



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 295/18 (2006.01)

C07D 307/54 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0008708

(43) 공개일자 2007년01월17일

(21) 출원번호 10-2006-7024665

(22) 출원일자 2006년11월24일

심사청구일자 없음

변역문 제출일자 2006년11월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/014778

(87) 국제공개번호 WO 2005/105770

국제출원일자 2005년04월28일

국제공개일자 2005년11월10일

(30) 우선권주장 60/565,826 2004년04월28일 미국(US)  
60/620,316 2004년10월20일 미국(US)

(71) 출원인 이코스 코퍼레이션  
미국 워싱턴 98021 사우스 이스트 보텔 투엔티스 애비뉴 22021  
비오겐 아이텍 엠에이 아이엔씨.  
미국 매사추세츠주 02142 캠프리지, 캠프리지 센터 14

(72) 발명자 친 도노반  
미국 매사추세츠주 02420 레싱턴 웹 스트리트 9  
듀랜-레빌 토머스  
미국 매사추세츠주 02140 캠프릿지 리치데일 애버뉴 85  
파루 프랑쥘 에스  
미국 워싱턴 98040 머서 아일랜드 사우스이스트 93 애버뉴 4222  
파울러 캐리 더블유  
미국 워싱턴 98117 시에틀 노스웨스트 4 애버뉴 6534  
구키안 케빈  
미국 매사추세츠주 01752 말보로 바이올렛 서클 51  
재콥슨 이리나  
미국 워싱턴 98074 샘머미쉬 노스이스트 226 피아이 2725  
카사 래메쉬  
미국 워싱턴 98004 벨레뷰 넘버알-2 노스이스트 16 피아이 10211  
페터 러셀 씨  
미국 매사추세츠주 01775 스토우 로빈우드 레인 22  
스코트 대니얼  
미국 매사추세츠주 02493 웨스턴 브래딜 로드 42  
소웰 그레고리 씨  
미국 워싱턴 98275 무킬테오 웨스트 61 애버뉴 9423  
쏘셋 유진  
미국 워싱턴 98109 커크랜드 넘버304 사우스 2 애버뉴 410  
인-쉬앙 린 에드워드  
미국 매사추세츠주 02467 체스트넛 힐 쏜튼 로드 73

(74) 대리인 강승욱

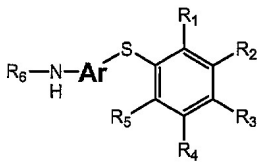
김성기

전체 청구항 수 : 총 61 항

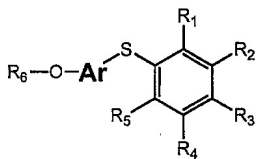
**(54) 아릴페닐아미노-, 아릴페닐아미드- 및 아릴페닐에테르-설퍼드 유도체****(57) 요약**

본 발명은 부분적으로 하기 화학식 I 및 III의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그에 관한 것이다. 이들 화합물은 질환, 예컨대 염증 및 면역 질환의 치료에 유용할 수 있다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 및 개체에서 염증을 억제하거나 면역 반응을 억압하는 방법에 관한 것이다.

화학식 I

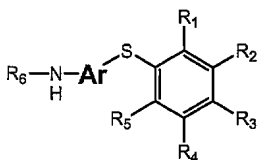


화학식 III

**특허청구의 범위****청구항 1.**

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그:

화학식 I

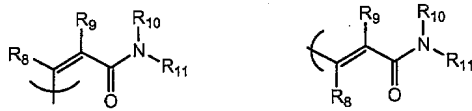


상기 화학식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알킬닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설폰, 설폰에이트, 티오, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

R<sub>6</sub>은 알데히드, 알카노일, 알케닐, 알케녹시, 알콕시, 알킬닐, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 치환된 알킬, 치환된 카르복시알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클릴알킬, 설폰 및 설폰에이트 중에서 선택되며,

단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은

A. 하기 화학식들로 정의되는 시스-신나미드 및 트랜스-신나미드 중에서 선택되는 신나미드;

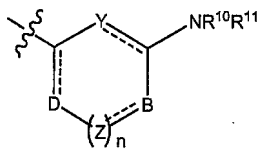


"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 티오, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택됨)

B. 하기 화학식 IV의 치환체;

화학식 IV



(상기 화학식에서, D, B, Y 및 Z는 각각 독립적으로  $-CR^{31}=$ ,  $-CR^{32}R^{33}-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$  및  $-NR^{34}-$  중에서 선택되며;

$n$ 은 0 내지 3의 정수이고;

$R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  및  $R^{34}$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬 및 카르복시알킬 중에서 선택됨)

C. 하기 화학식들로 정의되는 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택되는 시클로프로판 유도체;



"시스-시클로프로판산" "트랜스-시클로프로판산"

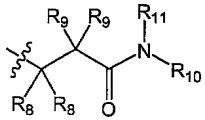


"시스-시클로프로판아미드" "트랜스-시클로프로판아미드"

(상기 화학식들에서,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$  및  $R_{38}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬 및 디알킬아미노카르보닐알킬 중에서 선택됨)

D. 하기 화학식 VI의 치환체; 및

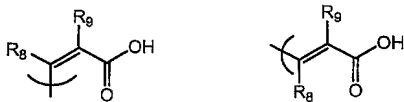
화학식 VI



(상기 화학식에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의된 바와 같음)

E. 하기 화학식 VII의 신남산

화학식 VII



"시스-신남산" "트랜스-신남산"

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의된 바와 같음)

(상기 화학식들에서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포닐, 티오, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

중에서 선택되고,

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

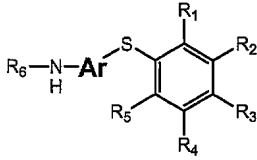
$R_3$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있으며,

단,  $R_6$ 은 비치환된 알킬, 비치환된 포화 시클로알킬, 비치환된 카르복시알킬(여기서 알킬은 모화합물의 NH기에 결합됨), 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬(여기서 알킬은 모화합물의 NH기에 결합됨)이 아니다.

## 청구항 2.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그:

화학식 I

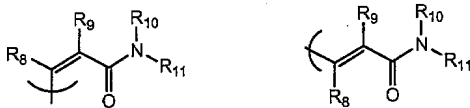


상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알킬닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

$R_6$ 은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알킬닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되며,

단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은

A. 하기 화학식들로 정의되는 시스-신나미드 및 트랜스-신나미드 중에서 선택되는 신나미드;

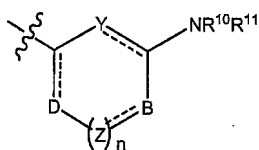


"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택됨)

B. 하기 화학식 IV의 치환체;

화학식 IV



(상기 화학식에서, D, B, Y 및 Z는 각각 독립적으로  $-CR^{31}=$ ,  $-CR^{32}R^{33}-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$  및  $-NR^{34}-$  중에서 선택되며;

n은 0 내지 3의 정수이고;

$R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  및  $R^{34}$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬 및 카르복시알킬 중에서 선택됨)

C. 하기 화학식들로 정의되는 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택되는 시클로프로필 유도체;



"시스-시클로프로판산" "트랜스-시클로프로판산"

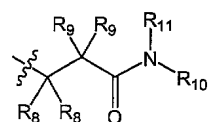


"시스-시클로프로판아미드" "트랜스-시클로프로판아미드"

(상기 화학식들에서,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$  및  $R_{38}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬 및 디알킬아미노카르보닐알킬 중에서 선택됨)

D. 하기 화학식 VI의 치환체; 및

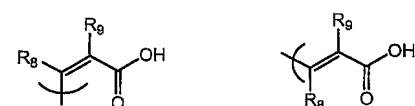
화학식 VI



(상기 화학식에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의된 바와 같음)

E. 하기 화학식 VII의 신남산

화학식 VII



"시스-신남산" "트랜스-신남산"

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의된 바와 같음)

(상기 화학식들에서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알카노일, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

중에서 선택되고,

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

$R_3$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있으며,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있으며,

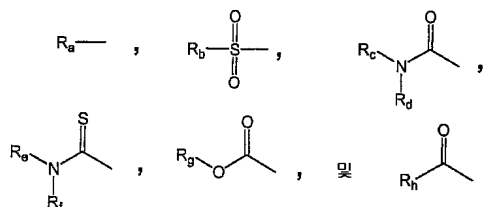
단,

(i)  $R_6$ 이 수소인 경우,  $R_{10}$  또는  $R_{11}$ 은 시클로알킬이고;

(ii)  $R_6$ 은 비치환된 알킬, 비치환된 포화 시클로알킬, 비치환된 카르복시알킬(여기서 알킬은 모화합물의 NH기에 결합됨), 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬(여기서 알킬은 모화합물의 NH기에 결합됨)이 아니다.

### 청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_6$ 은 하기 중에서 선택되는 것인 화합물:



상기에서,

$R_a$ 는 알케닐, 알키닐, 아릴, 아미노, 카르복시, 시아노, 에테르, 헤테로시클릴, 케톤, 니트로,

알킬티오, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 치환된 알킬, 및

알킬, 알킬티오, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 카르복시알킬, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 치환된 시클로알킬

중에서 선택되고;

$R_b$ 는 알킬, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 시클로알킬, 카르복시알킬, 시아노, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클, 히드록시 및 케톤 중에서 선택되고;

$R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$  및  $R_f$ 는 각각 독립적으로 수소, 알카노일, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 케톤, 니트로 및 헤테로시클 중에서 선택되거나, 또는  $R_c$  및  $R_d$ , 또는  $R_e$  및  $R_f$ 는 함께 결합하여 N, O 및 S 중에서 선택되는 1 이상의 원자를 포함하는 치환 또는 비치환 3- 내지 12-원 시클로알킬 고리, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 12-원 헤테로시클 고리를 형성할 수 있고,

여기서 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클 고리는 알킬, 알킬티오, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클, 헤테로시클카르보닐, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 포함하며;

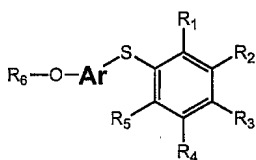
$R_g$ 는 수소, 알킬, 알카노일, 알데히드, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴카르보닐, 카르복시, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 에테르, 헤테로시클, 헤테로시클카르보닐 및 케톤 중에서 선택되고;

$R_h$ 는 수소, 알킬, 알킬티오, 알케닐, 알키닐, 알카노일, 알데히드, 알콕시, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 아미도, 카르복시, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클, 헤테로시클카르보닐, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택된다.

#### 청구항 4.

하기 화학식 III의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그:

화학식 III

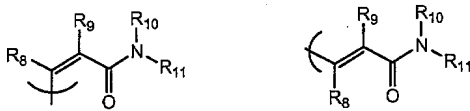


상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클, 히드록시, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고;

$R_6$ 은 알케닐, 알케녹시, 알킬닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 아릴카르보닐, 시클로알킬 카르보닐 및 헤테로시클알카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기, 카르복시, 시아노, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 치환된 알킬, 카르복시알킬, 치환된 시클로알킬, 헤테로시클일알킬, 설포닐, 설포네이트, 및 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기 중에서 선택되고;

단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은

A. 하기 화학식들로 정의되는 시스-신나미드 및 트랜스-신나미드 중에서 선택되는 신나미드;

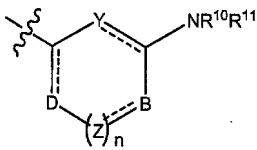


"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클알카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택됨)

B. 하기 화학식 IV의 치환체;

화학식 IV



(상기 화학식에서, D, B, Y 및 Z는 각각 독립적으로  $-CR^{31}=$ ,  $-CR^{32}R^{33}-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$  및  $-NR^{34}-$  중에서 선택되며;

$n$ 은 0 내지 3의 정수이고;

$R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  및  $R^{34}$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬 및 카르복시알킬 중에서 선택됨)

C. 하기 화학식들로 정의되는 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택되는 시클로프로판 유도체;



"시스-시클로프로판산" "트랜스-시클로프로판산"



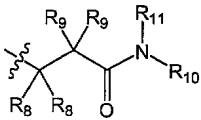
"시스-시클로프로판아미드" "트랜스-시클로프로판아미드"

(상기 화학식들에서, R<sub>35</sub> 및 R<sub>36</sub>은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬 및 카르복시알킬 중에서 선택되고,

R<sub>37</sub> 및 R<sub>38</sub>은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬 및 디알킬아미노카르보닐알킬 중에서 선택됨)

D. 하기 화학식 VI의 치환체; 및

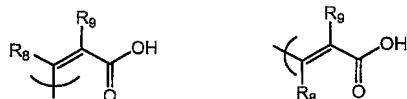
화학식 VI



(상기 화학식에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 상기 정의된 바와 같음)

E. 하기 화학식 VII의 신남산

화학식 VII



"시스-신남산" "트랜스-신남산"

(상기 화학식들에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 상기 정의된 바와 같음)

(상기 화학식들에서, R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 각각 독립적으로 수소, 알카노일, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

중에서 선택되며,

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네

이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

$R_3$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클일 고리를 형성할 수 있으며,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클일 고리를 형성할 수 있으며,

단,  $R_6$ 이 치환된 시클로알킬인 경우, 치환체는 카르복시기가 아니다.

## 청구항 5.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알킬티오, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴티오, 아릴카르보닐, 아릴옥시, 카르복시, 시클로알킬카르보닐, 에테르, 에스테르, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 치환된 알킬, 치환된 카르복시알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클일알킬, 설폰, 설폰에이트 및 티올 중에서 선택되는 것인 화합물.

## 청구항 6.

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알카노일, 알카노일알킬, 아미노, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 카르복시시클로알킬알킬, 시클로알킬카르보닐, 헤테로시클일, 헤테로시클일알킬, 헤테로시클일카르보닐 및 설폰 중에서 선택되는 것인 화합물.

## 청구항 7.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 카르보닐기에 결합된 알킬기를 포함하는 알카노일이고, 여기서 알킬기는 비치환되거나 또는 알킬티오, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설폰에이트, 설폰 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되는 것인 화합물.

## 청구항 8.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알콕시, 알킬, 아미노 및 헤테로시클일 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알킬기를 포함하는 알카노일인 것인 화합물.

## 청구항 9.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 아미노 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알카노일인 것인 화합물.

## 청구항 10.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 알킬티오, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오, 카르보닐, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 카르복시알킬, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 시클로알킬인 것인 화합물.

#### 청구항 11.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 카르복시 및 카르복시알킬 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 시클로알킬인 것인 화합물.

#### 청구항 12.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 비치환되거나 또는 알킬, 알킬티오, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬 카르보닐, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 헤테로시클일인 것인 화합물.

#### 청구항 13.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 알카노일, 아미드, 아릴카르보닐, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬 카르보닐, 에스테르, 헤테로시클일카르보닐, 설포닐 및 옥소 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 헤테로시클일인 것인 화합물.

#### 청구항 14.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 아릴, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르복시 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알킬로 치환된 헤테로시클일인 것인 화합물.

#### 청구항 15.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알카노일 및 에스테르 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 헤테로시클 일이고, 여기서 알카노일의 카르보닐 및 에스테르는 알케녹시, 알콕시알콕시, 알콕시알콕시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택되는 치환체에 결합되는 것인 화합물.

#### 청구항 16.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알킬티오, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알킬인 것인 화합물.

#### 청구항 17.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 아미도, 아미노, 아릴, 아릴카르보닐, 카르복시시클로알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알킬인 것인 화합물.

#### 청구항 18.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 알카노일 및 알콕시카르보닐 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 헤테로시클릴로 치환된 알킬인 것인 화합물.

#### 청구항 19.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 히드록시기로 치환된 아릴로 치환된 알킬인 것인 화합물.

#### 청구항 20.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 수소, 알킬티오, 알카노일, 알케닐, 알콕시, 알킬, 알키닐, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 아미도인 것인 화합물.

#### 청구항 21.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 알카노일, 아릴, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 아미도인 것인 화합물.

#### 청구항 22.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 티오아미도인 것인 화합물.

#### 청구항 23.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알콕시기로 치환된 알카노일로 치환된 아미도인 것인 화합물.

#### 청구항 24.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알카노일, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 히드록시알킬카르보닐 및 티오카르보닐 중에서 선택되는 것인 화합물.

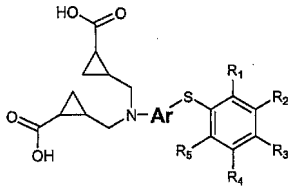
#### 청구항 25.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 및 설포닐알킬 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 설포닐인 것인 화합물.

## 청구항 26.

하기 화학식 V의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그:

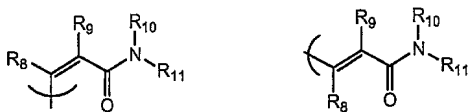
화학식 V



상기 화학식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

단, R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 1 이상은

A. 하기 화학식들로 정의되는 시스-신나미드 및 트랜스-신나미드 중에서 선택되는 신나미드;

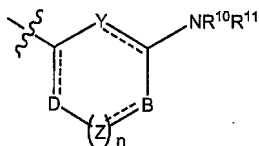


"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

(상기 화학식들에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 티오, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택됨)

B. 하기 화학식 IV의 치환체;

화학식 IV



(상기 화학식에서, D, B, Y 및 Z는 각각 독립적으로 -CR<sup>31</sup>=, -CR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>-, -C(O)-, -O-, -SO<sub>2</sub>-, -S-, -N= 및 -NR<sup>34</sup>- 중에서 선택되며;

n은 0 내지 3의 정수이고;

R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup> 및 R<sup>34</sup>는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬 및 카르복시알킬 중에서 선택됨)

C. 하기 화학식들로 정의되는 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택되는 시클로프로필 유도체;



"시스-시클로프로판산" "트랜스-시클로프로판산"



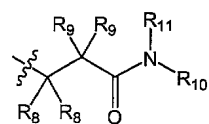
"시스-시클로프로판아미드" "트랜스-시클로프로판아미드"

(상기 화학식들에서, R<sub>35</sub> 및 R<sub>36</sub>은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬 및 카르복시알킬 중에서 선택되고,

R<sub>37</sub> 및 R<sub>38</sub>은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬 및 디알킬아미노카르보닐알킬 중에서 선택됨)

D. 하기 화학식 VI의 치환체; 및

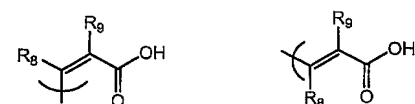
화학식 VI



(상기 화학식에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 상기 정의된 바와 같음)

E. 하기 화학식 VII의 신남산

화학식 VII



"시스-신남산" "트랜스-신남산"

(상기 화학식들에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 상기 정의된 바와 같음)

(상기 화학식들에서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포닐, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

중에서 선택되며,

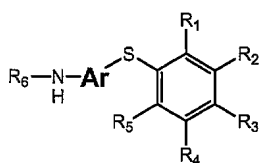
Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

$R_3$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있다.

## 청구항 27.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염:

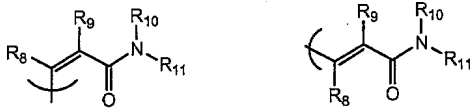
화학식 I



상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은

A. 하기 화학식들로 정의되는 시스-신나미드 및 트랜스-신나미드 중에서 선택되는 신나미드;



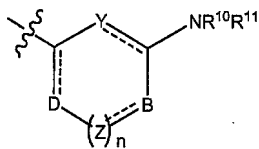
"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

(상기 화학식들에서,  $R_6$ 은 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오퀴카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

$R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택됨)

B. 하기 화학식 IV의 치환체;

화학식 IV



(상기 화학식에서, D, B, Y 및 Z는 각각 독립적으로  $-CR^{31}=$ ,  $-CR^{32}R^{33}-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$  및  $-NR^{34}-$ 로 구성되는 군에서 선택되고;

n은 0 내지 3의 정수이고;

$R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  및  $R^{34}$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬 및 카르복시알킬로 구성되는 군에서 선택됨)

C. 하기 화학식들로 정의되는 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택되는 시클로프로필 유도체;



"시스-시클로프로판산" "트랜스-시클로프로판산"

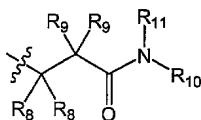


"시스-시클로프로판아미드" "트랜스-시클로프로판아미드"

(상기 화학식들에서,  $R_{35}$ ,  $R_{36}$ ,  $R_{37}$  및  $R_{38}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 카르복시알킬, 히드록시알킬, 카르복시알킬, 모노알킬아미노카르보닐알킬 및 디알킬아미노카르보닐알킬 중에서 선택됨)

D. 하기 화학식 VI의 치환체; 및

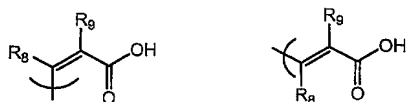
화학식 VI



(상기 화학식에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의된 바와 같음)

E. 하기 화학식 VII의 신남산

화학식 VII



"시스-신남산" "트랜스-신남산"

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 상기 정의된 바와 같음)

(상기 화학식들에서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포닐, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

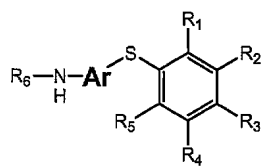
중에서 선택되며,

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택된다.

## 청구항 28.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염:

# 화학식 I

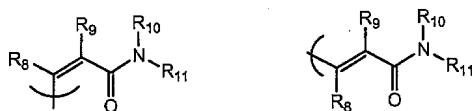


상기 화학식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아미노, 할로알킬 및 할로젠 중에서 선택되고,

R<sub>6</sub>은 아미도, 에스테르, 헤테로시클릴, 설포닐, 설포네이트, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 및 아미노알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴알킬카르보닐 및 히드록시알킬카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되며,

단, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>3</sub> 중 1 이상은

A. 하기 화학식들로 정의되는 시스-신나미드 또는 트랜스-신나미드 중에서 선택되는 신나미드;

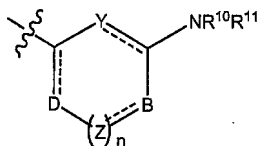


"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

(상기 화학식들에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 수소임)

B. 하기 화학식 IV의 치환체;

화학식 IV



(상기 화학식에서, D, B, Y 및 Z는 각각 독립적으로 -CH= 및 -N=으로 구성되는 군에서 선택되고,

n은 1임)

C. 하기 화학식들로 정의되는 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산,시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택되는 시클로프로필 유도체;



"시스-시클로프로판산" "트랜스-시클로프로판산"



"시스-시클로프로판아미드" "트랜스-시클로프로판아미드"

(상기 화학식들에서, R<sub>35</sub>, R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub> 및 R<sub>38</sub>은 각각 수소임)

D. 화학식 VII의 신남산

화학식 VII



"시스-신남산" "트랜스-신남산"

(상기 화학식에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 상기 정의된 바와 같으며;

R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 시클로알킬, 에스테르, 에테르 및 헤테로시클릴 중에서 선택되거나, 또는

R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 N과 함께 수소, 알킬, 알데히드, 알카노일, 아미도, 아미노, 카르복시, 에테르, 에스테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤 및 설포닐 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

중에서 선택되며,

Ar은 페닐이며,

단, R<sub>6</sub>은 비치환된 카르복시알킬(여기서 알킬은 모화합물의 NH기에 결합됨), 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬(여기서 알킬은 모화합물의 NH기에 결합됨)이 아니다.

## 청구항 29.

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 할로알킬이고, R<sub>3</sub>은 "트랜스-신나미드"이며, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 수소이고, Ar은 아릴 고리인 것인 화합물.

## 청구항 30.

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>3</sub>은 "시스-신나미드" 또는 "트랜스-신나미드"이고, R<sub>1</sub>은 "시스-신나미드" 또는 "트랜스-신나미드"인 것인 화합물.

## 청구항 31.

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_3$ 은 화학식 IV의 치환체이고,  $R_1$ 은 화학식 IV의 치환체가 아닌 것인 화합물.

### 청구항 32.

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_3$ 은 시클로프로필 유도체이고,  $R_1$ 은 시클로프로필 유도체가 아닌 것인 화합물.

### 청구항 33.

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_3$ 은 화학식 VI의 치환체이고,  $R_1$ 은 화학식 VI의 치환체가 아닌 것인 화합물.

### 청구항 34.

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_3$ 은 화학식 VII의 치환체이고,  $R_1$ 은 화학식 VII의 치환체가 아닌 것인 화합물.

### 청구항 35.

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소, 알킬, 할로젠, 할로알킬 및 니트로 중에서 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 36.

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알카노일, 알킬, 알킬티오, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되고,

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 이 N과 함께 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클일기를 형성하지 않는 경우,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알킬티오, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 아미도, 알콕시, 아릴, 아릴티오, 아릴카르보닐, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 케톤, 니트로, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 37.

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴, 카르복시알킬, 시클로알킬, 히드록시알킬, 헤테로시클일알킬, 헤테로시클일 및 헤테로시클일아미노 중에서 선택되는 것인 화합물.

### 청구항 38.

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 알킬, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일아미노, 알카노일옥시알킬, 알카노일아미노알킬, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 알킬설포닐, 알킬설포닐

아미노카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 아미노알킬, 아미노알카노일, 아미노카르보닐, 아릴설폰아미노카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 카르복시카르보닐, 카르복스알데히드, 카르복스아미도, 카르복스아미도알킬, 헤테로시클일, 헤테로시클일알킬, 헤테로시클일카르보닐, 헤테로시클일알킬아미노카르보닐, 히드록시, 히드록시알카노일, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 헤테로시클일설폰아미노카르보닐 및 테트라졸일 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클일기를 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 39.

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리딜, 테트라히드로피리딜 및 티오모르폴리닐 중에서 선택되는 헤테로시클일기를 형성하는 것인 화합물.

#### 청구항 40.

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, ICAM-1/LFA-1 생화학 상호 작용 분석에 의해 측정시 약  $1.0 \mu\text{M}$  이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타내는 것인 화합물.

#### 청구항 41.

제40항에 있어서, ICAM-1/LFA-1 생화학 상호 작용 분석에 의해 측정시 약  $0.1 \mu\text{M}$  이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타내는 것인 화합물.

#### 청구항 42.

제41항에 있어서, ICAM-1/LFA-1 생화학 상호 작용 분석에 의해 측정시 약  $0.01 \mu\text{M}$  이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타내는 것인 화합물.

#### 청구항 43.

제42항에 있어서, ICAM-1/LFA-1 생화학 상호 작용 분석에 의해 측정시 약  $0.001 \mu\text{M}$  이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타내는 것인 화합물.

#### 청구항 44.

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, T 세포 증식 분석에 의해 측정시 약  $3.0 \mu\text{M}$  이하의  $\text{EC}_{80}$ 을 나타내는 것인 화합물.

#### 청구항 45.

제44항에 있어서, T 세포 증식 분석에 의해 측정시 약  $0.3 \mu\text{M}$  이하의  $\text{EC}_{80}$ 을 나타내는 것인 화합물.

#### 청구항 46.

제45항에 있어서, T 세포 증식 분석에 의해 측정시 약  $0.03 \mu\text{M}$  이하의  $\text{EC}_{80}$ 을 나타내는 것인 화합물.

**청구항 47.**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 48.**

제47항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체를 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

**청구항 49.**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 염증 질환의 치료 방법.

**청구항 50.**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역 질환의 치료 방법.

**청구항 51.**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 염증의 억제 방법.

**청구항 52.**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 면역 반응의 억제 방법.

**청구항 53.**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, ICAM-1과 LFA-1 사이의 상호 작용과 관련된 질환의 치료 방법.

**청구항 54.**

제53항에 있어서, 화합물은 LFA-1의 상호 작용 도메인에 결합하는 것인 방법.

**청구항 55.**

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, LFA-1에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환의 치료 방법.

## 청구항 56.

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, LFA-1의 억제제에 대해 반응하는 질환의 치료 방법.

## 청구항 57.

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 건선의 치료 방법.

## 청구항 58.

제57항에 있어서, 건선은 만성 판상 건선인 것인 방법.

## 청구항 59.

제57항에 있어서, 건선은 농포성 건선인 것인 방법.

## 청구항 60.

제57항에 있어서, 건선은 적상 건선인 것인 방법.

## 청구항 61.

제57항에 있어서, 건선은 박탈성 건선인 것인 방법.

## 명세서

### 기술분야

### 관련 출원에 대한 상호 참조

본원은 2004년 4월 28일 출원된 미국 가출원 번호 60/565,826 및 2004년 10월 20일 출원된 미국 가출원 번호 60/620,316의 우선권 주장을 청구하며, 이들은 본 명세서에서 그 전체를 참고로 인용한다.

### 발명의 분야

본 발명은 염증 및 면역 질환의 치료에 유용한 소분자 LFA-1 길항 물질, 이 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 이 화합물의 제조 방법, 및 포유 동물에서 염증을 억제하는 방법 또는 면역 반응을 조절 또는 억제하는 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

백혈구 기능-관련 항원-1("LFA-1"로서 본원에서 명명하고, 대안적으로 CD11a/CD18로서 공지됨)은 모든 백혈구 상에서 발현되는 이질이합체 세포 표면 부착 수용체이다. LFA-1에 대한 공지된 반대 수용체(counter-receptor)는 세포내 부착 분자-1, 2 및 3(ICAM-1, ICAM-2 및 ICAM-3)이다. LFA-1/ICAM의 기능 상호 작용은 종종 다수의 염증 과정과 관련

되어 있다. LFA-1은 염증 반응에서 2중 역할을 담당할 수 있는데, 이는 T 세포의 활성화 동안 공동자극 분자로서 기능할 수 있고, 백혈구의 순환과 관련된 부착 상호 작용에 참여할 수 있다[재검토를 위해 문헌(T. A. Springer et al., Nature 1990, 346, 425-434 및 M. Lub et al., Immunology Today 1995, 16, 479-483) 참조].

활성화된 T 세포는 종종 면역 반응에서 주요한 매개체인데, 이는 염증 자리에 다른 면역 세포를 끌어들이는 시토킨 및 케모킨의 분비를 통해, 또는 작동 기능의 획득을 통해 기능한다. T 세포 활성화를 이끄는 신호 사건은 T 세포와 항원 제전달 세포(APC) 사이의 부착 상호 작용의 결과로서 일어날 수 있다. T 세포는 APC의 표면 상에서 항원/HMC(major histocompatibility complex) 복합체의 부분으로서 이의 독특한 인지체 항원을 인지하는 특정 T 세포 수용체(TCR)를 발현한다. TCR 상호 작용의 항원항체 결합력은 약해서, LFA-1/ICAM-1에 의해 얻어진 것과 같은 추가의 부착 상호 작용이 세포-세포 접촉을 안정화시키고 공동자극 신호를 제공하는 데에 필요할 수 있다. 접촉 자리 내에서, 항원 수용체, 부착 분자 및 공동자극 분자는 스파티오-템포럴(spatio-temporal) 방식으로 조정되어 T 세포 활성화를 달성하는 데에 필요한 안정한 "면역학적 시냅스"(IS)를 형성한다. 문헌[Monks et al., Nature 395(6697):82-86, 1998; S.-Y. Tseng et al., Curr Opin Cell Biol 14(5):575-580, 2002; M. Krummel et al., Curr Opin Immunol 14(1):66-74, 2002]참조. LFA-1 특정 차단 항체와의 LFA-1/ICAM-1 상호 작용의 억제가 시험관 내에서[문헌(Calhoun et al., Transplantation 68:1144, 1999) 그리고 염증의 다수의 동물 모델에서 T 세포 활성화를 방지함이 또한 공지되어 있다].

염증은 통상적으로 증가된 혈관 투과성 및 유체 및 혈장 단백질의 삼출에 의해 달성되는 혈관 확장을 포함하는 사건의 캐스케이드로부터 생긴다. 이 혈관 통합의 붕괴는 염증 세포의 침윤과 함께 진행되거나 이와 동시에 일어난다. 초기 상해의 자리에서 생성된 염증 매개체는 손상 자리에 대해 염증 세포를 모으는 역할을 한다. 이러한 매개체(케모틴, 예컨대 IL-8, MCP-1, MIP-1 및 RANTES, 보체 절편 및 인지질 매개체)는 백혈구에 대한 화학주성 활성을 가지며, 염증을 일으킨 환부로 염증 세포를 끌어들인다. 순환 백혈구를 염증 자리에 배치시키는 이 화학주성 매개체는 정확한 위치에서 혈관 내피를 가로지르는 세포를 필요로 한다. 이 백혈구 모집은 세포 부착이라고 불리우는 과정에 의해 달성된다.

세포 부착은 백혈구가 혈관 내피의 특정 영역에 우선 부착한 다음 염증을 일으키는 조직으로 이동하기 위해 내피 장벽을 가로지르는 것을 가능하게 하는 배위적으로 조절된 일련의 단계를 통해 일어난다[문헌(T. A. Springer, Cell, 76:301-314, 1994; M. B. Lawrence et al., Cell, 65:859-873, 1991; U. von Adrian et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:7538-7542, 1991; 및 K. Ley et al., Blood, 77:2553-2555, 1991)]. 이 단계는 순환 백혈구의 표면 상에 그리고 혈관 내피 세포 상에서 발현되는 인테그린, Ig 슈퍼유전자 패밀리의 멤버 및 셀렉틴과 같은 부착 분자의 패밀리에 의해 매개된다.

처음에, 백혈구는 염증 영역에 가득 차 있는 혈관 내피 세포를 따라 구른다. 구르기(rolling) 단계는 염증을 일으키는 내피의 루미날(luminal) 표면과 백혈구 사이의 인테그린-Ig 슈퍼패밀리 멤버 상호 작용 또는 셀렉틴-탄수화물 상호 작용에 의해 매개될 수 있다. 셀렉틴과 Ig 슈퍼패밀리 멤버 양쪽의 내피 발현은 TNF- $\alpha$  및 인터류킨-1과 같은 염증 매개체의 작용에 반응하여 상향 조정된다. 구르기는 염증 영역에서의 순환 백혈구의 속도를 감소시키고, 세포가 내피 세포에 더 견고하게 부착되도록 한다. 견고한 부착은 구르는 백혈구의 표면 상에 존재하는 인테그린 분자와 내피 세포의 표면 상의 이의 반대-수용체(Ig 슈퍼패밀리 분자)의 상호 작용에 의해 달성된다. Ig 슈퍼패밀리 분자 또는 세포 부착 분자(CAM)는 발현되지 않거나 정상 혈관 내피 세포 상에서 낮은 수준으로 발현된다. 부착 과정은 백혈구의 혈관 내피에 대한 견고한 부착 및 구르기 매개하는 혈관 내피 세포의 표면 상에서 셀렉틴 및 CAM의 유도된 발현에 의존한다. 부착 과정에서의 최종 사건은 내피 세포 장벽을 통한 백혈구의 유출 및 염증 자리에 대한 화학주성 구배에 따른 이의 이동이다.

내피 세포 상의 ICAM-1(CD54)과 백혈구 상의 인테그린 LFA-1의 상호 작용은 내피-백혈구 접촉에서 중요한 역할을 한다. 고친화성의 LFA-1을 함유하는 백혈구는 혈관계로부터 주위 조직으로의 유출 과정을 개시하면서 ICAM-1과의 상호 작용을 통해 내피세포에 부착된다. 그러므로, ICAM-1/LFA-1 상호 작용을 차단하는 제제는 염증 반응에서의 이러한 초기 단계를 억압한다. 이 배경과 일치하게, ICAM-1 녹아웃 마우스는 이의 염증 반응에서 다수의 이상을 나타낸다.

LFA-1의 삽입된 도메인(I-도메인)에 결합하는 화합물은 LFA-1과 ICAM-1 및 ICAM-3의 상호 작용을 차단하여 내피 세포-백혈구 부착을 중단시킬 수 있다. 이러한 화합물은 백혈구 트래피킹(trafficking) 또는 T-세포 활성화가 역할을 담당하는 질환, 예컨대 급성 및 만성 염증 질환, 자가면역 질환, 중앙 전이, 동종 이식 거부 및 재관류 손상의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 개요

본 발명은 신규한 화합물 및 이 화합물을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 LFA-1의 I-도메인에 결합할 수 있다.

일구체예에 있어서, 본 발명의 화합물은 신나미드기로 치환된 이방향족 설피드, 예컨대 디아릴 설피드 또는 아릴-헤테로아릴 설피드이다. 신나미드 작용기는 결합 황 원자에 대해 오르토- 또는 파라-에 위치할 수 있다. 한 쪽 또는 양쪽 방향족 고리의 적당한 치환체는 다양한 생화학적, 물리화학적 및 약물동태학적 특성을 조정하는 데 사용될 수 있다. 신나미드기는 용이하게 변형될 수 있는데, 다양한 2차 및 3차 아미드가 활성을 띌 수 있으며, 대안적으로 복소환 고리가 이 위치에 부착될 수 있다. 이 신나미드 작용기의 변형은 생리화학적 및 약물동태학적 특성을 조정하는 데 유용할 수 있다.

일구체예에 있어서, 본 발명의 화합물은 하나의 아릴에서 신나미드기로 치환되고, 다른 아릴 또는 헤테로아릴에서 2차 아민으로 치환된 아릴-헤테로아릴 설피드 및 디아릴 설피드이다. 본 발명은 추가로 디아릴 설피드 및 아릴-헤테로아릴 설피드의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 질환, 예컨대 급성 및 만성 염증 질환, 자가면역 질환, 종양 전이, 동종 이식 거부 및 재관류 손상의 치료에 이용될 수 있다. 그러므로, 본 발명의 특정 구체예는 포유 동물에서 염증 및 면역 질환의 치료 방법, 및 염증의 억제 또는 면역 반응의 억압 방법에 관한 것이다.

하기의 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명은 단지 예시적인 것이고 설명적인 것이며, 청구된 바의 본 발명을 제한하는 것은 아님을 이해해야 한다.

## 상세한 설명

### 정의

달리 명시하지 않는 한, 화학적 기는 비치환 및 치환 기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알데히드"는 라디칼  $-CHO$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알데히드 히드라존"은 라디칼  $-CH=N-NR_{12}R_{13}$ (여기서  $R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 또는 시클로알킬 중에서 선택됨)을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알카노일"은 알킬기에 부착된 카르보닐기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알카노일아미노"는 아미노기에 부착된 알카노일기, 예컨대  $-C(O)-$ 알킬-아미노-를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알카노일아미노알킬"은 알킬기에 부착된 알카노일아미노기, 예컨대  $-C(O)-$ 알킬-아미노-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알카노일옥시"는 산소에 부착된 알카노일기, 예컨대  $-C(O)-$ 알킬-O-를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알카노일옥시알킬"은 알킬기에 부착된 알카노일옥시기, 예컨대  $-C(O)-$ 알킬-O-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알케녹시카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 알케녹시기, 예컨대  $-O-$ 알켄- $C(O)-$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알케닐"은 1 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 2-20 탄소 원자의 불포화 직쇄형 또는 분지쇄형 기, 예컨대 2-12, 2-10, 또는 2-6 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지쇄형 기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시"는 산소에 부착된 알킬기를 지칭한다. "알콕시"기는 임의로 알케닐 ("알케녹시") 또는 알킬닐 ("알킬녹시") 기를 함유할 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시알카노일"은 알카노일기에 부착된 알콕시기, 예컨대 -알킬-O-C(O)-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시알콕시"는 다른 알콕시기에 부착된 알콕시기, 예컨대 -O-알킬-O-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시알킬"은 알킬기에 부착된 알콕시기, 예컨대 -알킬-O-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시알킬카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 알콕시알킬기, 예컨대 -알킬-O-알킬-C(O)-를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 알콕시기, 예컨대 -C(O)-O-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시카르보닐알킬"은 알킬기에 부착된 알콕시카르보닐기, 예컨대 -알킬-C(O)-O-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알콕시카르보닐아미도"는 아미도기에 부착된 알콕시카르보닐기, 예컨대 -아미도-C(O)-O-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알킬"은 1-20 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지쇄형 기, 예컨대 1-12, 1-10, 또는 1-6 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지쇄형 기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알킬(알콕시카르보닐알킬)아미노"는 하나의 알킬기 및 하나의 알콕시카르보닐기알킬로 치환된 아미노기, 예컨대 -알킬-C(O)-O-알킬-아미노-알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알킬설포닐"은 설포닐기에 부착된 알킬기를 지칭한다. "알킬설포닐기"는 임의로 알케닐 또는 알키닐 기를 함유할 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알킬설포닐아미도"는 아미노기에 부착된 알킬설포닐기, 예컨대 -알킬-SO<sub>2</sub>-아미도-를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알킬티오"는 황 원자에 부착된 알킬기를 지칭한다. "알킬티오" 기는 임의로 알케닐 또는 알키닐 기를 함유할 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "알키닐"은 1 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 2-20 탄소 원자의 불포화 직쇄형 또는 분지쇄형 기, 예컨대 2-12, 2-10, 또는 2-6 탄소 원자의 직쇄형 또는 분지쇄형 기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아미도"는 형태 -R<sub>16</sub>C(O)N(R<sub>14</sub>)-, -R<sub>16</sub>C(O)N(R<sub>14</sub>)R<sub>15</sub>-, 또는 -C(O)NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>-(여기서 R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알카노일, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 아릴, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 티오 및 설포닐 중에서 선택되고, R<sub>16</sub>은 수소, 알킬, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 할로젠, 히드록시, 케톤 및 티오 중에서 선택됨)의 라디칼을 지칭한다. 아미도는 탄소, 질소, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub> 또는 R<sub>16</sub>을 통해 다른 기에 부착될 수 있다. 아미도는 또한 환형일 수 있는데, 예컨대 R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> 및 R<sub>14</sub>, 또는 R<sub>16</sub> 및 R<sub>15</sub>는 결합하여 3- 내지 12-원 고리, 예컨대 3- 내지 10-원 고리를 형성할 수 있다. 용어 "아미도"는 알카노일아미노알킬, 아미도알킬(알킬을 통해 모분자 기에 부착됨), 알킬아미도(아미도를 통해 모분자 기에 부착됨), 아릴아미도, 아미도아릴, 설포아미드 등과 같은 기를 포함한다. 용어 "아미도"는 또한 우레아, 카르바메이트 및 이의 환식 형태와 같은 기를 포함한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아미도알콕시"는 알콕시기에 부착된 아미도기, 예컨대 -아미도-알킬-O-를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아미노"는 형태 -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-, -N(R<sub>17</sub>)R<sub>18</sub>- 또는 -R<sub>18</sub>N(R<sub>17</sub>)R<sub>19</sub>-(여기서 R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> 및 R<sub>19</sub>는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알카노일, 알콕시, 알키닐, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르,

헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 티오 및 설폰일 중에서 선택됨)의 라디칼을 지칭한다. 아미노는 질소,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$  또는  $R_{19}$ 를 통해 모분자 기에 부착될 수 있다. 아미노는 환형일 수 있는데, 예컨대  $R_{17}$ ,  $R_{18}$  및  $R_{19}$  중 임의의 2개는 N과 함께 결합하여 또는 N과 함께 3- 내지 12-원 고리, 예컨대 모르폴리노 또는 피페리디닐을 형성할 수 있다. 용어 "아미노"는 아미노알킬(알킬을 통해 모분자 기에 부착됨), 알킬아미노(아미노를 통해 모분자 기에 부착됨), 아릴아미노, 아미노아릴, 설폰아미노 등의 기를 포함한다. 용어 "아미노"는 임의의 아미노기의 상응하는 4급 암모늄 염, 예컨대  $-[N(R_{17})(R_{18})(R_{19})]^+$ 도 포함한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아미노알카노일"은 알카노일기에 부착된 아미노기, 예컨대  $-C(O)-$ 알킬-아미노-를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아미노알콕시"는 알콕시기에 부착된 아미노기, 예컨대  $-O-$ 알킬-아미노-를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아미노카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 아미노기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아미노설폰일"은 설폰일기에 부착된 아미노기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴"은 모노-, 비- 또는 다른 다-탄소환, 방향족 고리계를 지칭한다. 아릴기는 임의로 아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클일 중에서 선택되는 1 이상의 고리에 융합될 수 있다. 본 발명의 아릴기는 알킬, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미노, 아미도, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설폰일 및 티오 중에서 선택되는 기로 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴알카노일"은 알카노일기에 부착된 아릴기, 예컨대  $-C(O)-$ 알킬-아릴- 또는  $-$ 알킬- $C(O)-$ 아릴-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴알콕시"는 알콕시기에 부착된 아릴기, 예컨대  $-O-$ 알킬-아릴- 또는  $-$ 아릴- $O-$ 알킬-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴알콕시카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 아릴알콕시기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴알킬"은 알킬기에 부착된 아릴기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴알킬아미도"는 아미도기에 부착된 아릴알킬기, 예컨대  $-$ 알킬-아릴-아미도- 또는  $-$ 아릴- $-$ 알킬-아미도-를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴알킬설폰일"은 설폰일기에 부착된 아릴알킬기, 예컨대  $-$ 알킬-아릴-설폰일- 또는  $-$ 아릴- $-$ 알킬-설폰일-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴카르복시"는 카르복시기에 부착된 아릴기, 예컨대  $-$ 아릴- $-COOH$  또는  $-$ 아릴- $-COONa$ 와 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴카르복시아미도"는 아미도기에 부착된 아릴카르복시기, 예컨대  $-$ 아미도-아릴- $-COOH$  또는  $-$ 아미도-아릴- $-COONa$ 와 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴옥시"는 산소 원자에 부착된 아릴기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴옥시카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 아릴옥시기, 예컨대  $-C(O)-O-$ 아릴- 또는  $-O-$ 아릴- $-C(O)-$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴설폰일"은 설폰일기에 부착된 아릴기, 예컨대  $-S(O)_2-$ 아릴-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "아릴설폰일아미도"는 아미도기에 부착된 아릴설폰일기, 예컨대  $-$ 아미도- $-S(O)_2-$ 아릴-을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르보닐"은 라디칼  $-C(O)-$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르보닐-함유 기"는 라디칼  $-C(O)-$ 를 함유하는 임의의 기를 지칭한다. 예시적인 카르보닐-함유 기는 알데히드, 알카노일, 아릴카르보닐, 아미도, 케톤, 카르복시, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐을 포함한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시"는 라디칼  $-COOH$ 를 지칭한다. 용어 "카르복시"는 또한  $-COONa$  등과 같은 염을 포함한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시알콕시"는 카르복시기에 부착된 알콕시기, 예컨대  $-O-알킬-COOH$  또는  $-O-알킬-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시알킬"은 알킬기에 부착된 카르복시기, 예컨대  $-알킬-COOH$  또는  $-알킬-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다. "카르복실알킬"은 임의로 알케닐 또는 알키닐 기를 함유할 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시알킬카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 카르복시알킬기, 예컨대  $-C(O)-알킬-COOH$  또는  $-C(O)-알킬-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시알킬시클로알킬"은 시클로알킬기에 부착된 카르복시알킬기, 예컨대  $-시클로알킬-알킬-COOH$  또는  $-시클로알킬-알킬-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시아미도"는 카르복시기에 부착된 아미도기, 예컨대  $-아미도-COOH$  또는  $-아미도-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시아미노"는 카르복시기에 부착된 아미노기, 예컨대  $-아미노-COOH$  또는  $-아미노-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시아미노카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 카르복시아미노기, 예컨대  $-C(O)-아미노-COOH$  또는  $-C(O)-아미노-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 카르복시기, 예컨대  $-C(O)-COOH$  또는  $-C(O)-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시시클로알콕시"는 카르복시기에 부착된 시클로알콕시기, 예컨대  $-O-시클로알킬-COOH$  또는  $-C(O)-시클로알킬-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시시클로알킬"은 카르복시기에 부착된 시클로알킬기, 예컨대  $-시클로알킬-COOH$  또는  $-시클로알킬-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시시클로알킬알킬"은 알킬기에 부착된 카르복시시클로알킬기, 예컨대  $-알킬-시클로알킬-COOH$  또는  $-알킬-시클로알킬-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "카르복시티오알콕시"는 카르복시기에 부착된 티오알콕시기, 예컨대  $-S-알킬-COOH$  또는  $-S-알킬-COONa$  등과 같은 염을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "시아노"는 라디칼  $-CN$ 을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "시클로알콕시"는 산소에 부착된 시클로알킬기, 예컨대  $-O-시클로알킬-$ 을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "시클로알킬"은 단일 수소 원자의 제거에 의해 시클로알칸으로부터 유도된 3-12 탄소의 1가의 포화 또는 불포화 환식, 이환식 또는 가교 이환식 탄화수소기, 예컨대 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로펜탄 및 시클로펜탄을 지칭한다. 시클로알킬기는 알킬, 알킬티오, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 카르복시, 카르복시알킬, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 헤테로시

클일카르보닐, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 또는 티올로 치환될 수 있다. 시클로알킬기는 이의 치환체 중 임의의 것을 통해 모분자 기에 결합될 수 있다. 시클로알킬기는 다른 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클일기에 융합될 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "시클로알킬알킬"은 알킬기에 부착된 시클로알킬기, 예컨대 -알킬-시클로알킬-을 지칭한다.

용어 "에스테르"는 구조  $-C(O)O-$ ,  $-C(O)O-R_{20}-$ ,  $-R_{21}C(O)O-R_{20}-$  또는  $-R_{21}C(O)O-$ (여기서 O는 수소에 결합되지 않고,  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클일, 케톤 및 티오일 수 있음)를 갖는 라디칼을 지칭한다.  $R_{21}$ 은 수소이지만,  $R_{20}$ 은 수소일 수 없다. 에스테르는 환형일 수 있으며, 예컨대 탄소 원자 및  $R_{20}$ , 산소 원자 및  $R_{21}$ , 또는  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 결합하여 3- 내지 12-원 고리를 형성할 수 있다. 예시적인 에스테르는 알콕시알카노일, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬 등을 포함한다. 에스테르는 또한 카르복실산 무수물 및 산 할라이드를 포함한다.

용어 "에테르"는 구조  $-R_{22}O-R_{23}-$ (여기서  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클일일 수 있음)을 갖는 라디칼을 지칭한다. 에테르는  $R_{22}$  또는  $R_{23}$ 을 통해 모분자 기에 부착될 수 있다. 예시적인 에테르는 알콕시알킬 및 알콕시아릴 기를 포함한다. 에테르는 또한 예컨대  $R_{22}$  및  $R_{23}$  중 하나 또는 양쪽이 에테르인 폴리에테르를 포함한다.

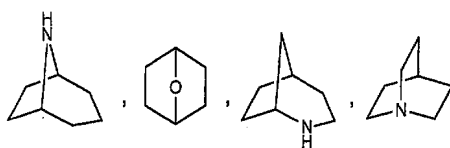
본원에서 사용된 바의 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "할로알킬"은 1 이상의 할로젠 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다. "할로알킬"은 임의로 알케닐 또는 알키닐 기를 함유할 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로아릴"은 1, 2 또는 3 개의 질소, 산소 및 황과 같은 헤테로 원자를 함유하는 모노-, 비- 또는 다-환식 방향족 고리계를 지칭한다. 헤테로아릴은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올을 포함하는 1 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 헤테로아릴은 또한 비방향족 고리에 융합될 수 있다.

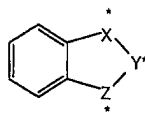
본원에서 사용된 바의 용어 "복소환" "헤테로시클일" 또는 "복소환의"는 질소, 산소 및 황 중에서 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로 원자를 함유하는 포화 또는 불포화 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 지칭한다. 복소환은 방향족 (헤테로아릴) 또는 비방향족일 수 있다. 복소환은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알데히드, 알킬티오, 알카노일, 알콕시, 알콕시카르보닐, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 히드록시, 케톤, 옥소, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올을 포함하는 1 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

복소환은 또한 상기 복소환 고리 중 임의의 것이 아릴, 시클로알킬 및 복소환 중에서 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 고리에 융합된 이환식, 삼환식 및 사환식 기를 포함할 수 있다. 예시적인 복소환은 아크리디닐, 벤즈이미다졸일, 벤조푸릴, 벤조티아졸일, 벤조티에닐, 벤조사졸일, 비오티닐, 신놀리닐, 디히드로푸릴, 디히드로인돌일, 디히드로피라닐, 디히드로티에닐, 디티아졸일, 푸릴, 호모피페리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸일, 인돌일, 이소퀴놀일, 이소티아졸리디닐, 이소티아졸일, 이속사졸리디닐, 이속사졸일, 모르폴리닐, 옥사디아졸일, 옥사졸리디닐, 옥사졸일, 피페라지닐, 피페리디닐, 피라닐, 피라졸리디닐, 피라지닐, 피라졸일, 피라졸리닐, 피리다지닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리미딜, 피롤리디닐, 피롤리딘-2-온일, 피롤리닐, 피롤일, 퀴놀리닐, 퀴녹살로일, 테트라히드로푸릴, 테트라히드로이소퀴놀일, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로퀴놀일, 테트라졸일, 티아디아졸일, 티아졸리디닐, 티아졸일, 티에닐, 티오모르폴리닐, 티오피라닐 및 트리아졸일을 포함한다.



복소환은 또한 단환식 복소환기가

와 같은 알킬렌기로 가교될 수 있는 가교된 이환식 기를 포함한다.



복소환은 또한 화학식

[여기서  $X^*$  및  $Z^*$ 는 독립적으로  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{NH}-$  및  $-\text{O}$  중에서

선택되고, 단,  $X^*$  및  $Z^*$  중 1 이상은  $-\text{CH}_2-$ 가 아니며,  $Y^*$ 는  $-\text{C}(\text{O})-$  및  $-(\text{C}(\text{R})_2)_v-$  중에서 선택됨(여기서 R"는 수소 또는 1-4 탄소의 알킬이고, v는 1-3임)]의 화합물을 포함한다. 이 복소환은 1,3-벤조디옥솔일, 1,4-벤조디옥사닐 및 1,3-벤즈이미다졸-2-온을 포함한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로시클일알킬"은 알킬기에 부착된 복소환 기를 지칭한다. "헤테로시클일알킬"은 임의로 알케닐 또는 알키닐 기를 함유할 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로시클일알킬카르보닐"은 카르보닐에 부착된 헤테로시클일알킬기, 예컨대  $-\text{C}(\text{O})-$ 알킬-헤테로시클일- 또는 -알킬-헤테로시클일- $-\text{C}(\text{O})-$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로시클일알킬설포닐"은 설포닐에 부착된 헤테로시클일알킬기, 예컨대  $-\text{SO}_2$ -알킬-헤테로시클일- 또는 -알킬-헤테로시클일- $-\text{SO}_2-$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로시클일아미도"는 아미도기에 부착된 헤테로시클일기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로시클일아미노"는 아미노기에 부착된 헤테로시클일기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로시클일카르보닐"은 카르보닐기에 부착된 헤테로시클일기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로시클일설포닐"은  $-\text{SO}_2$ -기에 부착된 헤테로시클일기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "헤테로시클일설포닐아미도"는 아미도기에 부착된 헤테로시클일설포닐기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시" 및 "히드록실"은 라디칼  $-\text{OH}$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시알카노일"은 알카노일기에 부착된 히드록시 라디칼, 예컨대  $-\text{C}(\text{O})-$ 알킬- $\text{OH}$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시알콕시"는 알콕시기에 부착된 히드록시 라디칼, 예컨대  $-\text{O}-$ 알킬- $\text{OH}$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시알콕시알킬"은 알킬기에 부착된 히드록시알콕시기, 예컨대  $-\text{알킬}-\text{O}-$ 알킬- $\text{OH}$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시알킬"은 알킬기에 부착된 히드록시 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시알킬아미도"는 아미도기에 부착된 히드록시알킬기, 예컨대 -아미도-알킬- $\text{OH}$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시아미도"는 히드록시 라디칼에 부착된 아미도기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "히드록시아미노"는 히드록시 라디칼에 부착된 아미노기를 지칭한다.

용어 "케톤"은 구조  $-\text{R}_{24}-\text{C}(\text{O})-\text{R}_{25}-$ 를 갖는 라디칼을 지칭한다. 케톤은  $\text{R}_{24}$  또는  $\text{R}_{25}$ 를 통해 다른 기에 부착될 수 있다.  $\text{R}_{24}$  또는  $\text{R}_{25}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클일 또는 아릴일 수 있거나, 또는  $\text{R}_{24}$  또는  $\text{R}_{25}$ 는 결합하여 3- 내지 12-원 고리를 형성할 수 있다. 예시적인 케톤은 알카노일알킬, 알킬알카노일 등을 포함한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "니트로"는 라디칼  $-\text{NO}_2$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "옥소"는 다른 원자에의 이중 결합을 갖는 산소 원자를 지칭한다. 예컨대 카르보닐은 옥소기를 갖는 탄소 원자이다.

본원에서 사용된 바의 용어 "퍼플루오로알킬"은 모든 수소 원자가 불소 원자로 치환된 알킬기를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "페닐"은 하나의 방향족 고리를 갖는 단환식 탄소환 고리계를 지칭한다. 페닐기는 또한 시클로헥산 또는 시클로펜탄 고리에 융합될 수 있다. 본 발명의 페닐기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티오를 포함하는 1 이상의 치환체로 치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바의 용어 "설포나미도" 또는 "설포나미드"는 구조  $-(\text{R}_{27})-\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{28}-$  또는  $-\text{R}_{26}(\text{R}_{27})-\text{N}-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}_{28}$ (여기서  $\text{R}_{26}$ ,  $\text{R}_{27}$  및  $\text{R}_{28}$ 은 예컨대, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴일 수 있음)을 갖는 라디칼을 지칭한다. 예시적인 설포나미드는 알킬설포나미드(예컨대 여기서  $\text{R}_{28}$ 은 알킬임), 아릴설포나미드(예컨대 여기서  $\text{R}_{28}$ 은 아릴임), 시클로알킬 설포나미드(예컨대 여기서  $\text{R}_{28}$ 은 시클로알킬임), 헤테로시클릴 설포나미드(예컨대 여기서  $\text{R}_{28}$ 은 헤테로시클릴임) 등을 포함한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "설포네이트"는 라디칼  $-\text{SO}_3\text{H}$ 를 지칭한다. 설포네이트는 또한  $\text{SO}_3\text{Na}$  등과 같은 염을 포함한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "설포닐"은 구조  $\text{R}_{29}\text{SO}_2-$ (여기서  $\text{R}_{29}$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아미노, 아미도, 아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴, 예컨대 알킬설포닐일 수 있음)를 갖는 라디칼을 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "설포닐알킬아미도"는 설포닐기에 부착된 알킬아미도기, 예컨대  $-\text{아미도}-\text{알킬}-\text{SO}_2-$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "설포닐알킬설포닐"은 설포닐기에 부착된 알킬설포닐기, 예컨대  $-\text{SO}_2-\text{알킬}-\text{SO}_2-$ 를 지칭한다.

본원에서 사용된 바의 용어 "티오"는 구조  $\text{R}_{30}\text{S}-$ (여기서  $\text{R}_{30}$ 은 수소, 알킬, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아미노 및 아미도, 예컨대 알킬티오, 아릴티오, 티올 등일 수 있음)를 갖는 라디칼을 지칭한다. "티오"는 또한 산소가 황으로 치환된 라디칼을 지칭하는데, 예컨대  $-\text{N}-\text{C}(\text{S})-$ 는 티오아미드 또는 아미노티오카르보닐이고, 알킬-S-는 티오알콕시(알킬티오와 동의어임)이다.

"알킬" "알케닐" 및 "알키닐" 기는 총체적으로 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 티오, O, S 및 N 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환되거나 이에 의해 개재될 수 있는 "포화 및 불포화 탄화수소"를 지칭한다.

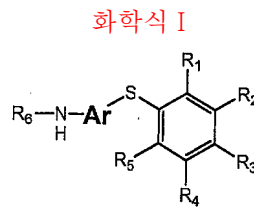
본원에서 사용된 바의 용어 "약학적으로 허용 가능한 프로드러그"는 건전한 의학 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응없이 인간 및 저급 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적절하고, 적절한 이익/위험 비율을 가지면서 동등한 정도이고, 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 양쪽성 이온 형태 뿐 아니라 이의 의도된 용도에 효과적인 본 발명의 화합물의 프로드러그를 나타낸다.

본원에서 사용된 바의 용어 "프로드러그"는 예컨대 혈액 내 가수분해에 의해서 본원에 기재된 화학식의 모화합물로 생체 내에서 빠르게 변형되는 화합물을 나타낸다. 이에 대한 논의는 문헌들(T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of ACS Symposium Series 및 Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987)에 개시되어 있으며, 이들 모두 본 명세서에서 참고로 인용한다.

본 발명의 화합물은 비대칭 또는 입체 이성체 중심이 존재하는 경우 입체 이성체로서 존재할 수 있다. 이 화합물은 입체 이성체 탄소 원자 주위의 치환체의 배열에 따라 "R" 또는 "S" 이성체로 명명될 수 있다. 본 발명은 이 화합물 및 이의 혼합물의 다양한 위치 이성체를 포함한다. 위치 이성체는 거울상 이성체 및 부분입체 이성체를 포함한다. 거울상 이성체 및 부분입체 이성체의 혼합물은 명명법에 있어서의 명확함을 위해 "(±)"로 명명될 수 있지만, 구조가 함축적으로 키랄 중심을 나타냄을 당업자는 인지할 것이다. 본 발명의 화합물의 개개의 위치 이성체는 비대칭 또는 위치 이성체 중심을 함유하는 시판 중인 출발 물질로부터 합성하여, 또는 라세미 혼합물의 제조에 이어 당업자에게 잘 알려진 용해 방법에 의해 제조될 수 있다. 용해 방법은 (1) 거울상 이성체의 키랄 보조체에의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 부분입체 이성체의 생성된 혼합물의 분리, 및 보조체로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리, (2) 광학적으로 활성인 용해제를 사용하는 염 형성, 또는 (3) 키랄 크로마토그래피 칼럼 상에서 광학 거울상 이성체의 혼합물의 직접 분리로 설명된다.

기하 이성체가 또한 본 발명의 화합물 중에 존재할 수 있다. 본 발명은 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체의 정렬 또는 탄소환 고리 주위의 치환체의 정렬로부터 생기는 다양한 기하 이성체 및 이의 혼합물을 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체는 "Z" 또는 "E" 배열(여기서 용어 "Z" 및 "E"는 IUPAC 기준에 따라 사용됨)에 있는 것으로 지정된다. 탄소-탄소 이중 결합 주위의 치환체는 대안적으로 "시스" 또는 "트랜스"(여기서 "시스"는 이중 결합의 동일한 측면 상에 있는 치환체를 나타내고, "트랜스"는 이중 결합의 대향 측면 상에 있는 치환체를 나타냄)로서 지정될 수 있다. 탄소환 고리 주위의 치환체의 정렬은 "시스" 또는 "트랜스"로서 지정된다. 용어 "시스"는 고리의 평면의 동일한 측면 상에 있는 치환체를 나타내고, 용어 "트랜스"는 고리의 평면의 대향 측면 상에 있는 치환체를 나타낸다. 치환체가 고리의 평면의 동일한 측면 및 대향 측면 모두에 배치된 화합물의 혼합물은 "시스/트랜스"로 명명된다.

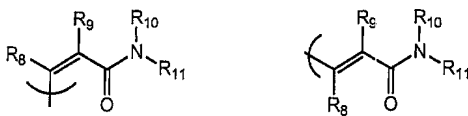
본 발명의 일구체에는 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그를 제공한다:



상기 화학식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알킬닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

대안적으로, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub> 중 임의의 1 이상은 독립적으로 아미노티오카르보닐일 수 있으며,

단, R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 1 이상은 하기 화학식들로 정의되는 시스-신나미드 또는 트랜스-신나미드이고,



"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

(상기 화학식들에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포닐, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되며,

R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 독립적으로 알카노일일 수 있거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설폰일, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되는 1 이상의 치환체에 부착된 헤테로시클일기를 형성함)

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설폰일, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

$R_3$ 이 신나미드일 경우,  $R_1$  및  $R_2$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클일 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 신나미드일 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있으며,

단,  $R_6$ 은 수소, 비치환된 알킬, 비치환된 포화 시클로알킬, 비치환된 카르복시알킬(여기서 알킬은 모화합물의 NH기에 결합됨), 또는 비치환된 헤테로시클일알킬(여기서 알킬은 모화합물의 NH기에 결합됨)이 아니다.

일구체예에 있어서, 카르보닐-함유 기는 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택된다.

다른 구체예에 있어서, 티오기는 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택된다.

$R_6$ 의 하기 대안적인 구체예는 본원에 개시된 화합물 중 임의의 것, 예컨대 화학식 I 및 II의 화합물에 적용될 수 있다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르보닐-함유 기, 예컨대 -NH에 결합된 카르보닐, 카르복시, 시아노, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 치환된 알킬, 치환된 카르복시알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클일알킬, 설폰일, 설포네이트 및 티오 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알데히드, 알카노일, 알케닐, 알케녹시, 알콕시, 알키닐, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 에스테르, 에테르, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 치환된 알킬, 치환된 카르복시알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클일알킬, 설폰일 및 설포네이트 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴옥시, 카르복시, 시클로알킬카르보닐, 에테르, 에스테르, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 케톤, 니트로, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 설폰일 및 설포네이트 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알카노일, 알카노일알킬, 아미노, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 아릴카르보닐, 카르복시시클로알킬알킬, 시클로알킬카르보닐, 헤테로시클일, 헤테로시클일알킬, 헤테로시클일카르보닐 및 설폰일 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알카노일, 카르보닐-함유 기, 아미도, 아릴, 헤테로시클일, 설폰일, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 카르복시알킬, 치환된 헤테로시클일알킬(여기서 헤테로시클일 및/또는 알킬은 치환됨) 및 티오 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 아미도알킬, 아미노알킬, 아릴알킬, 카르복시시클로알킬, 카르복시시클로알킬알킬 및 시클로알킬알킬 중에서 선택되는 치환된 알킬일 수 있다. 다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 아미노카르보닐, 알킬아미도, 아릴아미도 및 아릴알킬아미도 중에서 선택되는 아미도일 수 있다. 또다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알콕시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 헤테로시클일카르보닐 및 헤테로시클일알킬카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기일 수 있다. 대안적으로,  $R_6$ 은 알킬설폰일, 아미노설폰일, 아릴설폰일, 아릴알킬설폰일, 헤테로시클일설폰일, 헤테로시클일알킬설폰일 및 설폰일알킬설폰일 중에서 선택되는 설폰일일 수 있다.

다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 카르복시시클로알킬, 헤테로시클일, 아릴카르보닐, 아릴히드록시알킬 및 카르복시 중에서 선택되는 치환체를 함유하는 치환된 알킬이다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 치환 또는 비치환 알카노일, 예컨대 아세틸; 카르복시알킬; 카르복시시클로알킬, 예컨대 카르복시시클로헥실; 카르복시알킬시클로알킬, 예컨대 카르복시메틸 또는 카르복시에틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실; 카르복시시클로알킬알킬, 예컨대 카르복시시클로헥실알킬; 헤테로시클일, 예컨대 테트라히드로피라닐, 디옥소헥사히드로- $1\lambda^6$ -티오피라닐, 피리딘, 및 비치환된 또는 N- 또는 C-치환된 피페라진 및 피페리딘; 헤테로시클일카르보닐; 헤테로시클일알킬카르보닐; 설폰일, 예컨대 아릴설폰일, 알킬설폰일 및 설포아미드 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 카르보닐기에 결합된 알킬기를 포함하는 알카노일인데, 여기서 알킬기는 비치환되거나 또는 알킬티오, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오키아르보닐, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설폰일 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환될 수 있다.

다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알콕시, 알킬, 아미노 및 헤테로시클일 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알킬기를 포함하는 알카노일이다. 다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 아미노 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알카노일이다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 알킬티오, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오키아르보닐, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 카르복시알킬, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설폰일 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 시클로알킬이다.

다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 카르복시 및 카르복시알킬 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 시클로알킬이다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 비치환되거나 또는 알킬, 알킬티오, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오키아르보닐, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 설포네이트, 설폰일 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 헤테로시클일이다.

다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 알카노일, 아미도, 아릴카르보닐, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 헤테로시클일카르보닐, 설폰일 및 옥소 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 헤테로시클일이다. 다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 아릴, 알콕시, 알콕시카르보닐, 카르복시 및 히드록시 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알킬로 치환된 헤테로시클일이다.

다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알카노일 및 에스테르 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 헤테로시클일인데, 여기서 에스테르 및 알카노일의 카르보닐은 알케녹시, 알콕시알콕시, 알콕시알콕시알킬, 알콕시알킬, 아미노알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택되는 치환체에 결합되어 있다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 카르보닐기에 결합된 비방향족 헤테로시클일이다. 일구체예에 있어서, 카르보닐기는  $-C(O)R_w$  기이다. 일구체예에 있어서,  $R_w$ 는  $-NHR$ ,  $-OR$ , 알킬,  $-알킬-OR$  및  $알킬-OH$  중에서 선택되고,  $R$ 은 알킬,  $CN$  및  $-C(O)NH_2$  중에서 선택된다. 일구체예에 있어서, 헤테로시클일은 고리 내에 질소를 함유한다. 다른 구체예에 있어서, 상기 정의된  $-C(O)R_w$ 기는 헤테로시클일의 질소에 결합되거나 또는 질소에 대해 오르토 위치에 있는 헤테로시클일 고리 내 탄소에 결합된다. 예시적이고 비제한적인 헤테로시클일은 피롤리딘 및 피페리딘을 포함한다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 비방향족 헤테로시클일카르보닐기, 즉  $-C(O)-$ 헤테로시클일이다. 일구체예에 있어서, 카르보닐은 모화합물의 질소에 결합된다. 일구체예에 있어서, 헤테로시클일은 고리 내에 질소를 함유한다. 다른 구체예에 있어서, 헤테로시클일의 질소는 카르보닐에 결합된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 카르복시기로 치환된 알킬시클로알킬, 및 카르복시기로 치환된 시클로알킬 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알킬티오, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알킬이다.

다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 아미도, 아미노, 아릴, 아릴카르보닐, 카르복시시클로알킬, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 알킬이다. 다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 알카노일, 및 알콕시카르보닐 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 헤테로시클릴로 치환된 알킬이다. 다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 히드록시기로 치환된 아릴로 치환된 알킬이다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 수소, 알킬티오, 알카노일, 알케닐, 알콕시, 알킬, 알킬닐, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 아미도이다.

다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 알카노일, 아릴, 아릴알킬, 카르복시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택되는 1 이상의 기로 치환된 아미도이다. 다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 티오아미도이다. 다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알콕시기로 치환된 알카노일로 치환된 아미도이다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알카노일, 알콕시카르보닐, 알콕시알킬카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴알킬카르보닐, 히드록시알킬카르보닐 및 티오카르보닐 중에서 선택된다.

다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은 아미노알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐, 헤테로시클릴카르보닐, 헤테로시클릴알킬카르보닐 및 히드록시알킬카르보닐 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알킬, 아미노, 아릴, 아릴알킬, 할로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 및 설포닐알킬 중에서 선택된 1 이상의 기로 치환된 설포닐이다.

일구체예에 있어서,  $R_1$ - $R_5$  중 임의의 것은

- 알콕시알킬, 아릴알킬, 카르복시알킬, 카르복시시클로알킬, 카르복시시클로알킬알킬, 시클로알킬알킬, 할로알킬 및 히드록시알킬 중에서 선택될 수 있는 알킬;
- 알카노일옥시, 아미노알카노일, 아릴알카노일 및 히드록시알카노일 중에서 선택될 수 있는 알카노일;
- 카르복시알케닐일 수 있는 알케닐;
- 알콕시알콕시, 아미도알콕시, 아미노알콕시, 카르복시알콕시, 카르복시시클로알콕시 및 히드록시알콕시 중에서 선택될 수 있는 알콕시;
- 알데히드 히드라존일 수 있는 알데히드;
- 알킬아미도, 알킬설포닐아미도, 알콕시카르보닐아미도, 아미노카르보닐, 아릴카르복시아미도, 아릴설포닐아미도, 카르복시아미도, 카르복시아미노카르보닐 및 헤테로시클릴아미도, 헤테로시클릴설포닐아미도, 히드록시아미도, 설포닐알킬아미도 중에서 선택될 수 있는 아미도;
- 카르복시아미노, 헤테로시클릴아미노, 히드록시아미노 중에서 선택될 수 있는 아미노;

- 아릴알콕시카르보닐, 아릴옥시카르보닐, 알케녹시카르보닐, 알콕시카르보닐, 카르복시카르보닐, 카르복시알킬카르보닐, 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택될 수 있는 카르보닐-함유 기;
- 알카노일옥시알킬일 수 있는 에스테르;
- 트리플루오로메틸일 수 있는 퍼플루오로알킬;
- 알킬설포닐, 아미노설포닐, 아릴설포닐, 아릴알킬설포닐, 헤테로시클일설포닐, 헤테로시클일알킬설포닐 및 설포닐알킬설포닐 중에서 선택될 수 있는 설포닐; 및
- 알킬티오, 티오아미도 및 카르복시티오알콕시 중에서 선택될 수 있는 티오

중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택된다.

다른 구체예에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소, 알킬, 할로젠, 할로알킬 및 니트로 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 할로알킬이고,  $R_3$ 은 "트랜스-신나미드"이며,  $R_4$  및  $R_5$ 는 수소이고, Ar은 아릴 고리이다.

일구체예에 있어서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알카노일, 알킬, 알킬티오, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되고,

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 이 N과 함께 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클일기를 형성하지 않는 경우,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알킬티오, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 아미도, 알콕시, 아릴, 아릴티오, 아릴카르보닐, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클일, 헤테로시클일카르보닐, 케톤, 니트로, 설포닐 및 티올 중에서 선택된다.

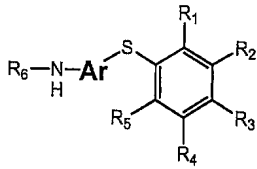
일구체예에 있어서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 알콕시알킬, 알콕시카르보닐알킬, 알킬, 아릴, 카르복시알킬, 시클로알킬, 히드록시알킬, 헤테로시클일알킬, 헤테로시클일 및 헤테로시클일아미노 중에서 선택된다.

일구체예에 있어서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 알킬, 알카노일, 알카노일옥시, 알카노일아미노, 알카노일옥시알킬, 알카노일아미노알킬, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 아미노, 알킬설포닐, 알킬설포닐아미노카르보닐, 아릴알콕시카르보닐, 아미노알킬, 아미노알카노일, 아미노카르보닐, 아릴설포닐아미노카르보닐, 카르복시, 카르복시알킬, 카르복시카르보닐, 카르복스알데히드, 카르복스아미도, 카르복스아미도알킬, 헤테로시클일, 헤테로시클일알킬, 헤테로시클일카르보닐, 헤테로시클일알킬아미노카르보닐, 히드록시, 히드록시알카노일, 히드록시알킬, 히드록시알콕시알킬, 헤테로시클일설포닐아미노카르보닐 및 테트라졸일 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클일기를 형성한다.

다른 구체예에 있어서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피리딜, 테트라히드로피리딜 및 티오 모르폴리닐 중에서 선택되는 헤테로시클일기를 형성한다.

본 발명의 다른 구체예는 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그를 제공한다:

화학식 I

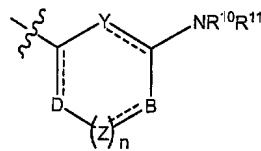


상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오키르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은

(A) 하기 화학식 IV의 치환체:

화학식 IV

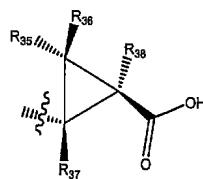
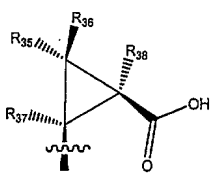


(상기 화학식에서, D, B, Y 및 Z는 각각 독립적으로  $-CR^{31}=$ ,  $-CR^{32}R^{33}-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-O-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-S-$ ,  $-N=$  및  $-NR^{34}-$ 로 구성된 군에서 선택되고;

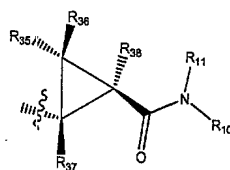
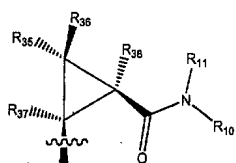
$n$ 은 0 내지 3의 정수이고;

$R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$  및  $R^{34}$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬, 알킬아미노카르보닐알킬, 디알킬아미노카르보닐알킬 및 카르복시알킬로 구성된 군에서 선택됨)

(B) 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택되는 시클로프로판 유도체;



"시스-시클로프로판산" "트랜스-시클로프로판산"



"시스-시클로프로판아미드" "트랜스-시클로프로판아미드"

(상기 화학식들에서,  $R_{35}$  및  $R_{36}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시, 히드록시알킬 및 카르복시알킬로 구성된 군에서 선택되며,

$R_{37}$  및  $R_{38}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 카르복시알킬, 알킬아미노카르보닐알킬 및 디알킬아미노카르보닐알킬로 구성된 군에서 선택됨)

(상기 화학식들에서,  $R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알카노일, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설폰일, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설폰일, 설폰네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

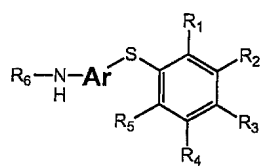
중에서 선택되며,

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설폰일, 설폰네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

$R_3$ 이 상기 정의된 바의 시클로프로필 유도체 및 화학식 IV의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 시클로프로필 유도체 및 화학식 IV의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있다.

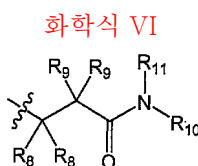
본 발명의 다른 구체예는 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그를 제공한다:

화학식 I



상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  및  $R_6$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설폰일, 설폰네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

단,  $R_1$  또는  $R_3$  중 1 이상은 하기 화학식 VI에서 선택되며,



(상기 화학식에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포닐, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되며,

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 독립적으로 알카노일일 수 있거나, 또는

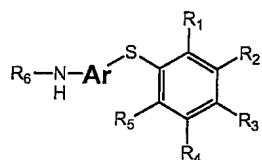
$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함),

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

$R_3$ 이 화학식 IV의 치환체인 경우,  $R_1$  및  $R_2$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 화학식 IV의 치환체인 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$ , 및  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있다.

본 발명의 다른 구체예는 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그를 제공한다:

화학식 I



상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

$R_6$ 은 알킬, 알데히드, 알카노일, 알케닐, 알케녹시, 알콕시, 알키닐, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 치환된 알킬, 치환된 카르복시알킬, 치환된 시클로알킬, 치환된 헤테로시클릴알킬, 설포닐 및 설포네이트 중에서 선택되며,

단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은

하기 화학식 VII의 신남산 중에서 선택되고,

### 화학식 VII



"시스-신남산" "트랜스-신남산"

(상기 화학식들에서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 티오 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포닐, 티오 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

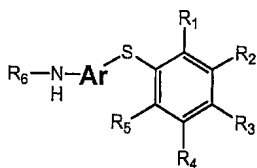
R<sub>10</sub> 및 R<sub>11</sub>은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

R<sub>3</sub>이 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되는 경우, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>, 및 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있으며, R<sub>1</sub>이 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되는 경우, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>, 및 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있다.

본 발명의 다른 구체예는 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그를 제공한다:

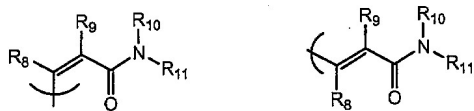
화학식 I



상기 화학식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

대안적으로, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub> 중 임의의 1 이상은 독립적으로 아미노티오카르보닐일 수 있으며,

단, R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 1 이상은 하기 정의되는 바의 시스-신나미드 또는 트랜스-신나미드이거나,



"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

또는 대안적으로, 단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은 A. 화학식 IV의 치환체, 및 B. 상기 정의된 바의 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택되거나,

또는 대안적으로, 단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은 상기 정의된 바의 화학식 VI의 치환체 중에서 선택되거나,

또는 대안적으로, 단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은 상기 정의된 바의 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되고,

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 히드록시, 케톤, 니트로 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되며,

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 독립적으로 알카노일일 수 있거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

$R_3$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있으며,

또는 대안적으로,  $R_3$ 이 상기 정의된 바의 화학식 VI의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 화학식 VI의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있거나,

또는 대안적으로,  $R_3$ 이 상기 정의된 바의 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있으며,

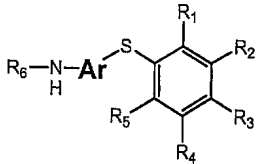
단,

(i)  $R_6$ 이 수소인 경우,  $R_{10}$  또는  $R_{11}$ 은 시클로알킬이고;

(ii)  $R_6$ 은 비치환된 알킬, 비치환된 포화 시클로알킬, 비치환된 카르복시알킬, 또는 비치환된 헤테로시클릴알킬이 아니다.

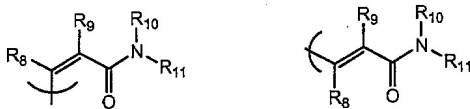
본 발명의 다른 구체예는 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용염을 제공한다:

화학식 I



상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알킬닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은 하기 화학식들로 정의되는 시스-신나미드 또는 트랜스-신나미드 중에서 선택되는 신나미드 중에서 선택되는 시스-신나미드 또는 트랜스-신나미드이거나,



"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

또는 대안적으로, 단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은 A. 화학식 IV의 치환체, 및 B. 상기 정의된 바의 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드, 상기 정의된 바의 화학식 VI의 치환체 및 상기 정의된 바의 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되고,

$R_6$ 은 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알킬닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

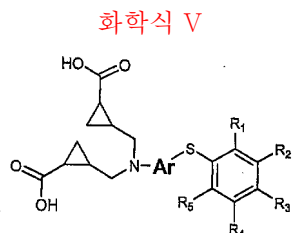
$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알카노일, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포닐, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클릴카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알킬닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알

킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클일기를 형성함)

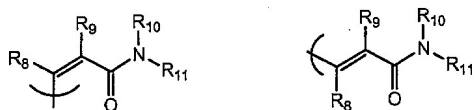
Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택된다.

본 발명의 다른 구체에는 하기 화학식 V의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그를 제공한다:



상기 화학식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  및  $R_5$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오카르보닐, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은 하기 화학식으로 정의되는 시스-신나미드 및 트랜스-신나미드 중에서 선택되는 신나미드 중에서 선택되거나,



"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

또는 대안적으로, 단,  $R_1$  및  $R_3$  중 1 이상은 A. 화학식 IV의 치환체, 및 B. 상기 정의된 바의 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드, 상기 정의된 바의 화학식 VI의 치환체, 및 상기 정의된 바의 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되고,

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 티오 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택되는 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고;

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포닐, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 선택되거나, 또는

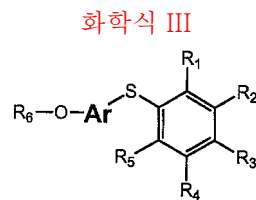
$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알

킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클일기를 형성함)

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 알킬티오, 아릴티오 및 티올 중에서 선택되는 티오기, 및 아릴카르보닐, 시클로알킬카르보닐 및 헤테로시클일카르보닐 중에서 선택되는 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

R<sub>3</sub>이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>, 및 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클일 고리를 형성할 수 있고, R<sub>1</sub>이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체, 화학식 VI의 치환체, 화학식 VII의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우, R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>, 및 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬, 아릴 또는 헤테로시클일 고리를 형성할 수 있다.

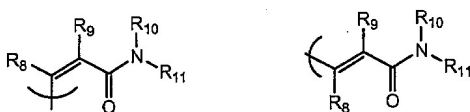
본 발명의 다른 구체예는 하기 화학식 III의 화합물 및 이의 약학적 허용염 및 프로드러그를 제공한다:



상기 화학식에서, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 설포닐, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

R<sub>6</sub>은 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르보닐-함유 기, 예컨대 -NH에 결합된 카르보닐, 카르복시, 시아노, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클일, 히드록시, 케톤, 니트로, 퍼플루오로알킬, 치환된 알킬, 치환된 카르복시알킬, 시클로알킬, 헤테로시클일알킬, 설포닐, 설포네이트 및 티오 중에서 선택되며,

단, R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 1 이상은 하기 정의되는 바의 시스-신나미드 또는 트랜스-신나미드이거나,



"시스-신나미드" "트랜스-신나미드"

또는 대안적으로, 단, R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 1 이상은 A. 화학식 IV의 치환체, 및 B. 상기 정의된 바의 시스-시클로프로판산, 트랜스-시클로프로판산, 시스-시클로프로판아미드 및 트랜스-시클로프로판아미드 중에서 선택된 시클로프로필 유도체 중에서 선택되거나,

또는 대안적으로, 단, R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 1 이상은 상기 정의된 바의 화학식 VI의 치환체 중에서 선택되거나,

또는 대안적으로, 단, R<sub>1</sub> 및 R<sub>3</sub> 중 1 이상은 상기 정의된 바의 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되고,

(상기 화학식들에서,  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각 독립적으로 수소, 알데히드, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 히드록시, 케톤, 니트로 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고,

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 아릴알킬, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되며,

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 독립적으로 알카노일일 수 있거나, 또는

$R_{10}$  및  $R_{11}$ 은 N과 함께 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설폰, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체에 결합된 헤테로시클릴기를 형성함)

Ar은 수소, 알킬, 알케닐, 알케녹시, 알키닐, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴옥시, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에테르, 에스테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 퍼플루오로알킬, 설폰, 설포네이트, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 독립적으로 선택되는 1 이상의 치환체를 갖는 헤테로아릴 및 아릴 중에서 선택되고,

$R_3$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 신나미드, 화학식 IV의 치환체 및 시클로프로필 유도체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있거나,

또는 대안적으로,  $R_3$ 이 상기 정의된 바의 화학식 VI의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 화학식 VI의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있거나,

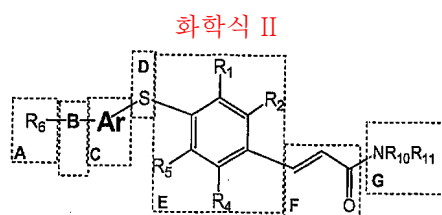
또는 대안적으로,  $R_3$ 이 상기 정의된 바의 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_1$  및  $R_2$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성할 수 있고,  $R_1$ 이 상기 정의된 바의 화학식 VII의 치환체 중에서 선택되는 경우,  $R_2$  및  $R_3$ ,  $R_3$  및  $R_4$  및/또는  $R_4$  및  $R_5$ 는 결합하여 5- 내지 7-원 고리를 형성할 수 있다

일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 알카노일알킬, 아미노, 아미도, 아릴, 아릴알킬, 카르보닐-함유 기, 카르복시시클로알킬알킬, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴알킬 및 설폰 중에서 선택된다.

## 화합물의 제조

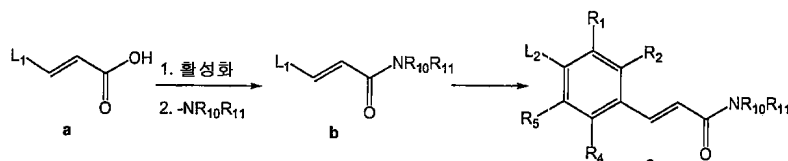
본 발명의 화합물의 제조를 하기 반응식 및 반응에 의해 예시할 수 있다.

일구체예에 있어서, 화학식 II의 화합물의 합성은 하기에 예시되는 바와 같이 다양한 성분 A-G를 함께 조각화하여 생각할 수 있다:



당업자는 성분 A-G가 임의의 순서로 조합될 수 있음을 이해할 것이다. 성분 B는 예컨대, NH 또는 O일 수 있다. 성분 F 및 G는 예컨대 하기 반응식 1에 도시된 바와 같이 보호된 아크릴산 **a**를 -NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>-함유 시약으로 활성화시켜 아크릴아미드 **b**를 형성시킴으로써 제조할 수 있다.

### 반응식 1

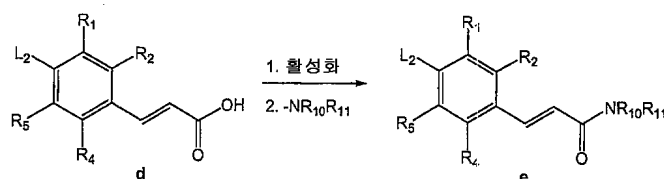


반응식 1은 아크릴아미드 **b**의 트랜스 형태를 도시하지만, 당업자는 시스 또는 트랜스 형태는 설명한 반응식 중 임의의 것으로 제조할 수 있음을 이해할 것이다.

성분 E는 **b**의 작용화된 말단을 신나미드 **c**로 후속 전환시켜 제조할 수 있다. 아릴기는 **b**와 반응시키기 전 또는 후에 치환체 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 L<sub>2</sub> 중 임의의 것으로 치환될 수 있다. 예시적인 L<sub>1</sub>기는 푸릴, 수소, 트리플레이트 및 할로젠(예컨대 유기금속 커플링 반응)을 포함한다. 예시적인 L<sub>2</sub>기는 히드록시, 설포네이트, 에스테르, 할로젠 및 아릴 설피드를 포함한다.

역으로, 아릴기(또는 아릴 디설피드)는 하기 반응식 2에 도시된 바와 같이 **d**에서와 같이 아크릴산으로 작용화되고, 후속 반응하여 신나미드 **e**를 형성할 수 있다.

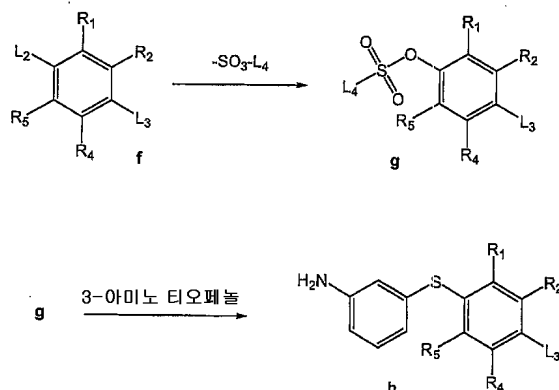
### 반응식 2



당업자는 성분 F는 예컨대 벤즈알데히드를 다른 카르보닐 함유 분자로 축합시켜(예컨대 아돌 또는 크노에베나겔 형 축합) 성분 E와 동시에 형성될 수 있음을 이해할 것이다.

성분 C 및 D, 아릴 또는 헤테로아릴 설피드는 아릴기를 티올 또는 티올레이트와 반응시켜 아릴기에 부착시킬 수 있다. 예시적인 아릴 설피드-형성 반응은 WO 00/59880, pp. 71-90에 개시되어 있으며, 이 개시물은 그 전체를 본 명세서에서 그 전체를 참고로 인용한다. 대안적으로, 페놀과 같은 아릴기는 하기 반응식 3에 도시된 바와 같이 설포산 또는 설포네이트-함유 화합종과 반응하여 상응하는 아릴 설포산 에스테르를 제조할 수 있다.

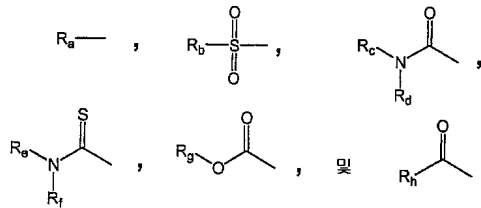
### 반응식 3



$L_2$ 는 히드록시기, 또는  $-SO_3-L_4$  단위를 함유하는 시약가 반응할 수 있는 임의의 기일 수 있다.  $-SO_3-L_4$  단위를 함유하는 예시적인 시약은 트리플루오로메탄설포산을 포함한다.  $L_3$ 은 신남산 또는 시스 또는 트랜스 신나미드 또는 신남산 또는 신나미드에 대한 임의의 전구체일 수 있다.

반응식 3에서의 설포산 에스테르 **g**는 예컨대 치환 또는 비치환 아릴티올, 또는 **g**와 반응할 수 있는 임의의 다른 시약과의 반응에 의해 아릴기에 부착시킬 수 있다. 반응식 3은 설포산 에스테르 **g**와 3-아미노 티오펜올과의 반응으로 3-아미노페닐설포닐 단위, **h**가 제조됨을 도시한다.

당업자는 2급 아민 단위, 성분 A 및 B, 즉,  $R_6-NH-$ 가 다수의 방식으로 제조될 수 있음을 이해할 것이다. 일구체예에 있어



서,  $R_6$ 은  $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h$  중에서 선택된다.

(상기에서,

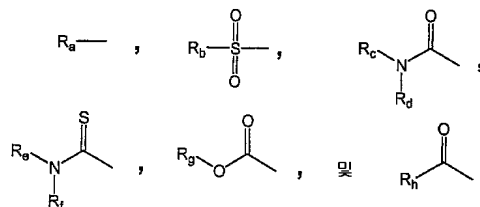
$R_a$ 는 알케닐, 알키닐, 아릴, 아미노, 카르복시, 시아노, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록실, 케톤, 니트로, 치환된 알킬, 치환된 시클로알킬 및 티오 중에서 선택되고;

$R_b$ 는 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 아미도, 아릴, 시클로알킬, 카르복시알킬, 시아노, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴 및 히드록시 중에서 선택되며;

$R_c, R_d, R_e$  및  $R_f$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릴 중에서 선택되거나, 또는  $R_c$  및  $R_d$ , 또는  $R_e$  및  $R_f$ 는 함께 결합하여 N, O 및 S 중에서 선택되는 1 이상의 원자를 임의로 함유할 수 있고, 임의로 치환될 수 있는 3- 내지 12-원 고리를 형성할 수 있고;

$R_g$ 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 카르복시, 시클로알킬, 에테르, 헤테로시클릴, 케톤 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택되고;

$R_h$ 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아미도, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐, 티오 및 다른 카르보닐-함유 기 중에서 선택됨)



다른 구체예에 있어서,  $R_6$ 은  $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h$  중에서 선택된다.

(상기에서,

$R_a$ 는 알케닐, 알키닐, 아릴, 아미노, 카르복시, 시아노, 에테르, 헤테로시클릴, 케톤, 니트로,

알킬티오, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜올, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 치환된 알킬, 및

알킬, 알킬티오, 알데히드, 알카노일, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜, 아릴, 아릴티오, 카르복시, 카르복시알킬, 시아노, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 치환체로 치환된 시클로알킬

중에서 선택되고;

$R_b$ 는 알킬, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 아미도, 아릴, 시클로알킬, 카르복시알킬, 시아노, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 히드록시 및 케톤 중에서 선택되며;

$R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$  및  $R_f$ 는 각각 독립적으로 수소, 알카노일, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아미노, 아미도, 아릴, 카르복시, 시클로알킬, 에스테르, 에테르, 케톤, 니트로 및 헤테로시클릴 중에서 선택되거나, 또는  $R_c$  및  $R_d$ , 또는  $R_e$  및  $R_f$ 는 함께 결합하여 N, O 및 S 중에서 선택되는 1 이상의 원자를 포함하는 치환 또는 비치환 3- 내지 12-원 시클로알킬 고리, 또는 치환 또는 비치환 3- 내지 12-원 헤테로시클릴 고리를 형성하고,

여기서 치환된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리는 알킬, 알킬티오, 알카노일, 알케닐, 알키닐, 알데히드, 알콕시, 아미도, 아미노, 아미노티오펜, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 카르복시, 시아노, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐, 히드록시, 케톤, 니트로, 옥소, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택되는 1 이상의 치환체를 포함하며;

$R_g$ 는 수소, 알킬, 알카노일, 알데히드, 알케닐, 알콕시, 알키닐, 아미도, 아미노, 아릴, 아릴카르보닐, 카르복시, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 에테르, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐 및 케톤 중에서 선택되고;

$R_h$ 는 수소, 알킬, 알킬티오, 알케닐, 알키닐, 알카노일, 알데히드, 알콕시, 아릴, 아릴카르보닐, 아릴티오, 아미도, 카르복시, 시클로알킬, 시클로알킬카르보닐, 에스테르, 에테르, 할로젠, 헤테로시클릴, 헤테로시클릴카르보닐, 케톤, 니트로, 설포네이트, 설포닐 및 티올 중에서 선택된다.

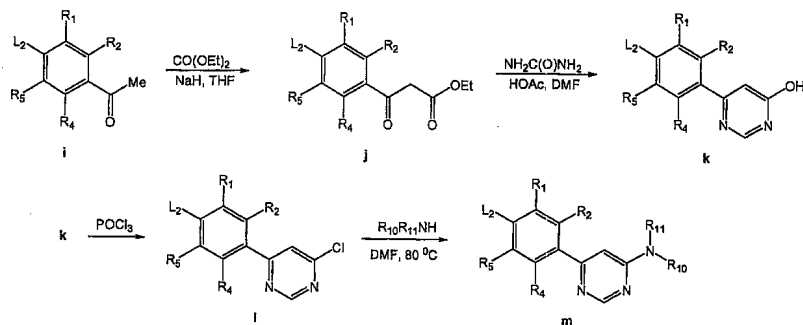
일구체예에 있어서,  $R_6$ 은  $NH_2$ -유도체, **h**(예컨대, 반응식 3에 의해 제조)를  $R_6$ -함유 시약, 또는  $R_6$  전구체와 반응시켜 부착시킬 수 있다. 예컨대,  $R_6$ 은 **h**를  $R_6$ -함유 할라이드, 카르보닐 할라이드, 옥소 또는 케톤, 알데히드, 설포닐 할라이드(예컨대  $R_6$ -함유 염화설포닐), 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 할로포르메이트(예컨대 클로로포르메이트), 에스테르, 히드록시 또는 알콜, 카르복실산 및 무수물과 반응시켜 부착시킬 수 있다.

일구체예에 있어서, 유도체 **h** 상의  $NH_2$ 기는 보호기 P로 보호하여 보호된 아민 NHP를 형성시킬 수 있다. 그 다음 NHP 유도체는  $R_6$  함유 시약 또는 전구체와 반응시켜  $NR_6P$  유도체를 형성시키고, 이어서 탈보호시켜  $NHR_6$  유도체를 형성시킬 수 있다.

일구체예에 있어서, **h**는  $R_6$ -함유 시약과 반응할 수 있는 다른 출발 물질로 전환시킬 수 있다.

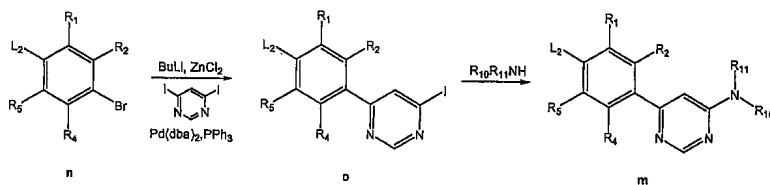
일구체예에 있어서,  $R_6$ 은 디아릴 설피드의 형성 이전에 성분 B에 부착시킬 수 있다. 예컨대, 시약 **g**(예컨대, 반응식 3에 의해 제조)는  $R_6$ -N(H)-티오펜과 반응시킬 수 있다. 피리딘 유도체(화학식 II의 성분 F)의 합성을 하기 반응식 4에 도시한다.  $L_2$ 는 상기 설명한 바와 같다. 염기 촉매화 하에서의 메틸 케톤 **i**와 디에틸카르보네이트와의 반응은 베타-케토에스테르 **j**를 생성시킨다. **j**와 포름아미딘을 축합시키면 4-히드록시피리딘 **k**가 얻어지는데, 이는 4-클로로피리딘 **l**로 전환시킬 수 있다. 그 다음 **l**의 염화물을 아민으로 치환하여 피리딘 **m**을 얻는다.

반응식 4



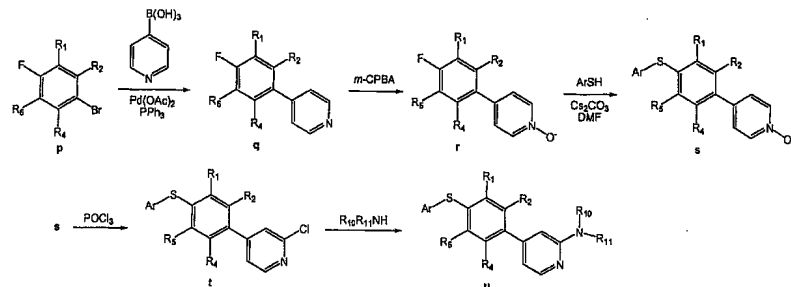
4,6-이치환된 피리딘으로의 다른 경로를 하기 반응식 5에 예시한다.  $n\text{-BuLi}/\text{ZnCl}_2$ 를 이용한 **n**의 금속교환 후, 4,6-디요오도피리딘과의 Pd-촉매화 교차-커플링으로 요오도피리딘 **o**가 생성된다. 선택된 아민과 **o**의 반응으로 피리딘 **m**을 얻는다.

반응식 5



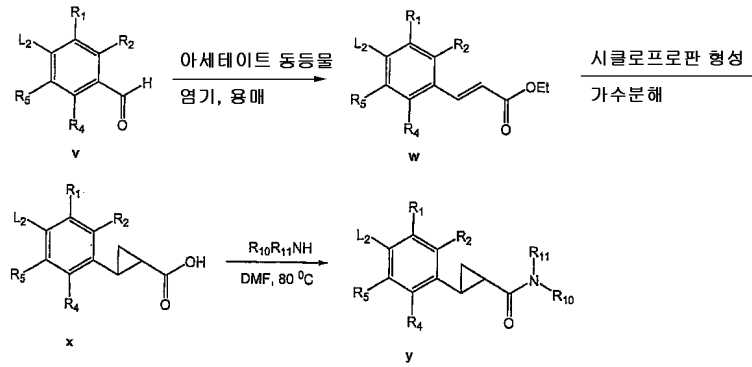
피리딘 유도체(화학식 II의 성분 F)의 합성은 하기 반응식 6에 도시된 바와 같이 달성할 수 있다. 적절히 치환된 1-브로모-4-플루오로벤젠 **p** 및 4-피리딘 보론산의 팔라듐-촉매화 교차-커플링으로 피리딘 **q**를 얻는다. **q**를 산화하여 피리딘 산화물 **r**을 얻는다. **r**을 아릴 티올로 치환하여 디아릴설파이드 **s**를 얻는다. **s**를  $\text{POCl}_3$ 로 처리하면 2-클로로피리딘 **t**가 생성된다. 최종적으로, **t**를 선택된 아민과 반응시켜 2-아미노피리딘 **u**를 얻는다.

반응식 6



시클로프로필 유도체(화학식 II의 성분 F)는 하기 반응식 7(여기서  $\text{L}_2$ 는 상기 설명된 바와 같음)에 도시된 공정에 의해 접근할 수 있다. 알데히드 **v**를 염기 조건 하에서 아세트산 에스테르 동등물로 처리하여 에스테르 **w**를 얻는다. 염기(예컨대  $\text{NaH}$ )의 존재 하에 **w**를 트리메틸설폭소늄 요오디드와 반응시킨 후, 중간체 에스테르를 가수 분해하여(예컨대 알콜 중  $\text{NaOH}$  사용) 시클로프로판 산 **x**를 얻는다. **x**를 아민으로 처리하여 시클로프로판아미드 **y**를 얻는다.

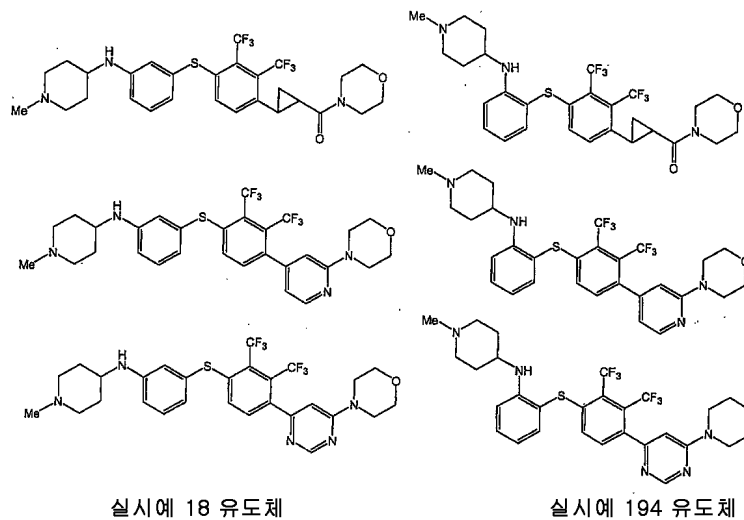
반응식 7



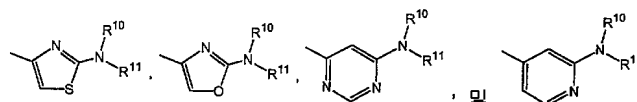
시클로프로필 유도체는 또한 할로- 또는 트리플루오로설포닐-치환된 디아릴설피드의 적절히 치환된 알켄과의 팔라듐-매개 커플링에 의해 제조할 수 있다. 커플링은 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  등을 이용하여 달성할 수 있다. 그 다음 시클로프로판화시켜(예컨대 에틸 디아조아세테이트 및 로듐 촉매 사용) 디아릴설피드 시클로프로판 유도체를 얻는다. 치환된 시클로프로판과 할로- 또는 트리플루오로설포닐-치환된 디아릴설피드의 직접 커플링으로 또한 디아릴설피드 시클로프로판 유도체를 얻는다.

실시에 18 및 194의 유도체를 하기 표 1에 나타낸다.

[표 1]



다른 치환체는 공보 번호 WO 00/39081, WO 00/59880, WO 02/02522 및 WO 02/02539의 교시에 따라 수행할 수 있는데, 이 개시물들은 본 명세서에서 참고로 인용한다.



화학식 IV의 기들의 비제한적인 예는 , , , 및 를 포함한다.

(상기 화학식들에서,  $\text{R}_{10}$  및  $\text{R}_{11}$ 은 상기 정의된 바와 같음)

약학적 조성물

본 발명은 또한 1 이상 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제제화된 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 국소 투여용으로 특별히 제제화될 수 있다. 대안적으로, 약학적 조성물은 고체 또는 액체 형태의 경구 투여용, 비경구 주입용, 직장 투여용, 또는 질 투여용으로 특별히 제제화될 수 있다. 약학적 조성물은 활성 성분(들)의 결정형 및 무정형을 포함할 수 있다.

본 명세서에서 사용된 바의 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 약학적 투여와 적합성이 있는 임의의 그리고 모든 용매, 분산액 매질, 코팅물, 항박테리아 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 지칭한다. 이러한 매질 및 제제의 약학적으로 활성인 물질을 위한 용도는 당업계에 잘 알려져 있다. 조성물은 또한 보조적인, 추가적인 또는 강화된 치료 기능을 제공하는 다른 활성 화합물을 함유할 수 있다. 약학적 조성물은 또한 투여용 지시물과 함께 용기, 팩 또는 디스펜서에 포함될 수 있다.

본 발명의 약학적 조성물은 인간 및 다른 동물에게 경구적으로, 직장으로, 비경구적으로, 수조내로, 질내로, 복막내로, 국소적으로(분말, 연고 또는 점액으로), 볼로, 또는 경구 또는 비강 분무로 투여할 수 있다. 조성물은 또한 흡입에 의해 폐를 통해 투여할 수 있다. 본원에서 사용된 바의 용어 "비경구 투여"는 정맥내, 근육내, 복막내, 수조내, 설하 및 관절내 주사 또는 주입을 포함하는 투여 방식을 지칭한다.

비경구 주입용의 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 수성 또는 비수성 용액, 분산액, 현탁액 또는 유탁액 뿐만 아니라, 사용 바로 직전에 무균 주입 가능한 용액 또는 분산액에 재구성하기 위한 무균 분말을 포함한다. 적절한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 부형제의 예는 물, 에탄올, 폴리올(예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜) 및 이의 적절한 혼합물, 식물유(예컨대 올리브 오일) 및 주입 가능한 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유동성은 예컨대 레시틴과 같은 코팅 물질을 이용하여, 분산액의 경우 소정의 입경을 유지하여, 그리고 계면 활성제를 사용하여 유지할 수 있다.

이러한 조성물은 또한 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 이는 또한 당업계에 잘 알려진 테건트(taggant) 또는 다른 위조방지제를 함유할 수 있다. 미생물의 활동 방지는 다양한 항박테리아제 및 항진균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올 및 페놀 소르브산을 포함시켜 확보할 수 있다. 등장화제, 예컨대 설탕 및 염화나트륨을 포함시키는 것이 또한 바람직할 수 있다. 주입 가능한 약학적 형태의 장기 흡수는 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 포함시켜 일으킬 수 있다.

일부 경우, 약물의 효과를 장기화하기 위해, 설하 또는 근육내 주입에 따라 약물의 흡수를 늦추는 것이 바람직할 수 있다. 이는 불량한 수용해도를 갖는 결정형 또는 무정형 물질의 액상 현탁액을 사용하여 달성할 수 있다. 무정형 물질은 단독으로 사용하거나, 또는 필요에 따라 안정화제와 함께 사용할 수 있다. 그 다음 약물의 흡수 속도는 용해 속도에 따라 달라지는데, 즉 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있다.

대안적으로, 비경구 투여된 약물 형태의 지연된 흡수는 오일 부형제에 약물을 용해 또는 현탁시켜 달성할 수 있다.

주입 가능한 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해 가능한 중합체 내에 약물의 마이크로캡슐화(microencapsulating) 매트릭스를 형성시켜 제조할 수 있다. 중합체에 대한 약물의 비율 및 사용된 특정 중합체의 특성에 따라, 약물 방출 속도를 조절할 수 있다. 다른 생분해 가능한 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주입 가능한 제제는 또한 체조직과 적합성이 있는 리포솜 또는 미세현탁액 중에 약물을 포착하여 제조할 수 있다.

주입 가능한 제제는 예컨대 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 바로 직전에 무균수 또는 다른 무균 주입 가능한 매질에 분산되거나 용해될 수 있는 무균의 고상 조성물의 형태로 무균제를 혼입하여 무균화시킬 수 있다.

경구 투여용 고상 제형은 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 형태는 경구 환경에서 빨리 붕괴되거나 붕해되는 형태를 포함할 수 있다. 이러한 고상 제형에서, 활성 화합물은 1 이상의 불활성의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 혼합할 수 있다. 적절한 부형제는 예컨대 (a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산; (b) 결합제, 예컨대 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체(예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 카르복시메틸셀룰로오스), 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아; (c) 보습제, 예컨대 글리세롤; (d) 붕해제, 예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로오스, 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; (e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (f) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물; (g) 습윤제, 예컨대 세틸 알콜 및 글리세롤 모노스테아레이트, 소르비탄의 지방산 에스테르, 폴록사머 및 폴

리에틸렌 글리콜;; (h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (i) 윤활제, 예컨대 탈크, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고상 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨라우릴 설페이트 및 이의 혼합물; 및 (j) 유동화제, 예컨대 탈크 및 이산화규소를 포함한다. 다른 적절한 부형제는 예컨대 시트르산나트륨 또는 인산이칼륨을 포함한다. 제형은 또한 완충제를 포함할 수 있다.

동일한 유형의 고상 또는 반고상 조성물을 또한 락토오스 또는 우유 설탕 뿐 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 연질 또는 경질 충전된 젤라틴 캡슐 중 충전제로서 이용할 수 있다.

정제, 당의정, 캡슐, 환제 및 과립을 비롯한 고상 제형은 코팅물 및 셀, 예컨대 기능적 및 미적 작용 코팅물 및 약학적 제제 분야에 잘 알려진 다른 코팅물로 제조할 수 있다. 이는 임의로 조영제 및 착색제를 함유할 수 있다. 이는 또한 제어 또는 지속 방출 가능한 형태일 수 있다. 이러한 목적을 위해 사용 가능한 매입 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

활성 화합물은 또한 적절한 경우, 상기한 부형제 중 1 이상과 함께 하는 마이크로 캡슐화된 형태일 수 있다.

액상 제형은 약학적으로 허용 가능한 유탁액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액상 제형은 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대 물 또는 다른 용매, 용해제 및 유화제, 예컨대 시클로텍스트린, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일(특히 면실유, 땅콩유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세롤, 테트라하이드로푸르푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이의 혼합물을 포함한다.

불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제 및 가향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다. 다른 성분은 경구 또는 설하 형태를 용해시키거나 붕해시키기 위한 풍미제(flavorant)를 포함한다.

활성 화합물 이외의 현탁액은 현탁제, 예컨대 에톡시화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 셀룰로오스 또는 셀룰로오스 유도체(예컨대 미세결정 셀룰로오스), 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 한천 및 트라칸트 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다.

직장 또는 질 투여용 조성물은 본 발명의 화합물을 실온에서는 고체이지만 체온에서는 액체여서 직장 또는 질 공동에서 용융되어 활성 화합물을 방출하는 좌약 왁스, 폴리에틸렌글리콜 또는 코코아 버터와 같은 적절한 비자극 부형제 또는 담체와 혼합하여 제조할 수 있는 좌약일 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 리포솜의 형태로 투여할 수 있다. 당업계에 공지된 바와 같이, 리포솜은 일반적으로 인지질 또는 다른 지질 물질로부터 유도된다. 리포솜은 수성 매질에 분산된 지질 단층, 이중층 또는 다른 층판 또는 다층판 계에 의해 형성시킬 수 있다. 리포솜을 형성할 수 있는 임의의 비독성의 생리학적으로 허용 가능하고 대사 가능한 지질을 이용할 수 있다. 리포솜 형태의 본 발명의 조성물은 본 발명의 화합물 이외에 안정화제, 보존제 및 부형제를 함유할 수 있다. 예시적인 지질은 천연 및 합성 모두의 포스파티딜 콜린(레시틴) 및 인지질을 포함한다.

리포솜의 형성 방법은 당업계 공지이다. 예컨대 문헌[Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York (1976), p. 33 et seq.] 참조.

본 발명의 화합물은 무기 또는 유기 산으로부터 유도된 약학적 허용염의 형태로 사용할 수 있다. "약학적 허용염"은 건전한 의학 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 없이 인간 및 저급 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적절하고, 적절한 이익/위험 비율을 가지면서 동등한 정도인 염을 의미한다. 약학적 허용염은 당업계 공지이다. 예컨대, S. M. Berge 등은 문헌(J Pharm Sci, 1977, 66:1-19)에서 약학적 허용염을 기술한다. 염은 본 발명의 화합물의 최종 단리 및 정제 중에 현장에서 또는 자유 염기 작용기를 적절한 산과 반응시켜 개별적으로 제조할 수 있다. 대표적인 산 부가염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 비설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오디드, 2-히드록시에탄설포네이트(이세티오네이트), 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 옥살레이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐 프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 포스페이트, 글루타메이트, 비카르보네이트, p-톨루엔설포네이트 및 운데카노에이트를 포함한다. 또한 염기성 질소-함유기는 저급 알킬 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 염화물, 브롬화물 및 요오드화물; 디알킬 설페이트, 예컨대 디메틸, 디에틸,

디부틸 및 디아밀 설페이트; 장쇄 할라이드, 예컨대 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 염화물, 브롬화물 및 요오드화물; 또는 아릴알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 페네틸 요오드화물 및 기타와 같은 제제로 사급화될 수 있다. 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물이 이에 따라 얻어진다.

약학적으로 허용 가능한 산 부가염의 형성에 사용될 수 있는 산의 예는 염산, 브롬산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 및 옥살산, 말산, 숙신산 및 시트르산과 같은 유기산을 포함한다.

본 발명은 모든 염 및 이러한 염의 모든 결정 형태를 포함한다. 염기 부가염은 카르복실산-함유 기를 적절한 염기, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 수산화물, 탄산염 또는 이탄산염, 또는 암모니아 또는 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 조합하여 본 발명의 화합물의 최종 단위 및 정제 중에 현장에서 제조할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염, 및 비독성 4급 암모니아를 주성분으로 하는 양이온, 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 디에틸아 및 에틸아민을 비롯한 아민 양이온을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민은 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다.

약학적 조성물은 또한 비강내로, 국소로 또는 흡입을 통해 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소, 폐 및 비강 투여용 제형은 분말, 스프레이, 연고, 겔, 크림 및 흡입제를 포함한다. 활성 화합물은 무균 또는 비무균 조건 하에 필요할 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체 및 임의의 보존제, 완충액 또는 추진제와 혼합한다. 본 발명의 범위 내에서 안과용 제제, 안연고, 분말 및 용액을 또한 고려할 수 있다.

### **치료 방법**

본 발명의 일구체예에는 염증 질환, 예컨대 급성 및 만성 염증 질환 및 자가면역 질환 중에서 선택되는 질환을 앓고 있는 개체의 치료 방법을 제공한다.

일구체예에 있어서, 방법은 본 명세서에 기재된 화합물 중 1 이상을 포함하는 약학적 조성물을 치료가 필요가 개체에게 투여하는 것을 포함한다. 일구체예에 있어서, 약학적 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물 중 임의의 하나를 단독 활성 화합물로서 또는 다른 화합물, 조성물 또는 생물학적 물질과 조합하여 포함할 수 있다.

일구체예에 있어서, 본 발명은 염증의 억제 또는 면역 반응의 억압이 필요한 치료 또는 예방 방법을 제공한다. 다른 구체예에 있어서, 방법은 개체에게 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 면역 반응의 억압을 포함한다.

본 발명의 다른 구체예는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, LFA-1에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환의 치료 방법을 제공한다. 일구체예에 있어서, 본원에서 사용된 바의 "LFA-1에 의해 적어도 부분적으로 매개되는 질환"은 LFA-1 결합에 의해 부분적으로 또는 완전히 발생하는 질환을 지칭한다.

본 발명의 다른 구체예는 본 명세서에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는, LFA-1의 억제제에 반응하는 질환의 치료 방법을 제공한다.

일구체예에 있어서, 본원에서 사용된 바의 "개체"는 인간과 같은 포유 동물이다. 일구체예에 있어서, 개체는 염증 또는 자가면역 질환을 가진 것으로 의심되는데, 예컨대 염증 또는 자가면역 질환과 관련된 1 이상의 증상을 나타낸다. 다른 구체예에 있어서, 개체는 염증 또는 자가면역 질환을 가진 것으로 의심되는데, 예컨대 개체는 일반적으로 질환을 가진 것으로 생각된다.

용어 "치료" "치료 방법" 및 이들의 동의어는 요법 치료 및 예방/방지 수단 모두를 지칭한다. 치료가 필요한 것들은 특정 의학 질환을 이미 갖는 개인 뿐 아니라 질환의 위험에 있는 것들(즉, 최종적으로 질환을 얻을 것 같은 것들)을 포함할 수 있다. 치료 방법은 증상의 방지 또는 개량 또는 그렇지 않으면 소정의 생물학적 결과를 초래하며, 개선된 임상학적 신호, 질환의 지연된 징후, 림프구 및/또는 항체의 감소된/상승된 수준에 의해 평가할 수 있다.

용어 "면역 질환"은 면역 반응이 비정상적인 병태 및 질환을 지칭한다. 비정상 반응은 면역 세포, 예컨대 T 또는 B 세포의 비정상 증식, 성숙, 생존, 분화 또는 기능으로 인한 것일 수 있다.

본 발명에 따른 방법에 의해 치료될 수 있는 예시적인 증상은 허혈-재관류 손상, 예컨대 폐 재관류 손상; 뇌졸중; 천식; 심근 경색; 건선, 예컨대 만성 판상, 농포성, 적상 및 박탈성 건선; 죽상 동맥경화증; 아토피 피부염; 간염; 성인성 호흡곤란 증

후군; 만성 췌양; 폐 섬유증; 이식대숙주 질환; 만성 폐쇄 폐 질환; 쇼그렌 증후군; 다발 경화증; 자가면역 갑상샘염; 사구체 신염; 전신 홍반 루푸스; 당뇨병; 원발성 담즙성 강경변; 자가면역 망막염; 공피증; 관절염, 예컨대 건선성 관절염 및 라임 (Lyme) 관절염; 전격 간염; 염증성 간 손상; 갑상샘 질환, 예컨대 그레이브병; 이식 거부[섬(islet), 간, 신장, 심장 등]; 염증성 폐 손상; 방사선 폐렴; 염증성 대장 질환, 예컨대 크론병 및 췌양 대장염; 염증성 사구체 손상; 방사선 유도 장염; 말초 동맥 폐쇄; 이식 거부; 및 암을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

일구체예에 있어서, 본 발명은 하기 기재하는 증상 중 임의의 것의 치료 방법을 제공한다.

일구체예에 있어서, 본 발명은 건선의 치료 방법을 제공한다. 건선은 만성 판상, 농포성, 적상 및 박탈성의 네가지 형태 중 하나로서 나타날 수 있다. 예컨대, LFA-1 길항 작용의 역할은 심각한 만성 판상 건선에 대해 알맞은 치료로서 단일클론 항체 에팔리루맵(Raptiva™)을 이용하여 임상학적으로 지지될 수 있다[문헌(Lebwohl et al., N Engl J Med, 349(21): 2004-2013, 2003)]. 유사하게, LFA-1의 소분자 길항 물질은 건선 및 다른 염증 및 자가면역 질환의 치료에 효과적일 수 있다[문헌(Liu, G., Expert Opinion, 11:1383, 2001)].

관절염 치료에서의 LFA-1의 역할은 문헌(Kakimoto et al., Cell Immunol 142:326-337, 1992)의 방법에 따른 마우스 콜라겐-유도된 관절염 모델; 문헌(Knoerzer et al., Toxicol Pathol 25:13-19, 1997)의 방법에 따른 래트 콜라겐-유도된 관절염 모델; 문헌(Halloran et al., Arthritis Rheum 39:810-819, 1996)의 방법에 따른 래트 보조제 관절염 모델; 문헌(Schimmer et al., J Immunol, 160:1466-1477, 1998)의 방법에 따른 래트 연쇄구균 세포벽-유도된 관절염 모델; 문헌(Oppenheimer-Marks et al., J Clin Invest 101:1261-1272, 1998)의 방법에 따른 SCID-마우스 인간 류마티스 관절염 모델을 이용하여 증명할 수 있다.

전격 간염 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 ConA-유도된 급성 간 손상의 마우스 모델에 의해 증명할 수 있다[문헌(G. Matsumoto et al., J Immunol 169(12):7087-7096, 2002)].

염증성 간 손상의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Tanaka et al., J Immunol 151:5088-5095, 1993)의 방법에 따라 마우스 간 손상 모델에 의해 증명할 수 있다.

쇼그렌 증후군의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌[Mikulowska-Mennis et al., Am J Pathol 159(2):671-681, 2001]]의 연구에 의해 증명할 수 있다. 염증을 일으키는 눈물샘으로의 림프구 이동은 혈관 세포 부착 분자-1/알파(4)베타(1) 인테그린, 말초 결절 어드레신(addressin)/I-선택틴, 및 림프구 기능 관련 항원-1 부착 통로에 의해 매개된다.

그레이브병과 같은 자가면역 갑상샘 질환의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌[Arao et al., J Clin Endocrinol Metab, 85(1):382-389, 2000]의 연구에 의해 증명할 수 있다.

다발 경화증에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 LFA-1에 대한 항체에 의한 실험적 자가면역 뇌척수염의 억제 증명하는 다수의 동물 모델에 의해 증명할 수 있다[문헌(E. J. Gordon et al., J Neuroimmunol 62(2):153-160, 1995)]. Piccio 등은 또한 염증을 일으키는 뇌 세정맥에 대한 T 림프구의 확고한 생체내 정지가 LFA-1 의존적임을 증명하였다[문헌(L. Piccio et al., J Immunol, 168(4):1940-1949, 2002)].

자가면역 당뇨병의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Fabien et al., Diabetes 45(9):1181-1186, 1996)의 방법에 의해 증명할 수 있다. 자가면역 당뇨병의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Hasagawa et al., Int Immunol 6:831-838, 1994)의 방법에 따른 NOD 마우스 모델에 의해, 그리고 문헌(Herrold et al., Cell Immunol 157:489-500, 1994)의 방법에 따른 마우스 스트렙토조토신-유도된 당뇨병 모델에 의해 증명할 수 있다. 또한, 다수의 연구는 LFA-1 길항 물질로 치료시 이식된 섬의 생존율에 있어서의 개선을 증명하였다[문헌(M. Nishihara et al., Transplant Proc 27(1):372, 1995); 또한 문헌(L. Buhler et al., Transplant Proc 26(3):1360-1361, 1994) 참조].

라임 관절염에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Gross et al., Science 281:703-706, 1998)의 방법에 의해 증명할 수 있다.

천식의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Wegner et al., Science 247:456-459, 1990)의 방법에 따른 마우스 알레르기 천식 모델에 의해, 또는 문헌(Bloemen et al., Am J Respir Crit Care Med 153:521-529, 1996)의 방법에 따른 마우스 비알레르기 천식 모델에서 증명할 수 있다.

염증성 폐 손상의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Wegner et al., Lung 170:267-279, 1992)의 방법에 따른 마우스 산소-유도된 폐 손상 모델; 문헌(Mulligan et al., J Immunol 154:1350-1363, 1995)의 방법에 따른 마우스 면역 복합체-유도된 폐 손상 모델; 및 문헌(Nagase, et al., Am J Respir Crit Care Med 154:504-510, 1996)의 방법에 따른 마우스 산-유도된 폐 손상 모델에 의해 증명할 수 있다.

방사선 폐렴의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Hallahan et al., Proc Natl Acad Sci USA, 94:6432-6437, 1997)의 방법에 따른 마우스 폐 방사선 모델에 의해 증명할 수 있다.

염증성 대장 질환의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Bennet et al., J Pharmacol Exp Ther, 280:988-1000, 1997)의 방법에 따른 토끼 화학물질-유도된 대장염 모델에 의해 증명할 수 있다.

염증성 사구체 손상의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Kawasaki, et al., J Immunol, 150:1074-1083, 1993)의 방법에 따른 래트 신독성 혈청 신장염에 의해 증명할 수 있다.

방사선 유도 장염의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Panes et al., Gastroenterology 108:1761-1769, 1995)의 방법에 따른 래트 복부 조사 모델에 의해 증명할 수 있다.

재관류 손상의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌[Tamiya et al., Immunopharmacology 29(1):53-63, 1995]의 방법에 따른 분리된 래트 심장에 의해, 또는 문헌[Hartman et al., Cardiovasc Res 30(1):47-54, 1995]의 모델에 따른 마취된 개에서 증명할 수 있다.

폐 재관류 손상의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌[DeMeester et al., Transplantation 62(10):1477-1485, 1996]의 방법에 따른 래트 폐 동종 이식 재관류 손상 모델, 및 문헌[Horgan et al., Am J Physiol 261(5):H1578-H1584, 1991]의 방법에 따른 토끼 폐 부종 모델에 의해 증명할 수 있다.

뇌졸중 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌[Bowes et al., Exp Neurol 119(2):215-219, 1993]의 방법에 따른 토끼 뇌 색전증 뇌졸중 모델; 문헌[Chopp et al., Stroke 25(4):869-875, 1994]의 방법에 따른 래트 중간 대뇌 동맥 허혈-재관류 모델; 및 문헌[Clark et al., Neurosurg 75(4):623-627, 1991]의 방법에 따른 토끼 가역 척수 허혈 모델에 의해 증명할 수 있다.

말초 동맥 폐쇄의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Gute et al., Mol Cell Biochem 179:169-187, 1998)의 방법에 따른 래트 골격근 허혈/재관류 모델에 의해 증명할 수 있다.

이식 거부 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Isobe et al., Science 255:1125-1127, 1992)의 방법에 따른 마우스 심장 동종 이식 거부 모델; 문헌(Talento et al., Transplantation 55:418-422, 1993)의 방법에 따른 마우스 갑상샘 신장 캡슐 모델; 문헌(Cosimi et al., J Immunol 144:4604-4612, 1990)의 방법에 따른 키노몰구스 원숭이 신장 동종 이식 모델; 문헌(Nakao et al., Muscle Nerve, 18:93-102, 1995)의 방법에 따른 래트 신경 동종 이식 모델; 문헌(Gorczynski et al., J Immunol 152:2011-2019, 1994)의 방법에 따른 마우스 피부 동종 이식 모델; 문헌(He et al., Ophthalmol. Vis Sci 35:3218-3225, 1994)의 방법에 따른 마우스 각막 동종 이식 모델; 및 문헌(Zeng et al., Transplantation 58:681-689, 1994)의 방법에 따른 이종 이식 채장 섬 세포 이식 모델에 의해 증명할 수 있다.

이식대숙주 질환(GVHD)의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Haming et al., Transplantation 52:842-845, 1991)의 방법에 따라 마우스 치사 GVHD 모델에 의해 증명할 수 있다.

암 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌(Aoudjit et al., J Immunol 161:2333-2338, 1998)의 방법에 따라 (마우스에서의) 인간 림프종 전이 모델에 의해 증명할 수 있다.

아토피 피부염에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌[M. Murayama et al., Arch Dermatol Res 289(2):98-103, 1997, 및 S. Kondo et al., Br J Dermatol 131(3):354-9, 1994]의 보고에 의해 지지된다.

자가면역 망막염의 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌[E. Uchio et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 35(5):2626-2631, 1994 및 H. Xu et al., J Immunol 172(5):3215-3224, 2004]의 보고에 의해 지지된다.

이식 거부 치료에서의 LFA-1 길항 작용의 역할은 문헌[E. K. Nakakura et al., Transplantation 62(5):547-52, 1996]의 보고에 의해 그리고 문헌[R. L.-Dedrick et al., Transpl Immunol 9(2-4):181-186, 2002]에 의해 지지된다.

## 투여

본 발명의 약학적 조성물 내 활성 성분의 실제 투여 수준은 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 소정의 치료 반응을 달성하기에 효과적인 활성 화합물(들)의 양을 얻기 위해 다양할 수 있다. 용어 "치료적으로 효과적인 투여량" 및 "치료적으로 효과적인 양"은 환자 또는 소정의 생물학적 결과에 있어서 증상의 방지 또는 개량, 예컨대 개선된 임상학적 신호, 질환의 지연된 징후, 림프구 및/또는 항체의 감소된/상승된 수준 등을 초래하는 화합물의 양을 지칭한다. 유효량은 본 명세서에 기재된 바와 같이 하여 측정할 수 있다. 선택되는 투여 수준은 특정 화합물의 활성, 투여 경로, 치료될 병태의 정도, 및 치료될 환자의 병태 및 이전 병력에 따라 달라질 수 있다. 그러나, 당업계의 기술 내에서 소정의 치료 효과를 달성하는 데 필요한 것보다 더 낮은 수준에서 화합물의 투여량을 출발하여 소정의 효과가 달성될 때까지 점진적으로 투여량을 증가시키는 것을 달성한다. 일구체예에 있어서, 분석으로부터 얻어진 데이터는 인간에서 사용하기 위한 투여량의 범위를 정식화하는 데 사용할 수 있다.

일반적으로 1 일 체중 kg당 약 0.1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 50 mg/kg의 투여 수준, 예컨대 약 5 내지 약 20 mg의 활성 화합물의 범위의 수준을 국소적으로, 경구로 또는 정맥내로 포유 동물 환자에게 투여할 수 있다. 다른 투여 수준은 1 일당 약 1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 20 mg/kg, 약 1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 10 mg/kg, 약 1  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 1 mg/kg, 10 g/kg 내지 1 mg/kg, 10  $\mu\text{g/kg}$  내지 100  $\mu\text{g/kg}$ , 100  $\mu\text{g}$  내지 1 mg/kg, 및 약 500  $\mu\text{g/kg}$  내지 약 5 mg/kg의 범위이다. 필요할 경우, 효과적인 1 일 투여량을 투여를 목적으로 다중 투여, 예컨대 1 일당 2 내지 4 회의 개별 투여로 분할할 수 있다. 일구체예에 있어서, 약학적 조성물은 1 일 1 회 투여할 수 있다.

하기 분석은 본 발명의 화합물을 시험하기 위해 이용될 수 있다. 달리 지시하지 않는 한, 하기 실시예에서 사용된 시약은 시판 중이며, 시그마-알드리치 컴퍼니 인코포레이티드(미국 위스콘신주 밀워키 소재) 또는 알파 에이지(미국 매사추세츠주 워드 힐 소재)로부터 구입할 수 있다.

## 분석

### ICAM-1/LFA-1 생화학적 상호 작용 분석

생화학적 분석을 이용하여 화합물의 인테그린 LFA-1과 이의 부착 파트너인 ICAM-1 사이의 상호 작용의 차단능을 측정할 수 있다. 대안적인 공급원으로부터의 다른 기능적으로 유사한 제제 및 성분을 본 명세서에 기재된 것들로 대체할 수 있다.

50 mM  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$  (pH 9.6) 판 코팅 완충액 중에서 5  $\mu\text{g/ml}$ 의 농도로 100  $\mu\text{l}$ 의 비차단 항-LFA-1 항체(TS2/4.1.1(ATCC)로 지정됨)를 이용하여 4°C에서 밤새 포르바이르(Porvair) 블랙 96-웰 미량역가판의 웰을 코팅하였다. 그 다음 웰을 3회 세정 완충액( $\text{Ca}^{++}$  또는  $\text{Mg}^{++}$ 이 없는 돌베코의 인산염-완충화 염수, 0.05% 트윈™ 20)으로 세정하고, 200  $\mu\text{l}$ 의 슈퍼블락®(미국 일리노이스주 락포드 소재의 피어스 바이오테크놀로지)을 첨가하여 차단하며, 실온에서 1 시간 동안 추가로 항온처리하였다. 그 다음 웰을 세정 완충액 중에서 3회 세정하였다. 그 다음 D-PBS 중 재조합 LFA-1[100  $\mu\text{l}$ 의 1.0  $\mu\text{g/ml}$ , 문헌(Lupher et al., J Immunol 167:1431-1439, 2001)]을 각각의 웰에 첨가하였다. 웰을 세정 완충액으로 3회 세정한 후 실온에서 1 시간 동안 항온처리를 계속하였다. 디메틸 설펝시드(DMSO) 중 100 mM의 모액으로부터 제조한, ICAM-1/LFA-1 길항 물질로서 분석되는 화합물의 일련의 희석액을 D-PBS, 2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1% 슈퍼블락®, 0.05% 트윈™ 20에 희석시키고, 각각의 희석액 50  $\mu\text{l}$ 를 이중 웰에 첨가하였다. 50  $\mu\text{l}$ 의 6.0  $\mu\text{g/ml}$  바이오티닐화 재조합 ICAM-1/Ig(미국 미네소타주 미네아폴리스 소재의 R 앤드 D 시스템즈)를 웰에 첨가하고, 판을 실온에서 2 시간 동안 항온처리하였다. 그 다음 웰을 세정 완충액으로 3회 세정하고, 델피아 분석 완충액(왈락 오와이)에 1:1,500으로 희석된 100  $\mu\text{l}$ 의 유로폼-라벨화 스트렙타비딘(왈락 오와이)을 웰에 첨가하였다. 1 시간 동안 실온에서 항온처리시켰다. 웰을 세정 완충액으로 8회 세정하고, 100  $\mu\text{l}$ 의 강화액(왈락 오와이, cat. No. 1244-105)을 각각의 웰에 첨가하였다. 일정하게 혼합하면서 5 분 동안 항온처리시켰다. 빅터 1420 멀티라벨 계수기(왈락 오와이)를 이용하여 시간-용해 형광법 측정을 실시하였다. 각각의 후보 화합물의 억제율(%)을 하기 수학적 식 1을 이용하여 계산하였다:

$$\text{억제율(\%)} = 100 \times \left[ 1 - \left( \frac{\text{평균 OD w/ 화합물} - \text{바탕물}}{\text{평균 OD w/o 화합물} - \text{바탕물}} \right) \right]$$

상기 수학적식에서, "바탕물(background)"은 항-LFA-1 항체로 코팅되지 않은 웰을 지칭한다.

본 발명의 화합물은 상기 분석에서 억제 활성을 나타냈다. 일구체예에 있어서, 억제 활성은 ICAM-1/LFA-1 상호 작용이 50%로 억제되는 화합물 농도(IC<sub>50</sub>)의 결정에 의해 표시된다. 특정 구체예에 있어서, 본 발명의 화합물은 약 1.0 μM 이하,의 IC<sub>50</sub>, 예컨대 약 0.1 μM 이하의 IC<sub>50</sub> 또는 약 0.01 μM 이하의 IC<sub>50</sub> 또는 약 0.001 μM 이하의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

### 세포 부착 분석

본 발명에서 화합물의 생물학적 상대 활성을 세포에 기초한 부착 분석 및 혼합된 림프구 반응 분석에 의해 확인할 수 있다.

세포에 기초한 부착 분석에서의 억제 활성을 측정하기 위해, 96-웰 미량역가판을 4℃에서 밤새 50 mM 탄산염/중탄산염 완충액의 농도, pH 9.6에서 50 μl의 재조합 ICAM-1/Ig(미국 미네소타주 미네아폴리스 소재의 R 앤드 D 시스템즈)로 코팅하였다. 대안적으로, 96-웰 미량역가판은 ICAM-2/Ig(미국 미네소타주 미네아폴리스 소재의 R 앤드 D 시스템즈) 또는 ICAM-3/Ig(미국 미네소타주 미네아폴리스 소재의 R 앤드 D 시스템즈)로 코팅하여 다른 공지된 LFA-1 리간드에 대한 본 발명의 화합물의 효능을 측정할 수 있다. 그 다음 웰을 웰당 200 μl의 D-PBS로 2회 세정하고, D-PBS 중 100 μl의 소 혈청 알부민의 1% 용액을 첨가하여 차단하였다. 실온에서 1 시간 동안 항온처리한 후, 웰을 50% 열-불활성화 우태아 혈청(부착 매질)을 함유하는 RPMI-1640 매질로 1회 세정하였다.

세포 부착이 50%로 억제된 화합물 농도(IC<sub>50</sub>)를 측정하기 위해, 화합물을 우선 DMSO에 일련 희석시켜 다양한 화합물 농도를 달성하였다. 그 다음 각각의 희석된 DMSO 모액을 최종의 소정 화합물 농도보다 1.5배 큰 농도에서 ~0.8 ml의 부착 매질에 첨가하였다. ICAM-1/Ig-코팅 판 내의 DMSO의 최종 농도는 0.1%를 초과하지 않았다. 부착 매질에 희석된 200 μl의 화합물을 웰마다 첨가하여 미량역가판 내 웰(N=각각의 화합물의 농도에 대해 3)을 복제하였다. 미량역가판의 외측 모서리에 인접한 웰은 세포 부착 분석에 이용하지 않았지만, 대신에 0.3 ml의 부착 매질로 충전하였다. 그 다음 판을 5% CO<sub>2</sub>를 함유하는 가습 대기 중에서 37℃에서 저장하였다.

부착 매질 중 0.75×10<sup>6</sup> 세포/ml 및 90 ng/ml의 케모킨 IL-8(펩프로테크, No. 200-08M)을 함유하는, JY-8 세포[IL-8 수용체를 발현하는 LFA-1<sup>+</sup> 인간 EBV-형질 변환된 B 세포주; 문헌(Sadhu et al., J Immunol 160:5622-5628, 1998)]의 현탁액을 제조하였다. 그 다음 100 μl의 세포 현탁액을 부착 매질 중의 200 μl의 희석된 화합물을 함유하는 미량역가판의 각각의 웰에 첨가하였다. 미량역가판을 5% CO<sub>2</sub>를 함유하는 가습된 37℃ 항온처리기에서 30 분 동안 항온처리하였다. 그 다음 반응물을 50 μl의 14% 글루타르알데히드/D-PBS를 첨가하여 정지시키고, 판을 밀봉 테입(퍼킨엘머 인코포레이티드, No. 1450-461)으로 덮은 후, 실온에서 추가 90 분 동안 항온처리하였다.

미량역가판으로부터 비부착 세포를 제거하기 위해, 웰의 내용물을 가만히 디캔팅한 후, 웰을 dH<sub>2</sub>O로 가만히 세척하였다. 50 μl/웰의 0.5% 크리스탈 바이올렛 용액을 첨가하여 부착 세포를 오염시켰다. 5 분 후, 판을 dH<sub>2</sub>O에 침수시켜 세정하여 과잉의 크리스탈 바이올렛 용액을 제거하였다. 그 다음 70 μl의 dH<sub>2</sub>O 및 200 μl의 95% EtOH를 각각의 웰에 첨가하여 세포로부터 크리스탈 바이올렛을 추출하였다. 15 내지 60 분 후 ELISA 판 판독기로 570 nm에서 흡광도를 측정하였다. 후보 화합물의 억제율(%)을 상기 수학적식 1을 이용하여 계산하였다.

본 발명의 모든 화합물은 이 분석에서 10 μM 이하의 IC<sub>50</sub>을 나타냈다.

### T 세포 증식 분석

혼합된 림프구 반응(MLR)을 이용하여 T 세포 증식 및 활성화에 대한 LFA-1의 소분자 길항 물질의 효과를 측정할 수 있다. 일방 MLR은 하나의 개체로부터 제2 개체의 세포 상에 존재하는 동종 항원으로의 T 림프구의 분열 촉진 반응의 척도를 제공하는데, 단 이는 조직 적합 유전자 자리에서 불일치해야 한다. 이 증식 반응은 T 림프구 상에 존재하는 몇 개의 공동 자극 수용체 및 T 세포 수용체의 체결에 의해 개시될 수 있다. LFA-1은 공동 자극 수용체 중 하나이다. [문헌(M. C.

Wacholtz et al., J Exp Med 170(2):431-448, 1989) 참조; 또한 문헌(G. A. Van Seventer et al., J Immunol 144(12):4579-4586, 1990) 참조]. LFA-1 리간드 ICAM-1은 휴지 T 세포의 T 세포 수용체-매개 활성화에 대한 공동 자극 신호를 제공할 수 있다. [CD11a에 대한 항체에 의한 LFA-1의 차단은 MLR에서 T 세포 활성화 및 증식을 차단한다. 문헌(K. Inaba et al., J Exp Med 1:165(5):1403-17, 1987; G. A. Van Seventer et al., J Immunol 149(12):3872-80, 1992)]. LFA-1 리간드 ICAM-1에 의한 휴지 인간 CD4<sup>+</sup> T 세포의 T 세포 수용체/CD3-매개 활성화의 공동 자극은 장기의 이노시톨 인지질 가수 분해 및 세포내 Ca<sup>2+</sup> 수준의 지속적인 증가를 수반할 수 있다.

MLR의 실험 설계는 잘 확립되어 있다. [예컨대 문헌(Current Protocols in Immunology, Ed. John E. Colligan et al., John Wiley & Sons, 1999) 참조]. 인간 말초 혈관 단핵 세포를 항응고제로서 헤파린(20 U/ml, 최종 농도)을 사용하여 2개의 상이한 제공자로부터의 ~60 ml의 혈액으로부터 분리하였다. 혈액을 25 mM Hepes (pH 7.4), 2 mM L-글루타민, 2 g/L 중탄산나트륨, 10-U/ml 페니실린 G 및 10 µg/ml 스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640으로 3배로 희석시켰다. 50 ml의 폴리프로필렌 원심분리관에서, 분취량의 약 25 ml의 희석된 혈액을 12.5 ml의 히스토파크®-1077(시그마 코오포레이션, No. 1077) 상에서 층상화(layering)하고, 관을 제동 없이 실온에서 30 분 동안 514 x g에서 원심분리하였다. 원심분리 후, 말초 혈액 단핵 세포를 함유하는 백혈구 연층을 새로운 50 ml 관에 옮기고, RPM-1640으로 약 5배로 희석시킨 후, 가만히 역전시켜 혼합하였다. 그 다음 관을 실온에서 10 분 동안 910 x g에서 원심분리하였다. 상청액을 흡인시키고, 세포를 MLR 매질(50% 우태아혈청(하이클론), 25 mM Hepes(pH 7.4), 2 mM L-글루타민, 2 g/L 중탄산나트륨, 10-U/ml 페니실린 G 및 10 µg/ml 스트렙토마이신을 함유하는 RPMI-1640)에 재현탁시키고, 2×10<sup>6</sup> 세포/ml의 최종 농도로 조정하였다.

일방 증식 반응을 일어나게 하기 위해, 하나의 혈액 제공자("제공자"라고 지칭함)로부터의 세포를 <sup>137</sup>Cs 공급원으로부터 방출된 약 1500 rad로 조사하였다(마크 I 조사기, 웨퍼드 앤드 어쏘시에이즈). 조사된 세포는 MLR 과정 동안 생존한 채로 있었지만, 동종항원에 대한 반응에서는 증식하지 않았다. 제2 혈액 제공자("반응자"로 지칭함)로부터의 비조사 세포를 제공자로부터의 조사된 세포와 함께 96-웰 둥근 바닥 미량가역판에 1:1(50 µl:50 µl)로 첨가하였다. 각각의 웰은 또한 100 µl의 LFA-1 억제제를 함유하거나 또는 양성 대조군의 경우에는 MLR 매질만을 함유하고 있었다. 50 µl의 조사된 반응자 세포 및 50 µl의 비조사된 반응자 세포의 자가 항원 반응을 나타내는 것으로 지정된 음성 대조군은 각각 MLR 판 상에 존재하였다.

LFA-1 억제제, 예컨대 항-CD11a 항체 또는 소분자 길항 물질을 MLR 매질에서 최종의 소정 농도의 2배로 제조하였다. 10 내지 0.002 µM 범위의 최종 농도로 소분자 길항 물질을 통상적으로 시험하였다. 2,000 내지 16 ng/ml 범위의 최종 농도로 항-CD11a 단일클론 항체를 통상적으로 시험하였다. LFA-1 억제제의 각각의 농도에 대해 6개의 복제 웰을 사용하였다. 미량가역판의 외측 모서리에 인접한 웰은 MLR에 대해 사용하지 않았지만, 대신에 200 µl의 MLR 매질로 충전하였다. 그 다음 분석판을 5% CO<sub>2</sub> 분위기에서 37°C에서 항온처리하였다.

시험된 각각의 억제제에 대해, 3개의 동일한 MLR 판을 준비하였다. 2개의 판으로부터의 상청액을 시토킨 분석에 대한 MLR의 개시 후 3 일 및 5 일째에 수거하였다. 3 일 또는 5 일에 수거한 6개의 복제 웰 각각으로부터의 상청액을 풀링(pooling)한 후, 실리콘 캐스킷으로 덮인 96-덱 웰 폴리프로필렌 판 내에서 70°C에서 저장하였다. 제3의 MLR 판 상에서의 T 세포 증식을 평가하기 위해, 20 µl의 MLR 매질 중 1 µCi의 <sup>3</sup>H-티미딘(뉴 잉글랜드 뉴클리어, No. NET-027)을 4 일째에 MLR 미량가역판의 웰마다 첨가하였다. 24 시간 후, 각각의 웰로부터의 세포를 패커드 필터메이트 수거기(패커드 인스트루먼트 컴퍼니)를 이용하여 유리 섬유 필터 판(퍼킨엘머 유니필터-96 GF/C 플레이트, No. 6005147) 상에 수거하였다. <sup>3</sup>H-티미딘 혼입을 섬광 계수기(패커드 탐카운트-NXT™)에서 분당 수(cpm)로서 측정하였다.

각각의 억제제 농도 뿐 아니라, 양성(동종이형 MLR) 및 음성(자가 MLR) 대조군에 대해 6개의 복제 웰로부터의 평균 cpm을 측정하였다. 자가 MLR로부터 얻은 평균 cpm을 바탕물 수로 지정하고, 양성 대조군 및 LFA-1 억제제 샘플로부터 얻은 평균 cpm에서 뺀다. 하기 수식 2를 이용하여 증식율(%)을 억제제의 부재 하에 얻어진 평균 cpm, 즉 동종이형 MLR으로 표준화하였다:

$$\text{증식율(\%)} = 100 \times \frac{(\text{평균 억제제 cpm} - \text{평균 바탕물 cpm})}{(\text{평균 양성 대조군 cpm} - \text{평균 바탕물 cpm})}$$

일구체예에 있어서, 세포 증식이 80% 억제된 화합물의 농도( $EC_{80}$ )를 측정하여 화합물의 효능을 표시하였다. 일구체예에 있어서, 화합물에 대해 T 세포 증식 분석을 거치게 하면, 화합물은 약 3.0  $\mu M$  이하의  $EC_{80}$ , 예컨대 0.3  $\mu M$  이하의  $EC_{80}$  또는 0.03  $\mu M$  이하의  $EC_{50}$ 을 나타낸다.

3 일(IL-2) 및 5 일(IFN- $\alpha$  및 TNF- $\alpha$ )째에 수거된 MLR 상청액에 대해 시토킨 측정, 예컨대 IL-2, IFN- $\gamma$  및 TNF- $\alpha$ 을 또한 결정하였다. 시토킨 농도는 MLR 배지에 희석된 정제된 시토킨 표준물을 이용하여 생성된 표준 커브를 기준으로 하여 ELISA 키트(바이오소스 인터내셔널)를 이용하여 측정하였다. 시토킨 생성의 바탕물 수준을 자가 MLR의 평균 시토킨 농도로서 확립하였다. 억제제의 부재 하의 동종이형 MLR의 평균 시토킨 농도를 양성 대조군으로서 이용하였다. 양성 대조군에 대한 억제제-처리된 MLR에 존재하는 시토킨의 수준은 최대 반응율(%)을 나타내며, 하기 수학식 3을 이용하여 계산하였다:

$$\text{최대 반응율(\%)} = 100 \times \frac{(\text{평균 억제제 시토킨 농도} - \text{평균 바탕물 시토킨 농도})}{(\text{평균 양성 대조군 시토킨 농도} - \text{평균 바탕물 시토킨 농도})}$$

## 실시예

### 실시예 1

#### 3-푸란-2-일-1-모르폴린-4-일-프로페논

푸릴아크릴산 (25 g, 181 mmol)을 200 ml의 염화메틸렌에 첨가하고, 반응물을 0°C로 냉각시켰다. 그 다음 염화티오닐 (19.8 ml, 272 mmol)을 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 밤새 실온으로 승온시키자 반응물은 다음날 아침 흐린 것에서 맑은 것이 되었다. 다른 플라스크에서 150 ml의 염화메틸렌 및 모르폴린 (47.5 ml, 545 mmol)을 첨가하고, 플라스크를 0°C가 되게 하였다. 그 다음 푸란을 함유하는 용액을 부가 깔때기에 의해 모르폴린을 함유하는 냉각된 용액에 적가하였다. 첨가 후, 용액을 실온으로 승온시키고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응물을 N HCl로 2회 추출하고, 염수로 2회 추출한 후, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 그 다음 유기층을 탄소로 탈색시킨 후, 무수로 농축시켰다. 이로써 연황색 고체를 얻었다 (87%, 32.5 g, 156 mmol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.60-3.78 (m, 8H), 6.48 (q, J=2 Hz, 1H), 6.58 (d, J=3 Hz, 1H), 6.78 (d, J=16 Hz, 1H), 7.45-7.53 (m, 2H); MS (ESI (+)) m/z 208.1 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 2

#### 3-(4-히드록시-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

80 ml의 디클로로에탄 중 3-푸란-2-일-1-모르폴린-4-일-프로페논 (32 g, 106 mmol)의 용액을 준비하여 파르 교반 반응기에 넣었다. 반응물을 -78°C로 냉각시키고, 1,1,1,4,4,4-헥사플루오로-2-부틴 (50 g, 219 mmol) 가스를 첨가하였다. 그 다음 2 시간에 걸쳐 실온으로 되돌리고, 반응물을 23 시간 동안 115°C로 가열하였다. HPLC 분석은 출발 물질이 소실되었음을 나타냈다. 그 다음 디클로로에탄 용액을 농축시키고, 180 ml의 디클로로에탄 중에 넣었다. 삼불화붕소 디에틸 에테레이트 (29.65 ml, 234 mmol)를 반응물에 첨가하고, 3 시간 동안 환류시켰다. 미정제물을 농축시키고, 2:3 에틸 아세테이트/헥산을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (47%, 27g, 73 mmol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.60-3.78 (m, 8H), 6.47 (d, J=15 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8 Hz, 1H), 7.73-7.84 (m, 1H).

### 실시예 3

#### 트리플루오로메탄설폰산 4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐 에스테르

3-(4-히드록시-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논 (8.8 g, 23.8 mmol)을 100 ml의 디클로로메탄에 용해시키고, 6 ml의 피리딘을 첨가하였다. 반응물을 0°C로 냉각시키고, 트리플릭산 무수물을 천천히 첨가하였

다. 실온으로 승온시킨 후, 반응물을 냉 N HCl로 2회 세정하고, 냉 포화 중탄산염 용액으로 2회 세정한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. (80%, 9.2g).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  3.57-3.78 (m, 8H), 6.66 (d, J= 15 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = Hz, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H).

#### 실시예 4

##### 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

3-아미노 티오펜올 (2.75 ml, 25.7 mmol)을 86 ml의 테트라히드로푸란 (THF)에 용해시키고,  $-17^\circ\text{C}$ 에서 방치하였다. 리튬 t-부톡사이드 (2.0 g, 25.7 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 승온시킨 후,  $0^\circ\text{C}$ 로 되돌렸다. 다른 둥근 바닥 플라스크에서, 트리플루오로메탄설폰산 4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐 에스테르를 53 ml의 THF에 용해시키고,  $-78^\circ\text{C}$ 로 방치하였다. 그 다음  $-78^\circ\text{C}$ 에서 트리플루오로메탄설폰산 4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐 에스테르를 함유하는 둥근 바닥 플라스크에 캐놀러를 꽂아 탈양자화된 3-아미노-티오펜올을 넣었다.  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1 시간 후 출발 물질이 소비되었다. 반응물을 농축시키고, 2% MeOH/98% 디클로로메탄 (DCM)을 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다 (61%, 5.21 g).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  3.57-3.75 (m, 8H), 5.45 (s, 2H), 6.70-6.74 (m, 3H), 7.18 (t, J=8 Hz, 1H), 7.23 (d, J=15 Hz, 1H), 7.36 (d, J=9 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 8.05 (d, J=9 Hz, 1H); MS (ESI (+)) m/z 477.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 5

##### 3-[4-(3-메틸아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 240  $\mu\text{l}$ 의 디메틸포름아미드 (DMF)에 용해시킨 다음, 요오드화메틸 (10.61  $\mu\text{l}$ , 0.26 mmol) 및 탄산칼륨 (14 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 반응은 3 일에 걸쳐 실온에서 약 50%의 전환율로 매우 천천히 진행되었다. 40%가 모노메틸화되었고, 10%가 디메틸화되었다. 미정제 반응물을 DMF로 희석시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 순수한 모노메틸화 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 491.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 6

##### 시스 4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-시클로헥산카르복실산

실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (1.5 g, 3.15 mmol)을 27 ml의 디클로로메탄에 용해시키고, 1.1 ml의 아세트산을 첨가하였다. 에틸 4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (1.6 ml, 9.45 mmol), 그 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (2.67 g, 12.6 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. HPLC 분석은 3:7의 비율로 2개의 생성물 피크의 소실을 나타냈다. 반응 생성물을 중탄산 나트륨으로 2회, 염수로 2회 추출한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 황색 오일을 얻었다. 오일을 DMSO에 용해시키고, 정제용 HPLC를 이용하여 2개의 이성체를 분리하였다. 그 다음 염기성이 될 때까지 2 N LiOH를 첨가하여 2:1 THF/ $\text{H}_2\text{O}$  중에서 가수분해시켰다. 그 다음 각각의 용액을 농축시키고, 물에 부었다. 그 다음 pH가 약 4에 도달할 때까지 1 N HCl을 첨가하고, 이로써 생성물이 침전되었다. 그 다음 생성물을 여과하고, 물로 수 회 세정하였다. LFA-1을 갖는 X-선 공결정 구조체로 용해시킴으로써 이성체 생성물은 시클로헥산 고리에 대한 시스 및 트랜스로 확인되었다. 시스 화합물을 HPLC 상에서 용리시키는데, 이는 주생성물이다. 시스:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.56-2.07 (m, 8H), 2.59 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.52-3.78 (m, 8H), 6.57 (d, J=16 Hz, 1H), 6.63-6.86 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.41 (d, J=9 Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H); MS (ESI (+)) m/z 603.5 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ). 트랜스:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.26 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.57-3.78 (m, 8H), 6.57 (d, J=15 Hz, 1H), 6.80-6.99 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.41 (d, J=9 Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H); MS (ESI (+)) m/z 603.5 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 7

트랜스 4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-시클로헥산카르복실산

부생성물로서 HPLC 상에서 용리된 트랜스 이성체의 제조에 실시예 6의 절차를 이용하였다. 트랜스:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  1.26 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.57-3.78 (m, 8H), 6.57 (d,  $J=15$  Hz, 1H), 6.80-6.99 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.41 (d,  $J=9$  Hz, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H); MS (ESI (+))  $m/z$  603.5 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**실시예 8**

3-[4-(3-시클로부틸아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 450  $\mu\text{l}$ 의 디클로로에탄에 용해시키고, 19  $\mu\text{l}$ 의 아세트산을 첨가하였다. 시클로부타논 (11.6  $\mu\text{l}$ , 0.16 mmol) 그 다음 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드 (44 mg, 0.208 mmol)를 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. 미정제 반응 혼합물을 DMSO로 희석시키고, 정제 HPLC로 정제하여 트리플루오로아세트아미드 염으로서 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.65-1.85 (m, 4H), 2.26-2.35 (m, 2H), 3.53-3.71 (m, 8H), 3.82 (m, 1H), 6.59-6.65 (m, 2H), 6.68 (d,  $J = \text{Hz}$ , 1H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 8.03 (d,  $J = \text{Hz}$ , 1H); MS (ESI (+))  $m/z$  531.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**실시예 9**

(2-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-시클로헥틸)-아세트산

출발 케톤으로서 (2-옥소-시클로헥틸)-아세트산 에틸 에스테르를 사용하여 실시예 6의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  603.4 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**실시예 10**

3-[4-(3-디 (2-메틸렌-시클로프로판카르복실산) 아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알데히드로서 2-포르밀-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여 실시예 6의 절차를 수행하였다. 반응을 수행하여 완전 이치환된 생성물을 얻었다. 2개의 시클로프로필 고리에 대한 입체화학은 주로 트랜스였다. 화합물을 시클로프로필 고리에 대한 이성체의 혼합물로서 추출하였다 MS (ESI (+))  $m/z$  673.5 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**실시예 11**

3-(4-{3-[4-(3,5-디메틸-이속사졸-4-일메틸)-아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알데히드로서 (3,5-디메틸-이속사졸-4-일)-아세트알데히드를 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  586.4 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

**실시예 12**

3-[4-(3-벤질아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알데히드로서 벤즈알데히드를 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  567.4 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

### 실시예 13

시스 3-{4-[3-(4-메틸-시클로헥실아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

### 실시예 14

트랜스 3-{4-[3-(4-메틸-시클로헥실아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 케톤으로서 4-메틸시클로헥사논을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. 시스 및 트랜스 생성물 모두 이 반응에서 형성되었다. 양쪽을 정제용 HPLC로 분리하고, 제출하였다. 각각의 이성체의 확인은 체류 시간 및 생성물 분포의 비교를 기준으로 하여 수행하였다. 시스 (ESI (+)) m/z 573.3 (M+H<sup>+</sup>), 트랜스(ESI (+)) m/z 573.5 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 15

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(테트라히드로-티오피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 케톤으로서 테트라히드로-4H-티오피란-4-온을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 577.4 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 16

3-{4-[3-(1,1-디옥소-헥사히드로-1 λ<sup>6</sup>-티오피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 케톤으로서 1,1-디옥소-테트라히드로-1 λ<sup>6</sup>-티오피란-4-온을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. 문헌(Rule et al. J Org Chem. 1995, 60:1665)에 기재된 바와 같이 하여 케톤을 제조하였다. MS (ESI (+)) m/z 609.3 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 17

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 케톤으로서 테트라히드로-4H-피란-4-온을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 561.3 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 18

3-{4-[3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

삼불화붕소 디에틸 에테레이트 대신에 메탄설포산을 사용하여 실시예 2의 절차를 수행하였다. 생성된 생성물을 실시예 4의 절차를 거치게 하여 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논을 얻었다. 그 다음 출발 케톤으로서 1-메틸-4-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 574.3 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 19

3-{4-[3-(1-에틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 케톤으로서 1-에틸-4-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 588.2 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 20

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(1-프로필-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 케톤으로서 1-프로필-4-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 602.6 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 21

3-{4-[3-(1-이소프로필-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 물질로서 1-이소프로필-4-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 602.6 (M+ H<sup>+</sup>)

#### 실시예 22

3-{4-[3-(8-메틸-8-아자-비시클로[3.2.1]옥트-3-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 물질로서 트로피논을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. 2개의 부분입체 이성체를 얻었다. 주이성체는 순수하여 이를 제출한 반면, 부이성체를 순수하지 않아서 제출하지 못했다. 주이성체 및 부이성체의 입체 화학은 이 때에는 알려지지 않았다. MS (ESI (+)) m/z 600.5 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 23

3-{4-[3-(1-아세틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 케톤으로서 1-아세틸-4-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 602.4 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 24

4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르

출발 물질로서 N-카르보에톡시-4-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 632.4 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 25

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 케톤으로서 N-BOC-4-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. 1 ml의 트리플루오로아세트산 (TFA) (무용매)을 첨가하여 중간체 Boc 보호된 피페리딘을 탈보호시켰다. HPLC 분석은 생성물로의 정량 전환을 나타냈다. 미정제 반응물을 농축시키고, 정제용 HPLC로의 정제를 위해 DMSO에 용해시켰다. MS (ESI (+)) m/z 560.5 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 26**

4-(3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노)-피페리딘-1-카르복실산 아미드

출발 케톤으로서 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 아미드를 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 603.6 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 27**

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(피페리딘-3-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 케톤으로서 N-BOC-3-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. 1 ml의 TFA (무용매)를 첨가하여 중간체 Boc 보호된 피페리딘을 탈보호시켰다. HPLC 분석은 생성물로의 정량 전환을 나타냈다. 미정제 반응물을 농축시키고, 정제용 HPLC로의 정제를 위해 DMSO에 용해시켰다. 화합물을 라세미 혼합물로서 제출하였다. MS (ESI (+)) m/z 560.7 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 28**

3-(4-[3-(1-에틸-피페리딘-3-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 물질로서 N-에틸-3-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. 화합물을 라세미 혼합물로서 제출하였다. MS (ESI (+)) m/z 588.5 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 29**

3-(4-[3-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 케톤으로서 1-아자-비시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. 화합물을 라세미 혼합물로서 제출하였다. MS (ESI (+)) m/z 586.6 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 30**

3-(4-[3-(1-벤질-피롤리딘-3-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 케톤으로서 1-벤질-피롤리딘-3-온을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 636.7 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 31**

3-(4-[3-(1-이소-부틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 케톤으로서 1-이소-부틸-4-피페리돈을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 616.5 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 32**

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(1,2,2,6,6-펜타메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 케톤으로서 1,2,2,6,6-펜타메틸-피페리딘-4-온을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 630.5 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 33**

에탄설폰산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (20 mg, 0.42 mmol)을 180  $\mu$ l DCM에 용해시키고, 8  $\mu$ l의 피리딘을 첨가하였다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 후, 에탄 설폰닐 클로라이드 (4.2  $\mu$ l, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0.5 시간 동안 0℃에서 교반시킨 다음, 추가 0.5 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 미정제 반응물을 DMSO로 희석한 후, 정제용 HPLC로 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz)  $\delta$  1.38 (t, J=7 Hz, 3H), 3.15 (q, J=7 Hz, 2H), 3.55-3.76 (m, 8H), 6.57 (d, J=15 Hz, 1H), 6.65 (m, 1H), 7.15-7.26 (m, 2H), 7.26-7.47 (m, 3H), 7.84 (m, 1H); MS (ESI (+)) m/z 569.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 34**

2,2,2-트리플루오로에탄설폰산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (20 mg, 0.42 mmol)을 180  $\mu$ l DCM에 용해시키고, 8  $\mu$ l의 피리딘을 첨가하였다. 반응물을 0℃로 냉각시킨 후, 트리플루오로에탄 설폰닐 클로라이드 (4.2  $\mu$ l, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0.5 시간 동안 0℃에서 교반시킨 후, 추가 0.5 시간 동안 실온에서 냉각시켰다. 미정제 반응물을 DMSO로 희석하고, 정제용 HPLC로 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 300-MHz)  $\delta$  3.54-3.76 (m, 8H), 4.39 (q, J=10 Hz, 2H), 7.13 (d, J=16 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.42-7.54 (m, 4H), 7.79-7.94 (m, 2H), 9.51 (s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 623.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 35**

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-메탄설폰아미드

출발 염화설폰닐로서 메탄 설폰닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 555.1 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 36**

프로판-1-설폰산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 염화설폰닐로서 프로판 설폰닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 583.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 37**

부탄-1-설폰산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 염화설포닐로서 부탄 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 597.5 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 38

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-C-피리딘-4-일-메탄설포나미드

출발 염화설포닐로서 4-피리딜메틸 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 632.2 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 39

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-C-피리딘-2-일-메탄설포나미드

출발 염화설포닐로서 2-피리딜메틸 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 632.3 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 40

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-C-피리딘-3-일-메탄설포나미드

출발 염화설포닐로서 3-피리딜메틸 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 632.3 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 41

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 617.2 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 42

2-플루오로-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 2-플루오로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 635.2 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 43

3-플루오로-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 3-플루오로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 635.2 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 44

4-플루오로-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 4-플루오로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 635.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 45**

4-메틸-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 4-메틸벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 631.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 46**

3-메틸-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 3-메틸벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 631.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 47**

2-클로로-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 2-클로로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 651.0 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 48**

3-클로로-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 3-클로로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 651.0 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 49**

4-클로로-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐로서 4-클로로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 651.0 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 50**

4-메톡시-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐으로서 4-메톡시벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 647.3 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 51

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-니트로-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐으로서 2-니트로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 662.1(M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 52

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-3-니트로-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐으로서 3-니트로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 662.1(M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 53

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-4-니트로-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐으로서 4-니트로벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 662.1(M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 54

3-메톡시-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설포나미드

출발 염화설포닐으로서 3-메톡시벤젠 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 647.3 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 55

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-C-페닐-메탄설포나미드

출발 염화설포닐으로서 벤질 설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 631.2 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 56

5-메틸-이속사졸-3-설포나미드 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 염화설포닐으로서 5-메틸-이속사졸-3-설포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 622.2 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 57

티오펜-2-설향산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 염화설향포닐로서 티오펜-2-설향포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 622.9 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 58

티오펜-3-설향산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 염화설향포닐로서 티오펜-3-설향포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 623.1 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 59

C-메탄설향포닐-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-메탄설향아미드

출발 염화설향포닐로서 메틸설향메탄설향포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 633.0 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 60

2,6-디클로로-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설향아미드

출발 염화설향포닐로서 2,6-디클로로벤젠 설향포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 684.9 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 61

아미노 설향산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 염화설향포닐로서 아미노 설향포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 556.1 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 62

디메틸 아미노 설향산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 염화설향포닐로서 디메틸 아미노 설향포닐 클로라이드를 사용하여 실시예 33의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 584.1 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 63

1-이소프로필-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레아

실시에 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 225  $\mu$ l의 THF에 용해시키고, 이소프로필 이소시아네이트 (7.67  $\mu$ l, 0.078 mmol) 및 트리에틸 아민 (9.3  $\mu$ l, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반 후 HPLC 분석은 생성물의 정량 형성을 나타냈다. 미정제 반응물을 DMSO로 희석시키고, 제조용 HPLC로 정제하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.08 (d, J = Hz, 6H), 3.54-3.78 (m, 9H), 6.07 (d, J = Hz, 1H), 7.07 (d, J = Hz, 1H), 7.19 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.31 (d, J = Hz, 1H), 7.35 (t, J = Hz, 1H), 7.42 (d, Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.01 (d, J = Hz, 1H), 8.53 (s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 562.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 64

##### 1-메틸-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레아

실시에 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 225  $\mu$ l의 THF에 용해시키고, 메틸 이소시아네이트 (5.93  $\mu$ l, 0.104 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반 후 HPLC 분석은 생성물의 정량 형성을 나타냈다. 미정제 반응물을 DMSO로 희석시키고, 제조용 HPLC로 정제하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  2.62 (d, J = Hz, 3H), 3.53-3.70 (m, 8H), 6.09 (d, J = Hz, 1H), 7.07 (d, J = Hz, 1H), 7.20 (d, J = 15 Hz, 1H), 7.31 (d, J = Hz, 1H), 7.35 (t, J = Hz, 1H), 7.47 (d, J = Hz, 1H), 7.63-7.71 (m, 2H), 8.02 (d, J = Hz, 1H), 8.75 (s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 534.1 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 65

##### 1-에틸-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레아

출발 이소시아네이트로서 에틸 이소시아네이트를 사용하여 실시예 63의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 548.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 66

##### 1-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-3-프로필-우레아

출발 이소시아네이트로서 프로필 이소시아네이트를 사용하여 실시예 63의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 562.5 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 67

##### 1-부틸-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레아

출발 이소시아네이트로서 부틸 이소시아네이트를 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 576.5 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 68

##### 1-시클로펜틸-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레아

출발 이소시아네이트로서 시클로펜틸 이소시아네이트를 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 588.4 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 69

##### 1-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-3-페닐-우레아

출발 이소시아네이트로서 페닐 이소시아네이트를 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 596.2 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 70

1-벤질-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레아

출발 이소시아네이트로서 벤질 이소시아네이트를 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 610.5 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 71

1-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-3-(2-티오펜-2-일-에틸)-우레아

출발 이소시아네이트로서 2-(2-이소시아네이토-에틸)-티오펜을 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 630.4 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 72

(3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레이도)-아세트산

출발 이소시아네이트로서 에틸 이소시아네이토아세테이트를 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. 그 다음 염기성이 될 때까지 2 N LiOH를 첨가하여 정제된 생성물을 2:1 THF/H<sub>2</sub>O 중에서 가수분해하였다. 그 다음 미정제물을 농축시키고, 정제용 HPLC 정제를 위해 DMSO에 희석시켰다. MS (ESI (+)) m/z 578.3 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 73

3-(3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레이도)-프로피온산

출발 이소시아네이트로서 3-이소시아네이토프로피온산을 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. 그 다음 염기성이 될 때까지 2 N LiOH를 첨가하여 정제된 생성물을 2:1 THF/H<sub>2</sub>O 중에서 가수분해하였다. 그 다음 미정제물을 농축시키고, 정제용 HPLC 정제를 위해 DMSO에 희석시켰다. MS (ESI (+)) m/z 592.3 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 74

4-(3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레이도)-부티르산

출발 이소시아네이트로서 4-이소시아네이토부티르산을 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. 그 다음 염기성이 될 때까지 2 N LiOH를 첨가하여 정제된 생성물을 2:1 THF/H<sub>2</sub>O 중에서 가수분해하였다. 그 다음 미정제물을 농축시키고, 정제용 HPLC 정제를 위해 DMSO에 희석시켰다. MS (ESI (+)) m/z 606.3 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 75

모르폴린-4-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

실시에 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 400  $\mu$ l의 염화메틸렌에 용해시키고, 4-모르폴리닐카르보닐 클로라이드 (9.12  $\mu$ l, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 일주일에 걸쳐 실온에서 교반시켜 60% 전환율을 얻었다. 그 다음 미정제물을 DMSO에 희석시키고, 정제용 HPLC로 정제하였다.  $^1\text{H}$  NMR (( $\text{CD}_3$ ) $_2$ CO, 300 MHz)  $\delta$  3.57-3.79 (m, 16H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.31-7.43 (m, 3H), 7.65-7.91 (m, 5H), 8.05-8.18 (s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 590.7 (M+H $^+$ ).

#### 실시예 76

1-(2-히드록시-에틸)-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레아

출발 이소시아네이트로서 2-메틸-아크릴산 2-이소시아네이트-에틸 에스테르를 사용하여 실시예 64의 절차를 수행하였다. 그 다음 염기성이 될 때까지 2 N LiOH를 첨가하여 정제된 생성물을 2:1 THF/H $_2$ O 중에서 가수분해하였다. 그 다음 미정제물을 농축시키고, 정제용 HPLC 정제를 위해 DMSO에 희석시켰다. MS (ESI (+)) m/z 564.2 (M+H $^+$ ).

#### 실시예 77

1-메틸-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-티오우레아

실시에 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 250  $\mu$ l의 THF에 용해시키고, 메틸 이소티오시아네이트 (22.8  $\mu$ l, 0.312 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반 후 HPLC 분석은 생성물의 정량 형성을 나타냈다. 미정제 반응물을 DMSO로 희석시키고, 제조용 HPLC로 정제하였다. MS (ESI (+)) m/z 550.2 (M+H $^+$ ).

#### 실시예 78

1-에틸-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-티오우레아

출발 이소티오시아네이트로서 에틸 이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 77의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 564.2 (M+H $^+$ ).

#### 실시예 79

1-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-3-프로필-티오우레아

출발 이소티오시아네이트로서 프로필 이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 77의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 577.7 (M+H $^+$ ).

#### 실시예 80

1-부틸-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-티오우레아

출발 이소티오시아네이트로서 부틸 이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 77의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 592.2 (M+H $^+$ ).

#### 실시예 81

1-(3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-3-페닐-티오우레아

출발 이소티오시아네이트로서 페닐 이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 77의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 612.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 82**

1-벤질-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-티오우레아

출발 이소티오시아네이트로서 벤질 이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 77의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 626.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 83**

1-(2-메톡시-에틸)-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-티오우레아

출발 이소티오시아네이트로서 메톡시에틸 이소티오시아네이트를 사용하여 실시예 77의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 593.5 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 84**

3-(3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-티오우레이도)-프로피온산 메틸 에스테르

출발 이소티오시아네이트로서 3-이소티오시아네이트프로피온산 메틸 에스테르를 사용하여 실시예 77의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 622.1 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 85**

{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-카르바산 메틸 에스테르

실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (20 mg, 0.042 mmol)을 200  $\mu$ l 염화메틸렌, 그 다음 피리딘 (17  $\mu$ l, 0.21 mmol)에 용해시키고, 메틸 클로로포르메이트 (3.6  $\mu$ l, 0.046 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후 HPLC 분석은 생성물의 형성을 정량적으로 나타냈다. 미정제 반응물을 DMSO에 희석시키고, 정제용 HPLC로 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  3.53-3.72 (m, 11H), 7.18 (d, J = Hz, 1H), 7.22 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.35 (d, J = Hz, 1H), 7.44 (t, J = Hz, 1H), 7.58 (d, J = Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 8.04 (d, J = Hz, 1H), 9.87 (s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 535.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 86**

{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-카르바산 에틸 에스테르

실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (20 mg, 0.042 mmol)을 200  $\mu$ l의 염화메틸렌에 용해시키고, 피리딘 (17  $\mu$ l, 0.21 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (8.1  $\mu$ l, 0.084 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후 HPLC 분석은 생성물의 형성을 정량적으로 나타냈다. 미

정제 반응물을 DMSO에 희석시키고, 정제용 HPLC로 정제하였다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  1.23 (t, J = Hz, 3H), 3.53-3.70 (m, 8H), 4.12 (q, J = Hz, 2H), 7.16 (d, J = Hz, 1H), 7.21 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.33 (d, J = Hz, 1H), 7.41 (t, J = Hz, 1H), 7.56 (d, J = Hz, 1H), 7.63-7.72 (m, 2H), 8.03 (d, J = Hz, 1H), 9.83 (s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 549.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 87

{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-카르바산 프로필 에스테르

출발 클로로포르메이트로서 프로필 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 86의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 563.2 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 88

{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-카르바산 부틸 에스테르

출발 클로로포르메이트로서 부틸 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 86의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 577.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 89

{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-카르바산 이소프로필 에스테르

출발 클로로포르메이트로서 이소프로필 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 86의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 563.2 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 90

{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-카르바산 페닐 에스테르

출발 클로로포르메이트로서 벤젠 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 86의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 597.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 91

{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-카르바산 벤질 에스테르

출발 클로로포르메이트로서 벤질 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 86의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 611.3 ( $\text{M} + \text{H}^+$ ).

#### 실시예 92

시스 4-({3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-메틸)-시클로헥산카르복실산

실시에 51의 생성물, N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-니트로-벤젠설포아미드 (101 mg, 0.15 mmol), 트리페닐 포스핀 (101 mg, 0.39 mmol) 및 시스-4-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (97 mg, 0.56 mmol)를 1.5 ml의 THF에 용해시켰다. 그 다음 디이소프로필아조디카르복실레이트 (DIAD) (60  $\mu$ l, 0.31 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 미정제 반응 혼합물을 농축시킨 다음 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트를 염수로 1회 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 및 증발시켰다. 1:1 내지 1:3 헥산:에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 플래쉬 크로마토그래피로 반응물을 정제하였다 (57 mg, 47%).

그 다음 전단계로부터의 생성물 (57 mg, 0.07 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고, 탄산칼륨 (104 mg, 0.75 mmol), 페닐 설피드 (22  $\mu$ l, 0.21 mmol)를 첨가하여 노실기를 탈보호화시켰다. 실온에서 30 분 후 생성물이 정량적으로 형성되었다. 미정제물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, 염수로 추출하였다. 그 다음 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 및 농축시켰다. 그 다음 1:1 내지 1:2 헥산:에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다 (38 mg, 86%).

그 다음 생성물 (38 mg, 0.060)을 6 ml의 1:1 THF:MeOH에 용해시키고, 3 ml의 2N LiOH를 첨가하여 메틸 에스테르의 탈보호를 수행하였다. 30 분 후 에스테르를 가수분해시키고, 미정제물을 무수로 증발시켰다. 미정제물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 1회 세척한 후, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 농축된 미정제물을 DMSO에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물 (27 mg, 72%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.22 (m, 2H), 1.43-1.68 (m, 5H), 1.91 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (s, 2H), 3.53-3.72 (m, 8H), 6.65-6.77 (m, 3H), 7.17-7.28 (m, 2H), 7.37 (d, J = Hz, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.99-8.11 (m, 2H); MS (ESI (+)) m/z 617.5 (M+H $^+$ ).

### 실시에 93

트랜스 4-({3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-메틸)-시클로헥산카르복실산

실시에 51의 생성물, N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-니트로-벤젠설포아미드 (99 mg, 0.15 mmol), 트리페닐 포스핀 (104 mg, 0.40 mmol) 및 트랜스-4-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (106 mg, 0.62 mmol)를 1.5 ml의 THF에 용해시켰다. 그 다음 DIAD (60  $\mu$ l, 0.31 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 3 시간 동안 교반시켰다. 그 다음 미정제 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 에틸 아세테이트를 염수로 1회 세정하고, 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 및 증발시켰다. 1:1 내지 1:3 헥산:에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 플래쉬 크로마토그래피로 반응물을 정제하였다 (82 mg, 67%).

그 다음 전단계로부터의 생성물 (82 mg, 0.10 mmol)을 3 ml의 DMF에 용해시키고, 탄산칼륨 (110 mg, 0.80 mmol), 페닐 설피드 (21  $\mu$ l, 0.3 mmol)를 첨가하여 노실기를 탈보호화시켰다. 실온에서 30 분 후 생성물이 정량적으로 형성되었다. 미정제물을 에틸 아세테이트에 용해시킨 후, 염수로 추출하였다. 그 다음 유기층을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 및 농축시켰다. 그 다음 1:1 내지 1:2 헥산:에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 미정제물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다 (55 mg, 87%).

그 다음 생성물 (55 mg, 0.087)을 6 ml의 1:1 THF:MeOH에 용해시키고, 3 ml의 2N LiOH를 첨가하여 메틸 에스테르의 탈보호를 수행하였다. 30 분 후 에스테르를 가수분해시키고, 미정제물을 무수로 증발시켰다. 미정제물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 염수로 1회 세척한 후, 황산나트륨을 건조시키고, 여과 및 농축시켰다. 농축된 미정제물을 DMSO에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물을 얻었다 (50 mg, 93%).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  0.98 (m, 2H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.47 (br, 1H), 1.88 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.85 (t, J = Hz, 2H), 3.53-3.72 (m, 8H), 6.01 (t, J = Hz, 1H), 6.63-6.71 (m, 3H), 7.15-7.23 (m, 2H), 7.34 (d, J = Hz, 1H), 7.68 (m, 1H), 8.03 (d, J = Hz, 1H), 12.00 (s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 617.4 (M+H $^+$ ).

### 실시에 94

시스 3-({3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-메틸)-시클로헥산카르복실산

출발 알콜로서 메틸 시스 3-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산을 사용하여 실시예 93의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 617.4 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 95

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-이소니코틴아미드

이소니코틴산 (7.63 mg, 0.062 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (36  $\mu$ l, 0.21)을 500  $\mu$ l의 DMF에 용해시켰다. 그 다음 HATU (25.7 mg, 0.067 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 수 분 동안 교반시켰다. 그 다음 실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. HPLC 분석은 출발 물질의 생성물로의 정량 전환을 나타냈다. 미정제물을 DMSO에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 300 MHz)  $\delta$  3.55-3.77 (m, 8H), 7.15 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.36 (d, J = Hz, 1H), 7.44 (d, J = Hz, 1H), 7.54 (t, J = Hz, 1H), 7.78-8.02 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 8.83 (d, J = Hz, 2H); MS (ESI (+)) m/z 582.3 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 96

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-(1H-테트라졸-5-일)-아세트아미드

(1H-테트라졸-5-일)-아세트산 (7.94 mg, 0.062 mmol) 및 디이소프로필 에틸아민 (36  $\mu$ l, 0.21)을 500  $\mu$ l의 DMF에 용해시켰다. 그 다음 HATU (25.7 mg, 0.067 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 수 분 동안 교반시켰다. 그 다음 실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 첨가하고, 반응물을 밤새 교반시켰다. HPLC 분석은 출발 물질의 생성물로의 정량 전환을 나타냈다. 미정제물을 DMSO에 용해시키고, 정제용 HPLC로 정제하였다. <sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 300 MHz)  $\delta$  3.59-3.76 (m, 8H), 4.24 (s, 2H), 7.14 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.29 (d, J = Hz, 1H), 7.39 (d, J = Hz, 1H), 7.47 (t, J = Hz, 1H), 7.73 (d, J = Hz, 1H), 7.78-7.94 (m, 3H), 9.95 (s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 587.4 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 97

2-메톡시-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아세트아미드

출발 카르복실산으로서 메톡시-아세트산을 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 549.0 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 98

피리딘-2-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 카르복실산으로서 피리딘-2-카르복실산을 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 582.5 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 99

피리딘-3-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 카르복실산으로서 피리딘-3-카르복실산을 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 582.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 100

2-디메틸아미노-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아세트아미드

출발 카르복실산으로서 디메틸아미노-아세트산을 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 562.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 101

이속사졸-5-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

출발 카르복실산으로서 이속사졸-5-카르복실산을 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 572.5 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 102

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-피리딘-2-일-아세트아미드

출발 카르복실산으로서 2-피리딜 아세트산을 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 596.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 103

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-피리딘-3-일-아세트아미드

출발 카르복실산으로서 3-피리딜 아세트산을 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 596.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 104

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-피리딘-3-일-아세트아미드

출발 카르복실산으로서 4-피리딜 아세트산을 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 596.5 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 105

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아세트아미드

실시예 4의 생성물, 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (25 mg, 0.052 mmol)을 400  $\mu$ l의 염화메틸렌에 용해시키고, 아세트산 무수물 (7.37  $\mu$ l, 0.078 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반 후 HPLC 분석은 출발 물질이 생성물로 정량적으로 전환되었음을 나타냈다. 미정제물을 DMSO에 희석시키고, 제조용 HPLC로 정제하였다. MS (ESI (+)) m/z 518.7 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 106**

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-피페라진-1-일-아세트아미드

출발 카르복실산으로서 4-카르복시메틸-피페라진-1-카르복실산 9H-플루오렌-9-일메틸 에스테르를 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. 그 다음 FMOC 보호된 피페라진 생성물을 2 ml의 2:8 피페리딘:DMF로 탈보호화시켰다. 실온에서 1 시간 동안 교반 후 반응물을 농축시키고, 정제용 HPLC 정제를 위해 DMSO에 희석시켰다. MS (ESI (+)) m/z 603.4 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 107**

N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-피페라진-1-일-아세트아미드

출발 카르복실산으로서 피페리딘-1,2-디카르복실산 1-tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 95의 절차를 수행하였다. BOC 보호된 피페리딘 생성물을 2 ml의 100 % TFA로 탈보호화시켰다. 실온에서 1 시간 동안 교반 후 반응물을 농축시키고, 정제용 HPLC 정제를 위해 DMSO에 희석시켰다. MS (ESI (+)) m/z 588.6 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 108**

에탄설폰산 {2-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

실시예 41의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 569.2 (M+H<sup>+</sup>). 2-아미노티오페놀을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4의 생성물을 얻기 위한 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 출발 아닐린 화합물을 제조하였다.

**실시예 109**

4-{2-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-시클로헥산 카르복실산

실시예 6의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 603.5 (M+H<sup>+</sup>). 2-아미노티오페놀을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4의 생성물을 얻기 위한 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 출발 아닐린 화합물을 제조하였다.

**실시예 110**

N-{2-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-C-페닐-메탄설폰아미드

실시예 41의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 631.4 (M+H<sup>+</sup>). 2-아미노티오페놀을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4의 생성물을 얻기 위한 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 출발 아닐린 화합물을 제조하였다.

**실시예 111**

N-{2-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-벤젠설폰아미드

실시에 41의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 617.2 ( $M+H^+$ ). 2-아미노티오페놀을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고는, 실시예 4의 생성물을 얻기 위한 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 출발 아nil린 화합물을 제조하였다.

### 실시예 112

#### 3-(2,3-디클로로-4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시에 6의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 상당하는 디클로로 아nil린으로부터 이 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 492.9 ( $M+H^+$ ).

### 실시예 113

#### 시스 1-(3-{4-[3-(4-카르복시-시클로헥실아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-3-카르복실산

실시에 4의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 에틸 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로페노에이트, 출발 에스테르를 얻었다. 출발 에스테르 (1.28 g, 2.84 mmol)를 25.5 ml의 THF 및 4.50 ml의 MeOH에 용해시켰다. 수산화리튬의 2 N 용액 (5.88 ml, 11.8 mmol)을 첨가하고, 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 24 ml의 1 N HCl로 중화시킨 후, 100 ml의 에틸 아세테이트 (EtOAc)를 첨가하고, 층을 분리하였다. 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세정한 다음,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과 후 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를  $Et_2O$ /석유 에테르로 분쇄한 후, 여과에 의해 수집하여 희백색 고체를 얻었다 (73%, 878 mg).

3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산 (96.6 mg, 0.24 mmol)를 신틸레이션 바이알에 첨가하였다. 4.74 ml의 DMF/ $CH_2Cl_2$  중 1-히드록시벤조트리아졸 (45.4 mg, 0.30 mmol)의 용액을 바이알에 첨가하였다. 에틸 니페코테이트 (46.1  $\mu$ l, 0.30 mmol) 및  $Et_3N$  (82.7  $\mu$ l, 0.63 mmol)을 첨가한 후, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 염산염 (56.8 mg, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 일 동안 교반한 다음, 100 ml의 1 N HCl에 붓고, 100 ml의 EtOAc로 추출하였다. 유기 추출물을 50 ml의 포화  $NaHCO_3$  용액, 50 ml N HCl, 50 ml의 포화  $NaHCO_3$  용액 및 50 ml의 포화 NaCl 용액으로 추출하였다. 추출물을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과한 후 진공 하에 농축시켜 기포를 얻었다. 3.5% MeOH/96.5%  $CH_2Cl_2$ 를 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색 기포를 얻었다 (93%, 121 mg).

1-(3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일)-피페리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (110 mg, 0.20 mmol)를 8.0 ml의 3% 아세트산 (AcOH)/ $CH_2Cl_2$ 에 용해시켰다. 에틸 4-옥소시클로헥산카르복실레이트 (95.4  $\mu$ l, 0.60 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 수 분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (212 mg, 1.0 mmol)를 한 분획으로 첨가하였다. 밤새 교반 후, 반응 혼합물을 100 ml의 EtOAc로 희석시키고, 포화  $NH_4Cl$  용액으로 세정하였다. 유기 추출물을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과한 후 진공 하에 농축시켜 오일을 얻었다. 30% 내지 60% EtOAc/헥산을 사용하여 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 2개의 생성물, 즉 시스 이성체 (51%, 72.4 mg), 트랜스 이성체 (29%, 44.4 mg)를 얻었다.

시스 1-(3-{4-[3-(4-에톡시카르보닐-시클로헥실아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-3-카르복실산 에틸 에스테르 (72.4 mg, 0.10 mmol)를 1.42 ml의 15% MeOH/THF에 용해시켰다. 2 N NaOH (200  $\mu$ l, 0.40 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 용액을 밤새 빠르게 교반시켰다. 400  $\mu$ l의 1 N NaOH를 첨가하여 반응물을 급냉시키고, 밤새 교반하였다. 그 다음  $N_2$  가스의 스트림 하에 용액을 증발시키고, 생성된 잔류물을 EtOAc에 재용해시켰다. 물로 세정한 후, 유기 추출물을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과한 후 진공 하에 농축시켰다. 생성된 고체를 헥산/에테르로 분쇄하여 표제 화합물을 백색 고체로서 얻었다 (97%, 62.5 mg). MS (ESI (+)) m/z 644.9 ( $M+H^+$ ).

### 실시예 114

시스 4-(3-{4-[3-(3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-3-옥소-프로페닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐}-페닐아미노)-시클로헥산카르복실산

실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 1,2,3,6-테트라히드로피리딘으로 응축시켰다. MS (ESI (+)) m/z 598.9 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시에 115**

시스 4-(3-{4-[2-(4-메틸-피페라진-1-일)카르바모일]-비닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐}-페닐아미노)-시클로헥산카르복실산

실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 1-아미노-4-메틸-피페라진으로 응축시켰다. MS (ESI (+)) m/z 631.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시에 116**

시스 4-[3-(4-{2-[3-(2-옥소-피롤리딘-1-일)-프로필카르바모일]-비닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐아미노]-시클로헥산카르복실산

실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 1-(3-아미노프로필)-2-피롤리딘온으로 응축시켰다. MS (ESI (+)) m/z 658.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시에 117**

시스 4-[3-(4-{3-[4-(2-에톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐아미노]-시클로헥산카르복실산

실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 1-(2-에톡시에틸)피페라진으로 응축시켰다. MS (ESI (+)) m/z 674.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시에 118**

트랜스 4-[3-(4-{3-[4-(2-에톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐아미노]-시클로헥산카르복실산

실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 1-(2-에톡시에틸)피페라진으로 응축시키고, 생성된 트랜스 이성체, 트랜스-4-[3-(4-{3-[4-(2-에톡시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐아미노]-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르를 LiOH로 가수분해시켰다. MS (ESI (+)) m/z 674.3 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시에 119**

시스 4-[3-(4-{3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐아미노]-시클로헥산카르복실산

실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 1-(2-히드록시에틸)피페라진으로 응축시켰다. MS (ESI (+)) m/z 646.4 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시에 120**

트랜스-4-[3-(4-[3-(4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐아미노]-시클로헥산카르복실산

실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 1-(2-히드록시에틸)피페라진으로 응축시키고, 생성된 트랜스 이성체, 트랜스-4-[3-(4-[3-(4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐아미노]-시클로헥산카르복실산 에틸 에스테르를 LiOH로 가수분해시켰다. MS (ESI (+)) m/z 645.8 (M+H<sup>+</sup>).

**실시에 121**

1-(3-{4-[3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르

실시에 113의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산, 출발 산 (1.2 g, 2.7 mmol) 및 에틸 이소니파코테이트 (1.3 g, 8.1 mmol)를 DMF에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 디이소프로필에틸아민 (2.4 ml, 13.5 mmol)을 첨가하고, 용액을 5 분 동안 교반하였다. O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (1.4 g, 3.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 반응 혼합물을 700 ml의 EtOAc로 희석하고, 75 ml의 10% HCl 용액으로 2회, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 2회, 그리고 포화 NaCl 용액으로 4회 세정하였다. 추출물을 Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 후, 진공에서 농축시켜 점성 오일을 얻었다. 1.5% EtOH/98.5% EtOAc를 이용하여 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고체를 얻었다 (85%, 1.43 g).

1-(3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (60 mg, 0.11 mmol), 1-메틸-4-피페리돈 (25 mg, 0.22 mmol) 및 AcOH (33  $\mu$ l, 0.55 mmol)를 실온에서 1 ml의 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl에 용해시켰다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (69 mg, 0.33 mmol)를 첨가하자, 용액이 점차적으로 형성되었다. 밤새 교반 후, 200  $\mu$ l의 분취액을 TFA 몇 방울로 급냉시킨 후, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 6.3 mg의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 644.1 (M+H<sup>+</sup>).

**실시에 122**

1-(3-{4-[3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산

실시에 121의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 1-(3-{4-[3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르, 출발 에스테르를 얻었다. EtOH 중 출발 에스테르의 용액에 8 당량의 2 N LiOH를 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반 후, 추가 4 당량의 2 N LiOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 2 시간 동안 교반하였다. 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 베이지색 고체로서 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 615.9 (M+H<sup>+</sup>).

**실시에 123**

1-(3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산

실시에 121의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 1-(3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르를 얻었다. 이 에스테르를 실시에 122의 절차에 따라 가수분해하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 603.0 (M+H<sup>+</sup>).

**실시에 124**

1-(3-{4-[3-(1,1-디옥소-헥사히드로- $\delta$   $\lambda^6$ -티오피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산

실시에 121의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 1-(3-{4-[3-(1,1-디옥소-헥사히드로- $\lambda^6$ -티오피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르를 얻었다. 이 에스테르를 실시에 122의 절차에 따라 가수분해하여 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 651.0 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 125**

[4-(3-{4-[3-(3-메틸-우레이도)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일아미노)-페닐]-아세트산

실시에 113의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산, 출발 산을 얻었다. 출발 산 (194 mg, 0.44 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (391  $\mu$ l, 2.2 mmol)을 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시켰다. 메틸 이소시아네이트 (75  $\mu$ l, 1.3 mmol)를 24 시간에 걸쳐 분취액으로 첨가하였다. 그 다음 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, EtOAc에 재용해시켰다. 혼합물을 10% HCl 용액으로 2회 세정하고, 포화 NaCl 용액으로 1회 세정하였다. 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과한 후 진공 하에 농축시켜 갈색 고체를 얻었다 (99%, 221 mg).

3-(4-[3-(메틸-우레이도)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로펜산 (50 mg, 0.11 mmol), O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (53 mg, 0.14 mmol), 및 디이소프로필에틸아민 (77  $\mu$ l, 0.44 mmol)을 실온에서 DMF에 용해시켰다. 4-아미노-페닐아세트산 에틸 에스테르 (29 mg, 0.16 mmol)를 즉시 첨가하고, 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하였다. 그 다음 메탄올 (500  $\mu$ l)을 첨가한 후, 2 N LiOH (350  $\mu$ l)를 첨가하였다. HPLC 분석에 의해 일단 가수 분해가 완료되면, 칼럼 크로마토그래피에 의해 반응 혼합물을 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다 (33%, 21 mg). MS (ESI (+)) m/z 598.1 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 126**

N-(3-히드록시-프로필)-3-{4-[3-(3-메틸-우레이도)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴아미드

실시에 125의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 3-{4-[3-(메틸-우레이도)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로펜산, 출발 산을 얻었다. 출발 산 (41 mg, 0.088 mmol), O-(7-아조벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (44 mg, 0.11 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (92  $\mu$ l, 0.53 mmol)을 DMF에 용해시켰다. 3-히드록시프로필아민 (20 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고, HPLC 분석이 생성물의 형성이 완료되었음을 지시할 때까지 반응물을 교반시켰다. 칼럼 크로마토그래피에 의해 반응물을 정제하여 표제 화합물을 베이지색 고체로서 얻었다 (50%, 23 mg). MS (ESI (+)) m/z 522.1 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 127**

N-(2-히드록시-1,1-디메틸-에틸)-3-{4-[3-(3-메틸-우레이도)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴아미드

실시에 126의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 2-히드록시-1,1-디메틸-에틸아민을 출발 아민으로서 사용하였다. MS (ESI (+)) m/z 536.1 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 128**

티오펜-2-설펜산 [3-(4-(3-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐]-아미드

실시에 57의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 티오펜-2-설펜산 (3-{4-(3-에톡시카르보닐-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐}-페닐]-아미드를 얻었다. 실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 에틸 에스테르를 2 N LiOH로 가수분해하여 티오펜-2-설펜산 (3-{4-(3-카르복시-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐}-페닐]-아미드를 얻었다. 실시에 126과 유사한 절차를 이용하여 산을 1-(2-히드록시에틸)피페라진에 커플링시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 665.9 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시에 129

트랜스 4-(3-{4-[2-(4-카르복시메틸-페닐카르바모일)-비닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐}-페닐아미노)-시클로헥산카르복실산

실시에 113의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 트랜스 3-{4-[3-(4-에톡시카르보닐-시클로헥실아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로펜산을 얻었다. 실시에 125와 유사한 절차를 이용하여 산을 4-아미노-페닐아세트산 에틸 에스테르에 커플링시켜 아미드를 얻고, 생성된 아미드의 에스테르 작용기를 가수분해시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 667.2 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시에 130

1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시에 121의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 얻었는데, 여기서 출발 물질로서 1-(2-히드록시에틸)피페라진을 사용하여 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-2-(히드록시-에틸)-피페라진-1-일-프로페논을 얻었다. 그 다음 실시에 113과 유사한 절차로 아민을 테트라히드로-4H-피란-4-온으로 응축시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 604.6 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시에 131

1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-3-{4-[3-(1-이소프로필-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시에 130의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-2-(히드록시-에틸)-피페라진-1-일-프로페논을 1-이소프로필-4-피페리돈으로 응축시켰다. MS (ESI (+)) m/z 644.8 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시에 132

(4-{3-[4-(3-벤젠설폰닐아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일아미노}-페닐)-아세트산

실시에 41의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 3-[4-(3-벤젠설폰닐아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산 에틸 에스테르를 얻었다. 실시에 113과 유사한 절차를 이용하여 에틸 에스테르를 2 N LiOH로 가수분해시켜 3-[4-(3-벤젠설폰닐아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 얻었다. 실시에 125와 유사한 절차를 이용하여 산을 4-아미노-페닐아세트산 에틸 에스테르에 커플링시켜 아민을 얻고, 생성된 아미드의 에스테르 작용기를 가수분해시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 681.1 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시에 133

3-{4-[3-(1-에틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페라진-1-일]-프로페논

실시에 130의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 이 화합물을 얻었는데, 여기서 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-2-(히드록시-에틸)-피페라진-1-일-프로페논을 1-에틸-4-피페리돈으로 응축시켰다. MS (ESI (+)) m/z 631.6 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 134**

3-{2,3-디클로로-4-[3-(1-에틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시에 19의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 상당하는 디클로로 아닐린으로부터 이 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 520.0 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 135**

3-{2,3-디클로로-4-[3-(1-프로필-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시에 20의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 상당하는 디클로로 아닐린으로부터 이 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 534.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 136**

3-{2,3-디클로로-4-[3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시에 18의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 상당하는 디클로로 아닐린으로부터 이 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 506.3 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 137**

1-(3-{4-[3-(페닐설폰아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르

실시에 121의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 1-{3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르를 얻었다. 실시에 41의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 표제 화합물을 얻었다.

**실시에 138**

1-(3-{4-[3-(아미노페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일아미도}-[2,2,2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산 메틸 에스테르

실시에 113의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 3-[4-(3-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-프로펜산을 얻었다. 실시에 121과 유사한 절차를 이용하여 산을 4-아미노-[2,2,2]-비시클로옥타닐-1-카르복실산 메틸 에스테르로 응축시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 573.2 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시에 139**

1-(3-{4-[3-(페닐설폰아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일아미도)-[2,2,2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산

실시에 138의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 1-{3-[4-(3-아미노페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일아미도}-[2.2.2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다. 실시예 41과 유사한 절차를 이용하여 아민을 페닐설폰아미드 클로라이드로 아실화시켜 1-(3-{4-[3-(페닐설폰아미도)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일아미도)-[2.2.2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다. 실시예 113과 유사한 절차를 이용하여 에스테르를 가수분해시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 699.1 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 140

1-(3-{4-[3-(1-메틸피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일아미도)-[2.2.2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산

실시에 138의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 1-{3-[4-(3-아미노페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일아미도}-[2.2.2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다. 실시예 113과 유사한 절차를 이용하여 아민을 1-메틸-4-피페리돈에 커플링시키고, 메틸 에스테르를 LiOH로 가수분해시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 656.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 141

1-(3-{4-[3-(1-모르폴린-4-일)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일아미도)-[2.2.2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산

실시에 138의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 1-{3-[4-(3-아미노페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일아미도}-[2.2.2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다. 실시예 113과 유사한 절차를 이용하여 아민을 테트라히드로-4H-피란-4-온에 커플링시키고, 메틸 에스테르를 LiOH로 가수분해시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 643.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 142

1-(3-{4-[3-(1,1-디옥소-헥사히드로-1-λ<sup>6</sup>-티오피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일아미도)-[2.2.2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산

실시에 138의 생성물을 얻기 위해 이용한 것과 유사한 절차를 이용하여 1-{3-[4-(3-아미노페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-아크릴로일아미도}-[2.2.2]-비시클로옥타닐-4-카르복실산 메틸 에스테르를 얻었다. 실시예 113과 유사한 절차를 이용하여 아민을 1,1-디옥소-헥사히드로-1λ<sup>6</sup>-티오피란-4-온에 커플링시키고, 메틸 에스테르를 LiOH로 가수분해시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 691.6 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 143

3-[4-(2-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

트리플루오로메탄설폰산 4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐 에스테르 (0.96 g, 1.9 mmol, 실시예 3)를 톨루엔으로 2회 공비시킨 다음, 5 ml의 아세톤에 용해시켰다. 진공 하에 가열하여 탄산칼륨 (0.37 g, 2.7 mmol)을 건조시킨 다음, 2-히드록시티오펜 (0.35 g, 5 ml의 아세톤 중 2.8 mmol)의 아세톤 용액에 첨가하였다. 이 혼합물에 트리플레이트 용액을 첨가하고, 밤새 환류로 가열하였다. 반응물을 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트의 1 N 수성 염산 사이에 분배시켰다. 유기층을 포화 수성 염화나트륨으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 및 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 1:3-3:1 에틸 아세테이트/헥산으로 정제하였다 (18 %, 161 mg). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 3.55-3.71 (m, 8H), 6.53 (d, J=15.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.02 (td, J=7.8, 1.2 Hz), 7.11 (dd, J=1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, J=1.8, 7.5, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=1.8, 7.5 Hz, 1H), 7.83 (dq, J=14.3, 4.2 Hz, 1H); MS (ESI (+)) m/z 478.0 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 144**3-[4-(3-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 티오페놀로서 3-히드록시티오페놀을 사용하여 실시예 143의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 478.0 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 145**1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(테트라히드로-티오피란-4-일옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

3-[4-(2-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (30 mg, 0.063 mmol, 실시예 143), 테트라히드로-티오피란-4-올 (30 mg, 0.25 mmol) 및 트리페닐포스핀 (68 mg, 0.26 mmol)을 THF (1 ml)에 용해시켰다. 디이소프로필아조디카르복실레이트 (0.050 ml, 0.25 mmol)를 첨가하고, 용액을 밤새 교반하였다. 반응물을 무수로 증발시키고, 제조용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다 (24 %, 8.8 mg). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.54 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.29-2.47 (m, 4H), 3.55-3.68 (m, 8H), 4.52 (m, 1H), 7.05 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J=15 Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J=7.8, 1.8 Hz), 7.61 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.66 (dq, J=15.3, 4.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8 Hz, 1H); MS (ESI (+)) m/z 578.3 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 146**1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(테트라히드로-티오피란-4-일옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 페놀로서 실시예 144의 물질을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 578.4 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 147**1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(피리딘-2-일메톡시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 알콜로서 피리딘-2-일-메탄올을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 569.0 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 148**1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(피리딘-3-일메톡시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 알콜로서 피리딘-3-일-메탄올을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 569.0 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 149**1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(피리딘-4-일메톡시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 알콜로서 피리딘-4-일-메탄올을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 569.1 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 150**1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(2-피리딘-2-일-에톡시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 알콜로서 2-피리딘-2-일-에탄올을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 583.1 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 151

3-[4-(2-벤질옥시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알콜로서 벤질 알콜을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 568.1 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 152

3-[4-(2-시클로헥실옥시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알콜로서 시클로헥산올을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 560.2 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 153

3-[4-(3-시클로헥실옥시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알콜로서 시클로헥산올을, 그리고 출발 페놀로서 3-[4-(3-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (실시예 144)을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 560.3 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 154

3-{4-[2-(트랜스-4-메틸-시클로헥실옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알콜로서 시스-4-메틸시클로헥산올을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 574.2 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 155

3-{4-[3-(트랜스-4-메틸-시클로헥실옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알콜로서 시스-4-메틸시클로헥산올을, 그리고 출발 페놀로서 3-[4-(3-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (실시예 144)을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 574.3 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 156

3-{4-[2-(시스-4-메틸-시클로헥실옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알콜로서 트랜스-4-메틸시클로헥산올을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 574.3 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 157

3-{4-[3-(시스-4-메틸-시클로헥실옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알콜로서 트랜스-4-메틸시클로헥산올을, 그리고 출발 페놀로서 3-[4-(3-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (실시예 144)을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  574.4 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 158

1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(테트라히드로-피란-4-일옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 알콜로서 테트라히드로-피란-4-올을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  562.2 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 159

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 알콜로서 테트라히드로-피란-4-올을, 그리고 출발 페놀로서 3-[4-(3-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (실시예 144)을 사용하여 실시예 145의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  562.3 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 160

1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(티오펜-2-일메톡시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

수지 결합된 트리페닐포스핀 (164 mg, 1.1 mmol/g, 0.18 mmol)을 염화메틸렌으로 팽윤시킨 다음, 염화메틸렌으로 3회 세정하였다. 건조시킨 후, 비드를 염화메틸렌 (4 ml)에 팽윤시켰다. 3-[4-(2-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (19 mg, 0.040 mmol, 실시예 143)을 첨가하고, 혼합물을 5 분 동안 진탕하였다. 다이소프로필아조디카르복실레이트 (0.033 ml, 0.17 mmol)를 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 진탕하였다. 수지를 여과하고, 염화메틸렌으로 세정하였다. 유기층을 조합하고, 무수로 농축시켰다. 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다 (24 %, 5.5 mg).  $^1H$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  3.51-3.69 (m, 8H), 5.23 (s, 2H), 6.88-7.17 (m, 5H), 7.31 (dd,  $J=0.9, 8.6$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J=1.3, 5.1$  Hz, 1H), 7.41-7.56 (m, 1H), 7.57 (dd,  $J=1.7, 7.5$  Hz, 1H), 7.65 (dq,  $J=15.3, 4.1$  Hz, 1H), 7.90 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H); MS (ESI (+))  $m/z$  574.2 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 161

1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(2-티오펜-3-일-에톡시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 알콜로서 2-티오펜-3-일-에탄올을 사용하여 실시예 160의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  588.2 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 162

3-[4-(3-벤질옥시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 알콜로서 벤질 알콜을, 그리고 출발 페놀로서 3-[4-(3-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (실시예 144)을 사용하여 실시예 160의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  568.1 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 163

3-{4-[3-(1H-이미다졸-4-일메톡시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

3-[4-(3-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (43 mg, 0.090 mmol, 실시예 144)을 에탄올 (1.25 ml)에 용해시켰다. 이 용액에 에탄올 중 에톡시화나트륨의 용액 (0.084 ml, 21%, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반 후, 4-클로로메틸-1H-이미다졸 히드로클로라이드 염 (24 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, 반응물을 30 분 동안 교반하였다. HPLC로 분석하자 > 75%의 전환율을 나타냈다. 트리플루오로 아세트산 (0.035 ml)을 첨가하고, 반응물을 무수로 증발시켰다. 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  3.35-3.74 (m, 8H), 5.19 (s, 2H), 7.12 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.14-7.22 (m, 3H), 7.35 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.44 (t,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.67 (dq,  $J=15.0, 4.5$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 8.02 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 9.09 (s, 1H); MS (ESI (+))  $m/z$  558.0 ( $M+H^+$ ).

**실시예 164**3-{4-[2-(1H-이미다졸-4-일메톡시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 페놀로서 3-[4-(2-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (실시예 143)을 사용하여 실시예 163의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  558.4 ( $M+H^+$ ).

**실시예 165**트랜스-4-{2-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페녹시}-시클로헥산카르복실산

히드록시-페닐설파닐-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (51 mg, 0.11 mmol, 실시예 143), 시스-4-히드록시-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르 (68 mg, 0.43 mmol), 트리페닐포스핀 (117 mg, 0.45 mmol)을 THF (1.25 ml)에 용해시켰다. 디이소프로필아조디카르복실레이트 (0.084 ml, 0.43 mmol)를 첨가하고, 용액을 밀봉된 관 안에서 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응물을 무수로 증발시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 에테르를 얻었다. 이 물질 (48 mg, 0.078 mol)을 THF (1.5 ml) 및 MeOH (1.5 ml)에 용해시켰다. LiOH (1.5 ml, 2 N)를 첨가하고, 반응물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 무수로 증발시킨 다음, 에틸 아세테이트와 1 N 염산 사이에 분배하였다. 유기층을 포화 염화나트륨으로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다 (36 %, 24 mg).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 300 MHz)  $\delta$  1.00 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 8H), 4.30 (m, 1H), 7.02 (t,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J=15.0$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.22 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.45 (td,  $J=8.0, 1.8$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J=1.7, 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (dq,  $J=15.1, 4.4$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H).

**실시예 166**시스-4-{2-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페녹시메틸}-시클로헥산카르복실산

출발 알콜로서 트랜스-4-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 사용하여 실시예 165의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  618.2 ( $M+H^+$ ).

**실시예 167**트랜스-4-{2-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페녹시메틸}-시클로헥산카르복실산

출발 알콜로서 트랜스-4-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 사용하여 실시예 165의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  618.4 ( $M+H^+$ ).

**실시예 168**

시스-4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페녹시메틸}-시클로헥산카르복실산

출발 알콜로서 시스-4-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를 사용하여 실시예 165의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 618.3 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 169**

트랜스-4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페녹시메틸}-시클로헥산카르복실산

출발 알콜로서 트랜스-4-히드록시메틸-시클로헥산카르복실산 메틸 에스테르를, 그리고 출발 페놀로서 히드록시-페닐설파닐-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (실시예 144)을 사용하여 실시예 165의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 561.3 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 170**

1-모르폴린-4-일-3-{4-[2-(피페리딘-4-일옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

3-[4-(2-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (30 mg, 0.063 mmol, 실시예 143), 4-히드록시-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (52 mg, 0.26 mmol), 트리페닐포스핀 (68 mg, 0.26 mmol)을 THF (1 ml)에 용해시켰다. 다이소프로필아조디카르복실레이트 (0.050 ml, 0.25 mmol)를 첨가하고, 용액을 밤새 교반하였다. 반응물을 무수로 증발시키고, 정제용 HPLC로 정제하여 에테르를 얻었다. 이 물질을 염화메틸렌 (1 ml)에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (1 ml)을 첨가하고, 반응물을 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 무수로 증발시키고, 잔류물을 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 얻었다 (35%, 14.9 mg). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 1.58 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 3.35-3.80 (m, 8H), 4.67 (m, 1H), 7.09 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=15.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (td, J=7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (dd, J=1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.67 (dq, J=15.1, 4.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.41 (br s, 1H); MS (ESI (+)) m/z 561.3 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 171**

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(피페리딘-4-일옥시)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 페놀로서 3-[4-(3-히드록시-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논 (실시예 144)을 사용하여 실시예 170의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 561.3 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 172**

4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 에틸 에스테르

출발 물질로서 N-(t-부톡시카르보닐)-피페라진을 사용하여 실시예 8에 기재된 절차로 실시예 4의 생성물을 처리한 후, 실시예 191에 기재된 가수분해를 거치게 하였다. 미정제 생성물을 DCM에 용해시키고, 과량의 다이소프로필에틸 아민 및 에틸 클로로포르메이트로 처리하여 최종 생성물을 얻고, HPLC로 정제하였다. MS (ESI (+)) m/z 614 (M+H<sup>+</sup>).

**실시예 173**

3-(4-{3-[1-(2,2-디메틸-프로피오닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 염화아실로서 2,2-디메틸프로피오닐 클로라이드를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다.

#### 실시예 174

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 염화아실로서 메톡시 아세틸 클로라이드를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 614 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 175

3-메틸-1-(4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-일)-부탄-1-온

출발 염화아실로서 3-메틸-부티릴 클로라이드를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 627 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 176

3-[4-(3-{1-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸]-피페리딘-4-일아미노}-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 염화아실로서 (2-메톡시-에톡시)-아세틸 클로라이드를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 658 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 177

3-{4-[3-(1-이소부티릴-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 염화아실로서 이소부티릴 클로라이드를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 612 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 178

4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카복실산 이소프로필 에스테르

출발 염화아실로서 이소프로필 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 628 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 179

3-(4-{3-[1-(2-디메틸아미노-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 염화아실로서 디메틸아미노-아세틸 클로라이드를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 627 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 180

4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 2-메톡시-에틸 에스테르

출발 염화아실로서 메톡시에틸 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 644 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 181

3-{4-[3-(1-시클로프로필-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

알킬화 시약으로서 (1-에톡시-시클로프로폭시)-트리메틸실란을 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 582 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 182

3-(4-{3-[1-(3-메톡시-프로피오닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 염화아실로서 3-메톡시-프로피오닐 클로라이드를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 628 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 183

4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 알릴 에스테르

출발 염화아실로서 2-프로페닐 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 626 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 184

2-메틸-4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

출발 케톤으로서 2-메틸-4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 656 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 185

1-(4-메틸-피페라진-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

3-모르폴린-4-일-1-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논을 24 시간에 걸쳐 MeOH 중 KOH (3 당량)로 가수분해시키고 농축시켰다. 생성된 산 및 디소프로필에틸 아민을 DMF에 용해시켰다. HATU를 첨가하고, 실온에서 수 분 동안 교반 후, 1-메틸-피페라진을 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하여 소정의 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 556 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 186

1-[4-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-1-일]-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

출발 아민으로서 4-(2-히드록시에틸)-피페리딘을 사용하여 실시예 185의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 585 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 187

3-(4-{3-[1-(2-히드록시-에틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

알킬화 시약으로서 2-브로모-에탄올을 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 586 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 188

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-에틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

알킬화 시약으로 1-클로로-2-메톡시-에탄을 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 600 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 189

3-(4-{3-[1-(1-메틸아미노-시클로프로판카르보닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

염화아실로서 1-메틸아미노-시클로프로판-1-카르보닐 클로라이드를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 639 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 190

4-(3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페라진-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

출발 아민으로서 1-(t-부톡시카르보닐)-피페라진을 사용하여 실시예 185의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 642 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 191

1-피페라진-1-일-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시예 190을 1 시간에 걸쳐 DCM 중 TFA로 가수분해하였다. MS (ESI (+)) m/z 542 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 192

2-메틸아미노-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아세트아미드

실시예 4로부터의 생성물을 DCM에 용해시키고, 과량의 디이소프로필에틸 아민 및 브로모아세트 클로라이드로 처리하였다. 이 반응으로부터의 생성물을 메틸 아민으로 추가 처리하여 소정의 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 530 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 193

3-메틸아미노-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-프로피온아미드

출발 물질로서 3-브로모프로피오닐 클로라이드 및 메틸 아민을 사용하여 실시예 192의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 544 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 194

3-{4-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 물질로서 2-아미노티오페놀을 사용하여 실시예 4의 절차를, 그리고 N-메틸 피페리딘을 사용하여 실시예 8의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 556 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 195

(4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-일)-아세트산

염화아실로서 클로로-아세트산을 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 600 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 196

3-(4-{3-[1-(2-디메틸아미노-아세틸)-아제판-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

출발 아민으로서 4-옥소-아제판-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 179의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 641 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 197

3-{4-[3-(2-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시예 184의 생성물을 실시예 191에 기재된 절차를 거치게 하였다. MS (ESI (+)) m/z 556 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 198

2-시클로프로필아미노-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아세트아미드

실시예 4로부터의 생성물을 DCM에 용해시키고, 과량의 디이소프로필에틸 아민 및 브로모아세틸 클로라이드로 처리하였다. 이 반응으로부터의 생성물을 시클로프로필 아민으로 추가로 처리하여 소정의 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 574 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 199

3-시클로프로필아미노-N-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-프로피온아미드

실시에 4로부터의 생성물을 DCM에 용해시키고, 과량의 디이소프로필에틸 아민 및 3-브로모프로피오닐 클로라이드로 처리하였다. 이 반응으로부터의 생성물을 시클로프로필 아민으로 추가로 처리하여 소정의 생성물을 얻었다. MS (ESI (+))  $m/z$  588 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 200

1-(4-모르폴린-4-일-피페리딘-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시에 233으로부터의 생성물을 티오모르폴린 대신에 4-피페리딘-4-일-모르폴린을 사용하여 실시예 219에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+))  $m/z$  644 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 201

[1-(3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-일]-카르바산 tert-부틸 에스테르

실시에 233으로부터의 생성물을 티오모르폴린 대신에 피페리딘-4-일-카르바산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 219에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+))  $m/z$  674 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 202

1-(4-디메틸아미노-피페리딘-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시에 233으로부터의 생성물을 티오모르폴린 대신에 디메틸-피페리딘-4-일-아민을 사용하여 실시예 219에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+))  $m/z$  602 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 203

1-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시에 233으로부터의 생성물을 티오모르폴린 대신에 1-피페라진-1-일-에탄올을 사용하여 실시예 219에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+))  $m/z$  602 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 204

1-(4-아미노-피페리딘-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시에 201의 생성물을 실시예 217에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+))  $m/z$  574 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 205

2-((3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노)-메틸)-시클로프로판카르복실산

실시에 4의 생성물을 테트라히드로-피란-4-온 대신에 2-포르밀-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르를 사용하여 실시예 17의 절차를 거치게 하여 2-({3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-메틸)-시클로프로판카르복실산 에틸 에스테르를 제조하였다. MS (ESI (+)) m/z 603 (M+H<sup>+</sup>). 이 생성물을 실시예 233에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 575 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 206

2-옥소-이미다졸리딘-1-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

실시에 4의 생성물을 메톡시아세틸 클로라이드 대신에 2-옥소-이미다졸리딘-1-카르보닐 클로라이드를 사용하여 실시예 218에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 589 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 207

1-모르폴린-4-일-3-(4-{3-[1-(테트라히드로-피란-4-카르보닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논

실시에 281의 생성물을 아세트니트릴에 용해시키고, 과량의 트리에틸아민을 첨가하였다. 그 다음 테트라히드로-피란-4-카르복실산 (1.2 당량) 및 HATU (1.2 당량)를 첨가하고, 10 분 후 반응 혼합물을 농축시켰다. 미정제 생성물을 에틸 아세테이트를 사용하여 물로부터 추출하고 농축시킨 후, 정제용 HPLC를 사용하여 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 672 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 208

3-(4-{3-[1-(4-히드록시-시클로헥산카르보닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

테트라히드로-피란-4-카르복실산 대신에 4-히드록시-시클로헥산카르복실산을 사용하여 실시예 207의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 686 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 209

1-(4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르보닐)-이미다졸리딘-2-온

실시에 281의 생성물을 실시예 207에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 672 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 210

1-모르폴린-4-일-3-(4-{3-[1-(테트라히드로-푸란-2-카르보닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논

4-히드록시-시클로헥산카르복실산 대신에 테트라히드로-푸란-2-카르복실산을 사용하여 실시예 207의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 658 (M+H<sup>+</sup>).

#### 실시예 211

3-(4-{3-[1-(모르폴린-4-카르보닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시에 281의 생성물을 2-옥소-이미다졸리딘-1-카르보닐 클로라이드 대신에 모르폴린-4-카르보닐 클로라이드를 사용하여 실시예 206에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 673 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시예 212**

1-모르폴린-4-일-3-(4-{3-[1-(피롤리딘-1-카르보닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논

실시에 281의 생성물을 2-옥소-이미다졸리딘-1-카르보닐 클로라이드 대신에 피롤리딘-1-카르보닐 클로라이드를 사용하여 실시예 206에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 657 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시예 213**

4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 디메틸아미드

실시에 281의 생성물을 2-옥소-이미다졸리딘-1-카르보닐 클로라이드 대신에 디메틸아미노-1-카르보닐 클로라이드를 사용하여 실시예 206에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 631 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시예 214**

3-{4-[3-(1-메탄설폰닐-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시에 281의 생성물을 2-옥소-이미다졸리딘-1-카르보닐 클로라이드 대신에 메틸 설폰닐 클로라이드를 사용하여 실시예 206에 기재된 절차를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 638 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시예 215**

4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시에 4의 생성물을 아세트산 및 4Å 분자체가 첨가된 디클로로에탄에 용해시켰다. 반응물을 70℃로 가열한 후, 4-옥소-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 첨가하였다. 수 시간 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 과량으로 첨가하였다. 미정제 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 660 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시예 216**

4-{3-[4-(2-카르복시-비닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

실시에 215의 생성물을 1:1 테트라히드로푸란/메탄올 용액에 용해시켰다. 이 용액에 3 당량의 수성 수산화칼륨을 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃로 가열하였다. 16 시간 후, 반응물을 농축시킨 후, 수성 아세트산으로 포화시켜 아세트산 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 591 (M+H<sup>+</sup>).

#### **실시예 217**

3-{4-[3-(피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴산

실시에 216의 생성물을 트리플루오로아세트산이 물 과량으로 첨가된 디클로로메탄에 용해시켰다. 1 시간 후, 반응물을 농축시켜 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 491 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 218

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴산

실시에 217의 생성물을 테트라히드로푸란과 물의 1:1 용액에 용해시켰다. 이 용액에 과량의 수성 탄산칼륨을 첨가한 후, 1 당량의 메톡시-아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 0.5 시간 후, 반응물을 농축시키고, 물로부터 에틸 아세테이트로 추출한 후, 농축시켜 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 563 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 219

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-티오모르폴린-4-일-프로페논

실시에 218의 생성물을 아세토니트릴에 용해시키고, 과량의 트리에틸아민을 첨가하였다. 그 다음 티오모르폴린 (1.2 당량) 및 HATU (1.2 당량)를 첨가하고, 수 분 후 반응 혼합물을 농축시켰다. 생성물을 물로부터 에틸 아세테이트로 추출하고, 농축시켰다. 그 다음 정제용 HPLC를 이용하여 미정제 생성물을 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 648 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 220

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-프로페논

티오모르폴린 대신에 1-피리딘-2-일-피페라진을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 708 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 221

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(2-메톡시-에틸)-아크릴아미드

티오모르폴린 대신에 2-메톡시-에틸아민을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 620 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 222

N-에틸-3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(2-메톡시-에틸)-아크릴아미드

티오모르폴린 대신에 2-에틸-(2-메톡시-에틸)-아민을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 648 (M+H<sup>+</sup>).

### 실시예 223

1-(4-에탄설폰닐-피페라진-1-일)-3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논

티오모르폴린 대신에 1-에탄설폰닐-피페라진을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 723 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 224

1-(3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논

티오모르폴린 대신에 1,2,3,6-테트라히드로-피리딘을 사용하여 실시예 215의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 628 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 225

1-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-프로페논

티오모르폴린 대신에 피페리딘-4-올을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 646 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 226

4-[3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페라진-1-카르발데히드

티오모르폴린 대신에 피페라진-1-카르발데히드를 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 659 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 227

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(2-메틸-2H-피라졸-3-일)-아크릴아미드

티오모르폴린 대신에 2-메틸-2H-피라졸-3-일아민을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 642 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 228

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(2-옥소-피페리딘-3-일)-아크릴아미드

티오모르폴린 대신에 3-아미노-피페리딘-2-온을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 659 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 229

3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-(2,3,5,6-테트라히드로-[1,2']비피라지닐-4-일)-프로페논

티오모르폴린 대신에 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다.. MS (ESI (+)) m/z 709 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 230

{1-[3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산 에틸 에스테르

티오모르폴린 대신에 피페리딘-4-일-아세트산 에틸 에스테르를 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  716 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 231

{1-[3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-아세트산

실시예 230의 생성물을 과량의 수성 수산화리튬이 첨가된 메탄올 몇 방울 및 테트라히드로푸란에 용해시켰다. 2 시간 후, 반응물을 농축시키고, 수성 아세트산으로 분쇄하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+))  $m/z$  688 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 232

2-{1-[3-(4-{3-[1-(2-메톡시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴로일]-피페리딘-4-일}-N,N-디메틸-아세트아미드

티오모르폴린 대신에 디메틸-아민을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  715 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 233

3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴산

실시예 215 대신에 실시예 17을 이용하여 실시예 216의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  492 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 234

3 1-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

티오모르폴린 대신에 1-피리딘-2-일-피페라진을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  637 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 235

1-(3,6-디히드로-2H-피리딘-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

티오모르폴린 대신에 1,2,3,6-테트라히드로-피리딘을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  557 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 236

1-(4-에탄설폰닐-피페라진-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

티오모르폴린 대신에 1-에탄설폰닐-피페라진을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  652 ( $M+H^+$ ).

### 실시예 237

1-(4-히드록시-피페리딘-1-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

티오모르폴린 대신에 피페리딘-4-올을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 575 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 238

1-(2,3,5,6-테트라히드로-[1,2']비피라지닐-4-일)-3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

티오모르폴린 대신에 3,4,5,6-테트라히드로-2H-[1,2']비피라지닐을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 638 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 239

[1-(3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-일]-아세트산 에틸 에스테르

티오모르폴린 대신에 피페리딘-4-일-아세트산 에틸 에스테르를 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 645 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 240

[1-(3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-일]-아세트산

실시예 230 대신에 실시예 242를 이용하여 실시예 231의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 617 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 241

N,N-디메틸-2-[1-(3-{4-[3-(테트라히드로-피란-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-아크릴로일)-피페리딘-4-일]-아세트아미드

티오모르폴린 대신에 디메틸-아민 및 실시예 240의 생성물을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 644 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 242

4-({3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

테트라히드로-피란-4-올 대신에 4-포르밀-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 17의 절차를 수행하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. MS (ESI (+)) m/z 674 (M+ H<sup>+</sup>).

### 실시예 243

3-(4-{3-[1-(1-아세틸-피페리딘-4-일메틸)-아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시에 242로부터의 생성물을 트리플루오로아세트산이 물 과량으로 첨가된 디클로로메탄에 용해시켰다. 1 시간 후 반응물을 농축시켜 2급 아민 생성물을 얻었다. 그 다음 메톡시-아세틸 클로라이드 대신에 염화아세틸로 대체하여 실시예 220의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  616 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 244

3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

테트라히드로-피란-4-온 대신에 3-옥소-피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 17의 절차를 수행하였다. 미정제 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  646 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 245

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(피롤리딘-3-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시예 244를 실시예 218로 대체하여 실시예 217의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  546 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 246

3-{4-[3-(1-아세틸-피롤리딘-3-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시예 245를 실시예 217로 대체하고, 메톡시-아세틸 클로라이드 대신에 염화아세틸로 대체하여 실시예 22의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  588 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 247

1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

티오모르폴린 대신에 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  585 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 248

1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

티오모르폴린 대신에 1-메틸-1H-피라졸-3-카르복실산을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  585 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 249

1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

티오모르폴린 대신에 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카르복실산을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+))  $m/z$  599 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 250

피리딘-5-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

티오모르폴린 대신에 피리딘-5-카르복실산을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 583 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 251**

피라진-2-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

티오모르폴린 대신에 피라진-2-카르복실산을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 583 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 252**

1,1-디메틸-3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레아

실시예 4의 생성물을 과량의 트리에틸아민이 첨가된 최소의 아세트니트릴에 용해시키고, 촉매량의 디메틸-피리딘-4-일-아민 (DMAP)을 첨가하였다. 반응물을 140℃로 가열하고, 이 시점에서 디메틸카르바모일 클로라이드를 매우 과량으로 첨가하였다. 수 분 후 반응물을 냉각 및 농축시켰다. 생성물을 물로부터 에틸 아세테이트로 추출하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 정제용 HPLC로 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 548 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 253**

3-(4-{3-[1-(2-디메틸아미노-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴산

실시예 217의 생성물을 디클로로메탄에 용해시키고, 과량의 N,N'-디이소프로필에틸아민 (DIEA)을 첨가한 후, 디메틸아미노-아세틸 클로라이드를 첨가하였다. 수 분 후 반응 혼합물을 물로 세정하고, 유기층을 농축시켰다. MS (ESI (+)) m/z 576 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 254**

3-(4-{3-[1-(2-디메틸아미노-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-피페리딘-1-일-프로페논

실시예 253의 생성물을, 티오모르폴린 대신에 피페리딘을 사용하여 실시예 218의 절차를 거치게 하였다. MS (ESI (+)) m/z 643 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 255**

3-(4-[3-(1-아세틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-아크릴산

출발 물질로서 실시예 217의 생성물을, 그리고 메톡시아세틸 클로라이드 대신에 염화아세틸을 사용하여 실시예 218의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 533 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 256**

1-(4-아세틸-피페라진-1-일)-3-{4-[3-(1-아세틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

티오모르폴린 대신에 1-피페라진-1-일-에타논을 사용하여 실시예 219의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 643 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 257

1-메틸-4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-4-카르보닐트립2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(2-메톡시-에틸)-아크릴아미드

테트라히드로-피란-4-온 대신에 1-메틸-피페리딘-4-온을 사용하여 실시예 263의 절차를 수행하였다. MS (ESI (+)) m/z 599 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 258

1-메틸-4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-4-카르복실산 아미드

실시예 261의 생성물을 사용하여 실시예 264의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 617 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 259

(3-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-우레이도)-아세트산 에틸 에스테르

실시예 4의 생성물을 아세트니트릴 중에서 이소시아네이트-아세트산 에틸 에스테르와 반응시켜 미정제 생성물을 얻었는데, 이를 HPLC로 정제하였다. MS ESI (+) m/z 606 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 260

테트라히드로-피란-4-카르복실산 {3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-아미드

실시예 4의 생성물을 탄산칼륨 및 테트라히드로-피란-4-카르보닐 클로라이드 (테트라히드로푸란 중에서 테트라히드로-피란-4-카르복실산 및 염화티오닐로부터 제조함)와 반응시켜 미정제 생성물을 얻었는데, 이를 메탄올로의 분쇄에 의해 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+) m/z 589 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 261

3-(4-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-2-옥소-에틸아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시예 4의 생성물을 시간 동안 108℃에서 디옥산 용액 중에서 3 시간 동안 2-브로모-1-(3-플루오로-페닐)-에타논과 반응시켜 생성물을 얻었는데, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+) m/z 613 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 262

3-(4-{3-[2-(3-플루오로-페닐)-2-히드록시-에틸아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

실시에 261의 생성물을 THF 중에서  $\text{NaBH}_4$ 와 반응시켜 최종 생성물을 얻었는데, 이를 HPLC로 정제하였다. MS ESI (+)  $m/z$  615 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 263

4-(3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노)-테트라히드로-피란-4-카르보니트릴

실시에 4의 생성물을 1 시간 동안 실온에서 아세트산 중에서 테트라히드로-피란-4-온 및 시안화칼륨과 반응시켜 최종 생성물을 얻고, 이를 MeOH 중에서 분쇄에 의해 정제하였다. MS ESI (+)  $m/z$  586 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 264

4-(3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노)-테트라히드로-피란-4-카르복실산 아마이드

실시에 263의 생성물을 24 시간 동안 실온에서 진황산과 반응시킨 후, 수산화암모늄으로 중화시키고, MeOH를 사용하여 분쇄에 의해 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+)  $m/z$  604 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 265

2,3-디히드록시-N-(3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-프로피온아מיד

2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-카르복실산 칼륨 염 및 옥살릴 클로라이드 (디클로로메탄 중 2M)로부터 2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-카르복실산 클로라이드를 제조한 후, 탄산칼륨을 사용하여 실시예 4의 생성물과 반응시켰다. 실온에서 트리플루오로아세트산과 후속 반응시켜 생성물을 얻었는데, 이를 HPLC로 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+)  $m/z$  565( $M+H^+$ ).

#### 실시예 266

3-히드록시-N-(3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-프로피온아מיד

옥살릴 클로라이드 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  중 2M)를 사용하여 3-히드록시-프로피온산으로부터 3-히드록시-프로피오닐 클로라이드를 제조하고, 탄산칼륨을 사용하여 실시예 4의 생성물과 반응시켜 HPLC 정제 후 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+)  $m/z$  549 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 267

3-(4-{3-[1-(2,3-디히드록시-프로피오닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-카르복실산 칼륨 염을 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+))  $m/z$  648 ( $M+H^+$ ).

#### 실시예 268

N-(3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-1-옥시-이소니코틴아מיד

실시에 95의 생성물을 24 시간 동안 실온에서 디옥산 중에서 m-클로로파벤조산과 반응시켜 HPLC 정제 후 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+) m/z 598(M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 269

3-(4-{3-[1-(3-히드록시-프로피오닐)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

염화아실로서 3-히드록시-프로피오닐 클로라이드 (3-히드록시프로피온산 및 옥살릴 클로라이드로부터 제조함)를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 632 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 270

3-(4-{3-[1-(2-히드록시-아세틸)-피페리딘-4-일아미노]-페닐설파닐}-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐)-1-모르폴린-4-일-프로페논

염화아실로서 히드록시아세틸 클로라이드 (히드록시아세트산 및 옥살릴 클로라이드로부터 제조함)를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 618 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 271

(4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-일)-아세트산 이소프로필 에스테르

브로모-아세트산 이소프로필 에스테르를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 660 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 272

(4-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-피페리딘-1-일)-아세트산 tert-부틸 에스테르

브로모-아세트산 tert-부틸 에스테르를 사용하여 실시예 172의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI (+)) m/z 674 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 273

6-{3-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐아미노}-1H-피리딘-2,4-디온

실시에 4의 생성물을 6-클로로우라실로 처리하고, 5 분에 걸쳐 가열하여 미정제 생성물을 얻었는데, 이를 HPLC 정제를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+) m/z 587 (M+ H<sup>+</sup>).

#### 실시예 274

N-{2-[4-(3-모르폴린-4-일-3-옥소-프로페닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-2-피페리딘-1-일-아세트아미드

메틸 아민 대신에 피페리딘을 사용하여 3-[4-(2-아미노-페닐설파닐)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐]-1-모르폴린-4-일-프로페논, 실시예 194에서 제조된 중간체를 실시예 193에 기재된 절차를 거치게 하여 HPLC 정제 후 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+) m/z 602 (M+ H<sup>+</sup>).

**실시예 275**

(2-{4-[3-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-시클로프로필)-모르폴린-4-일-메타논

실시예 18의 생성물을 NaH의 존재 하에 DMSO 중 트리메틸설폭소늄 요오디드의 용액으로 처리하였다. 미정제 생성물을 HPLC 정제를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다.

**실시예 276**

(2-{4-[2-(1-메틸-피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-시클로프로필)-모르폴린-4-일-메타논

실시예 194의 생성물을 NaH의 존재 하에 DMSO 중에서 트리메틸설폭소늄 요오디드의 용액으로 처리하였다. 미정제 생성물을 HPLC 정제를 거치게 하여 최종 생성물을 얻었다.

**실시예 277**

(1-메틸-피페리딘-4-일)-(3-[4-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-아민

2-아미노-벤젠티올 대신에 3-아미노-벤젠티올을 사용하여 실시예 278의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다.

**실시예 278**

(1-메틸-피페리딘-4-일)-(2-[4-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-아민

A. [2-(4-요오도-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐]-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민

실시예 2의 생성물 대신에 4-요오도-2,3-비스-트리플루오로메틸-페놀 [문헌(Zhu et al., Organic Letters 2:3345-3348 (2000))에 기재된 절차에 따라 제조함]을 사용하여 실시예 3, 4 및 18의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다.

B. {2-[4-(2-클로로-피리딘-4-일)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민

실시예 278A의 생성물을 촉매량의 Pd(O)의 존재 하에 DMF 중에서 4-피리딘보론산 (1 당량)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 그 다음 생성물을 염화메틸렌 중에서 MCPBA로 처리한 후, POCl<sub>3</sub>으로 처리하여 최종 생성물을 얻었는데, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다.

C. (1-메틸-피페리딘-4-일)-(2-[4-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-아민

실시예 278B의 생성물을 염기, 예컨대 수산화나트륨 및 모르폴린의 존재 하에 DMF 중에서 가열하여 HPLC 정제 후 최종 생성물을 얻었다.

**실시예 279**

(1-메틸-피페리딘-4-일)-(3-[4-(2-모르폴린-4-일-피리딘-4-일)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-아민

[2-(4-요오도-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐]-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민 대신에 [3-(4-요오도-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐)-페닐]-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민을 사용하여 실시예 280의 절차를 수행하여 최종 생성물을 얻었다.

#### 실시예 280

(1-메틸-피페리딘-4-일)-(2-[4-(6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-아민

A. {2-[4-(6-요오도-피리미딘-4-일)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐}-(1-메틸-피페리딘-4-일)-아민

THF 중 실시예 278A의 생성물을 부틸 리튬, 염화아연, 트리페닐 포스핀 및 촉매량의 팔라듐 촉매로 연속 처리한 후, 4,6-디요오도-피리딘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켜 미정제 생성물을 얻었는데, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물을 얻었다.

B. (1-메틸-피페리딘-4-일)-(2-[4-(6-모르폴린-4-일-피리미딘-4-일)-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐설파닐]-페닐)-아민

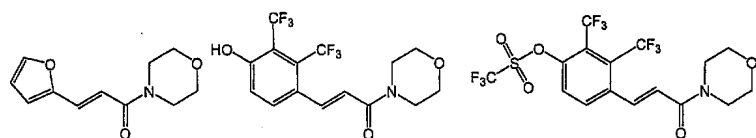
실시예 280A의 생성물을 실시예 278C에 기재된 절차를 거치게 하여 HPLC 정제 후 최종 생성물을 얻었다.

#### 실시예 281

1-모르폴린-4-일-3-{4-[3-(피페리딘-4-일아미노)-페닐설파닐]-2,3-비스-트리플루오로메틸-페닐}-프로페논

실시예 215의 생성물을 실시예 217에 기재된 절차를 거치게 하여 HPLC 정제 후 최종 생성물을 얻었다. MS ESI (+) m/z 560(M+ H<sup>+</sup>).

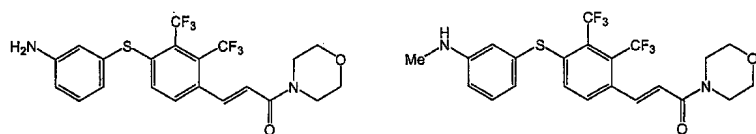
각각의 실시예에서 얻은 생성물 화합물의 구조를 하기에 나타낸다.



실시예 1

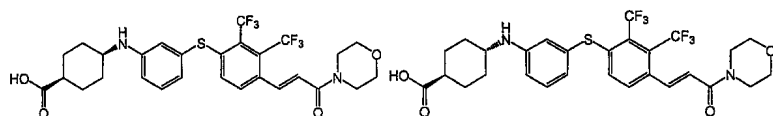
실시예 2

실시예 3



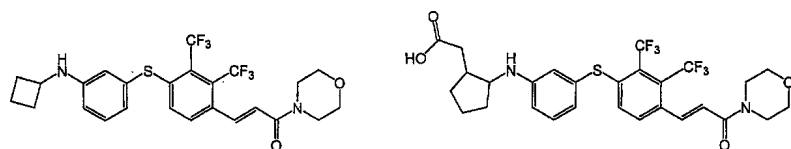
실시예 4

실시예 5



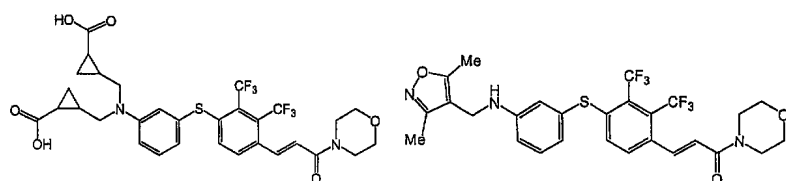
실시예 6

실시예 7



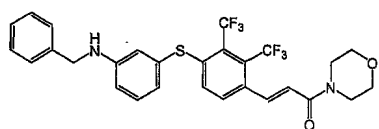
실시예 8

실시예 9

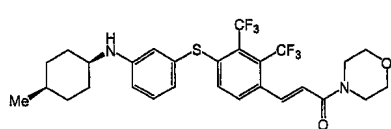


실시예 10

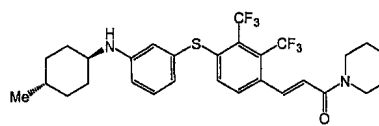
실시예 11



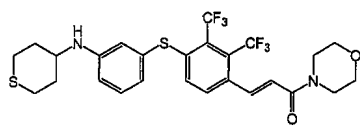
실시예 12



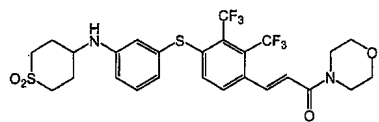
실시예 13



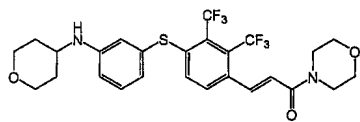
실시예 14



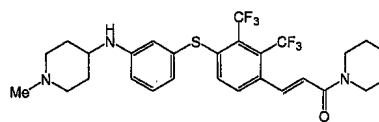
실시예 15



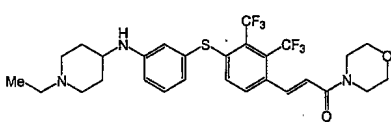
실시예 16



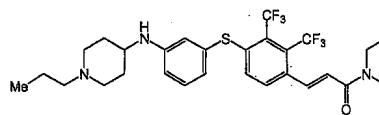
실시예 17



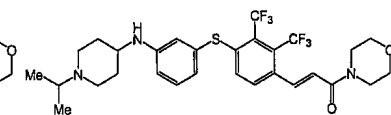
실시예 18



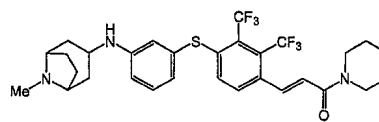
실시예 19



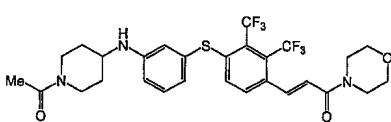
실시예 20



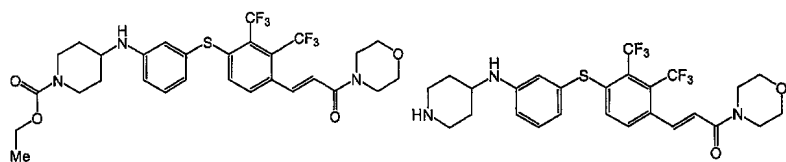
실시예 21



실시예 22

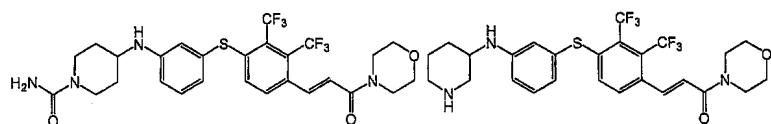


실시예 23



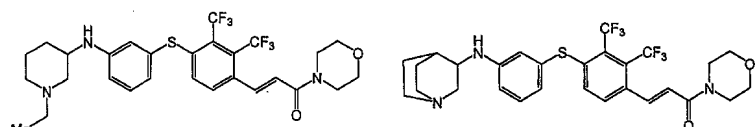
실시예 24

실시예 25



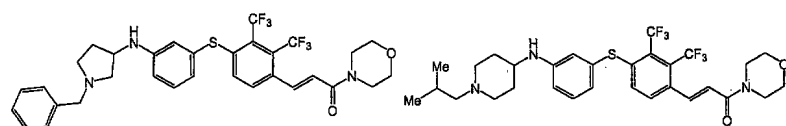
실시예 26

실시예 27



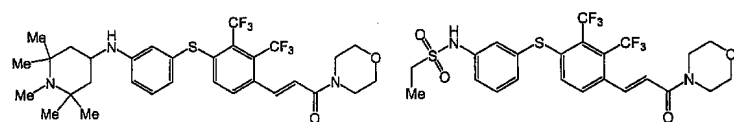
실시예 28

실시예 29



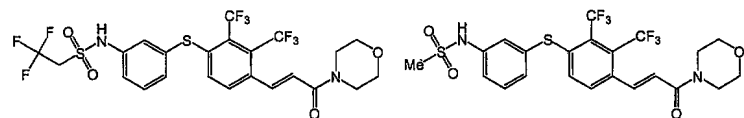
실시예 30

실시예 31



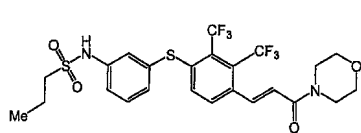
실시예 32

실시예 33

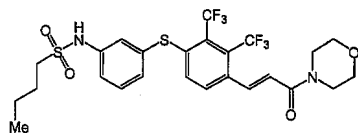


실시예 34

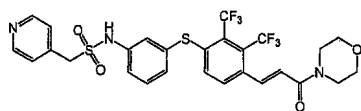
실시예 35



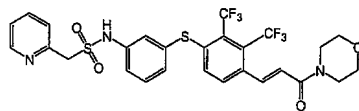
실시예 36



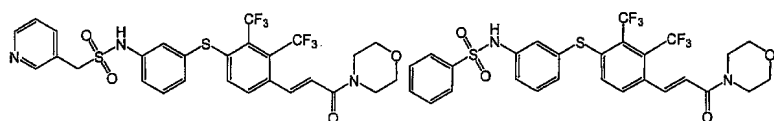
실시예 37



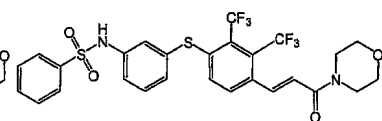
실시예 38



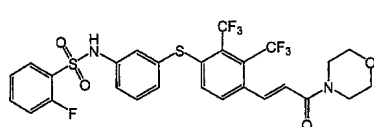
실시예 39



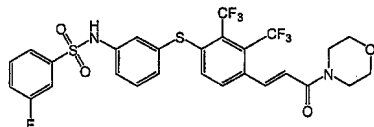
실시예 40



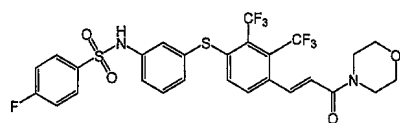
실시예 41



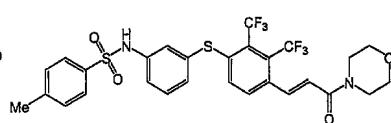
실시예 42



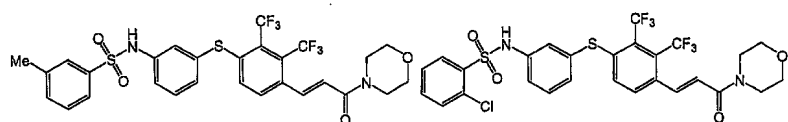
실시예 43



실시예 44

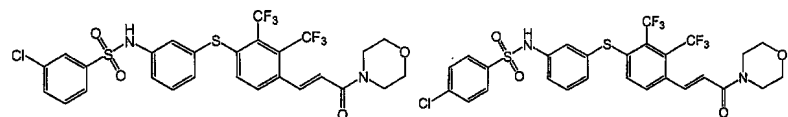


실시예 45



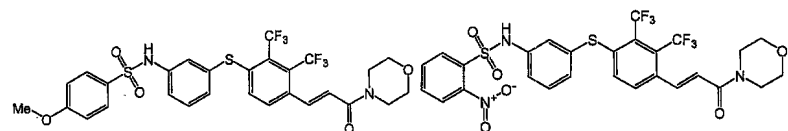
실시예 46

실시예 47



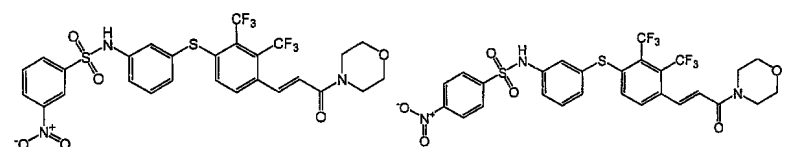
실시예 48

실시예 49



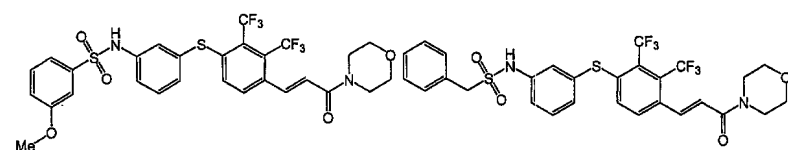
실시예 50

실시예 51



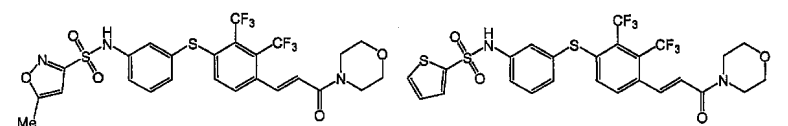
실시예 52

실시예 53



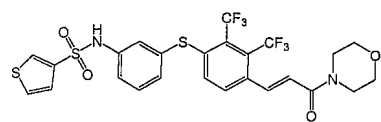
실시예 54

실시예 55

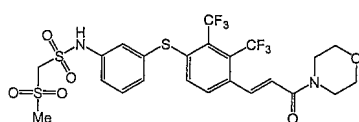


실시예 56

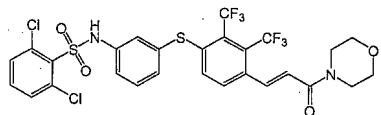
실시예 57



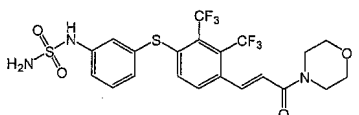
실시예 58



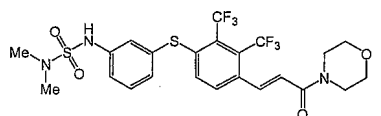
실시예 59



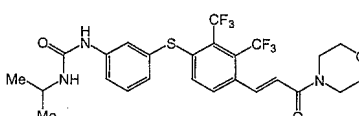
실시예 60



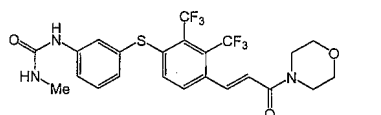
실시예 61



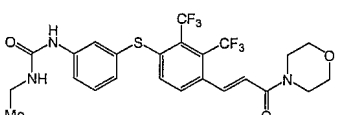
실시예 62



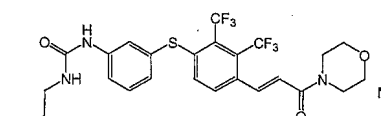
실시예 63



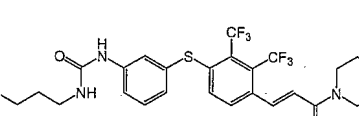
실시예 64



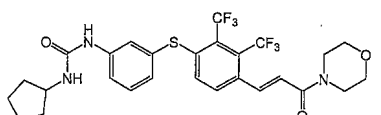
실시예 65



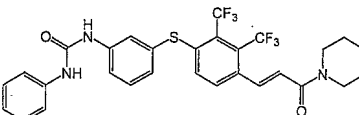
실시예 66



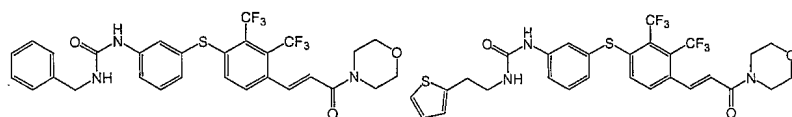
실시예 67



실시예 68

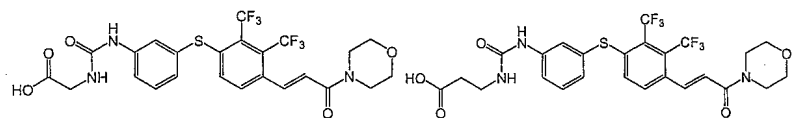


실시예 69



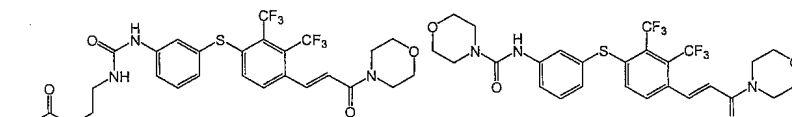
실시예 70

실시예 71



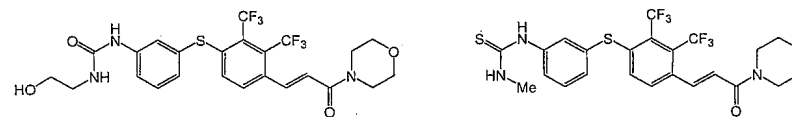
실시예 72

실시예 73



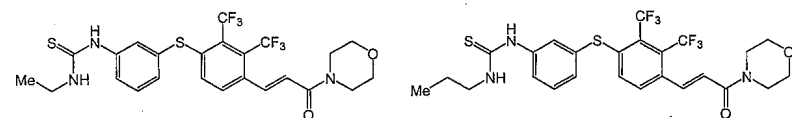
실시예 74

실시예 75



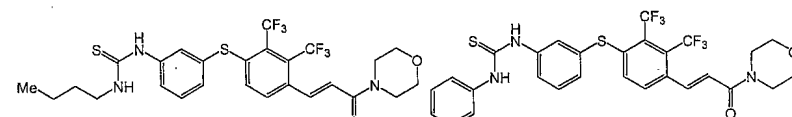
실시예 76

실시예 77



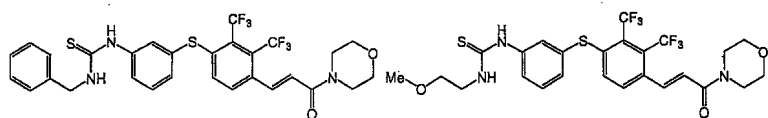
실시예 78

실시예 79



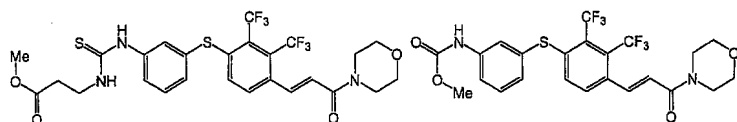
실시예 80

실시예 81



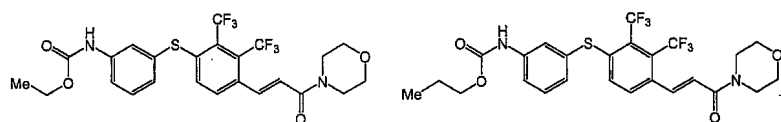
실시예 82

실시예 83



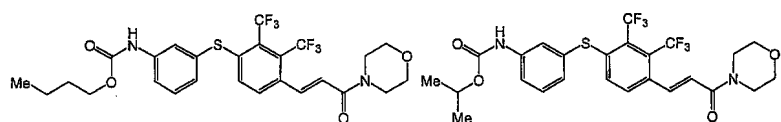
실시예 84

실시예 85



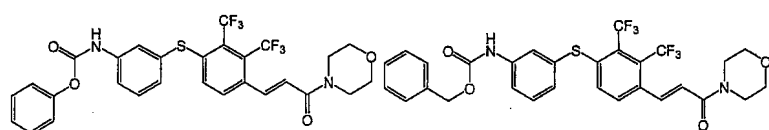
실시예 86

실시예 87



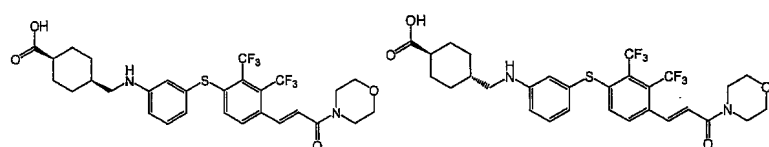
실시예 88

실시예 89



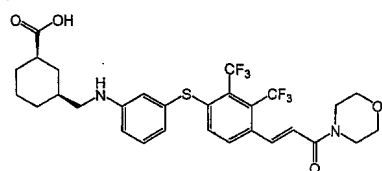
실시예 90

실시예 91

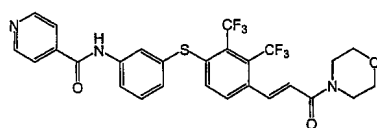


실시예 92

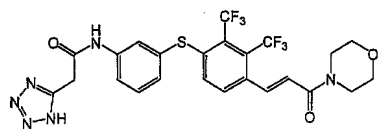
실시예 93



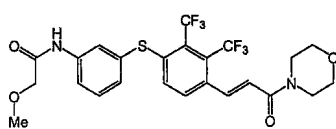
실시예 94



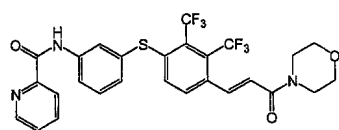
실시예 95



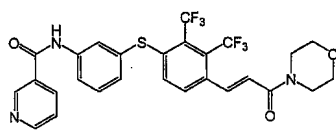
실시예 96



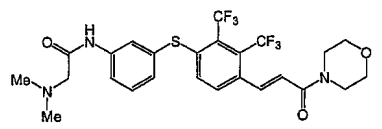
실시예 97



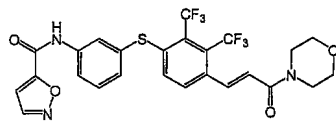
실시예 98



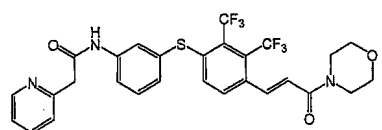
실시예 99



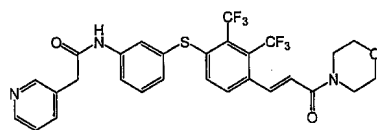
실시예 100



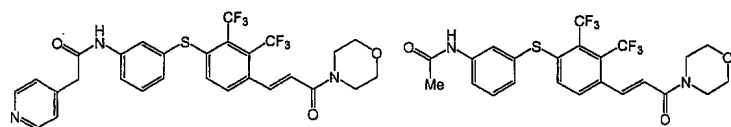
실시예 101



실시예 102

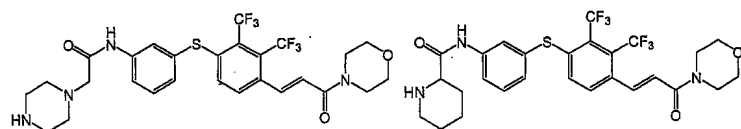


실시예 103



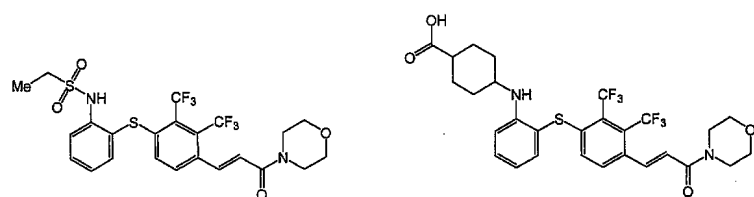
실시예 104

실시예 105



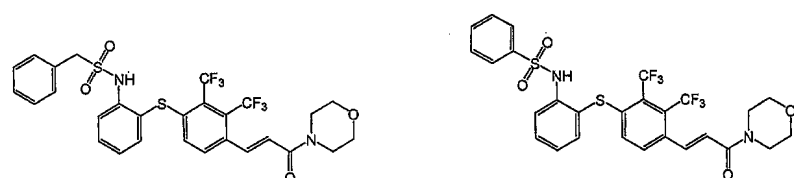
실시예 106

실시예 107



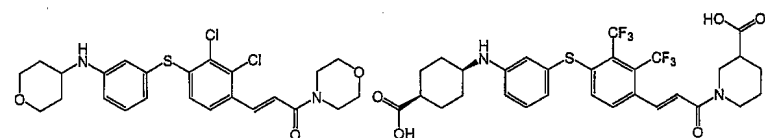
실시예 108

실시예 109



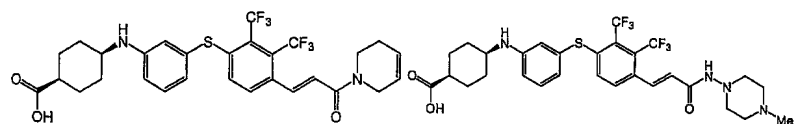
실시예 110

실시예 111



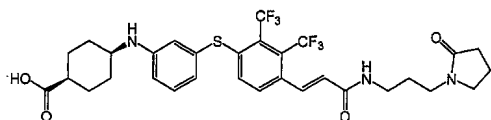
실시예 112

실시예 113

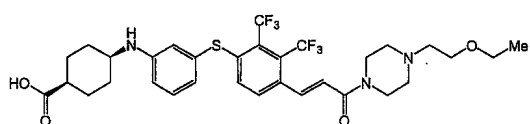


실시예 114

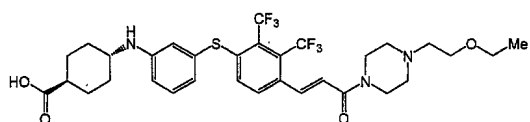
실시예 115



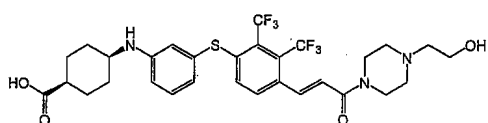
실시예 116



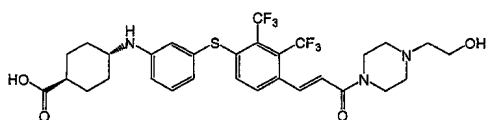
실시예 117



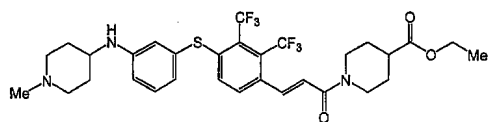
실시예 118



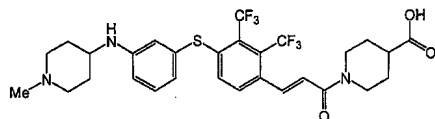
실시예 119



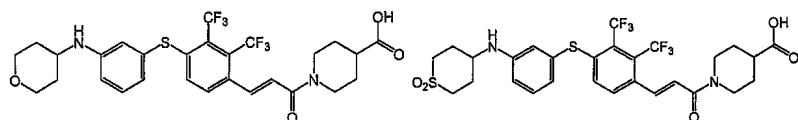
실시예 120



실시예 121

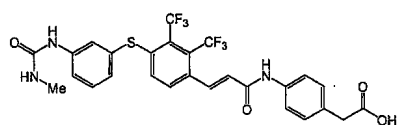


실시예 122

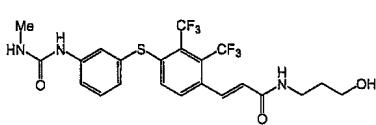


실시예 123

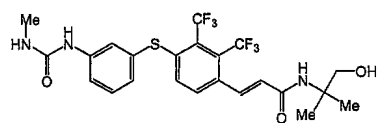
실시예 124



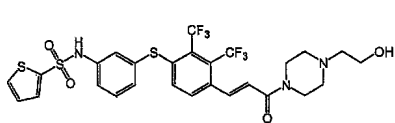
실시예 125



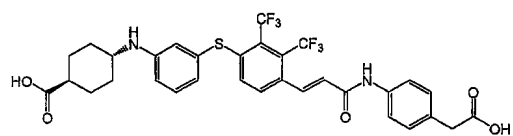
실시예 126



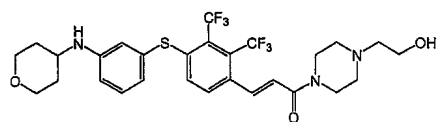
실시예 127



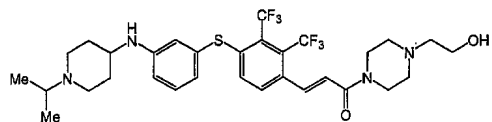
실시예 128



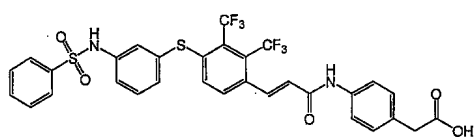
실시예 129



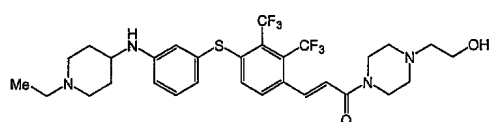
실시예 130



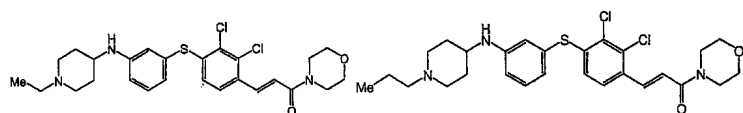
실시예 131



실시예 132

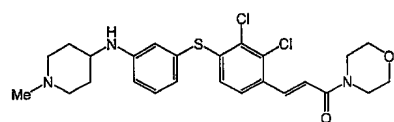


실시예 133

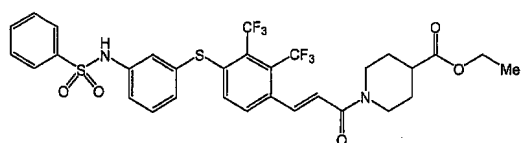


실시예 134

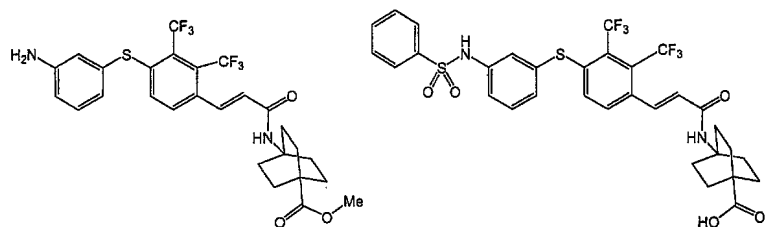
실시예 135



실시예 136

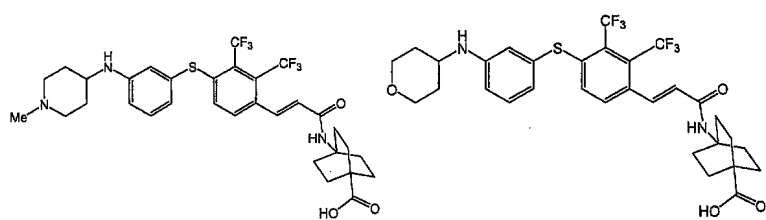


실시예 137



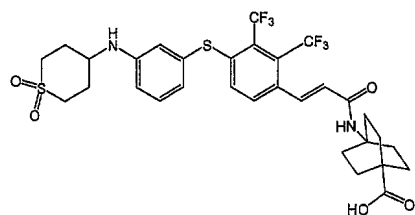
실시예 138

실시예 139

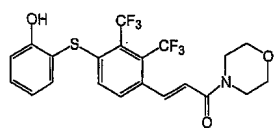


실시예 140

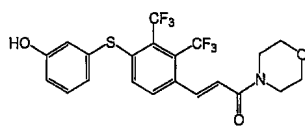
실시예 141



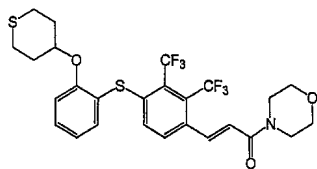
실시예 142



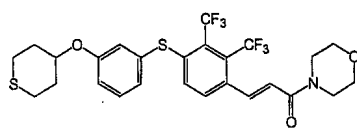
실시예 143



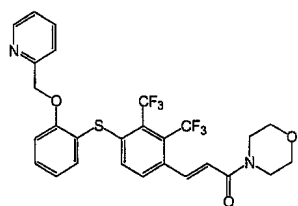
실시예 144



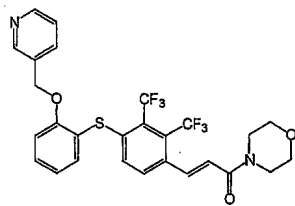
실시예 145



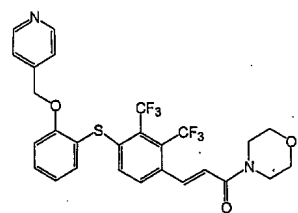
실시예 146



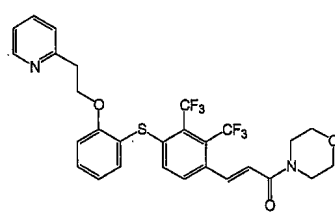
실시예 147



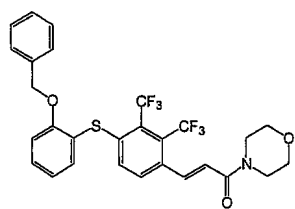
실시예 148



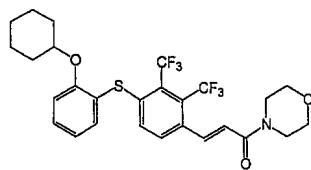
실시예 149



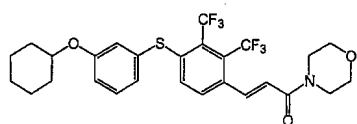
실시예 150



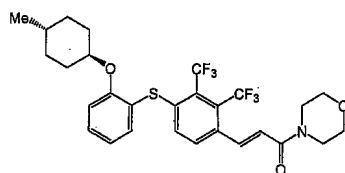
실시예 151



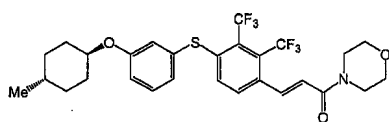
실시예 152



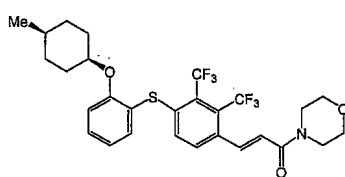
실시예 153



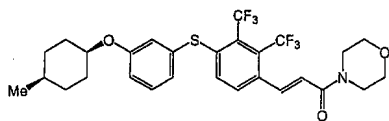
실시예 154



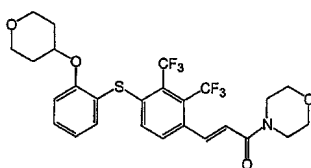
실시예 155



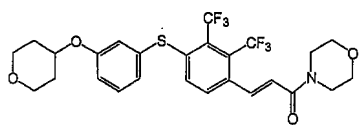
실시예 156



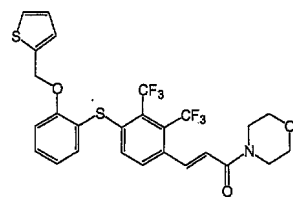
실시예 157



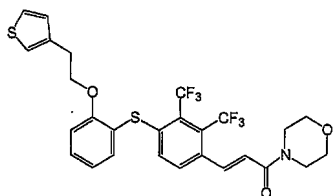
실시예 158



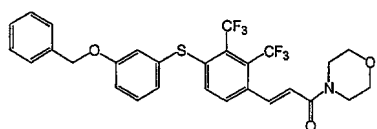
실시예 159



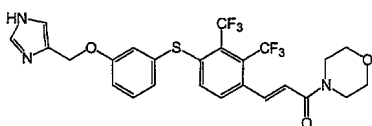
실시예 160



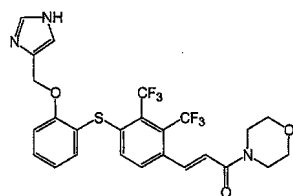
실시예 161



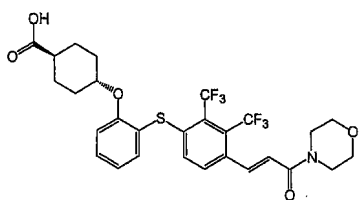
실시예 162



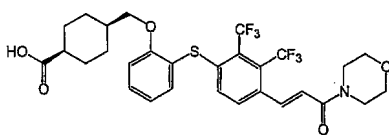
실시예 163



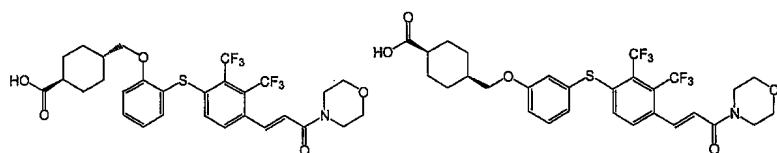
실시예 164



실시예 165

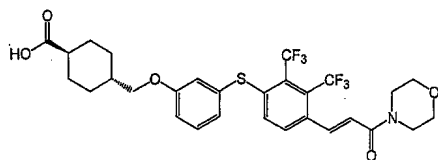


실시예 166

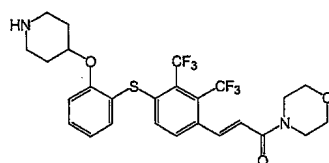


실시예 167

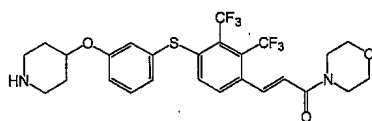
실시예 168



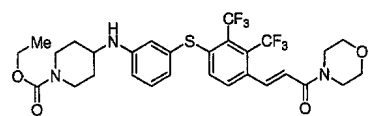
실시예 169



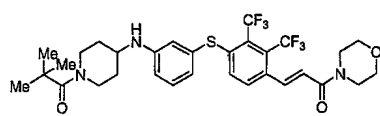
실시예 170



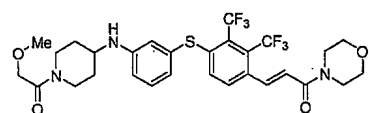
실시예 171



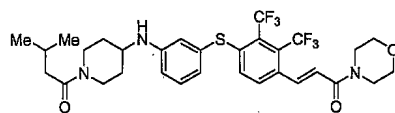
실시예 172



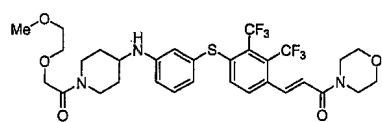
실시예 173



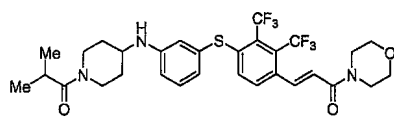
실시예 174



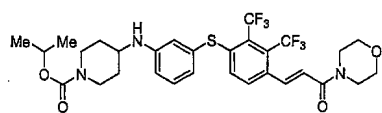
실시예 175



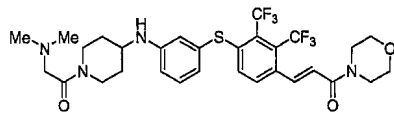
실시예 176



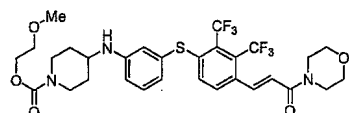
실시예 177



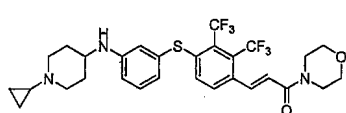
실시예 178



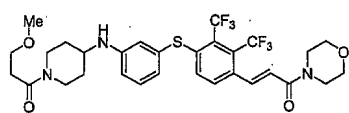
실시예 179



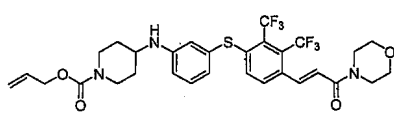
실시예 180



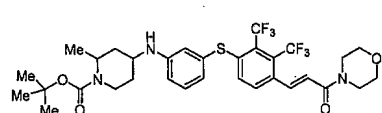
실시예 181



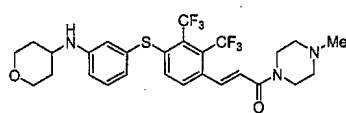
실시예 182



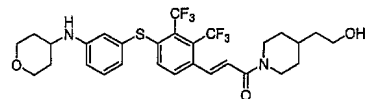
실시예 183



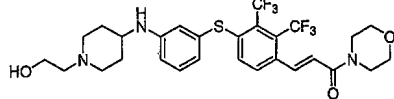
실시예 184



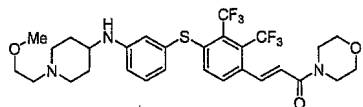
실시예 185



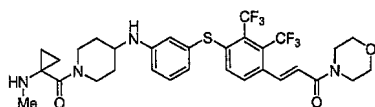
실시예 186



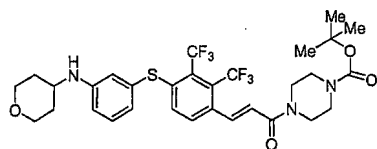
실시예 187



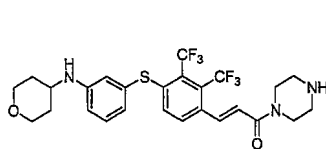
실시예 188



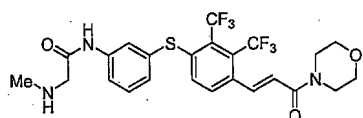
실시예 189



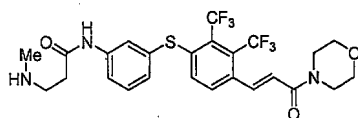
실시예 190



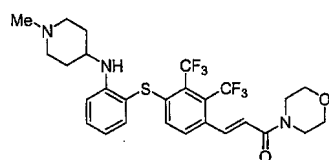
실시예 191



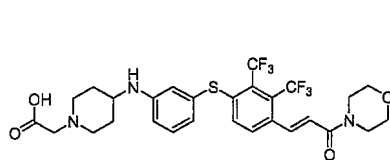
실시예 192



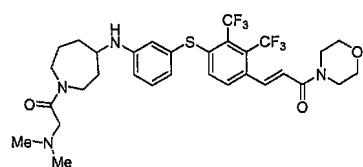
실시예 193



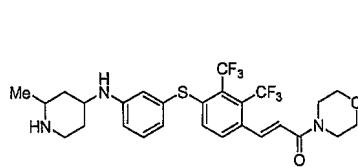
실시예 194



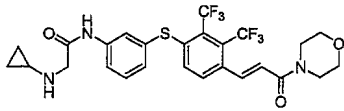
실시예 195



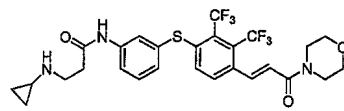
실시예 196



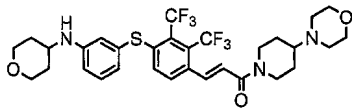
실시예 197



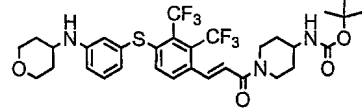
실시예 198



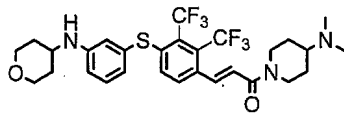
실시예 199



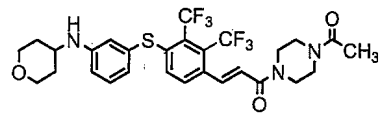
실시예 200



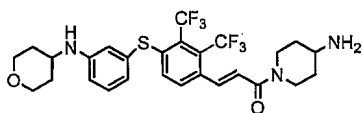
실시예 201



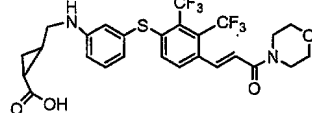
실시예 202



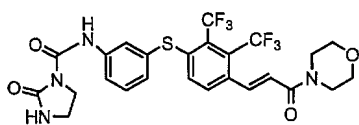
실시예 203



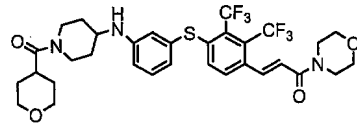
실시예 204



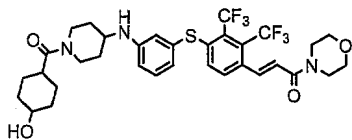
실시예 205



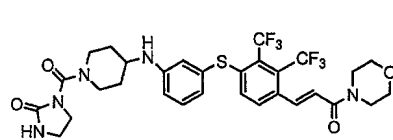
실시예 206



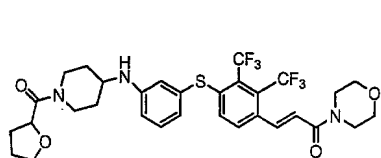
실시예 207



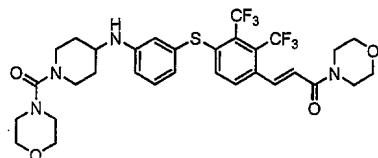
실시예 208



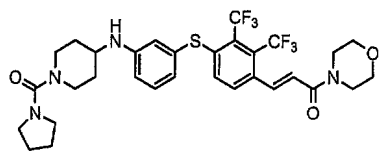
실시예 209



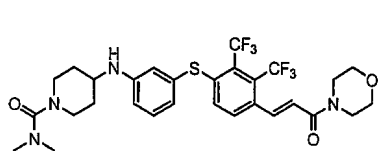
실시예 210



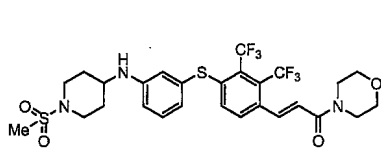
실시예 211



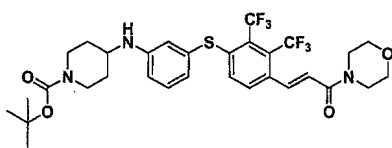
실시예 212



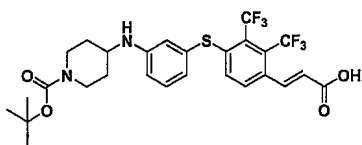
실시예 213



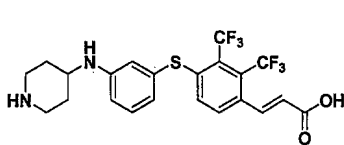
실시예 214



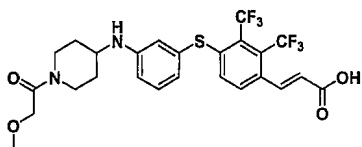
실시예 215



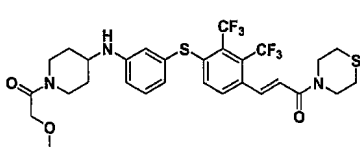
실시예 216



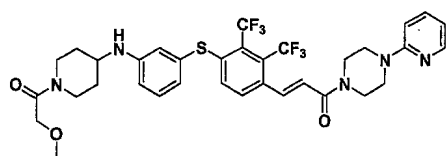
실시예 217



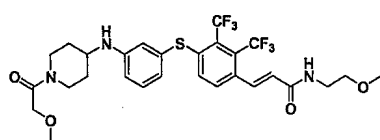
실시예 218



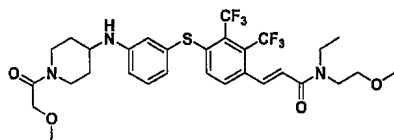
실시예 219



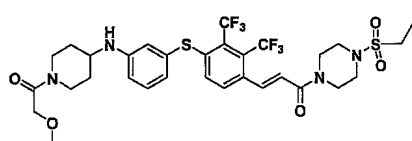
실시예 220



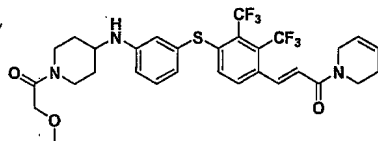
실시예 221



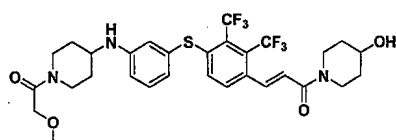
실시예 222



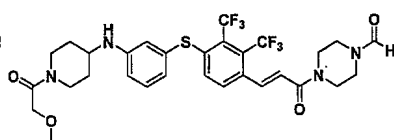
실시예 223



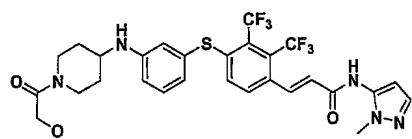
실시예 224



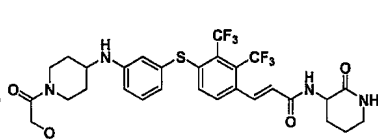
실시예 225



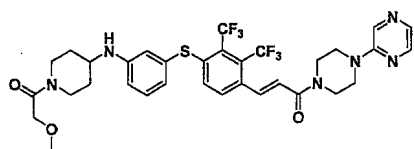
실시예 226



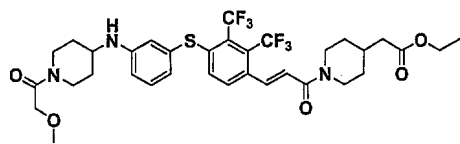
실시예 227



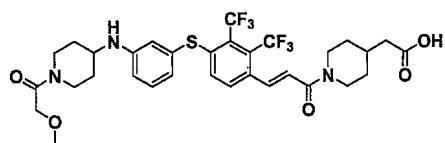
실시예 228



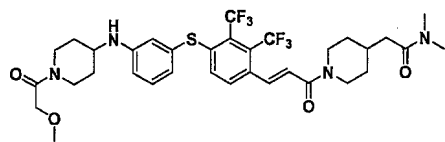
실시예 229



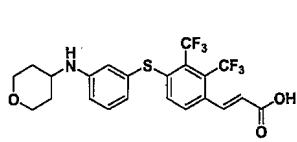
실시예 230



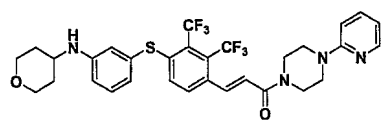
실시예 231



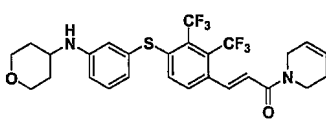
실시예 232



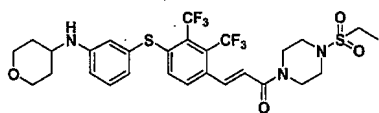
실시예 233



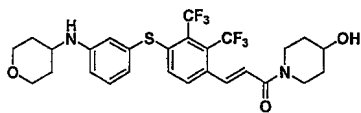
실시예 234



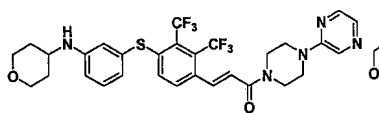
실시예 235



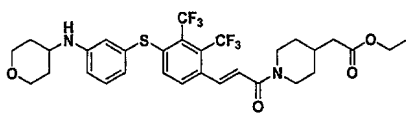
실시예 236



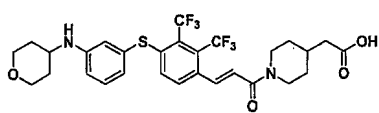
실시예 237



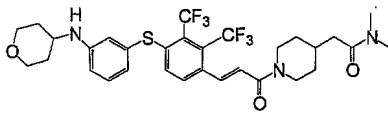
실시예 238



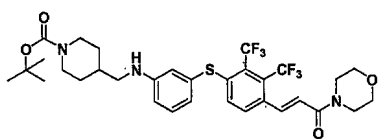
실시예 239



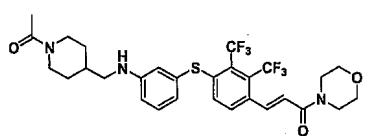
실시예 240



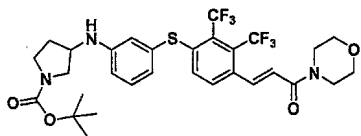
실시예 241



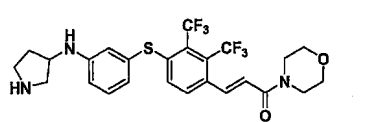
실시예 242



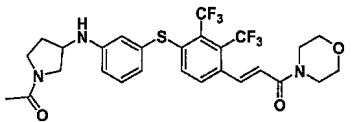
실시예 243



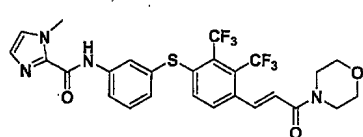
실시예 244



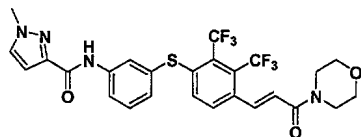
실시예 245



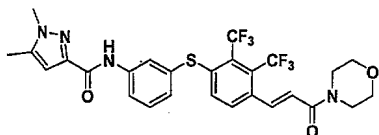
실시예 246



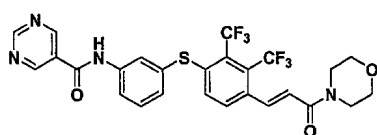
실시예 247



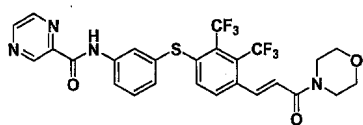
실시예 248



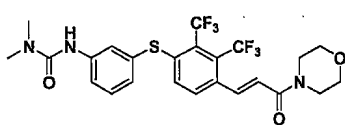
실시예 249



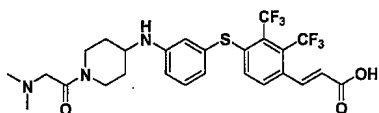
실시예 250



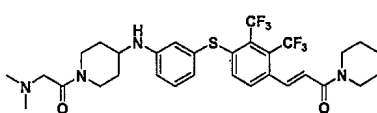
실시예 251



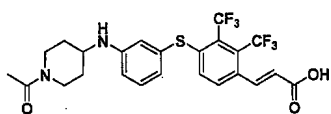
실시예 252



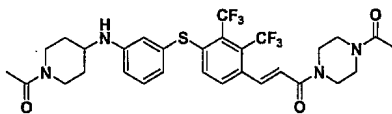
실시예 253



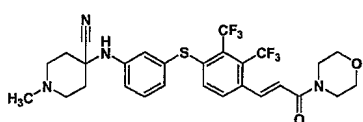
실시예 254



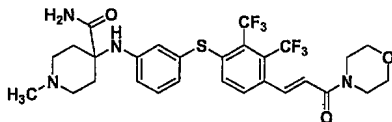
실시예 255



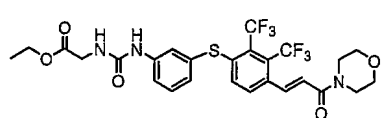
실시예 256



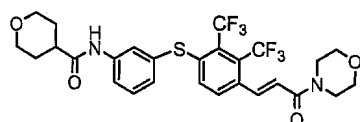
실시예 257



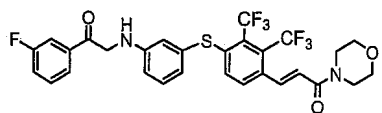
실시예 258



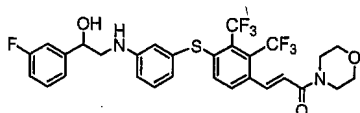
실시예 259



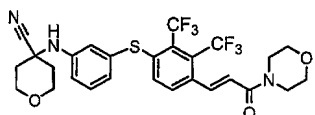
실시예 260



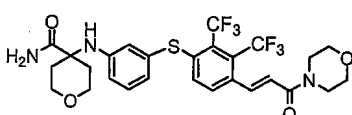
실시예 261



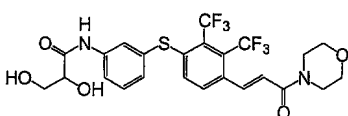
실시예 262



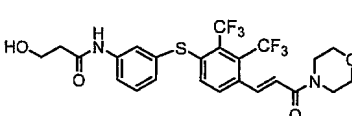
실시예 263



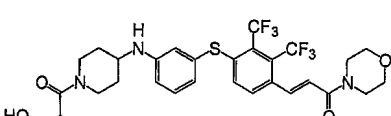
실시예 264



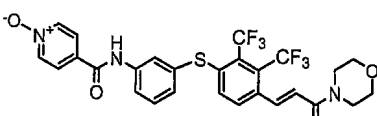
실시예 265



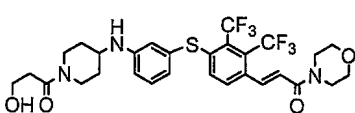
실시예 265



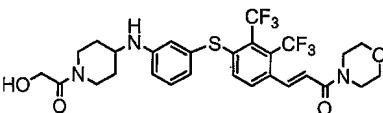
실시예 267



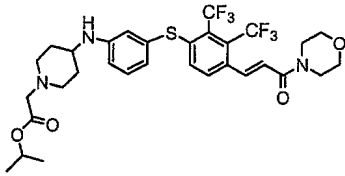
실시예 268



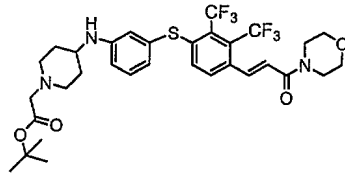
실시예 269



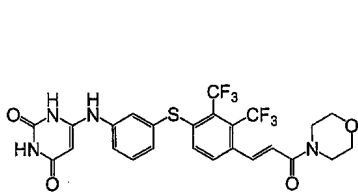
실시예 270



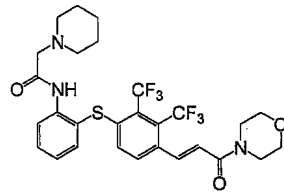
실시예 271



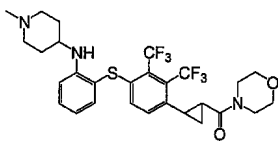
실시예 272



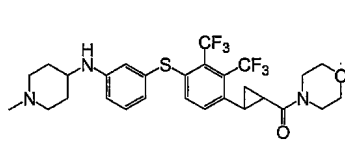
실시예 273



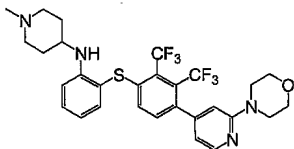
실시예 274



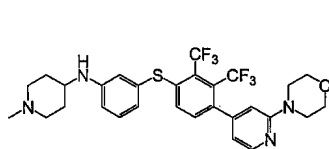
실시예 275



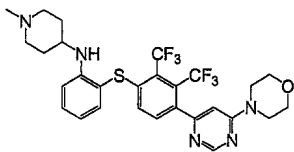
실시예 276



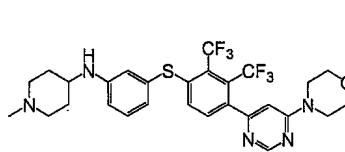
실시예 277



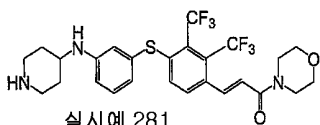
실시예 278



실시예 279



실시예 280



실시예 281

본 발명의 다른 구체예는 본 명세서에 개시된 본 발명의 명세서 및 실시를 고려함으로써 당업자에게는 명백할 것이다. 명세서 및 실시예는 단지 예시적인 것으로 고려되길 의도하며, 본 발명의 진정한 범위 및 사상은 하기 청구 범위로부터 나타난다.