, 2H), 7.96 (d, 2H); MS m/z: 607.0 (M ⁺ +1).
139		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.92 (s, 9H), 3.92 (s, 3H), 6.86 (s, 1H), 7.00 - 7.03 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 10H), 7.96 (d, 2H), 11.24 (s, 1H); MS m/z: 572.1 (M ⁺ +1).
140		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.92 (s, 9H), 6.88 (s, 1H), 7.00 - 7.01 (m, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 6H), 7.30 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 11.40 (s, 1H); MS m/z: 560.1 (M ⁺ +1).
141		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 0.92 (s, 9H), 6.91 (s, 1H), 7.01 - 7.03 (m, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 8H), 7.81 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 11.52 (s, 1H); MS m/z: 610.1 (M ⁺ +1).
142		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.35 (t, 3H), 1.59 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 4.27 - 4.32 (dd, 2H), 7.02 (s, 2H), 7.38 - 7.41 (m, 5H), 7.78 - 7.81 (m, 2H); MS m/z: 578.0 (M ⁺ +1).

[0553]

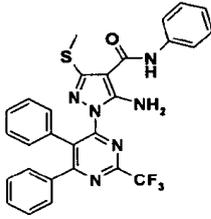
[0554]

[0555]

[0556]

실시예 143

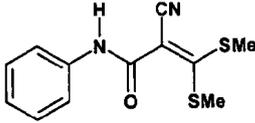
5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-N-페닐-1H-피라졸-4-카르복사미드의 합성.



[0557]

[0558] 단계 1:

[0559] 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)-N-페닐아크릴아미드의 제조.

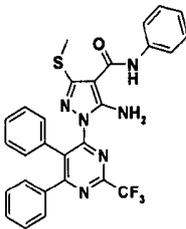


[0560]

[0561] 2-시아노-N-페닐아세트아미드 (1.0 g, 6.25 mmol)를 테트라히드로푸란 중의 소듐 히드라이드 60% (1.13 g, 28.13 mmol)로 얼음처럼 차가운 상태에서 처리하고 15분 동안 교반시켰다. 탄소 디설피드(carbon disulfide) (0.9 mL, 15.65 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고 얼음처럼 차가운 상태에서 15분 동안 추가적으로 교반시켰다. 요오드화 메틸 (2.22 g, 15.65 mmol)을 상기 혼합물에 동일한 얼음처럼 차가운 조건에서 첨가하고 실온에서 밤새 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 희석된 염산 (5 ml)으로 산성화시키고 에틸 아세테이트 (50 ml)로 추출하였다. 유기층을 증발시키고 기름성 조 물질(oily crude material)을 수득하였다.

[0562] 단계 2:

[0563] 5-아미노-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-(메틸티오)-N-페닐-1H-피라졸-4-카르복사미드의 제조.



[0564]

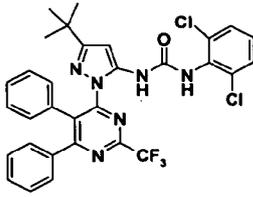
[0565] 메탄올 (6 ml) 중의 4-히드라지노-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.2 g, 0.63 mmol)의 용액을 2-시아노-3,3-비스(메틸티오)-N-페닐아크릴아미드 (0.5 g, 1.89 mmol)와 밤새 60-65 °C에서 가열시켰다. 분리된 고체를 여과시키고 이소프로필 알코올 (3 ml)로 세척하여 필요로 하는 생산물을 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.98 (s, 3H), 6.96 - 7.57 (m, 15H), 7.25-7.30 (2H, D₂O 교환성), 8.86 (br, 1H, D₂O 교환성); MS m/z: 547.1 (M⁺+1). 하기의 화합물은 상기 언급된 방법에 따라 제조하였다.

[0566]

[0567] 실시예 145

144		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.98 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 7.05 (d, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.20 - 7.22 (m, 2H), 7.30 - 7.32 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 8.55 - 8.56 (d, 2H), 8.69 (br, 1H, D ₂ O 교환성); MS m/z: 594.1 (M ⁺ +1).
-----	--	---

[0568] 1-(2,6-디클로로페닐)-3-{1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-3-t-부틸-1H-피라졸-5-일}우레아의 합성.

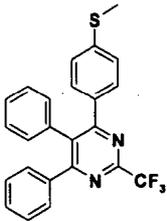


[0569]

[0570] 디클로로메탄 (3 ml) 중의 3-t-부틸-1-[5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]-1H-피라졸-5-아민 (0.23 mmol)의 용액을 트리에틸아민 (0.05 ml)의 존재 하에서 2,6-디클로로페닐 이소시아네이트 (0.056 g, 0.3 mmol)로 처리하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 그 후 물 (15 ml)을 상기 혼합물에 첨가하고 에틸 아세테이트 (25 ml)로 추출하였다. 유기층을 증발시키고 조 물질을 헥산 중의 1.5% 에틸 아세테이트로 용리시키는 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0.86 (s, 9H), 6.58 (s, 1H), 7.02 - 7.05 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.24 - 7.33 (m, 8H), 8.43 - 8.44 (br, 1H, D₂O 교환성), 10.52 (br, 1H, D₂O 교환성); MS m/z: 625 (M⁺).

[0571] 실시예 146

[0572] 4-[4-(메틸티오)페닐]-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸) 피리미딘의 합성.



[0573]

[0574] 4-클로로-5,6-디페닐-2-(트리플루오로메틸)피리미딘 (0.2 g, 0.6 mmol, PCT/IB03/02879에 기술된 방법에 따라 제조됨)을 테트라-키스 트리페닐 팔라듐(0) (0.068 g, 0.058 mmol), 포타슘 카르보네이트 (0.6ml 물 중의 0.16 g)의 수성 용액, 4-(메틸티오)벤젠 보론 산 (0.168 g, 1 mmol) 및 톨루엔 (20 ml)과 질소 대기 하에서 밤새 환류시키면서 가열시켰다. 반응 혼합물을 희석된 염산 10 ml으로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시키고; 얻은 조 물질을 에테르와 저장하고(triturate) 여과시켜 표제화합물을 수득하였다. ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.45 (s, 3H), 7.13 - 7.15 (m, 4H), 7.23 - 7.34 (m, 8H), 7.61 (d, 2H); MS m/z: 423.1 (M⁺+1). 하기의 화합물은 상기 언급된 방법에 의해 제조하였다.

147		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 2.45 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 7.15 - 7.18 (m, 4H), 7.26 - 7.34 (m, 5H), 7.52 - 7.54 (d, 2H), 7.83 - 7.85 (d, 2H); MS m/z: 501 (M ⁺ +1).
-----	--	---

[0575]

[0576] 본 발명의 화합물의 효능을 알아보기 위해 사용된 약리학적 분석이 하기에서 기술된다.

[0577] 인 비트로 시클로옥시게나제-2 (COX-2) 억제 활성의 평가

[0578] 본 발명의 화합물은 인 비트로에서 COX-2의 억제를 보였다. 실시예에 예시된 화합물들의 COX-2 억제 활성이 다음의 방법에 의해 측정되었다.

[0579] 인간 전혈 분석 (Human Whole Blood Assay)

[0580] 인간 전혈은 선택적인 COX-2 억제자와 같은, 항-염증 화합물의 생화학적 효능의 연구를 위해 적절한 단백질 및 세포가 풍부한 환경을 제공한다. 연구는 정상 인간 전혈은 COX-2 효소를 포함하지 않는다는 것을 밝혔다. 이는 COX-2 억제자가 정상 전혈에서의 프로스타글란딘 E₂ (PGE₂) 생산에 아무런 영향을 미치지 않는다는 관찰 결과와 관련된다. 이 억제자들은 인간 전혈을, 전혈에서 COX-2 생산을 유도하는 리포폴리사카라이드(LPS)와 배양한 후에만 활성을 나타냈다.

[0581] 신선한 전혈을 건강한 남성 자원자들의 정맥으로부터 소듐 헤파린을 포함하는 튜브에 수집하였다. 실험 개체들은 외견상 염증 상태가 없어야 하고 적어도 전혈 채취 7일 전에 NSAID를 섭취하지 않아야 한다. 전혈은 COX-1을 불활성화시키기 위해 인 비트로에서 아스피린(12 µg/ml, 시점 0)과 6시간 동안 미리 배양되었다(preincubate). 그 후, (다양한 농도의)시험 화합물 또는 운반체(vehicle)를 전혈에 첨가하고, 전혈을 LPSB:4 (10 µg/ml)로 자극시키고 37 °C 물 수조에서 18시간 동안 추가적으로 배양하였다. 전혈을 원심분리하여, 혈장을 분리하고 -80 °C에서 보관하였다(J. Pharmacol. Exp.Ther, 271, 1705, 1994; Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 7563, 1999). 혈장으로 Cayman ELISA kit를 사용하여, 제조자에 의해 제시된 방법에 따라 PGE₂에 대한 분석을 하였다(Cayman Chemicals, Ann Arbor, USA). PGE-2 억제에 대한 대표적인 결과가 표 I에 제시된다.

[0582] **표 I**

실시에	hWBA 에서 %PGE-2 억제		
	0.25µM	1µM	10µM
4	6.10	22.85	35.63
7	26.17	1.90	NA
22	15.64	20.40	36.37

[0583]

[0584] 상기 표 중, NA는 활성 없음(No activity)을, ND는 행해지지 않았음(Not Done)을 나타낸다.

[0585] **COX-1 및 COX-2 효소 기반 분석**

[0586] COX-1 및 COX-2 효소 기반 분석을, 정제된 재조합 COX-1/COX-2 효소에 의한 프로스타글란딘의 생산에 있어 시험 화합물의 억제 잠재력을 확인하기 위해 수행하였다 (Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 88, 2692-2696, 1991; J. Clin. Immunoassay 15, 116-120, 1992). 이 분석에서, 아라키돈 산(기질: substrate)으로부터 COX-1 또는 COX-2에 의한 프로스타글란딘의 생산을 억제하는 시험 화합물의 잠재력을 측정하였다. 이는 좋은 재현성을 갖는, 선택적인 COX 억제를 평가하기 위한 효소 기반 인 비트로 분석이었다.

[0587] 시험 화합물의 존재 또는 부존재 하에서 아라키돈 산은 COX1/COX-2에 의해 PGH₂(중간 생산물)로 전환되었다. 반응은 37 °C에서 수행되었고 2분후 1M HCl을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 중간 생산물 PGH₂는 안정한 프로스타노이드 생산물 PGF_{2α}로 SnCl₂ 환원에 의해 전환되었다. 반응에서 생산된 PGF_{2α}의 양은 시험 화합물의 COX 억제 잠재력에 반비례하였다. 프로스타노이드 생산물은 모든 주요 프로스타글란딘의 형태에 결합하는 광범위하게 특이적인 항체를 사용하여, 제조자에 의해 기술된 방법에 따라 Cayman ELISA kit를 사용하여(Cayman Chemicals, Ann Arbor, USA), 효소 면역분석 (EIA)를 통하여 정량하였다. 억제의 대표적인 결과가 표 II에 나타난다.

[0588] **표 II**

실시에	재조합효소 분석에서의 억제 %			
	COX-1		COX-2	
	1µM	10µM	1µM	10µM
2	33.84	50.41	17.31	48.9
51	8.27	7.1	NA	12.29
53	46.29	56.85	20.04	26.70
54	34.42	45.53	NA	13.71
57	NA	5.7	8.29	0.66
58	10.22	9.59	11.24	2.62
59	-	32	-	31
80	-	NA	-	20
116	6.29	19.24	NA	7.03

[0589]

[0590] **인간 말초 혈액 단핵 세포에서 TNF- α 의 인 비트로 측정**

[0591] 이 분석으로 인간 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)에서의 TNF- α 의 생산에 미치는 시험 화합물의 영향을 측정하였다. 화합물들은 인간 PBMC에서 TNF- α 의 활성을 억제하는 그들의 능력을 평가받았다. PBMC는 BD Vacutainer CPT™ (Cell preparation tube, BD Bio Science)를 사용하여 (건강한 지원자들의)혈액으로부터 분리되었고 RPMI 배지에 현탁시켰다(Physiol. Res. 52, 593-598, 2003). 시험화합물을 PBMC (오십만/배양 웰)와 15분 동안 37 °C에서 미리 배양시키고, 그 후 리포폴리사카라이드(대장균: B4; 1 μ g/ml)로 18시간 동안 37 °C, 5% CO₂에서 자극시켰다. 세포 배양 배지의 TNF- α 수준을, 제조자의 방법(Cayman Chemical, Ann Arbor, USA)에 따라 96 웰 포맷에서 수행한 효소 면역 측정법(enzyme-linked immunosorbent assay:ELISA)을 사용하여 평가하였다. TNF- α 억제의 대표적인 결과가 표 IIIa에 나타난다.

[0592] **표 IIIa**

실시예	TNF- α 억제 (%)	
	농도 (1 μ M)	농도 (10 μ M)
4	29.98	107.36
5	35.86	56.34
11	12.71	50.71
12	34.81	78.42
13	25.77	35.27
14	25.47	67.54
24	53.86	32.91
25	38.77	94.02
26	32.70	50.79
27	43.49	51.92
30	43.23	100
31	37.39	62.48
34	NA	80.88
35	17.13	86.57
36	51.26	26.92
55	81.46	91.61
57	84.50	88.86
59	87	92
80	50	78
98	94.1	94.6
116	37.84	58.28
66	57.85	80.68
118	69.71	86.49
120	88.92	91.50
158	33.5	91.31

[0593]

[0594] **인간 전혈에서 TNF- α 의 인비트로 측정**

[0595] 이 분석으로 인간 전혈에서 TNF- α 의 생산에 시험 화합물이 미치는 효과를 측정하였다. 전혈에서 TNF- α 의 활성을 억제하는 화합물들의 능력을 시험하였다.

[0596] 건강한 지원자로부터 헤파란화된(heparanised) 혈액을 수집하여 RPMI 1640 불완전 배지 (1:5 희석)으로 희석시켰다. 희석된 혈액을 즉시 96 웰 플레이트에 170 μ l/웰로 나누었다. 상이한 농도의 20 μ l의 약물을 대조군과 함께 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37 °C 열 혼합기(thermo mixer)에서 400 rpm으로 60-70분 동안 배양시켰다. 배양 후 10 μ l의 LPS (대장균 B4 유래)를 첨가하고 1 μ g/웰의 최종 농도를 얻었다. 플레이트를 37°C, 400 rpm으로 120분간 열 혼합기에서 더 배양시키고 37 °C CO₂ 배양기에 2시간을 더 두어, 전체 자극 시간은 4시간이었다. 바닥의 침전물을 건드리지 않고 혈장을 조심스럽게 수집하여 -20°C에서 보관하였다. 그 후, R&D systems ELISA kit duoset kit (DY210)를 사용하여 TNF- α 수준을 측정하였다. TNF- α 억제의 대표적인 결과가 표 IIIb에 나타

난다.

[0597] 표 IIb

실시에	TNF- α 억제 (%)	
	농도 (1 μ M)	농도 (10 μ M)
98	40.6	62.0

[0598]

[0599] 인터루킨-6 (IL-6)의 인비트로 측정

[0600] 이 분석으로 인간 PBMC에서 IL-6의 생산에 시험 화합물이 미치는 영향을 측정하였다 (Physiol. Res. 52, 593-598, 2003). 인간 PBMC에서 IL-6의 활성을 억제하는 화합물의 능력을 시험하였다. PBMC를 BD Vacutainer CPTTM Cell preparation tube (BD Bio Science)를 사용하여 혈액으로부터 분리하여 RPMI 배지에서 현탁시켰다. 시험 화합물을 PBMC (오십만/배양 웰)와 15분 동안 37 °C에서 미리 배양시키고, 그 후 리포폴리사카라이드(대장균: B4; 1 μ g/ml)로 18시간 동안 37 °C, 5% CO₂에서 자극시켰다. 세포 배양 배지의 IL-6 수준을, 제조자의 방법 (Cayman Chemical, Ann Arbor, USA)에 따라 96 웰 포맷에서 수행한 효소 면역 측정법(ELISA)을 사용하여 평가하였다. 억제에 대한 대표적인 결과가 표 IV에 나타난다.

[0601] 표 IV

실시에	IL-6 억제 (%)	
	농도 (1 μ M)	농도 (10 μ M)
4	27.17	100
18	32.83	41.04
19	27.88	41.91
59	26.14	36.82
61	24.51	54.49
78	22.28	25.26
80	-	NA
158	-	65.71

[0602]

[0603] 표 V : IL-12 억제

실시에	IL-12 억제 (%)	
	농도 (1 μ M)	농도 (10 μ M)
158	69.03	98.26

[0604]

[0605] 쥐(Rat)에서의 카라기닌(carrageenan) 유도 발 부종 시험

[0606] 카라기닌 발 부종 시험을 Winter et al (Proc.Soc.Exp.Biol.Med, 111, 544, 1962)에 기술된 대로 수행하였다. 수컷의 위스타 쥐(wistar rat)을 각 군에서 동등한 체중을 갖는 것으로 선택하였다. 쥐들을 18시간 동안 물에의 접근은 자유롭게 하면서 단식시켰다. 쥐에게 0.25% 카르복시메틸셀룰로즈 및 0.5% Tween 80를 포함하는 운반체에 현탁된 시험 화합물을 경구 투여하였다. 대조군 쥐에게는 운반체만을 투여하였다. 한 시간 후, 쥐의 오른쪽 뒷 발의 발바닥(sub-plantar) 면에 0.9% 식염수 중의 1% 카라기닌 용액을 주사하였다. 발의 부피는 디지털 체적 변동기록기를 사용하여 카라기닌 주사 전, 후 3시간에 측정하였다. 약물 처리된 동물의 발 팽창의 평균은 대조군 동물들의 것과 비교하였다. 항-염증 활성을 대조군과 비교한 부종의 억제 퍼센트로 나타냈다 (Arzneim-Forsch/Drug Res., 43 (I), 1, 44-50,1993). 부종 억제에 대한 대표적인 결과가 표 VI에 나타난다.

[0607] 표 VI

실시에	5mg/kg 에서의 부종의 억제 (%)
4	17.12
5	14.5

[0608]

[0609] 케양 유발 가능성

[0610] 궤양 형성에 있어서의 화합물의 역할을 평가하기 위해, 동물을 희생시키고 위를 적출하여 1% 포르말린으로 씻었다. 동물들(수컷 위스타(wistar) 200g)을 18시간 동안 물에 대한 자유로운 접근과 함께 단식시키고 시험 화합물을 균일하게 현탁되도록 0.5% Tween 80 및 0.25% CMC (카르복시메틸셀룰로즈) 용액에 현탁시켰다. 시험화합물을 경구 투여한지 4 시간 후, 모든 동물들은 경추 탈구(cervical dislocation)에 의해 희생시켰다. 위를 조심스럽게 절제하고 멸균된 식염수 용액으로 채우고 6% 포르말린 용액에 담가두었다. 최종적으로 위를 세로로 절단하여 궤양 병변을 컴퓨터 입체 현미경으로 관찰하였다. 시험 화합물 처리된 군을 운반체 처리된 군과 비교하였다. 선택된 투여량: 50, 100, 200 mg/kg (Marco Romano et al, Journal of clinical Investigation, 1992; 2409-2421.) 궤양 발생의 대표적인 결과가 표 VII에 나타난다.

[0611] 표 VII

실시예	5mg/kg 에서의 궤양 발생
4	Nil
5	Nil

[0612]

[0613] 쥐의 보조 관절염에서의 억제 활성

[0614] 화합물들을 Theisen-Popp et al., (Agents Actions, 42, 50-55, 1994)에 따라, 쥐 보조제(adjuvant) 유도 관절염 모델에 있어 그들의 활성을 분석하였다. 6주에서 7주된, 위스타 쥐를 체중을 달고, 표시하여 각 군으로 나누었다 [관절염을 유도하지 않은(보조제 없는 대조군) 음성 대조군, 운반체-처리된 관절염 대조군, 시험 물질 처리된 관절염 군] 보조제 유도 관절염은 미네랄 오일 중에 현탁된 0.1ml의 마이코박테리움 부티리쿰(Mycobacterium butyricum :Difco) (5 mg/ml)을 오른쪽 뒷 발의 발바닥에 주사하여 유도하였다 (J.Pharmacol.Exp.Ther., 284, 714, 1998). 모든 군의 체중, 및 발 부피를 여러 날에 걸쳐(0, 4, 14, 21) 측정하였다. 시험 화합물 또는 운반체를 보조제의 주사를 시작한 날('0' 일)로부터 계속하여 21일 동안 경구적으로 투여하였다 (미리-처리한 군). 후-처리한 군에서, 시험 화합물 또는 운반체를 14일부터 투여를 시작하여 21일까지 하였다. 21일에는 체중 및 오른쪽 및 왼쪽 뒷발 모두의 발 부피를 측정했다. 지라 및 가슴샘(thymus) 무게를 측정하였다. 추가적으로, 두 뒷발의 방사선 촬영을 하여 정강뼈-발목뼈(tibio-tarsal) 관절 건고성(integrity)을 평가하였다. 뒷 다리 밑의 네발 무릎 관절(hind limb below the stifle joint)를 제거하여 1% 포르말린 식염수에 조직병리학적 평가를 위해 고정시켰다. 실험의 끝에, 혈장 샘플로 염증 매개체에 대한 분석을 하였다. 위에서의 병변의 존재 또는 부존재 또한 관찰되었다.

[0615] '시간'에 대한 반복적 측정에 의한 분산(variance)의 2-요인('치료' 및 '시간') 분석이 체중 및 발 부피에 대한 퍼센티지(%) 변화에 적용되었다. 포스트 혹 둔넷 시험(post hoc Dunnett's test)이 운반체 대조군에 대한 처리의 효과를 비교하기 위해 수행되었다. 분산의 일-방향 분석이 가슴샘 및 지라에 적용되고 운반체에 처리의 효과를 비교하기 위해 Dunnett's 시험이 행해졌다. 4, 14 및 21일에서의 발 부피에 있어 억제된 퍼센티지를 위한 투여량-반응 곡선을 비선형 리스트 스퀘어 회귀(nonlinear least Squares regression)를 사용한 4-파라미터 로지스틱 함수에 의해 맞추었다. IC₅₀는 운반체 대조군에 비해 50% 감소에 해당하는 투여량으로 정의되었고 맞춰진 4-파라미터 방정식으로부터의 내삽법(interpolation)에 의해 얻었다.

[0616] 생쥐에서 TNF-α 억제 측정을 위한 LPS 유발 패혈증

[0617] 생쥐에서의 LPS 유발 패혈증 모델을 Les sekut et al (J Lab Clin Med 1994; 124, 813-20)에 기술된 대로 수행하였다. 암컷 스위스 알비노 생쥐를 선택하였고 체중은 각 군 내에서 동등하였다. 생쥐들을 20 시간동안 단식시키고 물에 자유로이 접근할 수 있도록 하였다. 0.25% 카르복시- 메틸셀룰로즈 소듐 염 중의 0.5% Tween 80을 포함하는 운반체에 현탁된 시험화합물을 생쥐에게 경구적으로 투여하였다. 대조군 생쥐는 운반체만 투여하였다. 경구 투여 30분 후에, 포스페이트 버퍼 식염수 용액 중의 500 µg의 리포폴리사카라이드 (대장균, LPS: B4 from Siga)를 생쥐의 복막내 공간에 주사하였다. LPS 투여 90분 후, 생쥐를 안구 뒤 굴(retro-orbital sinus)을 천자(puncture)하여 혈액을 채취하였다. 혈액 샘플은 밤새 4℃에서 보관되었다. 혈청 샘플을 샘플들을 4000 rpm, 4 ℃에서 15분간 원심분리하여 수집하였다. 즉시 상업적으로 구매가능한 생쥐 TNF-α ELISA kit (Amersham Biosciences)를 사용하여 혈청 샘플의 TNF-α 수준을 분석하고 제조자의 설명에 따라 분석을 행하였다. TNF-α 억제의 대표적인 결과가 표 VIII에 나타난다.

[0618] 표 VIII

실시에	50mg/kg 에서의 TNF- α 억제 (%)
4	38.37
30	84.84
35	59.62
53	70.93

[0619]

54	63.44
57	52.02
59	87.15
80	82.75
116	54.23

[0620]

[0621] 쥐 폐혈증 모델에 있어 TNF 알파 억제의 ED50 측정

[0622] 표 IX

실시에	생쥐 폐혈증 ED50 mg/kg
80	2.13
98	0.01

[0623]

[0624] IBD-DSS 모델에 있어서의 억제 활성

[0625] DSS 유발 대장염 시험을 Axelsson et al., 1998에 기술된 대로 수행하였다. 7-8주된 수컷 Balb/c 생쥐를 연구를 위해 선택하였다. 쥐에서의 대장염은 1일부터 6일까지 마시는 물 중의 DSS(2%)를 제공하여 유발하였다. 1일부터 6일까지 0.25% 카복시메틸 셀룰로즈 및 0.5% Tween 80를 포함하는 운반체에 현탁된 시험 화합물을 생쥐에게 투여하였다. 대조군 동물은 운반체만 받았다. 체중 및 질병 활성 지수는 실험 동안 매일 기록되었다. 처리 6일 후, 동물들을 희생시켰다. 결장 무게 및 결장 길이는 기록되었다. 대표적인 결과가 표 X에 나타난다.

[0626] 표 X

실시에	IBD-DSS 모델의 50 mg/kg 에서의 DAI의 억제 %
80	35.94

[0627]

[0628] 건선 모델에서의 억제 활성

[0629] 생쥐의 옥사졸론(oxazolone) 유도 피부염을 문헌에 기술된 대로 수행하였다. 6-7주된, 20-25g의 암컷 Balb/c를 연구를 위해 선택하였다. 1일부터 6일까지 옥사졸론 (15%)을 털을 깎은 복부에 적용시켜 생쥐들을 감작시켰다 (sensitize). 7일에 귀에 옥사졸론 (2%)으로 유발시켰다(elicitation). 시험 화합물을 7일에서의 옥사졸론 적용 6시간 후에, 귀에 15분간 국소적으로 적용하였다. 옥사졸론 적용 24시간 후 귀 두께를 측정하고 귀를 마취하에 잘라내고 무게를 잴다. 대표적인 결과가 표 XI에 나타난다.

[0630] 표 XI

실시에	건선-급성-옥사졸론 유발 피부염 억제 %	
	귀 무게	귀 두께
80	18.9	19.2

[0631]

[0632] 건선 모델에 있어 억제 활성

[0633] 생쥐에서의 TPA 유도 피부염을 Eur J Pharmacol 507, 253-259, 2005에 기술된 프로토콜을 사용하여 수행하였다. Balb/c 생쥐를 실험의 시작에 앞서 5-7일 동안 실험실 환경에 익숙해지도록 하였다. 그들을 체중에 기초하여 여러 군으로 무작위적으로 나누었다. 동물들의 두 귀의 기저 귀 두께를 두께 계량기를 사용하여 측정

하였다. 2.5 μg 의 TPA를 포함한 것의 20 μl 를 각 동물에게 일회용 팁의 미세피펫의 도움으로 적용하였다. 대조군으로서 아세톤과 함께 시험 화합물을 TPA(20 μl) 적용 30분 후, 6 시간 후, 및 24 시간 후 두 귀, 즉 왼쪽 및 오른쪽 귀의 안쪽 및 바깥쪽 표면에 국소적으로 적용하였다. 귀 두께를 6시간 및 24시간 후에 측정하였고 귀 무게를 위하여 귀는 마취시켜 절제하여 무게를 잰다. 대표적인 결과가 표 XI에 나타난다.

표 XI

실시에	건선-급성-TPA 유발 피부염 억제 %	
	귀 무게	귀 두께
80	18.9	19.2
98	11.84	41.10

천식 및 COPD을 위한 LPS 유도 호중구증가증 모델

윈스타 쥐에서 LPS 유도 호중구증가증을 Pulm Pharmacol & Ther 17,3, 133-140, 2004에 기술된 프로토콜을 사용하여 수행하였다. 수컷 윈스타 쥐를 실험의 시작 전에 5일에서 7일간 실험실 환경에 익숙해지도록 하였다. 그들은 체중에 기초하여 다양한 군으로 무작위적으로 나뉘어졌다. 정상 군을 제외하고 모든 동물들은 LPS 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 에 40분 간 노출되었다. 0.25% 카르복시메틸 셀룰로스를 포함한 운반체에 현탁된 시험 화합물을 LPS 노출 30분 전에 쥐에게 투여하였다. LPS 노출 4시간 후 BAL을 수행하였고, 전체 세포 숫자 및 DLC를 대조군 및 표준 약물과 비교하여 행하였다. 호중구증가증의 억제 퍼센티지가 계산되었다.

표 XII

실시에	10 mg/kg 에서의 LPS 유발 호중구증가증 억제 %
98	31.73

항-암 검색

실험 약물로 그들의 GI_{50} , TGI 및 LC_{50} 값을 위한 세 개의 세포 주에서 항-암 활성을 검사하였다(각 화합물에 대하여 5개의 농도를 사용). 세포 주들은 10% 소태아혈청을 포함하는 DMEM에 유지되었다. 96 웰 미량역가 플레이트(microtiter plate)에 24 시간 동안 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 , 95% 공기 및 100% 상대 습도에서 세포를 100 μM 로 접종하였다. 5000 HCT1 16 세포/웰, 5000 NC1H460 세포/웰, 10000 U251 세포/웰 및 5000 MDAMB231 세포/웰을 플레이트에 배양시켰다. 이러한 세포 주들을 갖는 분리된 플레이트에 화합물 (T_0)의 첨가 전 세포 생존능력을 알아보기 위해 접종하였다.

실험 약물의 추가

24시간 배양 후, 실험 약물을 96 웰 플레이트에 첨가하였다. 각 플레이트는 상기 세포주 중 하나와 다음을 세 배(triplicate)로 포함한다: 4개의 다른 화합물의 5개의 상이한 농도 (0.01, 0.1, 1, 10 및 100 μM), 적절하게 희석된 세포독성 표준 및 대조군 (처리되지 않은) 웰. 약물을 추가하는 날에, 화합물들을 디메틸설폭사이드(DMSO)에 용해시켜 20 mM 스톱 용액을 만들고 -20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 얼렸다. 이러한 20mM 스톱 용액의 일련의 희석액을 완전한 배양 배지 중에, 100 μl 의 이 약물 용액이 배지 중에, 0.01, 0.1, 1, 10 및 100 μM 과 동일한 최종 농도가 세 배의 세포에 첨가될 수 있도록 만들었다. 항암 활성이 잘 문서화되어있고 규칙적으로 사용되는 표준 약물은 독소루비신(doxorubicin) 및 SAHA가 있다.

종말점(end-point) 측정

세포들을 화합물들과 48시간 동안 배양시킨 후, 웰 당 10 μl 3-(4,5-디메틸-2-티아졸릴)-2,5-디페닐-2H-테트라졸륨 (MTT) 용액을 첨가하고 그 후 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 , 95% 공기 및 100% 상대 습도에서 빛으로부터 보호하면서 배양시켰다. 4시간 후, 웰 내용물을 조심스럽게 흡인기로 빨아들여 웰 당 150 μl DMSO를 첨가하였다. 플레이트들을 DMSO 중의 포르마잔(formazan) 결정의 용액을 확실히 하기 위해 흔들고 흡광도를 570 nm에서 측정하였다.

[0646] **GI₅₀, TGI 및 LC₅₀의 계산**

[0647] 대조군 및 영점(zero) 측정 웰에 상대적인 각 화합물의 농도의 퍼센트 성장(growth)이 계산되었다 (T₀: 화합물 첨가 직전 생존력).

[0648] 만약 테스트 웰의 O.D 값이 그 세포 주의 T₀ 측정치보다 크다면

[0649] % 성장 = (시험 - 영점) / (대조군 - 영점) X 100

[0650] 만약 테스트 웰의 O.D. 값이 그 세포주의 T₀ 측정치보다 낮다면

[0651] % 성장 = (시험 - 영점) / 영점 x 100

[0652] 실험 약물 농도에 대한 % 성장을 플로팅(plotting)하는데 있어, GI₅₀은 50%까지 % 성장을 감소시키는데 필요한 농도이고; TGI는 100%까지 % 성장을 감소시키는데 필요한 농도이고 LC₅₀는 150%까지 % 성장을 감소시키는데 필요한 농도이다. 성장의 대표적인 결과가 표 XIII에 나타난다.

[0653] **표 XIII**

실시에	GI ₅₀ (μM)		
	DU-145	HCT-116	NCI-H460
2	3.5	2.5	8.5
4	1.93	2	1.65
38	4	6	3.75
40	ND	3.5	3.8
41	ND	7	4
44	ND	26	4.5
51	ND	30	4.0
59	ND	>100	10.5
73	ND	9.2	9.0
80	ND	>100	>100
144	ND	20	0.1

[0654]

[0655] **PDE4 활성**

[0656] PDE4 억제제는 다음 문헌의 분석 방법에 의해 측정하였다 (Cortizo J et al., Br J Pharmacol., 1993, 108: 562-568). 분석 방법은 다음의 조건을 포함한다.

[0657] 소스(Source): 인간 U937 세포

[0658] 기질: 1.01 μM [³H] camp+camp

[0659] 운반체: 1% DMSO

[0660] 미리-배양 시킨 시간/온도: 25°C에서 15분

[0661] 배양시간/온도: 25°C에서 20분

[0662] 배양 버퍼: 50mM Tris-HCl, pH 7.5, 5mM MgCl₂

[0663] 정량 방법: [³H] 아데노신의 정량

[0664] 유의성 기준: >50%의 최대 자극 또는 억제

[0665] 결과는 표로 만들어져서 표 XIVa 및 XIVb에 나타난다.

[0666] 표 XIVa

실시예	10 μ M 에서의 PDE4 억제 (%)
59	93
77	94
80	87
98*	76.1
109	90
100	92
167	82
173	87
175	88
179	84

[0667]

[0668] * 이 경우, 분석은 순수한 PDE4B 효소(Calbiochem)로 행해진다.

[0669] 표 XIVb

실시예	PDE4 억제 IC50 (nm)
98	7

[0670]

[0671] 표 XVa 및 XVb는 PDE4 억제자, TNF- α , IL-12, 및 IL-6 등에 대하여 공통적인 억제 효과를 나타내는 개시된 화합물을 포함한다.

[0672] 표 XVa:

실시예	TNF- α IC50 nm	TNF- α 인비보 (생쥐)	10 μ m 에서의 COX1	10 μ m 에서의 COX2	10 μ m 에서의 IL-1 β	10 μ m 에서의 IL-6	10 μ m 에서의 IL-12
80	78	87	NA	20	36	NA	ND
59	64	82	32	31	29	37	ND

[0673]

[0674] 표 XVb:

실시예	10 μ m 에서의 PDE4	관절염	IBD DAI	건선 귀 두께	암 세포주 DU, HCT, NCI (평균값 GI50, μ m)
80	93	ND	35	19	>100 (HCT 및 NCI 대한)
59	87	ND	ND	ND	>100 (HCT 대한); 10.5 (NCI 대한)

[0675]