



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.  
C07C 317/42 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년03월09일  
(11) 등록번호 10-0692232  
(24) 등록일자 2007년03월02일

(21) 출원번호	10-2002-7002841	(65) 공개번호	10-2002-0067498
(22) 출원일자	2002년03월02일	(43) 공개일자	2002년08월22일
심사청구일자	2005년08월23일		
번역문 제출일자	2002년03월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/GB2000/003314	(87) 국제공개번호	WO 2001/17956
국제출원일자	2000년08월30일	국제공개일자	2001년03월15일

(81) 지정국  
국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 그라나다, 가나, 크로아티아, 인도, 짐바브웨, 세르비아 앤 몬테네그로, 인도네시아, 감비아, 시에라리온,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 9920814.2 1999년09월04일 영국(GB)  
0006641.5 2000년03월21일 영국(GB)

(73) 특허권자 아스트라제네카 아베  
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 부트린로저존  
영국체셔에스케이104티지맥클레스필드앨더리파크

피즈자넷엘리자베스  
영국체셔에스케이104티지맥클레스필드앨더리파크

블록마이클하워드

영국체서에스케이104티지맥클레스필드앨더리파크

노악토르스텐

영국체서에스케이104티지맥클레스필드앨더리파크

버로우스제레미니콜라스

영국체서에스케이104티지맥클레스필드앨더리파크

(74) 대리인

강승옥

김성기

(56) 선행기술조사문헌

EP 0617010 A

EP 0524781 A

Journal of Medicinal Chemistry, 39(23), 1996

\* 심사관에 의하여 인용된 문헌

심사관 : 강영진

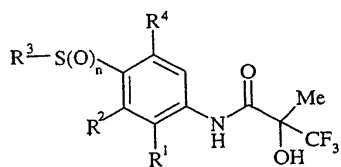
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 피루베이트 탈수소효소 활성을 증가시키는 치환된 N-페닐-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르에 대해 설명한다. 사람과 같은 온혈 동물에서 PDH 활성 증가를 유발시키기 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 대해서도 설명한다. 화학식 I의 화합물의 약학 조성물, 제조 방법 및 제조 공정에 대해서도 상세히 설명한다.

화학식 I



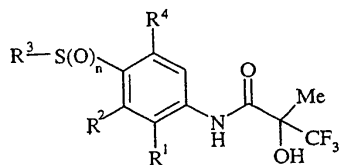
상기 식에서, n은 1 또는 2이고; R<sup>1</sup>은 클로로, 플루오로, 브로모, 메틸 또는 메톡시이고; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 본원에서 정의한 바와 같으며; R<sup>4</sup>는 수소 또는 플루오로이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

$n$ 은 1 또는 2이고;

$R^1$ 은 클로로, 플루오로, 브로모, 메틸 또는 메톡시이고;

$R^2$ 는 하기 3개의 군 중 하나에서 선택되고:

(i) 할로, 니트로, 히드록시, 아미노 또는 시아노;

(ii)  $X^1$ 이 직접 결합,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONR^6-$ ,  $-NR^6CO-$ ,  $-NR^6SO_2-$  또는  $NR^6CONR^7-$ 인  $X^1-R^5$ ; 여기서  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬이고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 (헤테로아릴 고리)  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고; 상기 헤테로아릴 고리는 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소에 연결된 6원 고리 또는 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소에 연결된 5원 고리이고; 상기 5원 헤테로아릴 고리가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

(iii) 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기, 여기서 상기 헤테로시클릭 기가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

$R^3$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소에 연결된 6원 헤테로아릴 고리, 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소에 연결된 5원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 5원 헤테로아릴 고리가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있으며;

A는 히드록시, 아미노, 할로, 카르복시,  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)아미노,  $N,N$ -디-( $C_{1-4}$ 알킬)아미노, 카르바모일 및  $C_{1-6}$ 알콕시에서 선택되고;

D는 하기 (i) 내지 (v)에서 선택되고:

(i)  $X^a$ 가 직접 결합,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR^dSO_2-$ ,  $-NR^dCO-$ ,  $-NR^dCONR^e-$ ,  $-NR^d-$  또는  $-CONR^d-$ 인  $-X^a-R^c$ ; 여기서  $R^d$  및  $R^e$ 는 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 히드록시나  $C_{1-4}$ 알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬이고; 그리고  $R^c$ 는 수소 또는 하나 이상의 히드록시나  $C_{1-4}$ 알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택됨;

(ii) 히드록시, 할로,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{1-4}$ 알킬 또는 시아노에서 선택되는 하나 이상의 기로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 4~8원 Het, 여기서 상기 4~8원 Het가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

(iii)  $X^a$  및  $R^c$ 가 상기한 바와 같고,  $X^b$ 가  $-S-$ ,  $-SO-$  또는  $-SO_2-$ 인  $-X^a-C_{1-6}$ 알킬- $X^b-R^c$ ;

(iv) 시아노 또는 할로; 및

(v)  $X^c$ 가  $-C(O)-$  또는  $-SO_2-$ 이고,  $R^f$ 가 히드록시, 할로,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{1-4}$ 알킬 또는 시아노에서 선택되는 하나 이상의 기로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기인  $-X^c-R^f$ , 여기서 상기 헤테로시클릭 기가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

G는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알카노일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬설폰, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시카르보닐, 카르바모일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $N-(C_{1-6}$ 알킬) $_2$ 카르바모일 및 하나 이상의 A로 임의로 치환된 벤조일에서 선택되고; 그리고

$R^4$ 는 수소 또는 플루오로이다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, n은 2인 것이 특징인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R^1$ 은 메틸, 클로로 또는 플루오로인 것이 특징인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R^2$ 는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 니트로, 아미노, 메톡시, 아세틸아미노, 히드록시,  $C_{1-4}$ 알킬설파닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설피닐,  $C_{1-4}$ 알킬설폰,  $N-(C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시, 메톡시, 디메틸아미노 또는 카르바모일로 임의로 치환됨), 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 티오모르폴리노, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 벤질아미노, 페녹시, 페닐설파닐 [ $N-(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 카르바모일로 임의로 치환됨] 또는 페닐설피닐 [ $N-(C_{1-4}$ 알킬) $_2$ 카르바모일로 임의로 치환됨]인 것이 특징인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 5.

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R^3$ 는 메틸, 에틸(히드록시로 임의로 치환됨), 이소프로필, 부틸(히드록시로 임의로 치환됨), 페닐[할로,  $N,N$ -디메틸카르바모일,  $N$ -메틸- $N$ -에틸카르바모일,  $N$ -메틸카르바모일,  $N$ -에틸카르바모일, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 아제티딘카르보닐, 모르폴리노카르보닐 또는 피롤리딘카르보닐(히드록시로 임의로 치환됨)로 임의로 치환됨] 또는 탄소로 연결된 피리딘(아미노로 임의로 치환됨)인 것이 특징인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>4</sup>는 수소인 것이 특징인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 7.

(R)-N-[2-클로로-3-(1-옥소티오모르폴리노)-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-[2-클로로-3-(1-옥소티오모르폴리노)-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-[2-클로로-3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)-4-(메틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-[2-클로로-3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-[2-클로로-3-(1,1-디옥소티오모르폴리노)-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-(2-클로로-4-에틸설포닐-3-메틸설파닐페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-(4-메실-3-메틸설파닐-2-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-[2-클로로-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-{2-클로로-3-[1-(4-아세틸)피페라지닐]-4-(메틸설포닐)페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-[2-클로로-3-모르폴리노-4-(메틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드;

(R)-N-[2-클로로-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드; 및

(R)-N-[2-클로로-3-모르폴리노-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

에서 선택되는 것이 특징인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 8.

(a) 하기 화학식 II의 보호된 화합물을 탈보호시키는 단계;

(b) 하기 화학식 III의 화합물을 산화시키는 단계;

(c) 하기 화학식 IV의 화합물과 하기 화학식 V의 산을 커플링시키는 단계;

(d) 상기 화학식 IV의 아닐린과 상기 화학식 V의 활성화된 산 유도체를 커플링시키는 단계;

그 후, 필요하다면

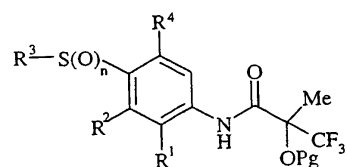
(i) 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 또 다른 화합물로 전환시키는 단계;

(ii) 임의의 보호기를 제거하는 단계; 또는

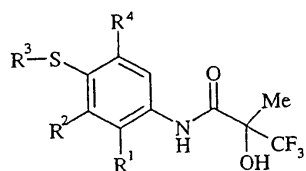
(iii) 약학적으로 허용가능한 염을 형성하는 단계

를 포함하는 제1항에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법:

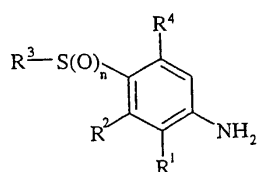
화학식 II



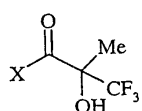
화학식 III



화학식 IV



화학식 V



상기 식에서, Pg는 알코올 보호기이고; X는 OH이며; 다양한 기들은 다른 언급이 없다면 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다.

## 청구항 9.

제1항 또는 제2항에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물.

## 청구항 10.

인체 또는 동물 신체의 치료적 처치법에 사용하기 위한 제1항 또는 제2항에 기재된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

## 청구항 11.

삭제

명세서

### 기술분야

본 발명은 피루베이트 탈수소효소(PDH) 활성을 증가시키는 화합물들, 이들의 제조 방법, 활성 성분으로서 이들을 함유하는 약학 조성물, 감소된 PDH 활성과 관련된 질병 상태의 치료 방법에 관한 것이고, 이 화합물들의 약제로서의 용도, 그리고 사람과 같은 온혈 동물에서 PDH 활성을 증가시키기 위해, 특히 사람과 같은 온혈 동물에서 당뇨병, 말초 혈관 질환, 심근 허혈의 치료를 위해 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 이들의 용도, 보다 구체적으로는 사람과 같은 온혈 동물에서 당뇨병 치료에 사용하기 위한 약제의 제조에 있어서의 이들의 용도에 관한 것이다.

### 배경기술

조직 내에서 아데노신 트리포스페이트(ATP)는 복합체 분자의 합성을 위한 에너지를 제공하며, 근육에서는 수축을 위한 에너지를 제공한다. ATP는 포도당 또는 장쇄 유리 지방산과 같은 에너지 풍부 기질의 분해로부터 생성된다. 근육과 같은 산화성 조직에서, ATP의 대부분은 시트르산 사이클로 진입하는 아세틸 CoA로부터 생성되며, 따라서 아세틸 CoA의 공급은 산화성 조직에서 ATP 생산의 중요한 결정인자이다. 아세틸 CoA는 지방산의  $\beta$ -산화 또는 해당 경로에 의한 포도당 대사 결과로서 생성된다. 포도당으로부터의 아세틸 CoA 형성 속도를 조절하는 데 있어서 중요한 조절 효소는 피루베이트의 아세틸 CoA와 이산화탄소로의 산화 및 이에 수반되는 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드(NAD)에서 NADH로의 환원을 촉매하는 PDH이다.

인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM)과 인슐린 의존성 당뇨병(IDDM)과 같은 질병 상태에서는 수반되는 포도당 이용을 감소에 따라 지질의 산화가 증가하며, 이는 고혈당증에 기여한다. IDDM과 NIDDM에서의 감소된 포도당 이용률은 PDH 활성의 감소와 관련이 있다. 또한, 감소된 PDH 활성의 또 다른 결과는 피루베이트 농도 증가로 인해 간의 포도당신생을 위한 기질로서의 락테이트의 유용성을 증가시키는 것일 수 있다. PDH 활성을 증가시키면 포도당 산화 속도를 증가시켜서 총 포도당 이용률을 증가시킬 뿐만 아니라, 간의 포도당의 생산을 감소시킬 수 있다고 예측된다. 당뇨병에 기여하는 또 다른 인자는 인슐린 분비 기능 장애이며, 이는 췌장  $\beta$ -세포에서의 감소된 PDH 활성과 관련이 있는 것으로 나타났다(설치류 당뇨병 유전자 모델, Zhou 등의 문헌(1996)[*Diabetes* 45:580-586]).

포도당의 산화는 지방산의 산화보다 산소 1 몰당 더 많은 ATP 분자를 생산할 수 있다. 에너지 수요가 에너지 공급을 초과하는 조건, 예컨대 심근 허혈, 간헐성파행, 뇌 허혈 및 재관류에서(Zaidan 등의 문헌(1998)[*J. Neurochem.* 70:233-241]), PDH 활성을 증가시킴으로써 기질 이용률의 균형을 포도당 대사 쪽으로 이동시키는 것이 ATP 레벨을 유지시키는 능력을 향상시킴으로써 작용한다고 예측할 수 있다.

PDH 활성을 증가시킬 수 있는 제제는 또한 일부 패혈증의 경우에서와 같이 과량의 순환 유산이 증상으로 나타나는 상태의 치료에 이익이 되는 것으로 예측할 수 있다.

동물에게 급성 투여하여 PDH 활성을 증가시키는 디클로로아세트산(DCA) 제제(Vary 등의 문헌(1988)[*Circ. Shock*, 24:3-18])는 혈당증을 감소시키는 예상 효과를 나타내고(Stacpoole 등의 문헌(1978)[*N. Engl. J. Med.* 298:526-530]), 심근 허혈(Bersin 및 Stacpoole의 문헌(1997)[*American Heart Journal*, 134:841-855] 및 유산혈증(Stacpoole 등의 문헌(1983)[*N. Engl. J. Med.* 309:390-396])의 치료제로서의 예상 효과를 갖고 있는 것으로 나타났다.

PDH는 피루베이트에서 아세틸 CoA로의 전환을 완료시키는 데 요구되는 3가지 효소 활성 E1, E2 및 E3를 포함하는 여러 개 서브유닛의 다수의 카피로 구성된 미토콘드리아 내 멀티효소 복합체이다(Patel 및 Roche 등의 문헌(1990)[*FASEB J.* 4:3224-3233]). E1은 피루베이트로부터 CO<sub>2</sub>의 비가역적 제거를 촉매하고, E2는 아세틸 CoA를 형성하며, E3는 NAD를 NADH로 환원시킨다. 2개의 또 다른 효소 활성이 이 복합체에 결합되어 있는데, 3개의 세린 잔기에서 E1을 인산화시킬 수 있는 특이적 키나제 및 인산화를 역행시키는 약하게 결합된 특이적 포스파타제가 그것이다. 3개의 세린 잔기 중 단 1개를

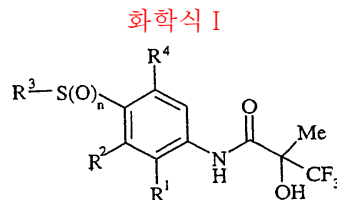
인산화시키면 E1이 불활성화된다. 활성(탈인산화) 상태의 PDH 비율은 키나제와 포스파타제 활성 사이의 균형에 의해 결정된다. 키나제의 활성은 NAD/NADH, CoA/아세틸 CoA 및 아데닌 디포스페이트(ADP)/ATP와 같은 대사 기질들의 상대적인 농도는 물론, 피루베이트 그 자체의 유용성에 의해 조절될 수 있다.

유럽 특허 공보 제617010호 및 제524781호는 방광 평활근을 이완시킬 수 있고 절박성 실금의 치료에 사용될 수 있는 화합물에 대해 설명한다. 본 발명자들은 본 발명의 화합물들이 PDH 활성을 증가시키는 데 매우 유용하다는 것을 발견하였으며, 이러한 특성은 EP 제0617010호 및 EP 제524781호에는 어디에도 개시되어 있지 않다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명은 특정 화합물들이 PDH 활성을 증가시킨다는 놀라운 발견에 기초한 것으로, 이러한 특성은 당뇨병, 비만(Curto 등의 문헌(1997)[*Int. J. Obes.* 21:1137-1142]) 및 유산혈증과 같은 포도당 이용률 질환과 관련된 질병 상태를 치료하는데 유용하다. 또한, 상기 화합물은, 에너지 풍부 기질을 조직으로 공급하는 것이 제한적인 질병, 예컨대 말초 혈관 질환(간헐성 파행 포함), 심부전증 및 일부 심근증, 근육 무력증, 고지혈증 및 아테롬성경화증(Stacpoole 등의 문헌(1978)[*N. Engl. J. Med.* 298:526-530]에서 유용성을 갖는 것으로 예측할 수 있다. PDH를 활성화시키는 화합물은 알츠하이머병(AD)을 치료하는 데도 유용할 수 있다[*J. Neural. Transm.*(1998) 105, 855-870].

따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다:



상기 식에서,

n은 1 또는 2이고;

R<sup>1</sup>은 클로로, 플루오로, 브로모, 메틸 또는 메톡시이고;

R<sup>2</sup>는 하기 3개의 군 중 하나에서 선택되고:

(i) 할로, 니트로, 히드록시, 아미노 또는 시아노;

(ii) X<sup>1</sup>이 직접 결합, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>-, -CO-, -CONR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>CO-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- 또는 NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>-인 -X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>; 여기서 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬이고; R<sup>5</sup>는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub>시클로알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub>시클로알킬C<sub>1-6</sub>알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub>알케닐, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub>알키닐, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐C<sub>1-6</sub>알킬, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 헤테로아릴 고리 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 (헤테로아릴 고리)C<sub>1-6</sub>알킬에서 선택되고; 상기 헤테로아릴 고리는 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소에 연결된 6원 고리 또는 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소에 연결된 5원 고리이고; 상기 5원 헤테로아릴 고리가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

(iii) 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기, 여기서 상기 헤테로시클릭 기가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;



$R^3$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소로 연결된 6원 헤테로아릴 고리, 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소로 연결된 5원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 5원 헤테로아릴 고리가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있으며;

A는 히드록시, 아미노, 할로, 카르복시,  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)아미노,  $N,N$ -디-( $C_{1-4}$ 알킬)아미노, 카르바모일 및  $C_{1-6}$ 알콕시에서 선택되고;

D는 하기 (i) 내지 (v)에서 선택되고:

(i)  $X^a$ 가 직접 결합, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>d</sup>CO-, -NR<sup>d</sup>CONR<sup>e</sup>-, -NR<sup>d</sup>- 또는 -CONR<sup>d</sup>-인 -X<sup>a</sup>-R<sup>c</sup>; 여기서 R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 히드록시나  $C_{1-4}$ 알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬이고; 그리고 R<sup>c</sup>는 수소 또는 하나 이상의 히드록시나  $C_{1-4}$ 알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택됨;

(ii) 히드록시, 할로,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{1-4}$ 알킬 또는 시아노에서 선택되는 하나 이상의 기로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 4~8원 Het, 여기서 상기 4~8원 Het가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

(iii)  $X^a$  및 R<sup>c</sup>가 상기한 바와 같고,  $X^b$ 가 -S-, -SO- 또는 -SO<sub>2</sub>-인 -X<sup>a</sup>- $C_{1-6}$ 알킬-X<sup>b</sup>-R<sup>c</sup>;

(iv) 시아노 또는 할로; 및

(v)  $X^c$ 가 -C(O)- 또는 -SO<sub>2</sub>-이고, R<sup>f</sup>가 히드록시, 할로,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{1-4}$ 알킬 또는 시아노에서 선택되는 하나 이상의 기로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기인 -X<sup>c</sup>-R<sup>f</sup>, 여기서 상기 헤테로시클릭 기가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

G는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알카노일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬설폰, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시카르보닐, 카르바모일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $N$ -( $C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $N$ -( $C_{1-6}$ 알킬)<sub>2</sub> 카르바모일 및 하나 이상의 A로 임의로 치환된 벤조일에서 선택되고; 그리고

$R^4$ 는 수소 또는 플루오로이다.

본 명세서에서의 "알킬"이란 용어는 직쇄 및 분지쇄 알킬기 모두를 포함하지만, "프로필"과 같이 개개의 알킬기를 칭할 때는 직쇄 형태에만 한정된다. 예를 들면, " $C_{1-6}$ 알킬"은  $C_{1-4}$ 알킬,  $C_{2-4}$ 알킬, 프로필, 이소프로필 및 *t*-부틸을 포함한다. 그러나, "프로필"과 같이 개개의 알킬기를 칭할 때는 직쇄 형태에만 한정되며, "이소프로필"과 같이 개개의 분지쇄 알킬기를 칭할 때는 분지쇄 형태에만 한정된다. 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 칭한다.

"1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소로 연결된 6원 헤테로아릴 고리에 적절한 것은 피리딘, 피리미딘, 피라지널 및 피리다지널을 포함한다. "1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소로 연결된 6원 헤테로아릴 고리"는 피리딘인 것이 바람직하다. 본 발명의 또 다른 양상에서, "1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소로 연결된 6원 헤테로아릴 고리"는 피리다지널인 것이 바람직하다.

"1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소로 연결된 5원 헤테로아릴 고리"로 적절한 것으로는 피롤, 푸릴, 티에닐, 피라졸, 옥사졸, 옥사디아졸, 이미다졸 및 티아졸을 들 수 있다.

"질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"는 4~8개의 원자 중 적어도 한개는 질소 원자이고, O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 보유하는 4~8개의 원자를 포함하는 포화, 부분적 포화 또는 불포화 모노시클릭 고리이며, 여기서  $-CH_2-$ 기는  $-C(O)-$ 로 임의로 치환될 수 있고, 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어  $N$ -옥시드 및/또는  $S$ -옥시드를 형성할 수 있다. 이러한 질소 결합을 형성하는 데 있어서, 질소 원자가 4가화되지 않는다는 것, 즉 중성 화합물이 형성된다는 것을 알 것이다. "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"로 적절한 것은 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘, 호모피페라지닌, 피롤린, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘 및 트리아졸린을 포함한다. "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"로 적절한 또 다른 것으로는 아제티딘, 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘, 호모피페라지닌, 피롤린, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘 및 트리아졸린이 있다. "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"는 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘 또는 호모피페라지닌인 것이 바람직하다. "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"는 아제티딘, 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘 또는 호모피페라지닌인 것이 보다 바람직하다. "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"로 적절한 또 다른 것으로는 아제티딘, 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 피롤리딘, 호모피페라지닌, 피롤린, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘 및 트리아졸린이 있다. "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"는 모르폴리노, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘 또는 호모피페라지닌인 것이 바람직하다. "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"는 아제티딘, 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 피롤리딘 또는 호모피페라지닌인 것이 보다 바람직하다. 특히, "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"로서의  $R^f$ 는 아제티딘, 모르폴리노 또는 피롤리딘이다. 특히  $R^2$ 가 "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"인 경우,  $R^f$ 는 티오모르폴리노이다. 본 발명의 또 다른 양상에서, 특히  $R^2$ 가 "질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기"인 경우,  $R^f$ 는 티오모르폴리노, 피페라지닌, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노 또는 모르폴리노이다.

"질소로 연결된 4~6원 헤테로시클릭 기"는 4~6개의 원자 중에서 적어도 한개는 질소이고, O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 보유하는 4~6개의 원자를 포함하는 포화, 부분적 포화 또는 불포화 모노시클릭 고리이며, 여기서  $-CH_2-$ 기는  $-C(O)-$ 로 임의로 치환될 수 있고, 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어  $N$ -옥시드 및/또는  $S$ -옥시드를 형성할 수 있다. 이러한 질소 결합을 형성하는 데 있어서, 질소 원자가 4가화되지 않는다는 것, 즉 중성 화합물이 형성된다는 것을 알 것이다. "질소로 연결된 4~6원 헤테로시클릭 기"로 적절한 것은 아제티딘, 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘, 피롤린, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘 및 트리아졸린을 포함한다. "질소로 연결된 4~6원 헤테로시클릭 기"는 아제티딘, 모르폴리노 또는 피롤리딘인 것이 바람직하다.

"질소로 연결된 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기"는 5개 또는 6개의 원자 중에서 적어도 한개는 질소 원자이고, O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 보유하는 5개 또는 6개의 원자를 포함하는 포화, 부분적 포화 또는 불포화 모노시클릭 고리이며, 여기서  $-CH_2-$ 기는  $-C(O)-$ 로 임의로 치환될 수 있고, 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어  $N$ -옥시드 및/또는  $S$ -옥시드를 형성할 수 있다. 이러한 질소 결합을 형성하는 데 있어서, 질소 원자가 4가화되지 않는다는 것, 즉 중성 화합물이 형성된다는 것을 알 것이다. "질소로 연결된 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기"로 적절한 것은 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘, 피롤린, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 피라졸리딘 및 트리아졸린을 포함한다. "질소로 연결된 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기"는 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 피롤리딘, 티오모르폴리노 또는 피롤리딘인 것이 바람직하다.

"질소로 연결된 6원 헤테로시클릭 기"는 6개의 원자 중에서 적어도 한개는 질소 원자이고, O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 추가의 헤테로원자를 임의로 보유하는 6개의 원자를 포함하는 포화, 부분적 포화 또는 불포화 모노시클릭 고리이며, 여기서  $-CH_2-$ 기는  $-C(O)-$ 로 임의로 치환될 수 있고, 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어  $N$ -옥시드 및/또는  $S$ -옥시드를 형성할 수 있다. 이러한 질소 결합을 형성하는 데 있어서, 질소 원자가 4가화되지 않는다는 것, 즉 중성 화합물이 형성된다는 것을 알 것이다. "질소로 연결된 6원 헤테로시클릭 기"로 적절한 것은 모르폴리노, 피페리딘, 피페라지닌, 티오모르폴리노를 포함한다.

"4~8원 Het"는 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 보유하는 4~8개의 원자를 포함하는 포화, 부분적 포화 또는 불포화 모노시클릭 고리이며, 이 원자들은 탄소 또는 질소로 연결될 수 있고, 여기서  $-CH_2-$ 기는  $-C(O)-$

-로 임의로 치환될 수 있고, 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어 *N*-옥시드 및/또는 *S*-옥시드를 형성할 수 있다. "4~8원 Het"로 적절한 것은 모르폴리노, 피페리딘, 피리딘, 피라닐, 피롤린, 이소티아졸린, 티에닐, 티아디아졸린, 피페라지닐, 티아졸리딘, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘, 테트라히드로피라닐, 이미다졸린, 피리미딘, 피라지닐, 피리다지닐, 이속사졸린, 4-피리돈, 2-피롤리돈, 4-티아졸리돈, 피리딘-*N*-옥시드 및 퀴놀린-*N*-옥시드이다.

"5원 또는 6원 Het"는 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~4개의 헤테로원자를 보유하는 4~8개의 원자를 포함하는 포화, 부분적 포화 또는 불포화 모노시클릭 고리이며, 이 원자들은 탄소 또는 질소로 연결될 수 있고, 여기서 -CH<sub>2</sub>-기는 -C(O)-로 임의로 치환될 수 있고, 고리 질소 및/또는 황 원자는 임의로 산화되어 *N*-옥시드 및/또는 *S*-옥시드를 형성할 수 있다. "5원 또는 6원 Het"로 적절한 것은 모르폴리노, 피페리딘, 피리딘, 피라닐, 피롤린, 이소티아졸린, 티에닐, 티아디아졸린, 피페라지닐, 티아졸리딘, 피롤리딘, 티오모르폴리노, 피롤리딘, 테트라히드로피라닐, 이미다졸린, 피리미딘, 피라지닐, 피리다지닐, 이속사졸린, 4-피리돈, 2-피롤리돈, 4-티아졸리돈, 피리딘-*N*-옥시드 및 퀴놀린-*N*-옥시드이다.

"C<sub>1-6</sub>알콕시카르보닐"의 예는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, *n*- 및 *t*-부톡시카르보닐을 포함한다. "C<sub>1-6</sub>알콕시"의 예는 C<sub>1-4</sub>알콕시, 메톡시, 에톡시 및 프로폭시를 포함한다. "C<sub>1-4</sub>알킬설퍼닐"의 예는 메틸설퍼닐 및 에틸설퍼닐을 포함한다. "C<sub>1-6</sub>알킬설포닐"의 예는 C<sub>1-4</sub>알킬설포닐, 메실 및 에틸설포닐을 포함한다. "C<sub>1-6</sub>알카노일"의 예는 C<sub>1-4</sub>알카노일, 프로피오닐 및 아세틸을 포함한다. "C<sub>3-7</sub>시클로알킬"의 예로는 시클로프로필 및 시클로헥실이다. "C<sub>2-6</sub>알케닐"의 예로는 비닐, 알릴 및 1-프로페닐이 있다. "C<sub>2-6</sub>알키닐"의 예로는 에티닐, 1-프로피닐 및 2-프로피닐이 있다. "*N*-(C<sub>1-6</sub>알킬)카르바모일"의 예로는 메틸아미노카르보닐 및 에틸아미노카르보닐이 있다. "*N*-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일"예로는 디메틸아미노카르보닐 및 메틸에틸아미노카르보닐이 있다. "*N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노"의 예로는 메틸아미노 및 에틸아미노를 들 수 있다. "*N*-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노"의 예는 디-*N*-메틸아미노, 디-(*N*-에틸)아미노 및 *N*-에틸-*N*-메틸아미노를 포함한다. "페닐C<sub>1-6</sub>알킬"의 예는 페닐C<sub>1-6</sub>알킬, 벤질 및 펜에틸을 포함한다. "C<sub>3-7</sub>시클로알킬C<sub>1-6</sub>알킬"의 예는 시클로프로필메틸, 시클로펜틸에틸 및 2-시클로헥실프로필을 포함한다. "(헤테로아릴 고리)C<sub>1-6</sub>알킬"의 예는 피리딘메틸, 피라지닐에틸 및 이미다졸린프로필을 포함한다.

본 발명의 또 다른 양상에 따라서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다:

상기 식에서,

*n*은 1 또는 2이고;

R<sup>1</sup>은 클로로, 플루오로, 브로모, 메틸 또는 메톡시이고;

R<sup>2</sup>는 하기 3개의 군 중 하나에서 선택되고:

(i) 할로, 니트로, 히드록시, 아미노 또는 시아노;

(ii) X<sup>1</sup>이 직접 결합, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>-, -CO-, -CONR<sup>6</sup>-, -NR<sup>6</sup>CO-, -NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>- 또는 NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>-인 -X<sup>1</sup>-R<sup>5</sup>; 여기서 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬이고; R<sup>5</sup>는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub>시클로알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub>알케닐, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>2-6</sub>알키닐, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소로 연결된 6원 헤테로아릴 고리 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소로 연결된 5원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 5원 헤테로아릴 고리가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

(iii) 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기, 여기서 상기 헤테로시클릭 기가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

R<sup>3</sup>는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>3-7</sub>시클로알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 탄소로 1~2개의 질소 원자를 포함하는 연결된 6원 헤테로아릴 고리, 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소로 연결된 5원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 5원 헤테로아릴 고리가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있으며;

A는 히드록시, 아미노, 할로, 카르복시 및 C<sub>1-6</sub>알콕시에서 선택되고;

D는 하기 (i) 내지 (iv)에서 선택되고:

(i) X<sup>a</sup>가 직접 결합, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CO-, -NR<sup>d</sup>SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>d</sup>CO-, -NR<sup>d</sup>CONR<sup>e</sup>-, -NR<sup>d</sup>- 또는 -CONR<sup>d</sup>-인 -X<sup>a</sup>-R<sup>c</sup>; 여기서 R<sup>d</sup> 및 R<sup>e</sup>는 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 히드록시나 C<sub>1-4</sub>알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬이고; 그리고 R<sup>c</sup>는 수소 또는 하나 이상의 히드록시나 C<sub>1-4</sub>알콕시로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬에서 선택됨;

(ii) 히드록시, 할로, C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>1-4</sub>알킬 또는 시아노에서 선택되는 하나 이상의 기로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 4~8원 Het, 여기서 상기 4~8원 Het가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

(iii) X<sup>a</sup> 및 R<sup>c</sup>가 상기한 바와 같고, X<sup>b</sup>가 -S-, -SO- 또는 -SO<sub>2</sub>-인 -X<sup>a</sup>-C<sub>1-6</sub>알킬-X<sup>b</sup>-R<sup>c</sup>;

(iv) 시아노 또는 할로;

G는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알카노일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬설폰일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알콕시카르보닐, 카르바모일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 N-(C<sub>1-6</sub>알킬)카르바모일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 N-(C<sub>1-6</sub>알킬)<sub>2</sub> 카르바모일 및 하나 이상의 A로 임의로 치환된 벤조일에서 선택되고; 그리고

R<sup>4</sup>는 수소 또는 플루오로이다.

본 발명의 또 다른 양상에 따라서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다:

상기 식에서,

n은 1 또는 2이고;

R<sup>1</sup>은 클로로, 플루오로, 브로모, 메틸 또는 메톡시이고;

R<sup>2</sup>는 하기 3개의 군 중 하나에서 선택되고:

(i) 할로, 니트로, 히드록시, 아미노 또는 시아노;

(ii)  $X^1$ 이 직접 결합,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^6-$ ,  $-CO-$ ,  $-CONR^6-$ ,  $-NR^6CO-$ ,  $-NR^6SO_2-$  또는  $NR^6CONR^7-$ 인  $-X^1-R^5$ ; 여기서  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬이고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알케닐, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{2-6}$ 알키닐, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소로 연결된 6원 헤테로아릴 고리 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소로 연결된 5원 헤테로아릴 고리에서 선택되고, 여기서 상기 5원 헤테로아릴 고리가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

(iii) 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기, 여기서 상기 헤테로시클릭 기가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

$R^3$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{3-7}$ 시클로알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소로 연결된 6원 헤테로아릴 고리, 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 O, N 및 S에서 독립적으로 선택되는 1~3개의 헤테로원자를 포함하는 탄소로 연결된 5원 헤테로아릴 고리이고, 여기서 상기 5원 헤테로아릴 고리가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있으며;

A는 히드록시, 아미노, 할로, 카르복시,  $N-(C_{1-4}$ 알킬)아미노,  $N,N$ -디- $(C_{1-4}$ 알킬)아미노 및  $C_{1-6}$ 알콕시에서 선택되고;

D는 하기 (i) 내지 (v)에서 선택되고:

(i)  $X^a$ 가 직접 결합,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CO-$ ,  $-NR^dSO_2-$ ,  $-NR^dCO-$ ,  $-NR^dCONR^e-$ ,  $-NR^d-$  또는  $-CONR^d-$ 인  $-X^a-R^c$ ; 여기서  $R^d$  및  $R^e$ 는 독립적으로 수소 또는 하나 이상의 히드록시나  $C_{1-4}$ 알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬이고; 그리고  $R^c$ 는 수소 또는 하나 이상의 히드록시나  $C_{1-4}$ 알콕시로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬에서 선택되고;

(ii) 히드록시, 할로,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{1-4}$ 알킬 또는 시아노에서 선택되는 하나 이상의 기로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 4~8원 Het, 여기서 상기 4~8원 Het가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

(iii)  $X^a$  및  $R^c$ 가 상기한 바와 같고,  $X^b$ 가  $-S-$ ,  $-SO-$  또는  $-SO_2-$ 인  $-X^a-C_{1-6}$ 알킬- $X^b-R^c$ ;

(iv) 시아노 또는 할로; 및

(v)  $X^c$ 가  $-C(O)-$  또는  $-SO_2-$ 이고,  $R^f$ 가 히드록시, 할로,  $C_{1-4}$ 알콕시,  $C_{1-4}$ 알킬 또는 시아노에서 선택되는 하나 이상의 기로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 질소로 연결된 4~8원 헤테로시클릭 기이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 기가  $-NH-$ 부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있음;

G는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알카노일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬설폰일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알콕시카르보닐, 카르바모일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $N-(C_{1-6}$ 알킬)카르바모일, 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $N-(C_{1-6}$ 알킬)<sub>2</sub> 카르바모일 및 하나 이상의 A로 임의로 치환된 벤조일에서 선택되고; 그리고

$R^4$ 는 수소 또는 플루오로이다.

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^4$ 로 적절한 것은 다음과 같다. 이들은 본 명세서에서 정의하는 정의, 청구범위 또는 실시형태 중 어느 것에도 적절하게 사용될 수 있다.

본 발명의 일 양상에서  $n$ 은 1인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서  $n$ 은 2인 것이 바람직하다.

$R^1$ 은 클로로, 플루오로 또는 브로모인 것이 바람직하다.

$R^1$ 은 클로로 또는 플루오로인 것이 보다 바람직하다.

$R^1$ 은 클로로인 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^1$ 은 메틸, 클로로, 플루오로 또는 브로모인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^1$ 은 메틸, 클로로 또는 플루오로인 것이 보다 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^1$ 은 메틸 또는 클로로인 것이 특히 바람직하다.

$R^2$ 가 (i)군에서 선택되는 경우:

(i)군은 할로 또는 히드록시인 것이 바람직하다.

(i)군은 할로인 것이 보다 바람직하다.

(i)군은 클로로 또는 플루오로인 것이 특히 바람직하다.

(i)군이 클로로인 것이 특히 더 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 가 (i)군에서 선택되는 경우:

(i)군은 니트로, 할로, 아미노 또는 히드록시인 것이 바람직하다.

(i)군은 니트로, 아미노 또는 할로인 것이 보다 바람직하다.

(i)군은 니트로, 브로모, 요오도, 아미노, 클로로 또는 플루오로인 것이 특히 바람직하다.

$R^2$ 가 (ii)군에서 선택되는 경우:

(ii)군에서  $X^1$ 은  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^6-$  또는  $-NR^6CO-$ 인 것이 바람직하고;  $R^6$ 는 수소인 것이 바람직하고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬 또는 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소에 연결된 6원 헤테로아릴 고리에서 선택되는 것이 바람직하다.

(ii)군에서  $X^1$ 은  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  또는  $-NR^6CO-$ 인 것이 보다 바람직하고;  $R^6$ 는 수소인 것이 보다 바람직하고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 탄소에 연결된 피리딜에서 선택되는 것이 보다 바람직하다.

(ii)군에서  $X^1$ 은 -S- 또는  $-NR^6CO-$ 인 것이 특히 바람직하고;  $R^6$ 는 수소인 것이 특히 바람직하고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 메틸, 또는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 에틸, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 탄소로 연결된 피리딜에서 선택되는 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 가 (ii)군에서 선택되는 경우:

(ii)군에서  $X^1$ 은 -S-,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^6-$  또는  $-NR^6CO-$ 인 것이 바람직하고;  $R^6$ 는 수소인 것이 바람직하고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 또는 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐에서 선택되는 것이 바람직하다.

(ii)군에서  $X^1$ 은 -S-,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  또는  $-NR^6CO-$ 인 것이 보다 바람직하고;  $R^6$ 는 수소인 것이 보다 바람직하고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬, 또는 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐에서 선택되는 것이 보다 바람직하다.

(ii)군에서  $X^1$ 은 -S- 또는  $-NR^6CO-$ 인 것이 특히 바람직하고;  $R^6$ 는 수소인 것이 특히 바람직하고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 메틸, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 에틸 또는 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐에서 선택되는 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 가 (ii)군에서 선택되는 경우:

(ii)군에서  $X^1$ 은  $-O-$ , -S-,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-NR^6-$  또는  $-NR^6CO-$ 인 것이 바람직하고;  $R^6$ 는 수소인 것이 바람직하고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 $C_{1-6}$ 알킬인 것이 바람직하다.

(ii)군에서  $X^1$ 은  $-O-$ , -S-,  $-SO-$ ,  $-SO_2-$  또는  $-NR^6CO-$ 인 것이 보다 바람직하고;  $R^6$ 는 수소인 것이 보다 바람직하고;  $R^5$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 $C_{1-4}$ 알킬인 것이 보다 바람직하다.

$R^2$ 가 (iii)군에서 선택되는 경우:

(iii)군은 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 질소로 연결된 5원 또는 6원 헤테로시클릭 기이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 기가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있는 것이 바람직하다.

(iii)군은 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 질소로 연결된 6원 헤테로시클릭 기이고, 여기서 상기 헤테로시클릭 기가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있는 것이 보다 바람직하다.

(iii)군은 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 모르폴리노, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 피페리딘-1-일 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 피페라진-1-일이고, 이들은 G에서 선택되는 기로 -NH-부 상에서 임의로 치환된 것이 특히 바람직하다.

(iii)군에서, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 모르폴리노, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 티오모르폴리노, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 피페리딘-1-일, 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 피페라진-1-일이고, 이들은 G에서 선택되는 기로 -NH-부 상에서 임의로 치환된 것이 특히 바람직하다.

(iii)군은 티오모르폴리노인 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 가 (iii)군에서 선택되는 경우:

(iii)군은 특히 G에서 선택되는 기로 -NH-부 상에서 임의로 치환된 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노 또는 피페라진-1-일이다.

A는 히드록시, 아미노, 할로, 카르복시 및 메톡시인 것이 바람직하다.

A는 히드록시인 것이 보다 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서, A는 히드록시, 아미노, 디메틸아미노, 할로, 카르복시 및 메톡시인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서, A는 히드록시, 메톡시 및 디메틸아미노인 것이 보다 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서, A는 히드록시, 아미노, 디메틸아미노, 할로, 카르복시, 메톡시 및 카르바모일인 것이 바람직하다.

D가 (i)군에서 선택되는 경우:

(i)군에서  $X^a$ 는 -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>d</sup>-, -NR<sup>d</sup>CONR<sup>e</sup>- 또는 -CONR<sup>d</sup>-인 것이 바람직하고; R<sup>d</sup>는 수소 또는 하나 이상의 히드록시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬인 것이 바람직하고; R<sup>c</sup>는 수소 또는 하나 이상의 히드록시로 임의로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬에서 선택되는 것이 바람직하다.

(i)군에서  $X^a$ 는 -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>d</sup>- 또는 -CONR<sup>d</sup>-인 것이 보다 바람직하고; R<sup>d</sup>는 수소 또는 메틸 또는 히드록시로 임의로 치환된 에틸인 것이 보다 바람직하고; R<sup>c</sup>는 수소 또는 하나 이상의 히드록시로 임의로 치환된 C<sub>1-4</sub>알킬에서 선택되는 것이 보다 바람직하다.

(i)군에서  $X^a$ 는 -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>d</sup>- 또는 -CONR<sup>d</sup>-인 것이 보다 바람직하고; R<sup>d</sup>는 수소, 메틸 또는 히드록시로 임의로 치환된 에틸인 것이 보다 바람직하고; R<sup>c</sup>는 수소, 메틸 또는 하나 이상의 히드록시로 임의로 치환된 에틸에서 선택되는 것이 보다 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서, D가 (i)군에서 선택되는 경우:

(i)군에서  $X^a$ 는 -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -NR<sup>d</sup>- 또는 -CONR<sup>d</sup>-인 것이 바람직하고; R<sup>d</sup>는 수소, 메틸 또는 히드록시로 임의로 치환된 에틸인 것이 보다 바람직하고; R<sup>c</sup>는 수소, 메틸, 에틸 또는 히드록시로 임의로 치환된 부틸에서 선택되는 것이 보다 바람직하다.

D가 (ii)군에서 선택되는 경우:

(ii)군은 히드록시, 할로, C<sub>1-4</sub>알콕시, C<sub>1-4</sub>알킬 또는 시아노에서 선택된 하나 이상의 기로 고리 탄소 상에서 임의로 치환된 5원 또는 6원 Het이고, 여기서 상기 5원 또는 6원 Het가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있는 것이 바람직하다.

(ii)군은 히드록시, 할로, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는 시아노에서 선택된 하나 이상의 기로 탄소 고리 상에서 임의로 치환된 5원 또는 6원 Het이고, 여기서 상기 5원 또는 6원 Het가 -NH-부를 포함하는 경우, 그 질소는 G에서 선택되는 기로 임의로 치환될 수 있는 것이 보다 바람직하다.

(ii)군은 G에서 선택되는 기로 -NH-부 상에서 임의로 치환된 모르폴리노, 모르폴리닐, 피페리디닐 또는 피페라지닐인 것이 특히 바람직하다.

D가 (iii)군에서 선택되는 경우:



(iii)군은  $X^a-C_{2-4}$ 알킬- $X^b-R^c$ 이고, 여기서  $X^a$  및  $R^c$ 는 상기한 바와 같고,  $X^b$ 는  $-SO-$  또는  $-SO_2-$ 인 것이 바람직하다.

D가 (iv)군에서 선택되는 경우:

(iv)군은 시아노, 플루오로 또는 클로로인 것이 바람직하다.

(iv)군은 플루오로 또는 클로로인 것이 보다 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서, D가 (iv)군에서 선택되는 경우:

(iv)군은 플루오로인 것이 바람직하다.

D가 (v)군에서 선택되는 경우:

$X^c$ 는  $-C(O)-$ 이고,  $R^f$ 는 히드록시로 임의로 치환된 질소로 연결된 4~6원 헤테로시클릭 기인 것이 바람직하다.

$X^c$ 는  $-C(O)-$ 이고,  $R^f$ 는 아제티디닐, 모르폴리노 또는 피롤리디닐(히드록시로 임의로 치환됨)인 것이 보다 바람직하다.

$X^c$ 는  $-C(O)-$ 이고,  $R^f$ 는 아제티디닐, 모르폴리노 또는 3-히드록시피롤리디닐인 것이 특히 바람직하다.

G는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알카노일 또는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬인 것이 바람직하다.

G는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알카노일 또는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬인 것이 보다 바람직하다.

G는 아세틸 또는 하나 이상의 A로 치환된  $C_{2-4}$ 알킬인 것이 특히 바람직하다.

G는 아세틸인 것이 특히 더 바람직하다.

$R^2$ 는 클로로, 플루오로, 메틸티오, 아세틸아미노, 히드록시,  $C_{1-4}$ 알킬설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 페닐설포닐[할로, 아미노,  $N-(C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N-(C_{1-4}$ 알킬)카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N-(C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N-(C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨], 피리딜설포닐[할로, 아미노,  $N-(C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N-(C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N-(C_{1-4}$ 알킬)카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N-(C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨],  $N-(C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일인 것이 바람직하다.

$R_2$ 는 클로로, 플루오로, 메틸티오, 아세틸아미노, 히드록시, 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 페닐설포닐[할로, 아미노,  $N,N$ -디메틸카르바모일,  $N,N$ -디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸카르바모일,  $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N,N$ -디메틸아미노,  $N,N$ -디에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐(히드록시로 임

의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)-피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨], 피리딜설포닐[할로, 아미노, *N,N*-디메틸카르바모일, *N,N*-디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸-*N*-에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸카르바모일, *N*-에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N,N*-디메틸아미노, *N,N*-디에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸-*N*-에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설피닐, 에틸설피닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨], 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일인 것이 보다 바람직하다.

R<sup>2</sup>는 클로로, 플루오로, 메틸티오, 아세틸아미노 또는 히드록시인 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서, R<sup>2</sup>는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 니트로, 아미노, 메틸티오, 아세틸아미노, 히드록시, C<sub>1-4</sub>알킬설파닐(히드록시로 임의로 치환됨), C<sub>1-4</sub>알킬설피닐(히드록시로 임의로 치환됨), C<sub>1-4</sub>알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노(히드록시, 메톡시 또는 디메틸아미노로 임의로 치환됨), 페닐설포닐[할로, 아미노, *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노(히드록시로 임의로 치환됨), C<sub>1-4</sub>알킬설피닐(히드록시로 임의로 치환됨), C<sub>1-4</sub>알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)-피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨], 피리딜설포닐[할로, 아미노, *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨), C<sub>1-4</sub>알킬설피닐(히드록시로 임의로 치환됨), C<sub>1-4</sub>알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨], *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일, 티오모르폴리노, 페닐설파닐[*N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일로 임의로 치환됨] 또는 페닐설피닐[*N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일로 임의로 치환됨]인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서, R<sup>2</sup>는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 니트로, 히드록시, 아미노, 메틸티오, 아세틸아미노, C<sub>1-4</sub>알킬설파닐(히드록시로 임의로 치환됨), C<sub>1-4</sub>알킬설피닐, C<sub>1-4</sub>알킬설포닐, *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노(히드록시, 메톡시 또는 디메틸아미노로 임의로 치환됨), 티오모르폴리노, 페닐설파닐[*N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일로 임의로 치환됨] 또는 페닐설피닐[*N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일로 임의로 치환됨]인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서, R<sup>2</sup>는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 니트로, 아미노, 메틸티오, 아세틸아미노, 히드록시, 메틸설파닐, 에틸설파닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설피닐, 에틸설피닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시, 메톡시 또는 디메틸아미노로 임의로 치환됨), 페닐설포닐[할로, 아미노, *N,N*-디메틸카르바모일, *N,N*-디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸-*N*-에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸카르바모일, *N*-에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N,N*-디메틸아미노, *N,N*-디에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸-*N*-에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설피닐, 에틸설피닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)-피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨], 피리딜설포닐[할로, 아미노, *N,N*-디메틸카르바모일, *N,N*-디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸-*N*-에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸카르바모일, *N*-에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N,N*-디메틸아미노, *N,N*-디에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸-*N*-에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설피닐, 에틸설피닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히

드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨], 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일, 티오모르폴리노 또는 페닐설파닐 [*N,N*-디메틸카르바모일, *N,N*-디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸-*N*-에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨)로 임의로 치환됨]인 것이 보다 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 는 플루오로, 클로로, 브로모, 요오도, 니트로, 아미노, 히드록시, 메틸티오, 에틸설파닐, 메실, 2-히드록시에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 2-디메틸아미노에틸아미노, 2,3-디히드록시프로필아미노, 2-히드록시에틸설파닐, 아세틸아미노, 4-*N,N*-디메틸카르바모일페닐설파닐, 4-*N,N*-디메틸카르바모일페닐설파닐 또는 티오모르폴리노인 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 니트로, 아미노, 메톡시, 아세틸아미노, 히드록시,  $C_{1-4}$ 알킬설파닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설파닐,  $C_{1-4}$ 알킬설폰, *N*-( $C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시, 메톡시, 디메틸아미노 또는 카르바모일로 임의로 치환됨), 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 티오모르폴리노, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 벤질아미노, 페녹시, 페닐설파닐 [*N*-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바모일로 임의로 치환됨] 또는 페닐설파닐 [*N*-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바모일로 임의로 치환됨]인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 니트로, 아미노, 메톡시, 아세틸아미노, 히드록시, 메틸티오, 2-히드록시에틸티오, 메틸설파닐, 메실, 2-히드록시에틸아미노, 2-메톡시에틸아미노, 카르바모일메틸아미노, 2-디메틸아미노에틸아미노, 2,3-디히드록시프로필아미노, 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 티오모르폴리노, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 벤질아미노, 페녹시, 4-(*N,N*-디메틸카르바모일)페닐설파닐 또는 4-(*N,N*-디메틸카르바모일)페닐설파인일인 것이 보다 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 는 메틸티오, 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 1-옥소티오모르폴리노 또는 1,1-디옥소티오모르폴리노인 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 는 아미노, 2-히드록시에틸아미노 또는 2-메톡시에틸아미노인 것이 보다 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^2$ 는 플루오로 또는 클로로인 것이 보다 바람직하다.

$R^3$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-6}$ 알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 1~2개의 질소 원자를 포함하는 탄소에 연결된 6원 헤테로아릴 고리인 것이 바람직하다.

$R^3$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 탄소에 연결된 피리딘인 것이 보다 바람직하다.

$R^3$ 는 하나 이상의 A로 임의로 치환된 메틸, 하나 이상의 A로 임의로 치환된 에틸, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 탄소에 연결된 피리딘인 것이 특히 바람직하다.

$R^3$ 는 메틸, A로 임의로 치환된 에틸, 하나 이상의 D로 임의로 치환된 페닐 또는 하나 이상의 D로 고리 탄소 상에 임의로 치환된 탄소에 연결된 피리딘인 것이 특히 바람직하다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^3$ 는 하나 이상의 히드록시로 임의로 치환된  $C_{1-4}$ 알킬, 페닐[할로, 아미노, *N*-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-( $C_{1-4}$ 알킬)카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-( $C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설파닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설폰(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨], 또는 탄소에 연결된 피리딘[할로, 아미노, *N*-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바

모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨]인 것이 바람직하다.

$R^3$ 는 메틸, 히드록시로 임의로 치환된 에틸, 페닐[할로, 아미노,  $N,N$ -디메틸카르바모일,  $N,N$ -디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸카르바모일,  $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N,N$ -디메틸아미노,  $N,N$ -디에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 치환됨] 또는 탄소로 연결된 피리딜[할로, 아미노,  $N,N$ -디메틸카르바모일,  $N,N$ -디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸카르바모일,  $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N,N$ -디메틸아미노,  $N,N$ -디에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨]인 것이 특히 바람직하다.

$R^3$ 는 메틸, 히드록시로 임의로 치환된 에틸, 또는 페닐(할로로 임의로 치환됨)인 것이 특히 더 바람직하다.

$R^3$ 는 에틸 또는 4-플루오로페닐인 것이 특히 바람직하다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^3$ 는  $C_{1-4}$ 알킬(하나 이상의 히드록시로 임의로 치환됨), 페닐[할로, 아미노,  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)-피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일, 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일, 아제티디닐카르보닐, 모르폴리노카르보닐 또는 피롤리디닐카르보닐(할로로 임의로 치환됨)로 치환됨], 또는 탄소로 연결된 피리딜[할로, 아미노,  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 치환됨]인 것이 바람직하다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^3$ 는  $C_{1-4}$ 알킬(하나 이상의 히드록시로 임의로 치환됨), 페닐[할로, 아미노,  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)<sub>2</sub>카르바모일,  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)카르바모일,  $N$ -( $C_{1-4}$ 알킬)아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $C_{1-4}$ 알킬설포닐, 아제티디닐카르보닐, 모르폴리노카르보닐 또는 피롤리디닐카르보닐(히드록시로 임의로 치환됨)로 임의로 치환됨], 또는 탄소로 연결된 피리딜(아미노로 임의로 치환됨)인 것이 바람직하다.

$R^3$ 는 메틸, 에틸(히드록시로 임의로 치환됨), 부틸(히드록시로 임의로 치환됨), 페닐[할로, 아미노,  $N,N$ -디메틸카르바모일,  $N,N$ -디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸카르바모일,  $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N,N$ -디메틸아미노,  $N,N$ -디에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설포닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일, 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일, 아제티디닐카르보닐, 모르폴리노카르보닐 또는 피롤리디닐카르보닐(히드록시로 임의로 치환됨)로 임의로 치환됨] 또는 탄소로 연결된 피리딜[할로, 아미노,  $N,N$ -디메틸카르바모일,  $N,N$ -디에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸- $N$ -에틸카르바모일(히드록시로 임의로 치환됨),  $N$ -메틸카르바모일,  $N$ -에틸카르바모일

(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸아미노, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N,N*-디메틸아미노, *N,N*-디에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), *N*-메틸-*N*-에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메틸설퍼닐, 에틸설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 에틸설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨), 4-아세틸피페라진-1-일, 4-메틸피페라진-1-일, 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-일, 4-(3-히드록시프로필)피페라진-1-일 또는 4-(2-히드록시프로필)피페라진-1-일로 임의로 치환됨]인 것이 특히 바람직하다.

$R^3$ 는 메틸, 에틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시부틸, 4-플루오로페닐, 4-메실페닐, 4-(2-히드록시아미노)페닐, 4-(*N*-메틸카르바모일)페닐, 4-(*N*-에틸카르바모일)페닐, 4-(*N,N*-디메틸카르바모일)페닐, 4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐, 4-(아제티디닐카르보닐)페닐, 4-(모르폴리노카르보닐)페닐, 4-(3-히드록시피롤리디닐카르보닐)페닐 또는 6-아미노피리드-2-일인 것이 특히 더 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^3$ 는 메틸, 에틸(히드록시로 임의로 치환됨), 이소프로필, 부틸(히드록시로 임의로 치환됨), 페닐[*N,N*-디메틸카르바모일, *N*-메틸-*N*-에틸카르바모일, *N*-메틸카르바모일, *N*-에틸카르바모일, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 아제티디닐카르보닐, 모르폴리노카르보닐 또는 피롤리디닐카르보닐(히드록시로 임의로 치환됨)로 임의로 치환됨] 또는 탄소로 연결된 피리딜(아미노로 임의로 치환됨)인 것이 특히 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^3$ 는 메틸, 에틸, 2-히드록시에틸, 이소프로필, 2-히드록시부틸, 4-플루오로페닐, 4-(2-히드록시아미노)페닐, 4-메실페닐, 4-(*N,N*-디메틸카르바모일)페닐, 4-(*N*-에틸카르바모일)페닐, 4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐, 4-(*N*-메틸카르바모일)페닐, 4-(아제티디닐카르보닐)페닐, 4-(모르폴리노카르보닐)페닐, 4-(3-히드록시피롤리디닐카르보닐)페닐 또는 2-아미노피리드-6-일인 것이 특히 더 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^3$ 는 메틸, 에틸 또는 이소프로필인 것이 특히 더 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^3$ 는 4-(*N*-메틸카르바모일)페닐 또는 4-(*N,N*-디메틸카르바모일)페닐인 것이 특히 더 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^3$ 는 4-(*N,N*-디메틸카르바모일)페닐인 것이 특히 더 바람직하다.

본 발명의 일 양상에서,  $R^4$ 는 수소인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 양상에서,  $R^4$ 는 플루오로인 것이 바람직하다.

-C(OH)(Me)(CF<sub>3</sub>) 키랄 중심에서, R-입체배치가 일반적으로 바람직한 입체화학이다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다:

상기 식에서,

$n$ 은 1 또는 2이고;

$R^1$ 은 메틸, 클로로 또는 플루오로이고;

$R^2$ 는 클로로, 플루오로, 브로모, 요오도, 니트로, 아미노, 메톡시, 아세틸아미노, 히드록시, C<sub>1-4</sub>알킬설퍼닐(히드록시로 임의로 치환됨), C<sub>1-4</sub>알킬설퍼닐, C<sub>1-4</sub>알킬설퍼닐, *N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)아미노(히드록시, 메톡시, 디메틸아미노 또는 카르바모일로 임의로 치환됨), 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 티오모르폴리노, 1-옥소티오모르폴리노, 1,1-디옥소티오모르폴리노, 벤질아미노, 페녹시, 페닐설퍼닐[*N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일로 임의로 치환됨] 또는 페닐설퍼닐[*N*-(C<sub>1-4</sub>알킬)<sub>2</sub>카르바모일로 임의로 치환됨]이고;

R<sup>3</sup>는 메틸, 에틸(히드록시로 임의로 치환됨), 이소프로필, 부틸(히드록시로 임의로 치환됨), 페닐[할로, *N,N*-디메틸카르바모일, *N*-메틸-*N*-에틸카르바모일, *N*-메틸카르바모일, *N*-에틸카르바모일, 에틸아미노(히드록시로 임의로 치환됨), 메실, 아제티디닐카르보닐, 모르폴리노카르보닐 또는 피롤리디닐카르보닐(히드록시로 임의로 치환됨)로 임의로 치환됨] 또는 탄소로 연결된 피리딜(아미노로 임의로 치환됨)이고; 그리고

R<sup>4</sup>는 수소이다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명은 상기 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다:

상기 식에서,

n은 2이고;

R<sup>1</sup>은 클로로이고;

R<sup>2</sup>는 메틸티오, 모르폴리노, 4-아세틸피페라진-1-일, 1-옥소티오모르폴리노 또는 1,1-디옥소티오모르폴리노이고;

R<sup>3</sup>는 메틸, 에틸 또는 이소프로필이고;

R<sup>4</sup>는 수소이다.

실시에 중 임의의 한 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르는 본 발명의 바람직한 화합물이다.

본 발명의 보다 바람직한 화합물은 실시예 7, 8, 22, 23, 24, 28, 48, 64, 69, 70, 74, 75의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.

본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명의 보다 바람직한 화합물은 실시예 32, 35 및 61의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.

본 발명의 또 다른 양상에서, 본 발명의 보다 바람직한 화합물은 실시예 17, 18 및 58의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.

본 발명의 바람직한 양상은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

본 발명 내에서, 상기 화학식 I의 화합물 또는 이의 염은 호변이성 현상을 나타낼 수 있고, 본 명세서 내의 화학식은 가능한 호변이성체 형태 중 하나만을 나타낼 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본 발명은 PDH 활성을 증가시키는 임의의 모든 호변이성체 형태를 포함하며, 화학식에 나타낸 어느 하나의 호변이성체 형태에만 한정되는 것이 아님을 이해해야 한다. 본 명세서에 나타낸 화학식은 가능한 호변이성체 형태 중 하나만을 나타낼 수 있으며, 본 명세서는 본 명세서에서 화학식으로 나타낸 형태만이 아니라 모든 가능한 형태의 호변이성체를 포함하는 것으로 이해해야 한다.

당업자들은 화학식 I의 일부 화합물이 하나 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 및/또는 황 원자를 포함하므로, 순수한 거울상이성질체, 부분입체이성질체들의 혼합물로서, 또는 라세미체로서 존재할 수 있으며, 그런 형태로 분리될 수 있다는 것을 알 것이다. 일부 화합물들은 동질이형질체를 나타낼 수 있다. 본 발명은 임의의 라세미체, 광학적 활성 형태, 순수한 거울상이성질체, 부분이성질체들의 혼합물, 동질이형질체 또는 입체이성질체, 또는 이들의 혼합물을 포함하며, 이러한 형태는 PDH 활성 증가에 유용한 특성들을 보유한다는 것을 이해해야 하며, 당업자들은 광학적 활성 형태들을 제조하는 방법(예컨대, 재결정화 기법에 의한 라세미 형태의 분리, 광학적 활성 출발 물질로부터의 합성, 키랄 합성, 효소적 분리(예, WO 9738124), 생물학적 변환, 또는 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리를 이용함) 및 후술하는 표준 테스트에 의해 PDH 활성 증가에 대한 효능을 측정하는 방법에 대해 주지하고 있다.

화학식 I의 일부 화합물 및 이의 염은 비용매화된 형태는 물론, 용매화된 형태, 예컨대 수화형으로 존재할 수 있다는 것 역시 이해해야 한다. 본 발명은 PDH 활성을 증가시키는 이러한 모든 수화형을 포함하는 것으로 이해해야 한다.

화학식 I의 화합물 또는 이의 염, 그리고 본 발명의 기타 화합물들(상기한 바와 같은)은, 화학적으로 관련된 화합물들의 제조에 적용가능하다고 공지된 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 이러한 방법들의 예로는 유럽 특허 출원 공개 제0524781호, 제0617010호, 제0625516호 및 GB 2278054, WO9323358 및 WO9738124에 기술되어 있는 것들을 들 수 있다.

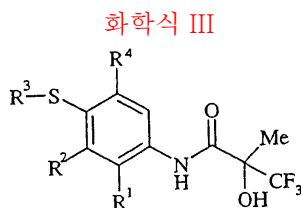
본 발명의 또 다른 양상은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 이의 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 제조하는 방법을 제공하며, 이 방법은 다음 단계로 구성된다(여기서 다양한 기들은 다른 언급이 없다면 화학식 I에 대해 정의한 바와 같다):

(a) 하기 화학식 II의 보호된 화합물을 탈보호시키는 단계:

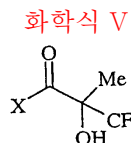
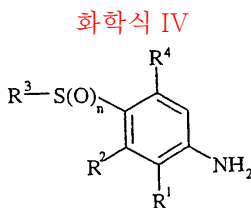


(상기 식에서, Pg는 알코올 보호기이다);

(b) 하기 화학식 III의 화합물을 산화시키는 단계;



(c) 하기 화학식 IV의 화합물과 하기 화학식 V의 산을 커플링시키는 단계:



(상기 식에서, X는 OH이다);

(d) 상기 화학식 IV의 아닐린과 상기 화학식 V의 활성화된 산 유도체를 커플링시키는 단계;

그 후, 필요하다면

(i) 화학식 I의 화합물을 화학식 I의 또 다른 화합물로 전환시키는 단계;

(ii) 임의의 보호기를 제거하는 단계; 또는

(iii) 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 형성하는 단계.

Pg로 적절한 기는 벤질기, 실릴기(예, 트리알킬실릴기 또는 알킬디페닐실릴기) 또는 아세틸 보호기이다.

화학식 V가 활성화된 산 유도체일 경우, X로 적절한 기로는 할로(예, 클로로 또는 브로모), 무수물, 아릴옥시(예, 4-니트로 페녹시 또는 펜타플루오로페녹시) 또는 이미다졸-1-일을 들 수 있다.

상기 반응들의 구체적인 조건은 다음과 같다:

#### 방법 (a)

화학식 II의 알코올을 탈보호시키기에 적절한 제제의 예는 다음과 같다:

(1) Pg가 벤질인 경우:

(i) 팔라듐/탄소 촉매 존재 하의 수소, 즉 수소첨가분해; 또는

(ii) 브롬화수소 또는 요오드화수소;

(2) Pg가 실릴 보호기인 경우:

(i) 테트라부틸암모늄 플루오라이드; 또는

(ii) 수성 히드로플루오르산;

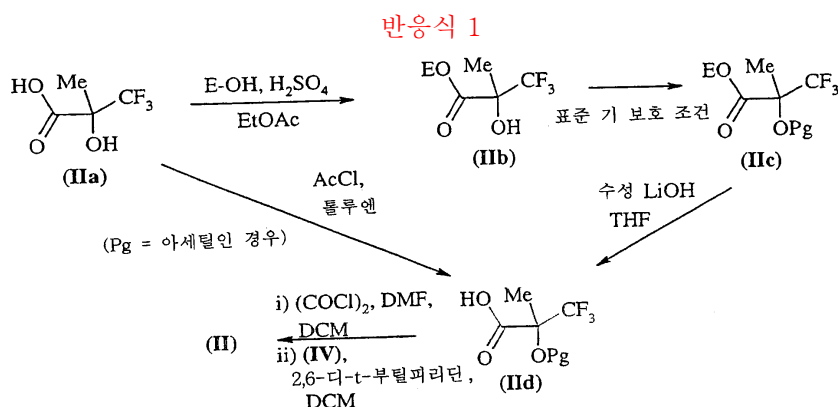
(3) Pg가 아세틸인 경우:

(i) 약한 수성 염기, 예컨대 수산화리튬; 또는

(ii) 암모니아, 또는 디메틸아민과 같은 아민.

반응은 EtOH, MeOH, 아세토니트릴, 또는 DMSO와 같은 적절한 용매에서 수행할 수 있으며, -40~100℃ 범위의 온도에서 편리하게 수행할 수 있다.

화학식 II의 화합물은 아래의 반응식에 따라 제조할 수 있다:



E는 카르복시 보호기이다. E로 적절한 기는 메틸 및 에틸과 같은 C<sub>1-6</sub> 알킬을 포함한다.

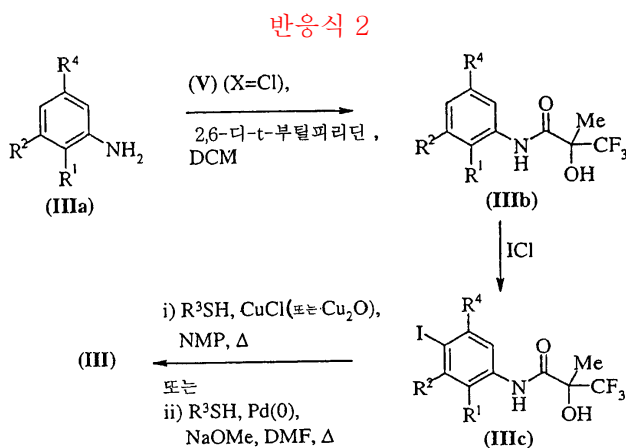


화학식 IIa의 화합물은 시판되는 화합물을 구입하거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법으로 제조할 수 있다. 화학식 IV의 화합물의 합성에 대해서는 후술한다.

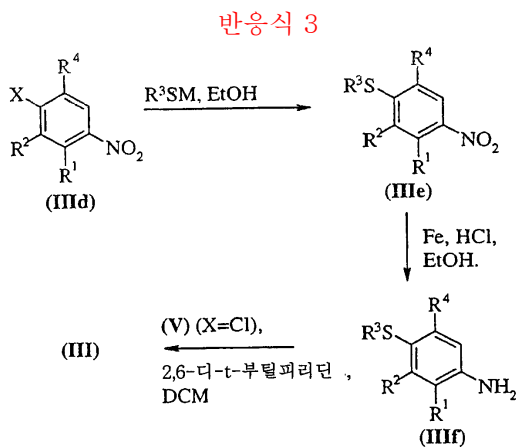
#### 방법 (b)

적절한 산화제로는 과망간산칼륨, OXONE, 나트륨 페리오데이트, *t*-부틸 히드رو퍼옥시드(톨루엔 중의 용액 형태), 과산(예, 3-클로로퍼옥시벤조산), 과산화수소, TPAP(테트라프로필암모늄 퍼루테네이트) 또는 산소를 들 수 있다. 반응은 에테르, DCM, MeOH, EtOH, 물, 아세트산, 또는 이들 용매 중 2가지 이상의 혼합물과 같은 적절한 용매에서 수행할 수 있다. 반응은 -40~100℃ 범위의 온도에서 편리하게 수행할 수 있다.

화학식 III의 화합물은 아래의 반응식에 따라 제조할 수 있다:



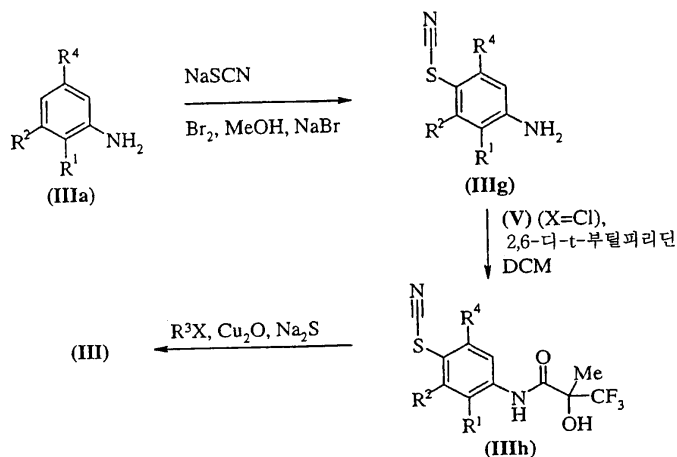
당업자라면 반응식 2의 단계 1과 2의 순서가 바뀔 수 있다는 것을 알 것이다.



상기 식에서, M은 알칼리 금속이다. M으로 적절한 것으로는 리튬, 나트륨 또는 칼륨을 들 수 있다.

X는 이탈기이고, X로 적절한 기로는 할로, 메실 및 토실을 들 수 있다.

반응식 4



X는 이탈기이고, X로 적절한 기로는 할로, 메실 및 토실을 들 수 있다.

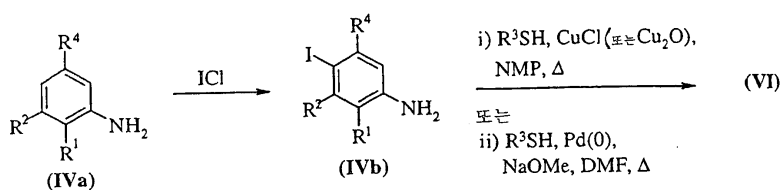
화학식 IIIa 및 IIId의 화합물은 시판되는 화합물을 구입하거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법으로 제조할 수 있다.

방법 (c)

반응은 적절한 커플링제의 존재 하에 수행할 수 있다. 당업계에 공지된 표준 펩티드 커플링제를, 예컨대 IIa와 IV의 커플링에 대해 상기한 바와 같은 조건에서 적절한 커플링제로서 사용할 수 있거나, 또는 예컨대 디시클로헥실-카르보디이미드를, 경우에 따라서 디메틸아미노피리딘 또는 4-피롤리디노피리딘과 같은 촉매의 존재 하에, 경우에 따라서, 예컨대 트리에틸아민, 피리딘, 또는 2,6-디-알킬-피리딘(예, 2,6-루티딘 또는 2,6-디-*t*-부틸피리딘) 또는 2,6-디페닐피리딘과 염기의 존재 하에 사용하여 수행할 수 있다. 적절한 용매로는 DMA, DCM, 벤젠, THF 및 DMF를 들 수 있다. 커플링 반응은 -40~40℃ 범위의 온도에서 편리하게 수행할 수 있다.

화학식 IV의 화합물은 시판되는 화합물을 구입하거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법으로 제조할 수 있으며, 예컨대 표준 산화 조건 하에서 화학식 IIIf의 화합물(적절한 보호기로 보호된 아닐린을 보유)을, 예컨대 과산화수소 또는 메타-클로로퍼옥시벤조산으로 산화시켜서 제조하거나(후에 탈보호시킴), 또는 하기 반응식에 따라 제조할 수 있다:

반응식 5



화학식 IVa 및 V의 화합물은 시판되는 화합물을 구입하거나, 또는 문헌에 공지되어 있거나, 또는 당업계에 공지된 표준 방법으로 제조할 수 있다.

화학식 V의 분리된 산이 필요할 경우, 임의의 공지된 광학적 활성형 제조 방법(예, 키랄 염의 재결정화[예, WO 9738124], 효소적 분리 또는 키랄 정지상을 이용한 크로마토그래피 분리를 이용함)에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, (R)-(+ ) 분리된 산이 필요할 경우, 국제 특허 출원 공보 WO 9738124에 기재된 (S)-(-) 산의 제조를 위한 반응식 2의 방법으로, 즉 유럽 특허 출원 공보 EP 0524781에 기재된 전통적인 분리법을 이용하여 제조할 수 있으며, (1S,2R)-노르에페드린을 (S)-(-)-1-페닐에틸아민 대신에 사용하여 (S)-(-)산 역시 제조할 수 있다. 키랄 산 역시 문헌[*Tetrahedron Asymmetry*, 1999, 10, 679]에 기재된 것과 같은 효소적 분리법을 이용하여 제조할 수 있다.

방법 (d)

이러한 커플링은, 경우에 따라 예컨대 트리에틸아민, 피리딘, 2,6-디-알킬-피리딘(예, 2,6-루티딘 또는 2,6-디-*t*-부틸피리딘) 또는 2,6-디페닐피리딘과 같은 염기의 존재 하에 이루어질 수 있다. 적절한 용매의 예로는 DMA, DCM, 벤젠, THF 및 DMF를 들 수 있다. 커플링 반응은 -40~40℃ 범위의 온도에서 편리하게 수행할 수 있다.

상기한 바와 같은 절차에 필요한 출발 물질이 시판되지 않을 경우, 표준 유기 화학 기법, 공지된 구조적으로 유사한 화합물의 합성법과 유사한 기법, 또는 전술한 절차 또는 실시예에서 설명하는 절차들과 유사한 기법에서 선택된 절차를 이용하여 제조할 수 있다.

예를 들면, 본 발명의 화합물의 임의의 방향족 치환기 중 일부는 표준 방향족 치환 반응에 의해 도입하거나, 또는 상기 방법을 수행하기 전 또는 직후에 통상의 작용기 변형법 또는 상호전환법으로 생성할 수 있으며, 이 역시 본 발명의 방법 양상에 속한다는 것을 알 것이다. 상기 반응 및 변형은, 예컨대 방향족 치환 반응을 이용한 치환기의 도입, 치환기의 환원, 치환기의 알킬화 및 치환기의 산화를 포함한다. 상기 절차를 위한 시약 및 반응 조건은 화학계에 잘 알려져 있다. 방향족 치환 반응의 구체적 예로는 진한 질산을 이용한 니트로기의 도입, 프리델 크래프트 조건 하에서, 예컨대 아실할라이드와 루이스산(예, 알루미늄 트리클로라이드)을 이용한 아실기의 도입, 프리델 크래프트 조건 하에서 알킬 할라이드와 루이스산(예, 알루미늄 트리클로라이드)을 이용한 알킬기의 도입 및 할로게노기의 도입을 들 수 있다. 변형의 구체적인 예로는, 예컨대 니켈 촉매를 이용한 촉매적 수소화 또는 염산의 존재 하에 철을 이용한 가열 처리에 의해 니트로기를 아미노기로 환원시키는 것; 예컨대 아세트산 중의 과산화수소로 가열하면서 또는 3-클로로페벤조산을 이용하여 알킬티올을 알킬설피드 또는 알킬설피드로 산화시키는 것을 들 수 있다. 작용기 상호전환의 구체적인 예로는, 예컨대 할로겐화제1구리 존재 하에 디아조화에 의한 아닐린의 할로페닐로의 전환을 들 수 있다.

전술한 합성 방법들을 위한 출발 물질 중 다수는 시판되며, 및/또는 과학 문헌에 널리 보고되어 있거나, 또는 과학 문헌에 보고된 방법을 이용하여 시판되는 화합물로부터 제조할 수 있다.

또한, 본 명세서에서 언급하는 반응들 중 일부에서는 화합물 내의 임의의 민감성 기를 보호하는 것이 필요하고 바람직할 수 있다는 것을 알 것이다. 보호가 필요하거나 바람직한 경우와 적절한 보호 방법은 당업자들이 알고 있는 것이다. 따라서, 반응물들이 아미노, 카르복시 또는 히드록시와 같은 기들을 포함한다면, 전술한 반응 중 일부에서 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

아미노 또는 알킬아미노기를 위한 적절한 보호기의 예로는 아실기, 예컨대 아세틸과 같은 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐 또는 *t*-부톡시카르보닐기; 아릴메톡시카르보닐기, 예컨대 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일기, 예컨대 벤조일이 있다. 상기 보호기를 위한 탈보호 조건은 물론 보호기의 선택에 따라 달라진다. 따라서, 예컨대 알카노일 또는 알콕시카르보닐기와 같은 아실기 또는 아로일기는, 알칼리 금속 히드록시드(예, 수산화리튬 또는 수산화나트륨)과 같은 적절한 염기로 가수분해시켜서 제거할 수 있다. 대안으로, *t*-부톡시카르보닐기와 같은 아실기는, 예컨대 염산, 황산 또는 인산 또는 TFA와 같은 적절한 산으로 처리하여 제거할 수 있고, 벤조일옥시카르보닐기와 같은 아릴메톡시카르보닐기는, 예컨대 탄소상 팔라듐과 같은 촉매의 존재 하에 수소화시켜서, 또는 루이스산[예, 보론 트리사(트리플루오로아세트이트)]으로 처리하여 제거할 수 있다. 1차 아미노기를 위한 적절한 대안의 보호기의 예로는 알킬아민(예, 디메틸아미노프로필아민) 또는 히드라진으로 처리하여 제거할 수 있는 프탈로일기가 있다.

히드록시기를 위한 적절한 보호기의 예로는 아실기(예, 아세틸과 같은 알카노일기), 아로일기(예, 벤조일), 또는 아릴메틸기(예, 벤질)가 있다. 상기 보호기의 탈보호 조건은 물론 보호기의 선택에 따라 달라진다. 따라서, 예컨대 알카노일과 같은 아실기 또는 아로일기는, 알칼리 금속 히드록시드(예, 수산화리튬 또는 수산화나트륨)과 같은 적절한 염기로 가수분해하여 제거할 수 있다. 대안으로, 벤질기와 같은 아릴메틸기는, 예컨대 탄소상 팔라듐과 같은 촉매의 존재 하에 수소화에 의해 제거할 수 있다.

카르복시기를 위한 적절한 보호기의 예로는 에스테르화기, 예컨대 수산화나트륨과 같은 염기로 가수분해시켜 제거할 수 있는 메틸 또는 에틸기, 또는 산, 예컨대 TFA와 같은 유기산으로 처리하여 제거할 수 있는 *t*-부틸기, 또는 탄소상 팔라듐과 같은 촉매 상에서 수소화에 의해 제거할 수 있는 벤질기가 있다.

보호기는 화학계에 주지되어 있는 통상의 기법을 이용하여 합성 단계 중 임의의 편리한 단계에서 제거할 수 있다.

화학식 I의 화합물이 안정한 산염 또는 염기염을 형성하기에 충분히 염기성 또는 산성일 경우, 염 형태의 화합물의 투여가 적절할 수 있으며, 약학적으로 허용가능한 염을 후술하는 바와 같은 통상의 방법으로 제조할 수 있다. 적절한 약학적으로 허용가능한 염의 예로는 생리학적으로 허용가능한 음이온을 형성하는 산과 함께 형성된 유기산 부가염이 있으며, 그 예

로는 토실레이트, 메탄설폰네이트, 아세테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 숙시네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트,  $\alpha$ -케토글루타레이트,  $\alpha$ -글리세로포스페이트가 있다. 설페이트, 니트레이트 및 히드로클로라이드와 같은 적절한 무기염 역시 형성될 수 있다.

약학적으로 허용가능한 염은, 당업계에 주지되어 있는 표준 절차, 예컨대 화학식 I의 염기성 화합물(또는 이의 에스테르)을 적절한 산과 충분히 반응시켜서 생리학적으로 허용가능한 음이온을 형성하게 하는 방법을 이용하여 얻을 수 있다. 화학식 I의 화합물(및 어떤 경우에는 에스테르)을 수성 매질 중의 1 당량의 알칼리 금속 또는 알칼리성 토금속 히드록시드 또는 알콕시드로 처리하여 상응하는 알칼리 금속(예, 나트륨, 칼륨, 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예, 칼슘) 염을 제조한 다음, 통상의 정제 기법으로 정제하는 것 역시 본 발명의 대부분의 화합물에 적용가능하다.

화학식 I의 화합물은 인체나 동물의 체내에서 분해되어 화학식 I의 화합물을 제공하는 프로드러그 형태로 투여될 수 있다. 프로드러그의 예로는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르를 들 수 있다.

카르복시 또는 히드록시기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 에스테르의 예로는 인체나 동물의 체내에서 가수분해되어 모산 또는 모알코올을 생성하는 약학적으로 허용가능한 에스테르가 있다.

카르복시기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 적절한 생체내 가수분해성 에스테르로는 메톡시메틸 등의  $C_{1-6}$ 알콕시메틸 에스테르; 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르 등의  $C_{1-6}$ 알카노일옥시메틸 에스테르; 1-시클로헥실카르보닐옥시에틸 등의  $C_{3-8}$ 시클로옥시카르보닐옥시  $C_{1-6}$ 알킬 에스테르; 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 등의 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르; 및 1-메톡시카르보닐옥시에틸 등의  $C_{1-6}$ 알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르를 들 수 있으며, 본 발명의 화합물의 임의의 카르복시기에서 형성될 수 있다.

히드록시기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 적절한 생체내 가수분해성 에스테르로는 포스페이트 에스테르 및  $\alpha$ -아실옥시알킬 에테르와 같은 무기 에스테르를 들 수 있다.  $\alpha$ -아실옥시알킬 에테르의 예로는 아세톡시메톡시 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시메톡시를 들 수 있다. 히드록시를 위한 다른 생체내 가수분해성 에스테르 형성기로는 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카르보닐(알킬 카르보네이트 에스테르를 제공함), 디알킬카르바모일 및  $N$ -(디알킬아미노에틸)- $N$ -알킬카르바모일(카르바메이트를 제공함), 디알킬아미노에틸 및 카르복시아세틸을 들 수 있다. 벤조일을 위한 치환기의 예로는 메틸렌기를 통해 고리 질소 원자로부터 벤조일 고리의 3- 또는 4- 위치에 연결되는 모르폴리노 및 피페라지노를 들 수 있다.

화학식 I의 화합물의 생체내 분해성 프로드러그는 또한 카르복시기를 포함하는 화학식 I의 화합물의 생체내 가수분해성 아미드, 예컨대  $N$ -메틸,  $N$ -에틸,  $N$ -프로필,  $N$ -디메틸,  $N$ -에틸- $N$ -메틸 또는  $N$ -디에틸 아미드와 같은  $N$ - $C_{1-6}$  알킬 또는  $N$ -디- $C_{1-6}$  알킬 아미드를 포함한다.

PDH 활성을 증가시키는 화합물의 동정이 본 발명의 주제이다. 이러한 특성들은, 예컨대 후술하는 절차들 중 하나 이상을 이용하여 평가할 수 있다.

#### (a) 시험관내 PDH 활성 증가

이 분석은 PDH 활성을 증가시키는 테스트 화합물의 능력을 측정하기 위한 것이다. PDH 키나제를 암호화하는 cDNA를 폴리머라제 연쇄 반응(PCR) 및 후속 클로닝을 통해 얻을 수 있다. 이를 적절한 발현 시스템에서 발현시켜서 PDH 키나제 활성을 갖는 폴리펩티드를 얻을 수 있다. 예를 들면, 에셰리키아 콜리(이. 콜리) 내에서 재조합 단백질을 발현시켜 얻은 래트 PDH 키나제 II(rPDHKII)는 PDH 키나제 활성을 나타내는 것을 확인되었다.

rPDHKII(Genbank 등록 번호 U10357)의 경우, 래트 간 cDNA로부터의 PCR을 통해 이 단백질을 암호화하는 1.3 kb의 단편을 분리하였고, 이를 벡터(예, pQE32 - 퀴아젠 엘티디.)에 클로닝하였다. 이 재조합 구성물을 이. 콜리(예, M15pRep4 - 퀴아젠 엘티디.)로 형질전환시켰다. 재조합 클론을 확인하고, 플라스미드 DNA를 분리하여 DNA 서열을 분석하였다. 예상 핵산 서열을 갖는 한개의 클론을 발현 작업을 위해 선별하였다. 재조합 DNA 분자의 조립 방법 및 박테리아 시스템에서의 재조합 단백질의 발현 방법에 대한 상세한 내용은 표준 교과서, 예컨대 Sambrook 등의 문헌(1989)[Molecular Cloning - A Laboratory Manual, 2판, Cold Spring Harbour Laboratory Press]에서 찾아볼 수 있다. 분석에 사용하기 위한 다른 공지된 PDH 키나제는 유사한 방식으로 클로닝 및 발현시킬 수 있다.

rPDHKII 활성의 발현을 위해, 이. 콜리 균주 M15pRep4 세포를 rPDHKII cDNA를 포함하는 pQE32 벡터로 형질전환시켰다. 이 벡터는 단백질의 N-말단에 6-His 태그를 혼입시킨다. 흡광도가 0.6(600 nm)이 될 때까지 이. 콜리를 성장시키고, 10  $\mu$ M 이소프로필티오- $\beta$ -갈락토시다제를 첨가하여 단백질 발현을 유도하였다. 세포를 18°C에서 18시간 동안 성장시킨 다음 원심분리로 회수하였다. 재현탁시킨 세포 페이스트를 균질화로 용해시키고, 24,000 x g에서 1시간 동안 원심분리하여 불용성 물질을 제거하였다. 니켈 킬레이트화 니트릴로트리아세트산 수지(Ni-NTA: 퀴아젠 엘티디.) 매트릭스(퀴아젠)를 이용하여 상청액으로부터 6-His 태그가 부착된 단백질을 제거하고, 이를 20 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄-염화수소, 20 mM 이미다졸, 0.5 M 염화나트륨, pH 8.0으로 세척한 후, 20 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄-염화수소, 200 mM 이미다졸, 0.15 M 염화나트륨, pH 8.0을 포함하는 완충액을 이용하여 결합된 단백질을 용출시켰다. 6-His 단백질을 포함하는 용출된 분획들을 모아서 10% 글리세롤 중에서 나누어 -80°C에 보관하였다.

각각의 새로운 저장(stock) 효소 배치를 분석에서 적정하여, 분석 조건에서 PDH를 약 90% 억제시키는 농도를 결정하였다. 일반적인 배치의 경우, 저장 효소를 7.5  $\mu$ g/ml로 희석시켰다.

신규 화합물의 활성 분석을 위해서는, 화합물을 10% DMSO로 희석시켜서, 10  $\mu$ l를 96웰 분석 플레이트의 개개의 웰로 전달하였다. 대조군 웰은 화합물 대신에 10% DMSO 20  $\mu$ l를 포함하였다. 50 mM 인산칼륨 완충액, pH 7.0, 10 mM 에틸렌글리콜-비스( $\beta$ -아미노에틸 에테르)-N,N-테트라아세트산(EGTA), 1 mM 벤자미딘, 1 mM 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF), 0.3 mM 토실-L-리신 클로로메틸 케톤(TLCK), 2 mM 디티오프레이톨(DTT), 재조합 rPDHKII 및 화합물을 포함하는 완충액 40  $\mu$ l를 PDH 키나제의 존재 하에 실온에서 45분간 항온처리하였다. PDH 반응의 최대 속도를 측정하기 위해, 화합물 대신에 10% DMSO를 포함하고 rPDHKII를 포함하지 않는 제2열의 대조군 웰을 포함시켰다. 그 후, 5  $\mu$ M ATP, 2 mM 염화마그네슘 및 0.04 U/ PDH(돼지 심장 PDH, 시그마 P7032)를 총 부피 50  $\mu$ l로 첨가하여 PDH 활성을 개시시키고, 플레이트를 실온에서 45분간 추가로 항온처리하였다. 이어서 기질(2.5 mM 조효소 A, 2.5 mM 티아민 피로포스페이트(코카르복실라제), 2.5 mM 나트륨 피루베이트, 6 mM NAD, 총 부피 80  $\mu$ l)를 첨가하여 PDH의 잔류 활성을 측정하고, 이 플레이트를 실온에서 45분간 추가로 항온처리하였다. 플레이트 계측 분광광도계를 이용하여 340 nm에서 흡광도를 측정하여 환원된 NAD(NADH)의 생성율을 측정하였다. 테스트 화합물의 ED<sub>50</sub>은 12가지의 화합물 농도로부터 얻은 결과를 이용하여 통상의 방식으로 측정하였다.

#### (b) 분리된 1차 세포에서의 시험관내 PDH 활성 증가

이 분석은 1차 래트 간세포에서 피루베이트 산화를 자극하는 화합물의 능력을 측정하기 위한 것이다.

Seglen 등의 문헌[*Methods Cell Biol.*(1976) 13, 29-33]에 기술된 2단계 콜라게나제 분해 절차를 이용하여 간세포를 분리하고, 10% 태아 송아지 혈청(FCS), 10% 페니실린/스트렙토마이신(길코 BRL) 및 10% 비필수 아미노산(NEAA, 길코 BRL)을 함유하는 둘베코 변형 이글스 배지(Dulbecco's Modified Eagles Medium; DMEM, 길코 BRL) 중에서 웰당 생존 세포의 수가 600,000이 되도록 6-웰 배양 플레이트(웬콘 프리마리아)에 플레이트팅하였다. 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 중에서 4시간 항온처리한 후, 배지를, 상기한 바와 같은 NEAA 및 페니실린/스트렙토마이신 외에도, 10 nM 텍사메타손 및 10 nM 인슐린을 함유하는 최소 필수 배지(Minimum Essential Medium; MEM, 길코 BRL)로 교체하였다.

다음날, 세포들을 포스페이트 완충 염수(PBS)로 세척하고, 테스트하고자 하는 화합물을 0.1% DMSO 중에 필요한 농도로 함유하는 1 ml의 HEPES-완충 크랩스 용액(25 mM HEPES, 0.15 M 염화나트륨, 25 mM 탄산수소나트륨, 5 mM 염화칼륨, 2 mM 염화칼슘, 1 mM 황산마그네슘, 1 mM 인산이수소칼륨)으로 교체하였다. 대조군 웰은 0.1% DMSO만을 포함하였으며, 공지 활성 화합물을 10  $\mu$ M 처리하여 최대 반응을 측정하였다. 5% CO<sub>2</sub> 중 37°C에서 40분간 사전항온처리한 후,

0.5 mM의 최종 농도로 나트륨 피루베이트(<sup>14</sup>C 나트륨 피루베이트[아머샴 제품 CFA85] 0.81 Ci/mmol을 포함함)를 이용하여 12분간 세포를 펠싱하였다. 그 후 배지를 제거하여 튜브에 옮겨서, 부유 중양 웰을 포함하는 마개로 즉시 밀폐시켰다. 중양 웰 내의 흡수제는 50% 페닐에틸아민으로 포화시키고, 배지 중의 CO<sub>2</sub>는 0.2  $\mu$ l의 60%(w/v) 과염소산(PCA)을 첨가하여 방출시켰다. 흡수제에 갇힌 방출된 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>를 액체 신타레이션 카운팅으로 측정하였다. 테스트 화합물에 대한 ED<sub>50</sub>은 7가지의 화합물 농도로부터 얻은 결과를 이용하여 통상의 방식으로 측정하였다.

#### (c) 생체내 PDH 활성 증가

래트의 해당 조직에서 PDH 활성을 증가시키는 화합물의 능력은 전술한 테스트를 이용하여 측정할 수 있다. 일반적으로 활성 화합물의 단일 투여 후, 근육, 심장, 간 및 지방 조직에서 활성 상태인 비인산화 형태의 PDH의 비율의 증가를 검출할 수 있다. 이로써 화합물을 반복 투여하면 혈당 감소를 유도한다고 예측할 수 있다. 예컨대, PDH 키나제의 억제에 의해 PDH를 활성화시킨다고 공지된 화합물인 DCA(Whitehouse, Cooper 및 Randle의 문헌(1974)[*Biochem. J.* 141, 761-774])를 150 mg/kg으로 복강에 단일 투여하면 활성 형태의 PDH의 비율을 증가시켰고(Vary 등의 문헌(1988)[*Circ. Shock* 24, 3-18]), 반복 투여하면 혈장 포도당을 현저히 감소시켰다(Evans 및 Stacpoole의 문헌(1982)[*Biochem. Pharmacol.* 31, 1295-1300]).

래트의 그룹(체중 범위: 140~180 g)을 적절한 부형제 중의 경구 위관영양법으로 원하는 화합물을 단일 투여 또는 다중 투여로 처리하였다. 대조군 래트는 부형제만으로 처리하였다. 화합물의 최종 투여 후 일정 시간에 동물들을 최종적으로 마취시키고 조직들을 제거하여 액체 질소에 동결시켰다. PDH 활성의 측정을 위해, 근육 샘플을 액체 질소 하에서 파괴한 후, 40 mM 인산칼륨, pH 7.5, 0.5 mM EDTA, 2 mM DTT, 1% Triton X-100, 10 mM 나트륨 피루베이트, 10  $\mu$ M 페닐메틸 설펜올 클로라이드(PMSF), 그리고 루펩틴, 펩스타인 A 및 아프로티닌 각 2  $\mu$ g/ml를 함유하는 4배 부피의 완충액 중에서 폴리트론 균질기로 30초간 1회 작동시켜 균질화하였다. 추출물은 분석하기 전에 원심분리하였다. 추출물의 일부는 Siess 및 Wieland의 방법[*Eur. J. Biochem*(1972) 26, 96]으로 돼지 심장으로부터 준비한 PDH 포스파타제로 처리하였다: 25 mM 염화마그네슘, 1 mM 염화칼슘을 포함하는 최종 부피 125  $\mu$ l 중에서 추출물 20  $\mu$ l, 포스파타제 40  $\mu$ l(1:20 희석). 미처리 샘플의 활성을 이렇게 준비한 탈인산화된 추출물의 활성과 비교한다. PDH 활성은 Stansbie 등의 방법[*Biochem. J.* (1976) 154, 225]으로 분석한다. 50  $\mu$ l의 추출물을 100 mM 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 0.5 mM EDTA, 50 mM 나트륨 플루오라이드, 5 mM 2-머캅토에탄올 및 1 mM 염화마그네슘, pH 7.8을 함유하는 완충액 중의 20  $\mu$ g/ml의 p-(p-아미노-페닐아조)벤젠 설펜산(AABS) 및 50 mU/ml의 아릴아민 트랜스퍼라제(AAT)의 존재 하에 0.75 mM NAD, 0.2 mM CoA, 1.5 mM 티아민 피로포스페이트(TPP) 및 1.5 mM 나트륨 피루베이트와 항온처리하였다. AAT는 Tabor 등의 방법[*J. Biol. Chem.*(1953) 204, 127]으로 비둘기 간으로부터 준비하였다. 아세틸 CoA 형성율은 AABS의 환원율로 측정하고, 이는 460 nm에서의 흡광도 감소로 나타낸다.

추출 완충액으로부터 나트륨 피루베이트를 배제시키는 것을 제외하고는 실질적으로 유사한 방법으로 간 샘플을 준비하여, 최종 농도 5 mM가 되도록 포스파타제 항온처리물에 첨가하였다.

활성 화합물을 동물에 처리하면 조직에서의 PDH 복합체의 활성이 증가된다. 이는 활성 PDH의 양의 증가로 나타난다(포스파타제로 처리한 후 동일 추출물에서 미처리 추출물의 활성을 총 PDH 활성의 비율로서 측정함).

본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르를 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

이 조성물은 경구 투여에 적합한 형태, 예컨대 정제나 캡슐, 비경구 주사(정맥, 피하, 근육내, 혈관내 또는 주입)에 적합한 형태, 예컨대 멸균 용액, 현탁액 또는 에멀전, 국소 투여에 적합한 형태, 예컨대 연고 또는 크림, 또는 직장 투여에 적합한 형태, 예컨대 좌약일 수 있다. 상기 조성물들은 일반적으로 통상의 부형제를 이용하여 통상의 방식으로 제조될 수 있다.

본 발명의 조성물은 단위 제형으로 편리하게 제공된다. 이 화합물은 일반적으로 동물의 단위 체적( $m^2$ )당 5~5,000 mg의 범위, 즉 0.1~100 mg/kg의 단위 투여량으로 온혈 동물에게 투여된다. 예컨대 1~100 mg/kg, 바람직하게는 1~50 mg/kg의 단위 투여량이 이용되며, 이는 일반적으로 치료적 유효량을 제공한다. 정제나 캡슐과 같은 단위 제형은, 예컨대 1~250 mg의 활성 성분을 함유하는 것이 일반적이다.

본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 인체 또는 동물 신체의 치료적 처치법에 사용하기 위한 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 생체내 가수분해성 에스테르를 제공한다.

본 발명자들은 본 발명의 화합물들의 PDH 활성을 증가시키며, 따라서 이들의 혈당 저하 효과면에서 유용하다는 것을 발견하였다.

본 발명의 또 다른 특징은 약제로서 사용하기 위한 화합물 I 및 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.

편리하게, 이것은 사람과 같은 온혈 동물에서 PDH 활성 증가를 유발시키기 위한 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.

특히, 이것은 사람과 같은 온혈 동물에서 당뇨병을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.

본 발명의 또 다른 양상에서, 이것은 특히, 사람과 같은 온혈 동물에서 당뇨병, 말초 혈관 질환 및 심근 허혈을 치료하기 위한 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르이다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 사람과 같은 온혈 동물에서 PDH 활성 증가를 유발시키기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 용도를 제공한다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 사람과 같은 온혈 동물에서 당뇨병을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 용도를 제공한다.

따라서, 본 발명의 또 다른 양상에 따르면, 본 발명은 사람과 같은 온혈 동물에서 당뇨병, 말초 혈관 질환 및 심근 허혈을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 용도를 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명은 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 유효량을 이를 필요로 하는 사람과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 사람과 같은 온혈 동물에서 PDH 활성의 증가를 유발시키는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명은 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 유효량을 이를 필요로 하는 사람과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 사람과 같은 온혈 동물에서 당뇨병을 치료하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 특징에 따르면, 본 발명은 전술한 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르의 유효량을 이를 필요로 하는 사람과 같은 온혈 동물에게 투여하는 것을 포함하는 사람과 같은 온혈 동물에서 당뇨병, 말초 혈관 질환 및 심근 허혈을 치료하는 방법을 제공한다.

전술한 바와 같이, 특정 질병 상태의 치료 또는 예방적 처치에 요구되는 투여량의 크기는 치료 대상 숙주, 투여 경로 및 치료할 질병의 심각도에 따라 달라지는 것이 당연하다. 1일 투여량의 범위를 1~50 mg/kg으로 하는 것이 바람직하다. 그러나, 1일 투여량은 치료 대상 숙주, 특정 투여 경로 및 치료할 질병의 심각도에 따라 달라지는 것이 당연하다. 따라서, 최적 투여량은 특정 환자를 치료하고 있는 의사가 결정할 수 있다.

본 명세서에서 설명하는 PDH 활성의 증가는 단독 치료법으로서 이용될 수 있거나, 또는 본 발명의 주제 외에도 1종 이상의 다른 물질 및/또는 치료법과 함께 이용될 수 있다. 이러한 병행 치료법은 치료제의 개개의 성분들을 동시에, 순차적으로, 또는 독립적으로 투여하여 수행할 수 있다. 예컨대 당뇨병 화학요법 치료의 경우, 하기 (i) 내지 (x)의 주요 치료제 카테고리들을 포함한다:

- (i) 인슐린;
- (ii) 인슐린 분비를 자극하도록 고안된 인슐린 분비촉진제(예, 글리벤클라미드, 톨루부타미드, 기타 설폰닐우레아류);
- (iii) 메트포르민, 티아졸리딘디온과 같은 경구용 혈당저하제;
- (iv) 장으로부터 포도당의 흡수를 감소시키도록 고안된 제제(예, 아카르보스);
- (v) 장기 고혈당증의 합병증을 치료하도록 고안된 제제;

(vi) 유산혈증을 치료하도록 고안된 기타 제제;

(vii) 지방산 산화 억제제;

(viii) 지질 감소제;

(ix) 아스피린, 펜톡시필린, 실로스타졸과 같은 관상 심장 질환 및 말초 혈관 질환을 치료하도록 고안된 제제; 및/또는

(x) 티아민.

전술한 바와 같이, 본 발명에서 정의한 화합물들은 PDH 활성을 증가시키는 능력에 있어서 유용하다. 따라서, 본 발명의 이러한 화합물들은 당뇨병, 말초 혈관 질환(간헐적 파행 포함), 심부전증 및 일부 심근증, 심근 허혈, 뇌 허혈 및 재관류, 근육 무력증, 고지혈증, 알츠하이머병 및/또는 아테롬성 경화증을 비롯한 질병 상태에 유용할 수 있다. 또한, 본 발명이 이러한 화합물들은 말초 혈관 질환(간헐적 파행 포함), 심부전증 및 일부 심근증, 심근 허혈, 뇌 허혈 및 재관류, 근육 무력증, 고지혈증, 알츠하이머병 및/또는 특정 말초 혈관 질환 및 심근 허혈에서의 아테롬성 경화증을 비롯한 질병 상태에 유용할 수 있다.

치료 약제에서의 이들의 유용성 외에도, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 또한, 신규 치료제 탐색의 일부로서, 고양이, 개, 토끼, 원숭이, 래트 및 마우스와 같은 실험 동물에서 PDH 활성 증강제 효과를 평가하기 위한 시험관 내 및 생체내 테스트 시스템의 개발 및 표준화에 있어서 약리학적 도구로서 유용하다.

지금부터 하기의 비제한적인 실시예를 통해 본 발명의 설명할 것이며, 이들 실시예에서는 다른 언급이 없는 한 다음과 같다:

(i) 온도는 섭씨 온도(°C)로 나타낸다; 조작은 실온 또는 주변 온도, 즉 18 ~ 25°C의 온도에서 아르곤과 같은 불활성 기체의 대기 하에서 수행하였다;

(ii) 유기 용액은 무수 황산마그네슘 상에서 건조시켰다; 용매의 증발은 감압(600~4,000 파스칼; 4.5~30 mmHg) 하에 회전 증발기를 이용하여 60°C 이하의 욕 온도로 수행하였다;

(iii) 크로마토그래피는 실리카 겔 상의 플래쉬 크로마토그래피를 의미한다; 얇은막 크로마토그래피(TLC)는 실리카 겔 플레이트 상에서 수행하였다; 실리카 메가 본드 일루트 컬럼은 40 미크론 입경의 실리카 10 g 또는 20 g 또는 50 g을 포함하는 컬럼을 의미하는 것으로, 이 실리카는 60 ml의 1회용 주사기에 포함되어 다공성 디스크에 의해 지지되어 있으며, 미국 캘리포니아주 하버 시티 소재의 배리언에서 상표명 "메가 본드 일루트 SI"로 시판하는 것을 구입하였고, "메가 본드 일루트"는 상표명이다; 바이오테이지 카트리지는 미국 발티모어주 22902 샤를롯스빌, 애본 스트리트 익스텐디드 1500 소재의 다이엑스 코퍼레이션 계열사인 바이오테이지에서 공급하는 60Å 입경의 KP-SIL™ 실리카를 32~63 mM로 포함하는 카트리지를 의미한다;

(iv) 켐 일루트 컬럼은 수성 물질의 흡착을 위한 "하이드로매트릭스" 추출 카트리지, 즉 특급의 용제-하소된 고순도의 불활성 구조토를 pH 4.5 또는 9.0으로 미리 완충시킨 것을 포함하고, 상분리 여과 물질을 포함하는 폴리프로필렌 튜브를 의미하는 것으로, 미국 캘리포니아주 하버 시티 소재의 배리언에서 상표명 "엑스튜브, 켐 일루트" 하에 시판하는 것을 구입하여 제조업자의 지시에 따라 사용하였으며, "엑스튜브"는 인터내셔널 솔벤트 테크놀로지 리미티드의 등록 상표명이다;

(v) ISOLUTE 컬럼은 염기성 또는 산성 물질의 흡착을 위한 "이온 교환" 추출 카트리지, 즉 pH를 ~7로 조절한 특급 이온 교환 흡착성의 고순도 표면을 포함하고 상분리 여과 물질을 포함하는 폴리프로필렌 튜브를 의미하는 것으로, 미국 캘리포니아주 하버 시티 소재의 배리언에서 상표명 "엑스튜브, 켐 일루트, ISOLUTE" 하에 시판하는 것을 구입하여 제조업자의 지시에 따라 사용하였고, "엑스튜브"는 인터내셔널 솔벤트 테크놀로지 리미티드의 등록 상표명이다;

(vi) 일반적으로, 반응을 수행한 후에는 TLC를 수행하였고, 반응 시간은 예시에 불과한 것이다;

(vii) 최종 생성물은 만족스러운 양성자 핵 자기 공명(NMR) 스펙트럼 및/또는 질량 스펙트럼 데이터를 나타내었다;



(viii) 수율은 예시에 불과한 것으로, 반드시 공들인 공정 진행에 의해 얻을 수 있는 값을 나타내는 것은 아니며, 더 많은 재료가 필요할 경우 제조를 반복하였다;

(ix) NMR 데이터는 주요 진단 양성자에 대한 델타 값의 형태로 국제 표준으로서 테트라메틸실란(TMS)에 대한 파트 퍼 밀리언(ppm)으로 나타내었고, 이는 다른 표시가 없다면 용매로서 과중수소 디메틸 설펍시드(DMSO- $\delta_6$ )를 이용하여 300 MHz에서 측정된 것이고, 기타 용매(본원에서 언급하는)로는 중수소 클로로포름- $\text{CDCl}_3$ 를 들 수 있고; 결합 상수(J)는 Hz로 나타내었고; Ar은 이러한 할당이 이루어진 방향족 양성자를 나타낸다;

(x) 화학 기호는 그의 통상적인 의미를 나타내며, SI 단위 및 기호가 사용된다;

(xi) 감압은 파스칼(Pa)로 표시한 절대 압력으로 나타내며; 승압은 바(bar)로 표시한 게이지 압력으로 나타낸다;

(xii) 용매 비율은 부피로서 나타내었다: 부피(v/v) 용어;

(xiii) 질량 스펙트럼(MS)은 직접 노출 프로브를 이용하여 화학적 이온화(CI) 모드에서 70 전자 볼트의 전자 에너지로 수행하였고, 표시된 이온화는 전자 충격(EI), 급속 원자 충돌(FAB) 또는 전기분무(ESP)로 수행하였고, m/z에 대한 값을 나타내었으며, 일반적으로 모 질량을 나타내는 이온만을 기록하고 다른 언급이 없다면 표시된 값은  $(M-H)^+$ 이다;

(xiv) 옥손은 듀폰 드 네모아 & 컴퍼니, 인코포레이티드 제품의 상표명이고, 칼륨 퍼옥시모노설펍타이트를 칭한다;

(xv) 하기 약어들을 사용하였다:

에테르: 디에틸 에테르;

DMF: *N,N*-디메틸포름아미드;

DMA: *N,N*-디메틸아세트아미드;

TFA: 트리플루오로아세트산;

NMP: *N*-메틸피롤리딘-2-온;

SM: 출발 물질;

DMSO: 디메틸설펍시드;

EtOAc: 에틸아세테이트;

MeOH: 메탄올;

EtOH: 에탄올;

DCM: 디클로로메탄; 및

THF: 테트라히드로푸란; 그리고

(xvi) (R) 또는 (S) 입체화학은 추가로 정의하지 않는 명칭의 앞부분에 표시하며, 표시된 입체화학은 화학식 I에서 나타낸 바와 같은  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}^*(\text{Me})(\text{CF}_3)(\text{OH})$  중심을 칭하는 것으로 이해해야 한다.

## 실시예

# 실시예 1

## (R)-N-(2,3-디클로로-4-에틸설파닐페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

*t*-부틸 과산화수소(테칸 중의 5.5 M 용액 2.4 ml)를 클로로포름(10 ml) 중의 (R)-N-[2,3-디클로로-4-에틸설파닐페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 1)(0.23 g) 및 *d*-10-캄포설포산(0.018 g)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 0~50% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 메가 본드 일루트 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.22 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub> + 1 방울 DMSO): 1.21-1.28(m, 3H), 1.71(s, 3H), 2.77-2.89(m, 1H), 3.04-3.16(m, 1H), 7.14(s, 1H), 7.78(d, 1H), 8.66(d, 1H), 9.73(s, 1H); m/z: 376.

## 실시예 2~8

실시예 1의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예	화합물	NMR	m/z	SM
2 <sup>1</sup>	(R)-N-[4-메틸설파닐-3-플루오로-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.62 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 7.71-7.76 (m, 1H), 8.04-8.10 (m, 1H), 9.94 (brs, 1H)	346	방법 12
3 <sup>1</sup>	(R)-N-[4-에틸설파닐-3-플루오로-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.08 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.83-2.94 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.97 (brs, 1H), 8.05-8.09 (m, 1H), 9.94 (brs, 1H)	360	방법 27
4 <sup>2</sup>	(R)-N-[4-에틸설파닐-3-요오도-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.09 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.71-2.85 (m, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.27 (d, 1H)	468	방법 28
5 <sup>1</sup>	(R)-N-[4-메틸설파닐-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 7.8 (d, 1H), 7.9 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	362	방법 33
6 <sup>3</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(1-옥소티오모르폴리노)-4-(메틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.61 (s, 3H), 2.83-3.02 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 4.19-4.28 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.23 (d, 1H), 9.95	461	실시예 72
7 <sup>4</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(1-옥소티오모르폴리노)-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.13 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 2.85-2.89 (m, 6H), 3.43-3.50 (q, 2H), 4.17-4.27 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)	475	실시예 65

8 <sup>3</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(1-옥소티오모르폴리노)-4-(이소프로필설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.17-1.25 (m, 6H), 1.62 (s, 3H), 2.87 (brm, 6H), 3.71-3.80 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.26-8.31 (m, 1H), 9.95 (brs, 1H)	489	실시예 73
----------------	---	--	-----	--------

<sup>1</sup> 증발시킨 후 잔류물에 DCM을 첨가한 다음 여과하여 얻은 생성물.

<sup>2</sup> 생성물은 2가지 부분입체이성질체의 혼합물이었고, 실시예 4는 보다 극성이 적은 부분입체이성질체이다.

<sup>3</sup> 잔류물을 3% MeOH/DCM으로 용출시키면서 8 g의 실리카 바이오테이지 카트리지 상에서 정제하였다.

<sup>4</sup> 잔류물을 10% MeOH/EtOAc로 용출시키면서 8 g의 실리카 바이오테이지 카트리지 상에서 정제하였다.

### 실시예 9

#### (R)- N-(2,3-디클로로-4-에틸설폰닐페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

과산화수소(물 중의 30 중량% 용액, 15 ml)를 빙초산(26 ml) 중의 (R)-N-[4-에틸설폰닐-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 1)(1.88 g)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 95℃에서 1.5시간 동안 가열한 다음 냉각시켰다. EtOAc(200 ml)를 첨가하고 이 혼합물을 탄산수소나트륨 포화 수용액(4 x 200 ml) 및 염수(200 ml)로 세척한 후 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 0~50% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(1.71 g)을 얻었다. NMR: 1.1(t, 3H), 1.61(s, 3H), 3.5(q, 2H), 8.02(d, 1H), 8.31(d, 1H); m/z: 392.

### 실시예 10~26

실시예 9의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예	화합물	NMR	m/z	SM
10	(R)-N-(3-아세트아미도-2-클로로-4-(4-플루오로페닐-설폰닐)페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.61 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 7.47 (t, 2H), 7.86 (m, 2H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.81 (brs, 1H), 9.9 (brs, 1H)	481	방법 11
11	(R)-N-(2-클로로-3-플루오로-4-(4-플루오로페닐설폰닐)페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.99-8.2 (m, 5H), 10.0 (brs, 1H)	442	방법 2
12 1	(R)-N-[4-(2-히드록시에틸-설폰닐)-2,3-디클로로-페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.62 (s, 3H), 3.66-3.74 (m, 4H), 4.82 (t, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.99 (brs, 1H)	408	실시예 44
13	(R)-N-[4-(2-히드록시-n-부틸-설폰닐)-2,3-디클로로-페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	0.81 (t, 3H), 1.31-1.52 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 3.50-3.69 (m, 2H), 3.76-3.84 (m, 1H), 0.81 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.25-8.29 (m, 1H), 10.01 (s, 1H)	436	방법 34
14	(R)-N-(4-메틸-3-플루오로-2-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.62 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 7.84-7.90 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 10.01 (brs, 1H)	362	실시예 2
15	(R)-N-(4-에틸설폰닐-3-플루오로-2-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.16 (t, 3H), 1.62 (s, 3H), 3.38-3.46 (q, 2H), 7.85 (t, 1H), 8.16 (d, 1H), 10.08 (brs, 1H)	376	방법 27

16	(R)-N-(4-에틸설포닐-3-요오도-2-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.12 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.51-3.58 (q, 2H), 8.07 (d, 1H), 8.36 (d, 1H)	484	실시예 4
17	(R)-N-(2,3-디클로로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설포닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.60 (d, 2H); 7.95 (d, 2H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 10.0 (s, 1H)	511	방법 36
18	(R)-N-(2-클로로-3-플루오로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설포닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.65 (d, 2H); 8.05 (d, 2H), 8.05-8.15 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	495	방법 5
19	(R)-N-[2-메틸-3-플루오로-4-(4-플루오로페닐설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 7.50 (t, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.90 (t, 1H), 8.02 (m, 2H), 9.94 (brs, 1H)	422	방법 43
20	(R)-N-(2-메틸-3-클로로-4-[4-플루오로페닐]설포닐페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 7.46 (t, 2H), 7.60 (brs, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.99 (m, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.03 (brs, 1H)	438	방법 44
21	(R)-N-(2-메틸-3-플루오로-4-[4-N,N-디메틸카르바모일-페닐]설포닐페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.66 (m, 4H), 7.98 (m, 3H), 9.90 (brs, 1H)	475	방법 52

22	(R)-N-[2-클로로-3-(1,1- 디옥소티오모르폴리노)-4- (메틸설포닐)페닐]-2- 히드록시-2-메틸-3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	1.61 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.25-3.39 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.89-4.01 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.08 (brs, 1H), 8.24 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)	477	실시예 72
23	(R)-N-[2-클로로-3-(1,1- 디옥소티오모르폴리노)-4- (에틸설포닐)페닐]-2- 히드록시-2-메틸-3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	1.15 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 6H), 3.42-3.49 (q, 2H), 3.87-3.94 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	491	실시예 65
24	(R)-N-[2-클로로-3-(1,1- 디옥소티오모르폴리노)-4- (이소프로필설포닐)페닐]- 2-히드록시-2-메틸-3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	1.19-1.23 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.24-3.37 (m, 6H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.12 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	505	실시예 73
25 1	(R)-N-(2-플루오로-3-클로로- 4-[4-(N,N-디메틸카르바모일) 페닐설포닐]페닐)-2-히드록시- 2-메틸-3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 6H), 3.0 (s, 3H), 7.6 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 7.95 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8.2 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)	495	방법 37
26 1	(R)-N-(2,3-디플루오로-4-[4- (N,N-디메틸카르바모일) 페닐설포닐]페닐)-2- 히드록시-2-메틸-3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	1.55 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.80 - 7.95 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.10 (brs, 1H)	481 (M+H) <sup>+</sup>	방법 14

<sup>1</sup> 냉각된 반응 혼합물에 물을 첨가하고 여과하여 생성물을 얻었다.

## 실시예 27

(R)- N-(2-클로로-4-에틸설포닐-3-히드록시페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

방법 1의 절차에 따라서 출발 물질로서 2-클로로-4-에틸설포닐-3-히드록시아닐린(방법 9)을 이용하여 고체로서 표제 화합물(수율 10%)을 얻었다. NMR: 0.92(t, 3H), 1.45(s, 3H), 3.25(q, 2H), 7.55(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.85(s, 1H), 9.67 (s, 1H); m/z: 374.

## 실시예 28

(R)- N-[2-클로로-4-에틸설포닐-3-메틸설파닐페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

나트륨 메탄 티올레이트(0.16 g)를 무수 DMA(10 ml) 중의 (R)-N-[2,3-디클로로-4-에틸설포닐페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 9)(0.60 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열한 후 더 많은 나트륨 메탄 티올레이트(0.27 g)를 첨가하고 18시간 더 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(150 ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 염수(4 x 100 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 0~40% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 메가 본드 일루트 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하여 겜 으로서 표제 화합물(0.114 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.26(t, 3H), 1.78(s, 3H), 2.50(s, 3H), 3.64(q, 2H), 3.75(s, 1H), 8.13(d, 1H), 8.67(d, 1H), 9.44(s, 1H); m/z: 404.

## 실시예 29

(R)- N-{3-아세트아미도-2-클로로-4-[4-(2-히드록시에틸아미노)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-N-[3-아세트아미도-2-클로로-4-(4-플루오로페닐설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(683 mg)(실시예 10), 에탄올아민(177 mg, 2 당량) 및 아세트니트릴(6 ml)을 아르곤 하에서 24시간 동안 교반 및 가열하였다(85℃). 용매를 제거하고 잔류 검을 MeOH(10 ml)에 재용해시켜서 비활성화된 실리카(5 g)에 부었다. 이를 농축시켜서 유리 유동 분말을 얻었으며, 이것을 ISOLUTE 컬럼(50 g 실리카)의 상부에 이전하였다. 이것을 MeOH/DCM으로 용출시키면서 크로마토그래피하여 표제 화합물(247 mg)을 갈색 고체로서 얻었다. NMR(400 MHz): 1.59(s, 3H), 1.95(s, 3H), 3.08-3.19(m, 2H), 3.53(q, 2H), 4.66-4.73(t, 1H), 6.62(d, 2H), 6.67(t, 1H), 7.0(brs, 1H), 7.44(d, 2H), 8.06(d, 1H), 8.29(d, 1H), 9.61(brs, 1H), 9.82(brs, 1H); m/z 524(M+ H)<sup>+</sup>.

**실시예 30**

(R)- N-[2-클로로-3-(2-히드록시에틸아미노)-4-(4-플루오로페닐설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

에탄올아민(47 mg, 2.5 당량)을 NMP(1 ml) 중의 (R)-N-(2-클로로-3-플루오로-4-{4-플루오로페닐설폰닐}페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 11)(135 mg)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 아르곤 하에서 24시간 동안 교반 및 가열하였다(오일욕, 120℃). 반응 혼합물을 냉각시키고 염화암모늄 포화 수용액(10 ml)과 에테르(3 x 20 ml) 사이에서 분배하였다. 합한 에테르 추출물을 물(50 ml)로 세척하고 건조시키고 농축시켜서 검을 얻었다. 잔류물을 MeOH/DCM에 용해시키고 비활성화된 실리카(1 g)에 장입하였다. 그 후 이것을 농축시켜서 유리 유동 분말을 얻었으며, 이것을 ISOLUTE 컬럼(10 g 실리카)에 부어서 EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 크로마토그래피를 수행하여 검으로서 표제 화합물(50 mg)을 얻었다. NMR: 1.65(s, 3H), 3.2(m, 2H), 3.42(m, 2H), 4.92(t, 1H), 5.91(t, 1H), 7.47(t, 2H), 7.89(d, 1H), 7.96-8.08(m, 3H), 9.85(brs, 1H); m/z: 483.

**실시예 31**

(R)- N-{2-클로로-3-(2-히드록시에틸아미노)-4-[4-(2-히드록시에틸아미노)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

상기 표제 화합물 역시 실시예 30에서 얻은 혼합물로부터 황색 거품으로서 분리하였다. NMR(400 MHz): 1.6(s, 3H), 3.2(m, 4H), 3.52(m, 4H), 4.74(t, 1H), 4.95(t, 1H), 5.98(t, 1H), 6.69(d, 2H), 6.76(t, 1H), 7.62(d, 2H), 8.0(brs, 1H); m/z: 524.

**실시예 32~39**

실시예 30의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예	화합물	NMR	m/z	SM
32	(R)-N-(2-클로로-3-(2-히드록시-에틸아미노)-4-[4-(N,N-디메틸-카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.1 - 3.15 (m, 2H), 3.35 - 3.4 (m, 2H), 4.9 (dd, 1H), 5.95 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.95 - 8.05 (m, 4H), 8.10 (s, 1H), 8.40 (dd, 2H), 9.9 (s, 1H)	536	실시예 18
33	(R)-N-(2-클로로-3-(2,3-디히드록시프로필아미노)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.85-2.95 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.95-6.00 (m, 1H), 7.65 (d, 2H); 7.85 (d, 1H), 7.95-8.05 (m, 4H), 9.85 (s, 1H)	566	실시예 18
34	(R)-N-(2-클로로-3-(2-디메틸아미노에틸아미노)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 5.80-5.85 (m, 1H), 7.60 (d, 1H); 7.70 (d, 2H), 7.85-8.05 (m, 4H), 9.95 (s, 1H)	563	실시예 18
35	(R)-N-(2-클로로-3-(2-메톡시-에틸아미노)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	(CDCl <sub>3</sub> ): 1.70 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.45-3.55 (m, 2H), 5.80 (dd, 1H), 5.95 (s, 1H), 7.50 (d, 2H); 7.95-8.00 (d, 3H), 8.15 (d, 1H), 9.60 (s, 1H)	550	실시예 18



36	(R)-N-(2-클로로-3-티오모르폴리노-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.65-2.75 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 3.25-3.30 (m, 2H) 3.40-3.45 (m, 2H), 7.70 (d, 2H); 7.80 (d, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	578	실시예 18
37	(R)-N-(2-메틸-3-클로로-4-[4-(2-히드록시에틸아미노)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.76 (t, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.81 (t, 1H), 7.63 (m, 4H), 8.13 (d, 1H), 10.04 (brs, 1H)	479	실시예 20
38	(R)-N-(2-메틸-3-(2-히드록시에틸아미노)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.57 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.36 (brs, 2H), 4.87 (brs, 1H), 5.51 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 9.73 (brs, 1H)	516	실시예 21
39	(R)-N-(2-플루오로-3-(2-메톡시에틸아미노)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.55 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.30 - 3.50 (m, 4H), 6.15 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.65 (brs, 1H)	534	실시예 26

#### 실시예 40

(R)-N-[2-클로로-3-메실-4-(4-플루오로페닐설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-N-(2-클로로-3-플루오로-4-[4-플루오로페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 11)(222 mg)를 NMP(2 ml) 중의 나트륨 메틸티올레이트(62 mg)와 아르곤 하의 120℃에서 18시간 동안 반응시켰다. 냉각된 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 수용액(20 ml)과 에테르(40 ml) 사이에서 분배하였고, 유기층을 분리하고 수성층을 더 많은 에테르(2 x 40 ml)로 추출하였다. 합한 에테르 추출물을 물(30 ml)로 세척하고, 건조 및 농축시켜서 황색 고체(242 mg)를 얻었으며, 이는 3가지 화합물들의 혼합물이었다. 이 고체를 아르곤 하의 빙초산(2 ml) 및 과산화수소(100 vol, 0.42 ml)에서 80분간 교반 및 가열하였다(100℃). 이 반응 혼합물을 물(20 ml)과 EtOAc(50 ml) 사이에서 분해하였다. 유기층을 물(20 ml)로 세척하고, 건조 및 농축시켜서 검은 얻었다. 잔류물은 DCM에 용해시켜서 바이오테이지 카트리지(40 g, 실리카) 위에 장입시키고, 50% EtOAc/이소헥산으로 용출시켜서 백색 고체로서 표제 화합물(42 mg)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub> + 1 방울 DMSO; 500 MHz): 1.63(s, 3H), 3.37(s, 3H), 7.09(t, 2H), 7.49(s, 1H), 7.76(m, 2H), 8.45(d, 1H), 8.89(d, 1H), 10.1(brs, 1H); m/z 502.

#### 실시예 41~42

상기 혼합물에서 분리한 기타 화합물들은 하기 표에 나타내었다:

실시예	화합물	NMR (CDCl <sub>3</sub> + 1 방울 DMSO; 500 MHz)	m/z	SM
41	(R)-N-[2-클로로-3-플루오로-4-(4-메틸페닐설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 7.03 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 8.03 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.46 (dd, 1H), 9.7 (brs, 1H)	502	실시예 11
42	(R)-N-[2-클로로-3-메틸-4-(4-메틸페닐설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.65 (s, 3H), 3.0 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 7.4 (s, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.98 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.97 (d, 1H), 10.1 (brs, 1H)	562	실시예 11

### 실시예 43

(R)-N-[4-에틸설폰닐-3-메틸설폰닐-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DCM 중의 (R)-N-[4-에틸설폰닐-3-메틸설폰닐-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 28)(0.636 g)의 교반 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산(0.17 g)을 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 메타-클로로퍼옥시벤조산(0.14 g)을 추가로 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반을 계속하였다. 추가의 메타-클로로퍼옥시벤조산(0.08 g)을 첨가하고, 30분 후 탄산수소나트륨 용액(50 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 건조시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 10~80% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼(20 g) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 백색 거품으로서 표제 화합물(0.55 g)을 얻었다. NMR: 1.19(t, 3H), 1.62(s, 3H), 3.14(s, 3H), 3.52-3.60(m, 2H), 8.00(d, 1H), 8.14(brs, 1H), 8.45-8.49(m, 1H), 10.11(brs, 1H); m/z: 420.

### 실시예 44~48

실시예 43의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예	화합물	NMR	m/z	SM
44	(R)-N-[2,3-디클로로-4-(2-히드록시에틸설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	(CDCl <sub>3</sub> + 1 방울 DMSO) 1.72 (s, 3H), 2.84-2.91 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.73 (brs, 1H)	392	방법 54
45	(R)-N-[2-클로로-4-에틸설폰닐-3-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.26-1.31 (m, 3H), 1.58 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 3.64-3.75 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.52-8.56 (m, 1H), 10.00 (brs, 1H)	553	실시예 51
46	(R)-N-[2-클로로-3-플루오로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.55 (d, 2H); 7.75 (d, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.90-7.95 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	479	방법 5
47	(R)-N-[2,3-디클로로-4-메틸페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.3 (d, 1H), 10.0 (s, 1H)	378	방법 33

**실시예 48**(R)- N-(4-메실-3-메틸설파닐-2-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

나트륨 메탄 티올레이트(48 mg)를 무수 NMP(1 ml) 중의 (R)-N-[4-메실-3-플루오로-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 14)(0.20 g)의 탈산소된 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 120℃로 밤새 가열하였다. 추가의 나트륨 메탄 티올레이트(50 mg)를 첨가하고 2시간 동안 가열을 계속한 다음 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 포화 염화암모늄(50 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 에테르(4 x 50 ml)로 추출하였다. 에테르 추출물을 합하고, 염수(50 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 3:7 EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 8 g 실리카 겔 바이오테이지 카트리지를 상에서 크로마토그래피로 정제하여 백색 거품으로서 표제 화합물(0.14 g)을 얻었다. NMR: 1.62(s, 3H), 2.47(s, 3H), 8.05(d, 1H), 8.36(d, 1H); m/z: 390.

**실시예 49**(R)- N-[4-에틸설파닐-3-메틸설파닐-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

실시예 48에 기술한 절차를 이용하여 (R)-N-[4-에틸설파닐-3-플루오로-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 3)(0.223 g)로부터 백색 고체로서 표제 화합물(55%)을 제조하였다. NMR: 1.03-1.09(m, 3H), 1.61(s, 3H), 2.41(s, 3H), 2.71-2.82(m, 1H), 3.08-3.20(m, 1H), 7.69(d, 1H), 7.96(brs, 1H), 8.28-8.32(m, 1H), 9.92(brs, 1H); m/z: 388.

**실시예 50**(R)- N-{2-클로로-3-(2-히드록시에틸티오)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

NMP(5 ml) 중의 용액 형태의 (R)-N-{2-클로로-3-플루오로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 8)(600 mg)에 2-히드록시에탄티올(0.1 ml) 및 나트륨 메톡시드(0.65 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 아르곤 대기 하의 120℃에서 밤새 가열하였다. 용액을 포화 염수로 희석시키고 에테르(3 x 30 ml)로 추출하였다. 에테르 추출물을 합하여 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 헥산/EtOAc로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼(20 g 실리카) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(60 mg, 12%)을 얻었다. NMR: 1.60(s, 3H), 2.60-2.65(m, 2H), 2.85(s, 3H), 2.95(s, 3H), 3.10-3.20(m, 2H), 4.75(dd, 1H), 7.60(d, 2H); 7.95(d, 2H), 8.05(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.45(d, 1H), 9.95(s, 1H); m/z: 553.

**실시예 51**(R)- N-{4-에틸설폰닐-3-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설파닐]-2-클로로페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DCM(20 ml) 및 DMF(3 방울) 중의 (R)-N-[4-에틸설폰닐-3-(4-카르복시페닐설파닐)-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 59)(0.64 g)의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드(0.25 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시키고 잔류물을 DCM(20 ml)에 재용해시키고, 디메틸아민(1 ml, EtOH 중의 5.6 M 용액)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. HCl(2 M, 50 ml)을 첨가하고, 유기상을 분리하고 건조시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 1~3% MeOH/DCM으로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼(50 g) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 갈색 거품으로서 표제 화합물(0.67 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.20(t, 3H), 1.64(s, 3H), 2.89(s, 3H), 3.01(s, 3H), 3.41-3.48(q, 2H), 5.37(s, 1H), 7.03(d, 2H), 7.22(d, 2H), 8.18(d, 1H), 8.72(d, 1H), 9.56(s, 1H); m/z: 537.

**실시예 52~60**

실시예 51의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예	화합물	NMR	m/z	SM
52	(R)-N-(2-클로로-3-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐-설폰닐]-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐-설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 12H), 7.40-7.50 (m, 4H); 7.60 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 9.95 (s, 1H)	656	방법 76
53 <sup>1</sup>	(R)-N-(2-메틸-3-클로로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.59 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 7.65 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 10.01 (brs, 1H)	491	방법 60
54	(R)-N-(2-메틸-3-브로모-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 10.06 (brs, 1H)	535	방법 61
55 <sup>2</sup>	(R)-N-(2,3-디클로로-4-[4-(N-에틸카르바모일)페닐-설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.1 (t, 3H), 1.6 (s, 3H), 3.3 (q, 2H), 8.0 (s, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 4H), 8.7 (t, 1H), 9.9 (s, 1H)	511	방법 66
56 <sup>2</sup>	(R)-N-(2,3-디클로로-4-[4-(N-에틸-N-메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.1 (m, 3H), 1.6 (s, 3H), 2.8 (s, 1H), 2.9 (s, 1H), 3.1 (q, 1H), 3.5 (q, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	525~	방법 66
57 <sup>2</sup>	(R)-N-(2,3-디클로로-4-[4-(3-	1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 3.5	553	방법

	히드록시피롤리딘-1-일- 카르보닐]페닐설폰닐] 페닐)-2-히드록시-2-메틸- 3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	(m, 2H), 4.3 (d, 1H), 4.9 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)		66
58 <sup>2</sup>	(R)-N-(2,3-디클로로-4-[4- (N-메틸카르바모일)페닐- 설폰닐]페닐)-2-히드록시- 2-메틸-3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 2.8 (d, 3H), 8.0 (s, 4H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 8.7 (d, 1H), 9.9 (s, 1H)	497	방법 66
59 <sup>2</sup>	(R)-N-(2,3-디클로로-4-[4- (아제티딘-1-일카르보닐)페닐 설폰닐]페닐)-2-히드록시- 2-메틸-3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 2.2 (m, 2H), 4.1 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 7.8 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.1 (s, 1H), 8.4 (q, 2H), 9.9 (s, 1H)	523	방법 66
60 <sup>2</sup>	(R)-N-(2,3-디클로로-4-[4- (모르폴리노카르보닐)페닐 설폰닐]페닐)-2-히드록시- 2-메틸-3,3,3- 트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 3.6 (m, 8H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.0 (d, 2H), 8.4 (q, 2H)	553	방법 66

<sup>1</sup> 크로마토그래피를 수행하여 오일을 얻었으며, 이를 EtOAc에 용해시키고 물, 염수로 세척하여 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거한 후 잔류물을 에테르로 분쇄하였다.

<sup>2</sup> EtOAc/헥산의 농도구배 용매를 이용하여 잔류물을 크로마토그래피하였다.

#### 실시예 61

(R)-N-{2-클로로-3-아미노-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐]설폰닐페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

철(324 mg) 및 진한 염산(1 방울)을 물(0.25 ml) 및 EtOH(1 ml) 중의 (R)-N-{2-클로로-3-니트로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐]설폰닐페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 63)(305 mg)의 현탁액에 첨가하였다. 이 혼합물을 75℃에서 1.5시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 포화 NaHCO<sub>3</sub>(10 ml)를 첨가하고 이 용액을 EtOAc(100 ml)로 추출하였다. 추출물을 염수(40 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 반응이 완료되지 않았으므로, 물(0.25 ml) 및 EtOH(1 ml) 중의 잔류물의 현탁액에 추가의 철(324 mg) 및 진한 염산(3 방울)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(10 ml)를 첨가하고 이 용액을 EtOAc(100 ml)로 추출하였다. 추출물을 염수(40 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 거품을 얻었다. 이를 DCM 중의 4% MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 거품으로서 표제 화합물(250 mg)을 얻었다. NMR: 1.58(s, 3H), 2.81(s, 3H), 2.95(s, 3H), 6.31(s, 2), 7.60(m, 3H), 7.81(d, 1H), 7.96(m, 3H), 9.73(brs, 1H), m/z 492.

#### 실시예 62

(R)-N-[4-{2-아미노피리드-6-일설폰닐}-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-N-[4-{2-니트로피리드}-6-설폰닐-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 71)(220 mg, 0.45 mmol)를 철 분말(272 mg), EtOH(0.3 ml), 물(0.11 ml) 및 진한 HCl 1 방울과 함께 75℃에서 1시간 동안 교반 및 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 혼합물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화 용액으로 염기성을 만들었다.

EtOAc를 첨가하고 이 혼합물을 규조토 층에 통과시켜 여과하고 EtOAc/물로 철저히 세척하였다. 유기층을 염수로 세척하고 썸 일루트 컬럼에 부어서 EtOAc로 용출시켰다. 메가 본드 일루트 컬럼과 농도구배 용매 10~80% EtOAc/헥산으로 정제를 수행하여 백색 거품으로서 표제 화합물(115 mg)을 얻었다. NMR: 1.6(s, 3H), 6.4(s, 2H), 7.0(d, 1H), 7.9(t, 2H), 8.0(s, 1H), 8.3(q, 2H), 9.9(s, 1H); m/z: 456.

### 실시예 63

#### (R)-N-(2-클로로-3-니트로-4-[4-N,N-디메틸카르바모일페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

옥살릴 클로라이드(0.07 ml) 및 DMF(2 방울)를 DCM(15 ml) 중의 (R)-N-(2-클로로-3-니트로-4-[4-카르복시페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 62)(260 mg)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 DCM(15 ml)에 용해시켰다. EtOH(5.6 M, 0.6 ml) 중의 디메틸아민을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100 ml)와 물(50 ml) 사이에서 분배하였다. 유기층을 염수(50 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성을 물질을 증발시켜 제거하여 고체로서 표제 화합물(324 mg)을 얻었다. NMR: 1.58(s, 3H), 2.83(s, 3H), 2.97(s, 3H), 7.66(d, 2H), 7.93(d, 2H), 8.08(brs, 1H), 8.35(d, 1H), 8.42(d, 1H); m/z 522.

### 실시예 64

#### (R)-N-[2-클로로-3-(4-아세틸피페라진-1-일)-4-(에틸설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

아르곤 하에서 (R)-N-[2-클로로-3-플루오로-4-(에틸설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 15; 2.0 g)를 무수 NMP(3 ml) 중의 1-아세틸피페라진(2.0 g, 3 당량)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 교반하고 147℃로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 염화암모늄 포화 수용액(80 ml)과 에테르(4 x 200 ml) 사이에서 분배하였다. 합한 에테르 추출물을 염수(200 ml)로 세척하고, 건조 및 농축시켜서 검을 얻었다. 잔류물을 0~4% MeOH/DCM으로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼(50 g) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 백색 거품으로서 표제 화합물(0.895 g)을 얻었다. NMR: 1.14(t, 3H), 1.61(s, 3H), 2.05(s, 3H), 2.75-2.82(m, 1H), 2.94(brm, 2H), 3.25-3.44(m, 3H), 3.49-3.56(q, 2H), 3.85(d, 1H), 4.39(d, 1H), 7.94(d, 1H), 8.07(brs, 1H), 8.26(d, 1H), 9.94(brs, 1H); m/z: 484.

### 실시예 65~76

실시예 64의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

실시예 번호	화합물	NMR	m/z
65 <sup>1</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-티오모르폴리노-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.15 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.89-2.97 (m, 2H), 3.14-3.20 (m, 2H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.01 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	459
66 <sup>2,3</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(2-히드록시-에틸아미노)-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.10 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.37-3.44 (m, 4H), 3.56-3.61 (m, 2H), 4.96 (t, 1H), 5.97 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.06 (brs, 1H), 9.92 (brs, 1H)	417
67 <sup>4,5</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-벤질아미노-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.07 (t, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.64-2.71 (q, 2H), 3.72 (s, 1H), 4.58 (d, 2H), 6.02 (t, 1H), 7.30-7.34 (m, 5H), 7.73 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 9.35 (s, 1H)	463
68 <sup>6,7</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(카르바모일-메틸아미노)-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.08 (t, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.36-3.41 (q, 2H), 4.08 (d, 2H), 6.43 (t, 1H), 7.23 (brs, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 8.06 (brs, 1H), 9.88 (brs, 1H)	430
69 <sup>8,9</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(1-(4-아세틸)피페라지닐)-4-(메틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.79-2.87 (m, 1H), 2.98 (brm, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.30-3.54 (m, 3H), 3.85 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 9.94 (brs, 1H)	470
70 <sup>3,8</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-모르폴리노-4-(메틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.61 (s, 3H), 2.80-2.84 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64-3.68 (m, 4H), 3.81-3.83 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.96 (brs, 1H)	429

71 <sup>8, 10, 11</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(2-메톡시-에틸아미노)-4-(메틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.61 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.51-3.57 (m, 4H), 5.88 (t, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 9.90 (brs, 1H)	417
72 <sup>8, 12</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(티오모르폴리노)-4-메실페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.60-3.72 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 8.07 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H), 9.94 (brs, 1H)	445
73 <sup>12, 13</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-티오모르폴리노-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.17-1.22 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.50-2.56 (m, 2H), 2.85-2.94 (m, 2H), 3.13-3.19 (m, 2H), 3.61-3.71 (m, 2H), 3.80-3.90 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.26 (d, 1H), 9.93 (brs, 1H)	473
74 <sup>13, 14</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(4-아세틸-피페라진-1-일)-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.17-1.24 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.71 -2.78 (m, 1H), 2.94 (brm, 2H), 3.22-3.30 (m, 1H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.39 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (brs, 1H), 8.27 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	498
75 <sup>3, 13</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-모르폴리노-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.16-1.22 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 2.74-2.79 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 4H), 3.80-3.83 (m, 2H), 3.90-3.97 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.95 (brs, 1H)	457
76 <sup>10, 11, 13</sup>	(R)-N-[2-클로로-3-(2-메톡시-에틸아미노)-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.15-1.23 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.53-3.58 (m, 4H), 4.06-4.12 (m, 1H), 5.98 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 8.09 (brs, 1H), 9.89 (brs, 1H)	445

<sup>1</sup> 잔류물을 0~50% EtOAc/이소헥산을 용출제로서 사용하여 크로마토그래피하였다.

<sup>2</sup> 에탄올아민(1.5 당량)을 120℃에서 3시간 동안 사용하였다.

<sup>3</sup> 잔류물을 1:1 EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 8 g 실리카 바이오테이지 카트리지 상에서 정제하였다.

<sup>4</sup> 벤질아민(1.5 당량)을 110℃에서 3시간 동안 사용하였다.

<sup>5</sup> 잔류물을 0~40% EtOAc/이소헥산을 용출제로서 사용하여 정제하였다.

<sup>6</sup> 글리신아미드 히드로클로라이드(3 당량) 및 트리에틸아민(3 당량)을 120℃에서 24시간 동안 사용하였다.

<sup>7</sup> 잔류물을 EtOAc로 용출시키면서 8 g 실리카 바이오테이지 카트리지 상에서 정제하였다.



<sup>8</sup> 출발 물질: 실시예 14

<sup>9</sup> 크로마토그래피 후 잔류물을 고온 EtOAc로부터 여과하였다.

<sup>10</sup> 메톡시에틸아민(1.5 당량)을 120℃에서 3시간 동안 사용하였다.

<sup>11</sup> 잔류물을 40% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 8 g 실리카 바이오테이지 카트리지를 상에서 정제하였다.

<sup>12</sup> 잔류물을 0~50% EtOA/이소헥산을 용출제로서 사용하여 정제하였다.

<sup>13</sup> 출발 물질: 실시예 80

<sup>14</sup> 크로마토그래피 후 잔류물을 MeOH로부터 재결정화하였다.

## 실시예 77

(R)- N-[2-클로로-3-페녹시-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-N-[2-클로로-3-플루오로-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 15; 0.308 g)를 무수 DMF(2 ml) 중의 페놀(0.150 g) 및 무수 탄산칼륨(0.220 g)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하의 150℃에서 17시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. EtOAc(50 ml)를 첨가하고, 유기층을 염수(4 x 50 ml)로 세척하고, 분리하고 건조시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 40% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 8 g 실리카 바이오테이지 카트리지를 상에서 정제하여 연황색 거품으로서 표제 화합물(0.073 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.18(t, 3H), 1.69(s, 3H), 3.23-3.30(q, 2H), 3.48(s, 1H), 6.78(d, 2H), 7.02(t, 1H), 7.24(t, 2H), 7.97(d, 1H), 8.50(d, 1H), 9.24(brs, 1H); m/z: 450.

## 실시예 78

(R)- N-[2-클로로-3-메톡시-4-(에틸설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

방법 11에서 설명한 절차에 따라서 2-클로로-3-메톡시-4-에틸설포닐아닐린(방법 10)으로부터 19% 수율로 백색 고체로서 표제 화합물을 제조하였다. NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.15(t, 3H), 1.71(s, 3H), 3.27-3.34(q, 2H), 3.57(s, 1H), 3.98(s, 3H), 7.81(d, 1H), 8.36(d, 1H), 9.24(s, 1H); m/z: 388.

## 실시예 79

(R)- N-[2-클로로-3-메틸설포닐-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

나트륨 메탄 티올레이트(0.309 g)를 1-메틸-2-피롤리딘(3 ml) 중의 (2R)-N-[2-클로로-3-플루오로-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 80; 0.862 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 128℃로 20시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(100 ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 물(2 x 50 ml), 염수(50 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 오일을 남겼다. 이를 에테르(100 ml)에 용해시키고 염수(50 ml)로 세척하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 거품을 남겼으며, 이를 EtOAc/헥산으로부터 재결정화시켜서 고체로서 표제 화합물(0.495 g)을 얻었다. NMR: 1.20(m, 6H), 1.60(s, 3H), 2.46(s, 3H), 4.14(m, 1H), 8.00(d, 1H), 8.39(d, 1H); m/z 418.

## 실시예 80

(2R)- N-[2-클로로-3-플루오로-4-(이소프로필설포닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

과산화수소(100 vol., 20 ml)를 빙초산(20 ml) 중의 (2R)-*N*-[2-클로로-3-플루오로-4-(이소프로필설파닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 80; 1.21 g)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 100℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 EtOA(100 ml)에 용해시키고 물(50 ml), 염수(50 ml)로 세척하고, 건조시키고 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 고체로서 표제 화합물(1.196 g)을 얻었다. NMR: 1.20(d, 6H), 1.60(s, 3H), 3.50(m, 1H), 7.83(t, 1H), 8.10(s, 1H), 8.19(d, 1H), 9.99(s, 1H); m/z 390.

### 실시예 81

#### (R)- *N*-{2-클로로-3-메틸설파닐-4-[4-(*N,N*-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DMA(5 ml) 중의 (R)-*N*-{2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N,N*-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 18; 300 mg, 0.6 mmol), 나트륨 메탄 테올레이트(135 mg)의 혼합물을 100℃에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc/물 사이에서 분배하였다. 유기층을 물로 세척하고 건조시키고, 캄 일루트 컬럼에 부어서 EtOAc로 용출시켰다. 정지시켜서 무색의 바늘형 결정체로서 표제 화합물 110 mg을 형성시켰으며, 이를 여과하고 헥산으로 세척하였다. NMR: 1.6(s, 3H), 1.9(s, 3H), 2.8(s, 3H), 3.0(s, 3H), 7.6(d, 2H), 7.9(d, 2H), 8.3(d, 1H), 8.5(d, 1H); m/z 523.

### 실시예 82

#### (R)- *N*-{2-클로로-3-메틸설파닐-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

실시예 81의 절차에 따라서 (R)-*N*-{2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 83; 290 mg, 0.57 mmol)를 나트륨 메탄 티올레이트(1.5 mmol)와 반응시켰다. 잔류물을 10~100% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(220 mg)을 얻었다. NMR: 1.1(m, 3H), 1.6(s, 3H), 1.9(s, 3H), 2.9(d, 3H), 3.1(d, 1H), 3.5(d, 1H), 7.6(d, 2H), 7.9(d, 2H), 8.1(s, 1H), 8.4(d, 1H), 8.5(d, 1H), 9.9(s, 1H); m/z 537.

### 실시예 83

#### (R)- *N*-{2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-*N*-{2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 85; 370 mg, 0.77 mmol), 빙초산(5 ml) 및 과산화수소(1.8 ml)의 혼합물을 95℃에서 3시간 동안 교반하고 실온으로 냉각시켰다. 용액을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 용액, 물 및 염수로 세척하고, 캄 일루트 컬럼에 부어서 EtOAc로 용출시켜서 백색 고체로서 표제 화합물(400 mg)을 얻었다. NMR: 1.2(m, 3H), 1.6(s, 3H), 2.8(d, 3H), 3.1(d, 1H), 3.5(d, 1H), 7.6(d, 2H), 8.0(d, 2H), 8.1(t, 1H), 8.2(d, 1H); m/z 509.

### 실시예 84

#### (R)- *N*-{2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-에틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-*N*-{2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 86; 90 mg), 빙초산(1.3 ml) 및 과산화수소 용액(0.45 ml)을 95℃에서 3시간 동안 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고 물로 세척한 후, 캄 일루트 컬럼에 부어서 EtOAc로 용출시켜서 건조시켰다. 이렇게 얻은 용액을 증발 건조시키고, 잔류물을 20~70% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 본드 일루트 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(80 mg)을 얻었다. NMR: 1.1(t, 3H), 1.6(s, 3H), 3.2(m, 2H), 8.1(m, 6H), 8.7(s, 1H), 9.9(s, 1H); m/z 495.

## 출발 물질의 제조

상기 실시예의 출발 물질들은 시판되는 것을 구입하거나, 또는 공지 물질로부터 표준 방법으로 쉽게 제조할 수 있다. 예컨대, 하기 반응들은 상기 반응들에 사용된 출발 물질 중 일부의 제조예를 나타낸 것이지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

### 방법 1

#### (R)-N-(2,3-디클로로-4-에틸설파닐페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

옥살릴 클로라이드(0.75 ml)를 DMF(1 방울)를 포함하는 DCM(10 ml) 중의 (R)-(+)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판산(방법 25)(1.37 g)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, DCM(50 ml) 중의 4-에틸설파닐-2,3-디클로로아닐린(방법 7)(1.92 g) 및 2,6-디페닐피리딘(2.0 g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 0~20% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물(2.12 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.35(t, 3H), 1.76(s, 3H), 2.97(q, 2H), 3.61(s, 1H), 7.22(d, 1H), 8.27(d, 1H), 8.91(s, 1H); m/z: 360.

### 방법 2~5

2,6-디-*t*-부틸피리딘을 2,6-디페닐피리딘 대신에 사용한 것을 제외하고는 방법 1의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
2	(R)-N-(2-클로로-3-플루오로-4-(4-플루오로페닐설파닐)페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드		410	방법 19
3	(R)-N-[3-니트로-2-클로로-페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.77 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.27 (s, 1H)	311	방법 8
4	(R)-N-[4-요오도-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 7.7 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 9.8 (s, 1H)	426	방법 49
5	(R)-N-[2-클로로-3-플루오로-4-(4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설파닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.55 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 7.25 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.55 (dd, 1H), 7.90 (d, 2H), 9.85 (s, 1H)	463	방법 21

### 방법 6

#### 2,3-디클로로-4-에틸설파닐벤조산

차아염소산나트륨 냉각 용액(4%의 유용한 염소를 함유하는 용액, 120 ml)을 디옥산(80 ml) 중의 4-에틸설파닐-2,3-디클로로아세트페논(유럽 특허 출원 EP 0 195 247에 기재된 대로 제조함, 10.0 g)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 후, 30분에 걸쳐 80℃로 천천히 가열하고, 이 온도에서 1시간 더 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 염산 수용액(2 M 용액, 100 ml)을 첨가하고 생성된 고체를 모아서 건조시켰다. 이 고체를 DCM(200 ml) 및 MeOH(20 ml)에 재용해시키고, 수산화나트륨(10% w/v, 300 ml)으로 세척하고, 수성층을 분리하고 수성 염산(2 M, 300 ml)으로 산성화하였다. 침전물을 모아서 건조시켜서 고체로서 표제 화합물(5.4 g)을 얻었다. NMR: 1.28(t, 3H), 3.05(q, 2H), 7.36(d, 1H), 7.68(d, 1H); m/z: 249.

## 방법 7

### 2,3-디클로로-4-에틸설파닐아닐린

*t*-부탄올(70 ml) 및 트리에틸아민(1.6 ml) 중의 2,3-디클로로-4-에틸설파닐벤조산(방법 6)(2.71 g)의 교반 현탁액을 60℃로 가열하였다. 디페닐포스포릴 아지드(2.5 ml)를 적가하고, 이 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에서 용매를 증발시켰다. EtOAc(150 ml)를 첨가하고, 유기층을 탄산수소나트륨 포화 수용액(2 x 100 ml)으로 세척한 후 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜서 제거하여 2,3-디클로로-4-에틸설파닐아닐린과 *t*-부틸우레탄 1:1 혼합물(2.51 g)의 오일을 얻었다. TFA(6 ml)를 이 물질에 적가하고 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 수산화나트륨(20% w/v)을 첨가하여 pH를 10 ~ 11로 조절하였으며, 이 혼합물을 EtOAc(4 x 250 ml)로 추출하였다. 추출물을 건조시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 10~50% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 오일로서 표제 화합물(1.9 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.26(t, 3H), 2.85(q, 2H), 4.2(s, 2H), 6.65(d, 1H), 7.21(d, 1H); m/z: 220.

## 방법 8~10

방법 7의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
8	2-클로로-3-니트로아닐린	(CDCl <sub>3</sub> ) 4.41 (brs, 2H), 6.92-6.97 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 2H)	171	2-클로로-3-니트로벤조산
9	2-클로로-4-에틸설포닐-3-히드록시아닐린	1.06 (t, 3H), 3.24 (q, 2H), 6.24 (s, 2H), 6.39 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 10.1 (s, 1H)	234	2-클로로-4-에틸설포닐-3-히드록시벤조산 (EP 0 195 247)
10	2-클로로-3-메톡시-4-에틸설포닐아닐린	1.02 (t, 3H), 3.19-3.29 (q, 2H), 3.87 (s, 3H), 6.44 (brs, 2H), 6.66 (d, 1H), 7.38 (d, 1H)	248	2-클로로-3-메톡시-4-에틸설포닐벤조산 (EP 0 195 247)

## 방법 11

### (R)-N-(3-아세트아미도-2-클로로-4-{4-플루오로페닐설파닐}페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DCM(10 ml) 중의 (S)-3,3,3-트리플루오로-2-(트리메틸실릴옥시)-3-메틸프로파노일 클로라이드(문헌[J. Med. Chem., 1999, 42, 2741-2746]에 기술된 바와 같이 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산(방법 25)으로부터 제조함)(1.179 g)의 용액을 DCM(20 ml) 및 트리에틸아민(1.72 ml) 중의 3-아세트아미도-2-클로로-4-(4-플루오로페닐설파닐)아닐린(방법 18)(1.315 g)의 교반된 빙냉 현탁액에 적가하였다. 이 혼합물을 밤새 실온으로 가온시켰다. 더 많은 트리에틸아민(0.8 ml)을 첨가한 후, DCM(5 ml) 중의 (S)-3,3,3-트리플루오로-2-(트리메틸실릴옥시)-2-메틸프로파노일 클로라이드(0.6 g)를 첨가하였다. 추가 6시간 후, 혼합물을 증발을 통해 농축시켰다. MeOH(50 ml) 및 2 M 수성 HCl(5 ml)을 첨가하고, 이 혼합물을 밤새 교반한 후, 물(20 ml)로 희석시켰다. MeOH를 증발시켜 제거하고 2 M 수성 HCl(30 ml)을 첨가하였다. 그 후 이 혼합물을 에테르(2 x 80 ml)로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척한 후 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고 잔류물을 50% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 바이오테이지 카트리지(40 g 실리카) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 거품으로서 표제 화합물(1.104 g)을 얻었다. NMR: 1.6(s, 3H), 2.05(s, 3H), 7.0(d, 1H), 7.26(t, 2H), 7.38-7.48(m, 2H), 7.8-7.9(m, 2H), 9.76(brs, 1H), 9.9(brs, 1H); m/z: 449.

## 방법 12~14

방법 11의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
12	(R)-N-(4-메틸설파닐-3-플루오로-2-클로로페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3-트리플루오로프로판아미드	(CDCl <sub>3</sub> ) 1.76 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.89 (brs, 1H)	330	방법 20
13	(R)-N-(4-티오시아네이트-3-클로로-2-플루오로페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3-트리플루오로프로판아미드	1.4 (s, 3H), 7.40-7.55 (m, 3H), 9.5 (s, 1H)	341	방법 41
14	(R)-N-{2,3-디플루오로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설파닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3-트리플루오로프로판아미드	1.55 (s, 3H), 2.70 - 2.85 (m, 6H), 7.20 - 7.35 (m, 4H), 7.50 (td, 1H), 7.75 (d, 1H), 9.90 (s, 1H)	447	방법 38

## 방법 15

### 3-아세트아미도-2-클로로-4-(4-플루오로페닐설파닐)니트로벤젠

4-플루오로벤젠티올(0.128 ml)을 THF(3 ml) 중의 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산물, 0.049 g)의 교반 현탁액에 적가하였다. 이 혼합물을 30분간 교반한 후, THF(2 ml) 중의 3-아세트아미도-2-아미노-플루오로니트로벤젠(0.233 g)의 교반된 냉각(-65℃) 용액에 적가하였다. 이 혼합물을 -65℃에서 3시간 동안 교반한 후 실온으로 가온시켰다. 포화 염화암모늄 수용액(5 ml), 물(5 ml)을 순서대로 첨가하고 이 혼합물을 에테르(2 x 25 ml)로 추출하였다. 추출물을 합하여 물(25 ml)과 염수(25 ml)로 세척한 후 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 0~40% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 메가 본드 일루트 컬럼 상에서 정제하여 표제 화합물을 얻었다. 40% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 바야오테이지 카트리지(40 g 실리카) 상에서 크로마토그래피하여 고체로서 표제 화합물(0.193 g)을 얻었다. NMR: 2.14(s, 3H), 6.76(d, 1H), 7.4(t, 2H), 7.6(m, 2H), 7.88(d, 1H), 10.1(brs, 1H); m/z: 339.

## 방법 16~17

방법 15의 절차에 따라서 2-아미노-3,4-디플루오로니트로-벤젠 및 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z
16	2-아미노-3-플루오로-4-(4-플루오로페닐설파닐)니트로벤젠	5.98 (dd, 1H), 7.32-7.47 (m, 4H), 7.6-7.68 (m, 2H), 7.76 (d, 1H)	282 (M <sup>+</sup> )
17	2-플루오로-3-(4-카르복시페닐설파닐)-6-니트로아닐린	6.00 (dd, 1H), 7.35 (s, 2H); 7.45 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.95 (d, 2H)	307

## 방법 18

### 3-아세트아미도-2-클로로-4-(4-플루오로페닐설파닐)아닐린

DMF(1 ml) 및 물(1 ml) 중의 3-아세트아미도-2-클로로-4-(4-플루오로페닐설파닐)니트로벤젠(방법 15)(0.1 g), 염화제 2철 헥사하이드레이트(0.238 g) 및 아연 가루(0.192 g)의 혼합물을 교반하고 1시간 동안 가열(오일욕 100℃)한 후 냉각시켰다. 물(15 ml)을 첨가하고 탄산나트륨 포화 수용액(3 ml)을 이용하여 혼합물의 pH를 11로 염기성화시킨 후, DCM(3 x

15 ml)으로 추출하였다. 추출물을 염수로 세척한 후 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 고진공(2 mmHg) 하에 밤새 방치하여 고체 형태로 표제 화합물(0.087 g)을 얻었다. NMR: 1.95(s, 3H), 5.72(brs, 2H), 6.73(d, 1H), 7.05-7.20(m, 5H), 9.54(brs, 1H); m/z: 309.

### 방법 19~21

방법 18의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
19	2-클로로-3-플루오로-4-(4-플루오로페닐설파닐)아닐린	6.15 (brs, 2H), 6.67 (d, 1H), 7.15 (d, 4H), 7.22 (t, 1H)	270	방법 22
20	3-플루오로-4-메틸설파닐-2-클로로아닐린	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.37 (s, 3H), 4.19 (brs, 2H), 6.49 (d, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H)	191 (M <sup>+</sup> )	방법 23
21	2-클로로-3-플루오로-4-(4-N,N-디메틸카르바모일페닐설파닐)아닐린	2.95 (d, 6H), 6.20 (s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (d, 2H)	323	방법 75

### 방법 22

#### 2-클로로-3-플루오로-4-(4-플루오로페닐설파닐)니트로벤젠

2-아미노-3-플루오로-4-(4-플루오로페닐설파닐)니트로벤젠(방법 16)(0.846 g)을 아세트니트릴(12 ml) 중의 *t*-부틸니트릴(0.59 ml) 및 염화제2구리(0.484 g)의 교반 및 가열된(오일욕, 65°C) 혼합물에 5분에 걸쳐서 적가하였다. 1시간 동안 가열을 계속한 후, 혼합물을 냉각시키고 여과시켰다. 에테르(60 ml)를 첨가하고, 혼합물을 20% 수성 염산(2 x 60 ml)으로 세척한 후 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 5% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 바이오테이지 카트리지(40 g, 실리카) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물(0.574 g)을 얻었다. NMR: 6.96(t, 1H), 7.41(t, 2H), 7.7(m, 2H), 7.91(d, 1H); MS(EI): 302(M+H)<sup>+</sup>.

### 방법 23~24

방법 22의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
23	3-플루오로-4-메틸설파닐-2-클로로니트로벤젠	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.55 (s, 3H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.78 (d, 1H)	221 (M <sup>+</sup> )	방법 26
24	2-클로로-3-플루오로-4-(4-카르복시페닐설파닐)니트로벤젠	7.35 (dd, 1H); 7.55 (d, 2H), 7.90-8.00 (m, 3H)	327	방법 17

### 방법 25

#### (R)-(+)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로피온산

유럽 특허 출원 번호 EP 524781에 기재된 분리 방법[(S)-(-)산의 제조에 대해 설명한 방법]에 따라서 표제 화합물을 분리하였으며, 단 (1S,2R)-노르에페드린을 (1R,2S)-노르에페드린 또는 (S)-(-)-1-페닐에틸아민 대신에 사용하였다. (R)-(+)-1-페닐에틸아민의 존재 하에 산을 NMR 분석하여 98% 이상의 순도의 거울이성체를 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>): (R)-거울상이성질체에 대한 값 1.27(s, 3H), (S)-거울상이성질체에 대한 값 1.21(s, 3H).

**방법 26****2-플루오로-3-메틸설파닐-6-니트로아닐린**

아르곤 하에서 DMF(250 ml) 중의 2,3-디플루오로-6-니트로아닐린(13.3 g)의 교반 용액에 나트륨 메탄 디올레이트(5.7 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. EtOAc(500 ml)를 첨가하고 혼합물을 염수(6 x 500 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 황색 고체로서 표제 화합물(14.9 g)을 얻었다. NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.51(s, 3H), 6.09(brs, 2H), 6.48-6.54(m, 1H), 7.92(d, 1H); m/z (EI<sup>+</sup>): 202(M<sup>+</sup>).

**방법 27****(R)-N-[4-에틸설파닐-3-플루오로-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드**

트리플루오로아세트산 무수물(65 ml) 중의 (R)-N-[4-메틸설파닐-3-플루오로-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 2)(5.41 g)의 현탁액을 환류 하에 30분간 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 MeOH(32 ml) 및 트리에틸아민(32 ml)에 재용해시키고, 에틸 요오드(2.2 ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(150 ml)와 염수(100 ml) 사이에서 분배하였다. 유기층을 분리하고 건조시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 10~20% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 황색 고체로서 표제 화합물(2.16 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.27(s, 3H), 1.76(s, 3H), 2.88-2.95(q, 2H), 3.55(s, 1H), 7.32(t, 1H), 8.15(d, 1H), 8.92(s, 1H); m/z: 344.

**방법 28****(R)-N-[4-에틸설파닐-3-요오도-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드**

아르곤 하에서 무수 THF(40 ml) 중의 (R)-N-[4-머캅토-3-요오도-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 29)(5.85 g)의 교반 용액에 나트륨 메톡시드(0.44 g)와 요오드화에틸(0.65 ml)을 순서대로 첨가하고 이 혼합물을 환류 하에 1시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. EtOAc(200 ml)를 첨가하고 유기층을 염수(100 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 5~30% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 연황색 고체로서 표제 화합물(2.08 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.36(t, 3H), 1.75(s, 3H), 2.92-2.99(q, 2H), 7.15(d, 1H), 8.34(d, 1H), 8.89(s, 1H); m/z: 452.

**방법 29****(R)-N-[4-머캅토-3-요오도-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드**

0℃로 냉각시킨 DCM(35 ml) 및 DMF(0.30 ml) 중의 트리페닐포스핀(6.41 g)의 교반 용액에 DCM(40 ml) 중의 (R)-N-[4-클로로설파닐-3-요오도-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 30)(4.0 g)의 용액을 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 45분간 교반하고 HCl(50 ml, 2 M)을 첨가하고 30분간 교반을 계속하였다. 유기층을 건조시키고 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 에테르(70 ml)를 첨가하고 현탁액을 여과하였다. 여과물을 증발시켜서 갈색 거품으로서 표제 화합물(5.85 g)을 얻었다. M/z: 424.

**방법 30****(R)-N-[4-클로로설파닐-3-요오도-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드**

(R)-N-[3-요오도-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 31)(4.92 g)를 0℃에서 클로로설폰산(18 ml)에 적가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 80℃로 가열하고 실온으로 냉각시키고 빙수(200 g)에 부

었다. 혼합물을 DCM(2 x 250 ml)로 추출하고, 유기층을 염수(300 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 갈색 검으로서 표제 화합물(4.8 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.78(s, 3H), 3.59(s, 1H), 8.23(d, 1H), 8.74(d, 1H), 9.53(s, 1H); m/z: 490.

### 방법 31

#### (R)- *N*-[3-요오도-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아מיד

진한 황산(25 ml) 및 물(70 ml) 중의 (R)-*N*-[3-아미노-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아מיד(방법 32)(12.5 g)의 냉각 용액에 물(70 ml) 중의 아질산나트륨(3.15 g) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 10분간 교반하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(70 ml) 중의 요오드화칼륨(22.2 g) 용액을 조심스럽게 첨가하고, 혼합물을 100℃로 2.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(500 ml)를 첨가하고 유기층을 염수(300 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 5~20% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 플래쉬 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 크림형 고체로서 표제 화합물(13.5 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.76(s, 3H), 3.63(s, 1H), 7.05(t, 1H), 7.68(d, 1H), 8.36(d, 1H), 8.97(brs, 1H); m/z: 392.

### 방법 32

#### (R)- *N*-[3-아미노-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아מיד

수소 대기 하에서 EtOAc(250 ml) 중의 (R)-*N*-[3-니트로-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아מיד(방법 3)(14.3 g)의 교반 용액에 탄소(1.6 g)상의 10% 팔라듐을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 규조토 패드에 통과시켜서 여과하고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 갈색 고체로서 표제 화합물(13 g)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.75(s, 3H), 4.00(s, 1H), 4.10(brs, 2H), 6.61(d, 1H), 7.08(t, 1H), 7.72(d, 1H), 8.77(brs, 1H); m/z: 281.

### 방법 33

#### (R)- *N*-[4-메틸설파닐-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아מיד

(R)-*N*-[4-요오도-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아מיד(방법 4)(5.17 g, 12.08 mmol)를 DMA(30 ml)에 용해시키고, 아르곤 하의 155℃에서 나트륨 메탄 티올레이트(1.1 g, 1.3 당량) 및 염화제1구리(670 mg)와 함께 6시간 동안 교반하면서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc와 물을 첨가하여 퀀칭시켰다. 반응 혼합물을 규조토 층에 통과시켜 여과하고 EtOAc/물로 철저히 세척하였다. 유기층을 물과 염수로 순서대로 세척한 후, 건조시키고 증발 건조시켰다. 잔류물을 2~30% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 얻어진 생성물을 10% Et<sub>2</sub>O/헥산으로 분쇄하여 크림형 고체로서 표제 화합물(2.97 g)을 얻었다. NMR: 1.6(s, 3H), 2.5(s, 3H), 7.3(d, 1H), 7.8(d, 1H); m/z: 346.

### 방법 34

#### (R)- *N*-[4-(2-히드록시부틸설파닐)-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-2,2,2-트리플루오로프로판아מיד

나트륨 메톡사이드(0.075 g)를 무수 THF(10 ml) 중의 (R)-*N*-[2,3-디클로로-4-머캅토페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아מיד(방법 35)(0.44 g)의 교반 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반하고 1,2-에폭시부탄(0.11 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 2시간 동안 가열하고 실온으로 냉각시켰다. EtOAc(150 ml)를 첨가하고 혼합물을 염수(100 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 1~40% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 20 g 실리카 메가 본드 일루트 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 오렌지색 고체로서 표제 화합물(0.259 g)을 얻었다. NMR: 0.88(t, 3H), 1.35-1.49(m, 1H), 1.58(s, 3H), 2.97-3.08(m, 1H), 3.53-3.62(m, 1H), 5.00(d, 1H), 7.42(d, 1H), 7.77(d, 1H), 9.79(brs, 1H); m/z: 404.

### 방법 35



(R)- N-[2,3-디클로로-4-머캅토펜]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

트리이소프로필실란 디올(2.0 ml)을 아르곤 하에서 0℃로 냉각시킨 무수 THF(30 ml) 중의 수소화나트륨(0.37 g, 60% 미네랄 오일 분산물)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 이 온도에서 20분 후, 반응 혼합물을 무수 톨루엔(40 ml) 중의 (R)-N-[4-요오도-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 4)(4.0 g) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.86 g)의 교반 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 85℃로 5시간 동안 가열하고 DMF(10 ml)를 첨가하여 투명한 용액을 얻었다. 가열은 17시간 더 계속하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(200 ml)를 첨가하고 이 혼합물을 염수(3 x 100 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 1~50% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 고체로서 표제 화합물(0.448 g)을 얻었다. NMR: 1.58(s, 3H), 7.55(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.73(s, 1H), 9.80(s, 1H); m/z: 332.

**방법 36**(R)- N-[2,3-디클로로-4-(4- N, N-디메틸카르바모일)페닐설파닐]페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DMF 중의 용액으로서 (R)-N-[2,3-디클로로-4-티오시아네이토펜]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 39)(0.5 g)를 물(2 ml) 중의 황화나트륨(403 mg) 용액으로 처리하고, 이 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 그 후 반응 혼합물을 DMF(5 ml) 중의 N,N-디메틸카르바모일-4-요오도벤젠(0.455 g) 용액으로 처리한 후, 산화제 1구리(0.121 g)로 처리하였다. 반응 혼합물을 아르곤 대기 하의 150℃에서 4.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물(100 ml)로 퀀칭하고, DCM을 첨가하고(100 ml), 이 혼합물을 규조토에 통과시켜 여과하였다. 수성층을 분리하고 DCM(3 x 50 ml)으로 세척하였다. 유기 추출물을 합하여 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 생성물을 0~5% MeOH/DCM으로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼(20 g 실리카)를 이용하여 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.53 g, 80%)을 얻었다. NMR: 1.60(s, 3H), 2.95(d, 6H), 7.30(d, 1H); 7.30-7.50(m, 4H), 7.85(s, 1H), 7.90(d, 1H), 9.90(s, 1H); m/z: 479.

**방법 37~38**

방법 36의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
37	(R)-N-(2-플루오로-3-클로로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설파닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.6 (s, 3H), 2.8-3.0 (brd, 6H), 7.2 (d, 2H), 7.4 (dd, 2H), 7.6 (dd, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 9.90 (s, 1H)	463	방법 13
38	2,3-디플루오로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설파닐]페닐아닐린	(CDCl <sub>3</sub> ) 2.90 - 3.15 (m, 6H), 4.05 (brs, 2H), 6.55 (td, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.25 (d, 3H)	309 (M+H) <sup>+</sup>	방법 42

**방법 39**(R)- N-[2,3-디클로로-4-티오시아네이토펜]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DCM 중의 현탁액으로서 (R)-(+)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판논산(방법 25)(1 g)을 무수 DMF(1 방울)로 처리하였다. 옥살릴 클로라이드(1.15 ml)를 DCM 중의 용액으로서 15분에 걸쳐서 적가하였다. 이 혼합물을 아르곤 대기 하에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 DCM(20 ml)에 재용해시켰다. 이 용액을 사용하여 DCM 중의 2,3-디클로로-4-티오시아네이토펜아닐린(방법 40)(1.37 g) 및 디-*t*-부틸피리딘(1.55 ml)의 용액에 15분

에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 아르곤 대기 하의 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고 잔류물을 메가 본드 일루트 컬러(20 g 실리카) 상에서 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물 1.08 g(48%)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.65(s, 3H), 7.80(d, 1H), 7.95(s, 1H), 8.10(d, 1H), 9.95(s, 1H), 1.65(s, 3H); m/z: 357.

#### 방법 40

#### 2,3-디클로로-4-티오시아네이트아닐린

MeOH(30 ml) 중의 2,3-디클로로아닐린(2 g) 및 나트륨 티오시아네이트(3 g)의 냉각(0~5℃) 용액에 브롬화나트륨으로 포화된 MeOH(10 ml) 중의 브롬(2 g) 용액을 첨가하였다. 이 용액을 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(200 ml)에 붓고, 탄산나트륨으로 pH 8로 중화시켰다. 여과를 통해 고체를 모으고 건조시켜서 백색 고체로서 표제 화합물(2.38 g)을 얻었다. NMR: 6.35(s, 2H), 6.81(d, 1H), 7.55(d, 1H); m/z(EI<sup>+</sup>): 218.

#### 방법 41~42

방법 40의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z (M <sup>+</sup> )
41	2-플루오로-3-클로로-4-티오시아네이트아닐린	6.2 (s, 2H), 6.8 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H)	202
42	2,3-디플루오로-4-티오시아네이트아닐린	6.00 (brs, 2H), 6.50 (td, 1H), 6.85 (td, 1H)	186

#### 방법 43

#### (R)-N-(2-메틸-3-플루오로-4-[4-플루오로페닐]설파닐페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DMF(6 ml) 중의 (R)-N-(2-메틸-3-플루오로-4-요오도페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 45)(782 mg)의 용액에 4-플루오로티오펜올(0.32 ml) 및 Cu<sub>2</sub>O(143 mg)를 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤 하에서 150℃로 4.5시간 동안 가열하였다. 모든 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고 잔류물을 EtOAc(100 ml)에 용해시켰다. 이것을 규조토에 통과시켜서 여과하고 모든 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 이소헥산 중의 15% EtOAc로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물(544 mg)을 얻었다. NMR: 1.57(s, 3H), 2.06(s, 3H), 7.15(t, 1H), 7.26(m, 3H), 7.39(m, 2H), 7.52(brs, 1H), 9.78(brs, 1H); m/z: 390.

#### 방법 44

방법 43의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
44	(R)-N-(2-메틸-3-클로로-4-[4-플루오로페닐]설파닐페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.56 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (t, 2H), 7.42 (brs, 1H), 7.52 (m, 2H), 9.85 (brs, 1H)	406	방법 46

#### 방법 45

#### (R)-N-(2-메틸-3-플루오로-4-요오도페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DMF(3 방울)를 함유하는 DCM(40 ml) 중의 (R)-(+)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판산(방법 25) (1.26 g)의 교반 현탁액에 옥살릴 클로라이드(0.7 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 2,6-디-*t*-부틸피리딘(2.25 ml) 및 4-요오도-3-플루오로-2-메틸아닐린(방법 48)(1.368 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 25% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물(1.668 g)을 얻었다. NMR: 1.56(s, 3H), 2.08(s, 3H), 7.03(d, 1H), 7.66(t, 1H); m/z: 390.

#### 방법 46~47

방법 45의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
46	(R)-N-(2-메틸-3-클로로-4-요오도-페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.04 (d, 1H), 7.45 (brs, 1H), 7.80 (d, 1H), 9.90 (brs, 1H)	405	방법 50
47	(R)-N-(2-메틸-3-브로모-4-요오도-페닐)-2-히드록시-3-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.58 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 7.06 (d, 1H), 7.44 (brs, 1H), 7.81 (d, 1H), 9.89 (brs, 1H)	450	방법 51

#### 방법 48

##### 4-요오도-3-플루오로-2-메틸아닐린

요오드 모노클로라이드(0.5 ml)를 빙초산(15 ml) 중의 3-플루오로-2-메틸아닐린(1.25 g)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 포화 아황산나트륨(50 ml)을 첨가하였다. 이 용액을 EtOAc(2 x 100 ml)로 추출하고, 추출물을 합하여 중탄산나트륨 포화 용액(100 ml)으로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 여과하여 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 0~10% EtOAc로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물(1.53 g)을 얻었다. NMR: 1.98(s, 3H), 5.32(s, 2H), 6.30(d, 1H), 7.20(t, 1H); m/z: 250.

#### 방법 49~51

방법 48의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z
49 <sup>1</sup>	2,3-디클로로-4-요오도아닐린	5.8 (s, 2H), 6.6 (d, 1H), 7.5 (d, 1H)	286
50	4-요오도-3-클로로-2-메틸아닐린	2.18 (s, 3H), 5.31 (s, 2H), 6.20 (d, 1H), 7.34 (d, 1H)	266
51	4-요오도-3-브로모-2-메틸아닐린	2.25 (s, 3H), 5.32 (s, 2H), 6.44 (d, 1H), 7.37 (d, 1H)	311 (M <sup>+</sup> )

<sup>1</sup> 크로마토그래피 용매: 0~15% EtOAc/헥산. 진한 어두운 색의 액체를 얻었으며, 이를 헥산으로 분쇄하자 응고되었다.

#### 방법 52

(R)-N-(2-메틸-3-플루오로-4-[4-N,N-디메틸카르바모일페닐]설펜페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

4-[*N,N*-디메틸카르바모일]티오펜올(방법 53)(751 mg), (R)-*N*-(2-메틸-3-플루오로-4-요오도-페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 45)(1.433 g) 및 CuO<sub>2</sub>(250 mg)를 DMF(10 ml) 중에서 배합하였다. 이 혼합물을 아르곤 하의 150℃에서 4.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(100 ml)를 첨가하고 생성된 현탁액을 규조토에 통과시켜 여과한 후 모든 휘발성 물질들을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 DCM 중의 1~5% MeOH로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.02 g)을 얻었다. NMR: 1.60(s, 3H), 2.12(s, 3H), 2.97(brs, 6H), 7.20(d, 2H), 7.37(m, 4H), 9.81(brs, 1H); m/z 443.

### 방법 53

#### 4-[*N,N*-디메틸카르바모일]티오펜올

오산화인(923 mg)을 DMF(10 ml) 중의 4-머캅토벤조산(2000 mg) 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤 하의 150℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음 EtOAc(150 ml)를 첨가하였다. 이 용액을 물(100 ml), 염수(50 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 DCM 중의 2.5% MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 두개의 샘플을 얻었다. 티올 및 이황화물의 혼합물을 함유하는 한 샘플을 DCM 중의 1~2.5% MeOH로 용출시키면서 실리카 겔 상의 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물(760 mg)을 얻었다. NMR: 2.94(s, 6H), 5.63(s, 1H), 7.30(m, 4H); m/z 180.

### 방법 54

#### (R)-*N*-[4-(2-히드록시설파닐)-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-*N*-[4-요오도-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 4)(1.22 g)를 퀴놀린(3 ml) 및 피리딘(1 ml) 중의 2-머캅토에탄올(0.26 ml), 나트륨 메톡사이드(0.20 g) 및 염화제1구리(0.11 g)의 탈산소 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤 하에서 190℃로 18시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(200 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 염산(10% v/v, 2 x 250 ml), 염수(200 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고 잔류물을 5~50% EtOAc/이소헥산을 용출시키면서 50 g 실리카 겔 메가 본드 일루트 컬럼 상의 크로마토그래피로 정제하여 오렌지색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. NMR: 1.59(s, 3H), 3.15(t, 2H), 3.60-3.66(m, 2H), 4.98(t, 1H), 7.43(d, 1H), 7.80(d, 1H), 9.78(brs, 1H); m/z: 376.

### 방법 59

#### (R)-*N*-[4-에틸설파닐-3-(4-카르복시페닐설파닐)-2-클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

4-머캅토벤조산(1.5 당량)과, 나트륨 메탄 티올레이트 대신에 나트륨 메톡사이드를 이용하고 실시예 48의 절차에 따라서 갈색 거품으로서 77% 수율로 표제 화합물을 생성하였다. NMR: 1.13(t, 3H), 1.61(s, 3H), 3.49-3.56(q, 2H), 7.15(d, 2H), 8.20(d, 1H), 8.56(d, 1H), 9.99(brs, 1H), 12.9(brs, 1H); m/z: 510.

### 방법 60~62

실시에 9의 절차에 따라서 적절한 출발 물질을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
60	(R)-N-(2-메틸-3-클로로-4-[4-카르복시페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.56 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (d, 1H), 10.10 (brs, 1H)	464	방법 63
61	(R)-N-(2-메틸-3-브로모-4-[4-카르복시페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.57 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 7.63 (brs, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 10.08 (s, 1H)	510	방법 64
62	(R)-N-(2-클로로-3-니트로-4-[4-카르복시페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.59 (s, 3H), 8.00 (d, 2H), 8.15 (d, 2H), 8.34 (d, 1H), 8.45 (d, 1H)	495	방법 65

### 방법 63

(R)-N-(2-메틸-3-클로로-4-[4-카르복시페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

4-머캅토벤조산(308 mg)을 DMF(5 ml) 중의 산화제1구리(93 mg) 및 (R)-N-(2-메틸-3-클로로-4-요오도-페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 46)(530 mg)의 현탁액에 첨가하였다. 이 혼합물을 아르곤 하에서 150℃로 4.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 EtOAc(100 ml)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 규조토에 통과시켜 여과하고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 잔류물을 DCM 중의 5~10% MeOH로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(504 mg)을 얻었다. NMR: 1.58(s, 3H), 2.26(s, 3H), 7.34(m, 4H), 7.51(brs, 1H), 7.92 (brs, 2H), 9.94(s, 1H), 13.00(brs, 1H); m/z 432.

### 방법 64~65

방법 63의 절차에 따라서 적절한 출발 물질들을 이용하여 하기 화합물들을 제조하였다.

방법	화합물	NMR	m/z	SM
64	(R)-N-(2-메틸-3-브로모-4-[4-카르복시페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.56 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 7.24-7.36 (m, 4H), 7.45 (brs, 1H), 7.91 (m, 2H), 9.91 (brs, 1H), 12.92 (brs, 1H)	476	방법 47
65	(R)-N-(2-클로로-3-니트로-4-[4-카르복시페닐설폰닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드	1.60 (s, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 8.10 (d, 1H)	463	방법 68

### 방법 66

(R)-N-[4-(4-카르복시페닐설폰닐)-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-N-[4-(4-카르복시페닐설폰닐)-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 67)(3.83 g, 8.45 mmol)를 빙초산(55 ml) 중에서 교반하면서 현탁시켰다. 과산화수소(19 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 95℃로 3시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 증발 건조시켜서 크림형 고체를 얻었고, 이를 헥산으로 분쇄하였다. 고체를 여과하고 새척하여 크림형 고체로서 표제 화합물(3.97 g)을 얻었다. NMR: 1.6(s, 3H), 8.0(d, 2H), 8.1(d, 2H), 8.4(q, 2H), 9.9(s, 1H); m/z: 484.

### 방법 67

(R)- N-[4-(4-카르복시페닐설폰닐)-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-N-[4-요오도-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 4)(4.58 g, 10.7 mmol)를 4-머캅토벤조산(2.31 g, 14.98 mmol) 및 산화제1구리(765 mg)와 함께 아르곤 하에 DMF(30 ml) 중에서 교반하면서 가열하였다. EtOAc와 물을 첨가하고, 반응 혼합물을 규조토 층에 통과시켜서 여과한 후, EtOAc/물로 세척하였다. 유기층을 분리하고, 물, 염수로 세척하고, 건조시키고 증발 건조시켰다. 생성된 고체를 5~50% EtOAc/이소헥산으로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼을 이용하여 정제하여 연한 핑크색 고체로서 표제 화합물(4.0 g)을 얻었다. NMR: 1.6(s, 3H), 7.3(d, 2H), 7.5(d, 1H), 7.9(m, 3H), 8.0(d, 1H), 9.9(s, 1H), 13.0(s, 1H); m/z: 452.

**방법 68**(R)- N-(2-클로로-3-니트로-4-요오도페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

2 M 염산(2.5 ml)을 MeOH(25 ml) 중의 (R)-N-(2-클로로-3-니트로-4-요오도페닐)-2-트리메틸실릴옥시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 69)(1150 mg) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 EtOAc(150 ml)와 물(75 ml) 사이에서 분배하였다. 유기층을 분리하고, 염수(75 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 표제 화합물(943 mg)을 얻었다. NMR: 1.58(s, 3H), 7.70(d, 1H), 8.00(d, 1H); m/z 437.

**방법 69**(R)- N-(2-클로로-3-니트로-4-요오도페닐)-2-트리메틸실릴옥시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

4-요오도-3-니트로-2-클로로아닐린(방법 70)(1269 mg) 및 2,6-디-*t*-부틸페리딘(1.5 ml)을 DCM(40 ml) 중의 (S)-3,3,3-트리플루오로-2-(트리메틸실릴옥시)-2-메틸프로파노일 클로라이드(문헌[J. Med. Chem., 1999, 42, 2741-2746]에 기재된 대로 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산(방법 25)으로부터 제조)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3일간 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 10% EtOAc로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1160 mg)을 얻었다. NMR: 0.27(s, 9H), 1.70(s, 3H), 7.70(d, 1H), 8.05(d, 1H), 9.72(brs, 1H); m/z 509.

**방법 70**4-요오도-3-니트로-2-클로로아닐린

요오드 모노클로라이드(1.25 ml)를 빙초산(40 ml) 중의 3-니트로-2-클로로아닐린(4265 mg) 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 아황산나트륨 포화 용액(100 ml)을 첨가하였다. 이 용액을 EtOAc(200 ml)로 추출하고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 EtOAc(150 ml)에 재용해시켜서 중탄산나트륨 포화 용액(75 ml), 염수(75 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 5~15% EtOAc로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물과 출발 물질의 혼합물(1.933 g)(비율 1:1.75)을 얻었다. 요오드 모노클로라이드(0.28 ml)를 빙초산(10 ml) 중의 혼합물(1919 mg)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 아황산나트륨 포화 용액(50 ml)을 첨가하였다. 이 용액으로 EtOAc(100 ml)로 추출하고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 EtOAc(100 ml)와 중탄산나트륨 포화 용액(50 ml) 사이에서 분배하였다. 유기층을 분리하고 염수(50 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 헥산 중의 5~15% EtOAc로 용출시키면서 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물(1286 mg)을 얻었다. NMR: 6.19(s, 2H), 6.73(d, 1H), 7.50(d, 1H); m/z 297.

**방법 71**(R)- N-[4-{2-니트로피리드-6-일설폰닐)-2,3-디클로로페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

물(10 ml) 중의 (R)-N-[2,3-디클로로-4-(클로로설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(2 g, 5 mmol)(방법 73), 아황산나트륨(1.25 g) 및 탄산수소나트륨(1.05 g)의 혼합물을 75℃에서 1시간 동안 교반하였다.

이 용액을 증발 건조시켜서 백색 고체를 얻었다. 여기에 2-클로로-6-니트로피리딘(방법 72; 713 mg) 및 DMF(15 ml)를 첨가하였다. 이 혼합물을 75℃에서 4시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. 잔류물을 물과 EtOAc 사이에서 분배하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 합하여 염수로 세척하고 건조시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 건조시켰다. 0~40% EtOAc/헥산의 농도구배 용매를 이용하여 메가 본드 컬럼으로 정제를 수행하였다. 이렇게 하여 연황색 거품으로서 표제 화합물(250 mg)을 얻었다. NMR: 1.6(s, 3H), 8.1(s, 1H), 8.4(q, 2H), 8.6(d, 1H), 8.9(d, 1H), 9.4(s, 1H); m/z: 486.

## 방법 72

### 2-클로로-6-니트로피리딘

염화제2구리(5.8 g) 및 *t*-부틸니트라이트(6.1 ml)를 아르곤 하에 THF(150 ml) 중에서 교반하고 65℃로 가열하였다. 2-아미노-6-니트로피리딘(Shurko, O. P., Mamaev, V. P.의 문헌[*Chem. Heterocycl. Comp.*, 26, 1990, 1 47-52] 참조, 5 g, 36 mmol)을 적가하였다. 반응물을 65℃에서 1시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. EtOAc(200 ml)를 첨가하고 유기층을 2 M HCl 및 물로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 점성의 오렌지색 고체를 얻었으며, 이를 헥산으로 분쇄하여 갈색/오렌지색 고체로서 표제 화합물(3.4 g)을 얻었다. NMR: 7.8(d, 1H), 8.6(d, 1H), 9.2(s, 1H).

## 방법 73

### (R)-N-[2,3-디클로로-4-(클로로설폰닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-N-{2,3-디클로로페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(방법 74)(5.0 g, 16.6 mmol)를 냉각된(0℃) 클로로설폰산(5.3 ml, 81 mmol)에 15분에 걸쳐 적가한 후 이 혼합물을 85℃로 4.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 빙옥에서 냉각시킨 다음 교반된 빙수 혼합물(60 ml)에 천천히 부었다. 혼합물을 DCM(2 x 75 ml)로 추출하고, DCM을 염수로 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 용출제로서 헥산 중의 20% EtOAc를 이용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 고체로서 표제 화합물(3.0 g, 7.5 mmol)을 얻었다. NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.8(s, 3H), 3.4(s, 1H), 8.15(d, 1H), 8.65(d, 1H) 및 9.55(brs, 1H); m/z 400.

## 방법 74

### (R)-N-{2,3-디클로로페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

DCM(100 ml) 중의 2,3-디클로로아닐린(6.85 g, 42.5 mmol) 및 피리딘(5.1 ml, 75 mmol)의 교반 용액에 DCM(50 ml) 중의 S-3,3,3-트리플루오로-2-트리메틸실릴옥시-2-메틸프로파노일 클로라이드(문헌[J. Med. Chem., 1999, 42, 2741-2746]에 기재된 대로 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산(방법 25)으로부터 제조)(12.2 g, 150 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 후, 1 M 염산, 탄산수소나트륨 포화 용액 및 염수로 세척한 후, 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 MeOH(50 ml)에 용해시키고 1 M 염산(25 ml)으로 처리하고 이 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. MeOH를 증발시키고 수성층을 EtOAc(2 x 25 ml)로 추출하고 EtOAc 추출물을 탄산수소나트륨 포화 용액 및 염수로 세척한 후 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 DCM을 용출제로 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피하여 고체로서 표제 화합물(5.2 g, 17.3 mmol)을 얻었다. NMR: 1.6(s, 3H), 7.4(dd, 1H), 7.5(d, 1H), 7.8(s, 1H), 7.9(d, 1H), 9.8(s, 1H); m/z 300.

## 방법 75

### 2-클로로-3-플루오로-4-(4-N,N-디메틸카르바모일페닐설폰닐)니트로벤젠

실시에 51의 절차에 의해 2-클로로-3-플루오로-4-(4-카르복시페닐-설폰닐)니트로벤젠(방법 24)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. NMR: 2.95(d, 6H), 7.20(dd, 1H), 7.50(d, 2H), 7.60(d, 2H), 7.95(d, 1H); m/z(ES<sup>+</sup>): 355(M+H)<sup>+</sup>.

## 방법 76

(R)-N-{2-클로로-3-(4-카르복시페닐설파닐)-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

(R)-N-{2-클로로-3-플루오로-4-[4-(N,N-디메틸카르바모일)페닐설폰닐]페닐}-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드(실시예 18)를 실시예 50의 절차에 따라 4-머캅토벤조산으로 처리하여 백색 고체로서 표제 화합물(0.39 g, 25%)을 얻었다. NMR: 1.60(s, 3H), 2.90(s, 3H), 3.00(s, 3H), 7.55-7.65(m, 4H), 7.90-7.95(m, 4H), 8.05(s, 1H), 8.55(d, 1H), 8.65(d, 1H), 9.95(s, 1H); 10.60(s, 1H); m/z: 629.

## 방법 77

### 2-플루오로-3-(이소프로필설파닐)-6-니트로아닐린

나트륨 2-프로판티올레이트(5.66 g)를 DMF(200 ml) 중의 2,3-디플루오로-6-니트로아닐린(10.04 g) 용액에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후 EtOAc(300 ml)로 희석시키고 염수(500 ml)로 세척하였다. 세척물을 EtOAc(300 ml)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(500 ml)로 세척하고 건조시키고, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 고체로서 표제 화합물(14.1 g)을 얻었다. NMR: 1.30(d, 6H), 3.70(septet, 1H), 6.70(dd, 1H), 7.26(s, 2H), 7.80(dd, 1H); m/z 229.

## 방법 78

### 2-클로로-3-플루오로-4-(이소프로필설파닐)-니트로벤젠

아세트니트릴(100 ml) 중의 2-플루오로-3-(이소프로필설파닐)-6-니트로아닐린(방법 77; 14.0 g) 용액을 아르곤 하에 65℃에서 아세트니트릴(300 ml) 중의 염화제2구리(8.95 g) 및 *t*-부틸니트릴(9.9 ml)의 교반 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, EtOAc(300 ml)를 첨가하고, 이 혼합물을 2 M 염산(2 x 200 ml), 염수(200 ml)로 세척하고 건조시켰다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 오일을 얻었다. 이를 헥산 중의 10~25% EtOAc로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(10.16 g)을 얻었다. NMR: 1.33(d, 6H), 3.78(m, 1H), 7.65(t, 1H), 7.98(d, 1H); m/z 249(M<sup>+</sup>).

## 방법 79

### 2-클로로-3-플루오로-4-(이소프로필설파닐)아닐린

물(100 ml) 중의 철 트리클로라이드 헥사히드레이트(32.7 g)의 용액을 DMF(100 ml) 중의 2-클로로-3-플루오로-4-(이소프로필설파닐)니트로벤젠(방법 78; 10.07 g) 및 아연 가루(26.36 g)의 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃로 2시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 그 후 이를 EtOAc(500 ml)로 희석시키고 규조토에 통과시켜서 여과하고, 염수(4 x 250 ml)로 세척하고 황산마그네슘 상에서 건조시키고 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 오일을 얻었다. 이것을 헥산 중의 10% EtOAc로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 고체로서 표제 화합물(5.29 g)을 얻었다. NMR: 1.11(d, 6H), 3.10(septet, 1H), 5.92(s, 2H), 6.57(d, 1H), 7.11(t, 1H); m/z 219(M<sup>+</sup>).

## 방법 80

### (2R)-N-[2-클로로-3-플루오로-4-(이소프로필설파닐)페닐]-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

1,3-비스(트리메틸실릴)우레아(5.73 g)를 DCM(75 ml) 중의 (R)-(+)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판논산(방법 25; 4.424 g)의 용액에 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 DCM(20 ml)으로 세척하였다. 유기 용액을 합하여 빙옥에서 냉각시키고 옥살릴 클로라이드(2.7 ml)와 DMF(cat)를 첨가하였다. 그 후 이 용액을 실온으로 가온시키고 24시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하고, 잔류물을 DCM(50 ml)에 용해시키고, DCM(50 ml) 중의 2-클로로-3-플루오로-4-(이소프로필설파닐)아닐린(방법 79; 5.105 g) 및 트리에틸아민(11.7 ml)의 빙옥 냉각 혼합물에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온시키고 18시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 오일을 얻었다. 이것을 헥산 중의 10~25% EtOAc로 용출시키면서 실리카 겔 상에서 크로마토그래피로 정제하여 고체를 얻었다. 이를 무수 THF(15 ml) 중에 용해시키고 -78℃로 냉각시켰다. 1 M 테트라부틸암모늄 플루오



라이드(3.6 ml)를 첨가하고 이 혼합물을 아르곤 하에 -78℃에서 45분간 교반하였다. 그 후 이를 실온으로 가온시키고 30 분간 더 교반하였다. 2 M 염산(50 ml)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc(100 ml)로 추출하였다. 추출물을 염수(50 ml)로 세척하고 건조시키고 휘발성 물질을 증발시켜 제거하여 고체로서 표제 화합물(1.23 g)을 얻었다. NMR: 1.21(d, 6H), 1.58(s, 3H), 3.45(m, 1H), 7.50(t, 1H), 7.79(d, 1H), 7.84(s, 1H), 9.79(s, 1H); m/z 358.35.

#### 방법 81

##### 2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]니트로벤젠

2-클로로-3-플루오로-4-(4-카르복시페닐설파닐)니트로벤젠(방법 24; 5.5 g, 16.8 mmol)을 DCM(100 ml) 중에서 교반하면서 현탁시키고, 옥살릴 클로라이드(3.22 ml)를 첨가하였다. DMF 몇방울을 첨가하여 반응을 개시시키고, 이를 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 증발 건조시킨 다음 DCM(20 ml)에 재용해시켰다. *N*-에틸-*N*-메틸아민(0.46 ml, 5.28 mmol)을 DCM(1 ml)에 용해시키고, 여기에 상기 염화산 용액(2.4 mmol)의 일부를 교반하면서 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반한 후 물, 염수로 세척하고 EtOAc로 용출시키면서 켐 일루트 컬럼 위에 부어서 건조시켰다. 생성된 용액을 증발 건조시킨 다음, 헥산/EtOAc의 농도구배 용매를 이용하여 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(680 mg)을 얻었다. NMR: 1.1(s, 3H), 2.9(d, 3H), 3.2(s, 1H), 3.4(s, 1H), 7.2(m, 1H), 7.5(d, 2H), 7.6(d, 2H), 8.0(m, 1H); m/z 369.

#### 방법 82

##### 2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]니트로벤젠

에틸아민 용액(무수 EtOH 중의 2 M; 2.65 ml)을 DCM(1 ml)을 포함하는 반응 용기에 넣었다. 여기에 방법 81에서 제조한 것과 같은 염화산 용액(2.4 mmol)의 일부를 첨가하였다. 용액을 실온에서 밤새 교반한 후 물, 염수로 세척하고, EtOAc로 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼에 부어서 건조시켰다. 이 용액을 증발 건조시키고, 농도구배 용매 헥산/EtOAc를 이용하여 용출시키면서 메가 본드 일루트 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 정제하여 표제 화합물(380 mg)을 얻었다. NMR: 1.1(t, 3H), 3.2(m, 2H), 7.1(t, 1H), 7.6(d, 2H), 7.9(m, 2H), 8.6(s, 1H).

#### 방법 83

##### 2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]아닐린

2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]니트로벤젠(방법 81; 650 mg, 1.76 mmol)을 철 분말(1.06 g), EtOH(1.2 ml), 물(0.5 ml) 및 HCl 2 방울과 함께 75℃에서 45분간 교반하면서 가열하였다. 그 후 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중탄산나트륨 포화 용액으로 염기성화시키고 EtOAc를 첨가하였다. 반응 혼합물을 규조토 층에 통과시켜서 여과하고, 물과 EtOAc로 철저히 세척하였다. 유기층을 합하여 물로 세척하고, 건조시키고 여과시키고 증발 건조시켜서 연황색 검으로서 표제 화합물(600 mg)을 얻었다. NMR: 1.0(s, 3H), 2.8(s, 3H), 3.2(d, 2H), 6.2(s, 1H), 7.0(m, 2H), 7.2(m, 3H).

#### 방법 84

##### 2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]아닐린

2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]니트로벤젠(방법 82; 360 mg, 1.02 mmol), 철 분말(617 mg), EtOH(0.68 ml), 물(0.28 ml) 및 진한 HCl 1 방울을 75℃에서 45분간 교반하면서 가열하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 중탄산나트륨 포화 용액을 이용하여 염기성화시켰다. EtOAc를 첨가하고, 이 용액을 켐 일루트 컬럼에 부어서 EtOAc로 용출시켜서 연황색 점성 고체로서 표제 화합물(260 mg)을 얻었다. NMR: 1.1(t, 3H), 3.2(q, 2H), 6.1(s, 1H), 7.0(q, 2H), 7.2(q, 1H), 7.7(t, 2H), 8.3(d, 1H).

#### 방법 85

##### (*R*)-*N*-(2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-메틸-*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]아닐린(방법 83; 580 mg, 1.7 mmol)을 DCM(6 ml)에 용해시키고 피리딘(0.28 ml)을 첨가하였다. (S)-3,3,3-트리플루오로-2-(트리메틸실릴옥시)-2-메틸프로파노일 클로라이드(문헌 [*J. Med. Chem.*, 1999, 42, 2741-2746]에 기재된 대로 (R)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로피온산(방법 25)으로부터 제조)를 DCM(1 ml)에 용해시키고 이를 아닐린에 첨가하였다. 이 용액을 4시간 동안 교반한 후 HCl(2 M)로 세척하고 과량의 피리딘을 제거하였다. 유기층을 증발 건조시키고, MeOH(17 ml)에 용해시키고 HCl(2 M, 1.7 ml)을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 제거하고 잔류물을 물과 EtOAc 사이에서 분배하였다. 수성층을 EtOAc로 2회 추출하고, 유기층을 합하여 물, 염수로 세척한 후 캄 일루트 컬럼에 부어서 EtOAc로 용출시키면서 건조시켰다. 생성된 용액을 증발 건조시키고, 5~65% EtOAc/헥산으로 용출시키면서 본드 일루트 컬럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체로서 표제 화합물(390 mg)을 얻었다. NMR: 1.0(s, 3H), 1.6(3, 3H), 2.8(s, 3H), 3.2(d, 2H), 7.2(d, 2H), 7.3(d, 2H), 7.6(t, 1H), 7.9(s, 1H), 9.9(s, 1H); m/z 477.

## 방법 86

(R)- *N*-(2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]페닐)-2-히드록시-2-메틸-3,3,3-트리플루오로프로판아미드

2-클로로-3-플루오로-4-[4-(*N*-에틸카르바모일)페닐설파닐]아닐린(방법 84)을 방법 85의 절차에 따라서 (S)-3,3,3-트리플루오로-2-(트리메틸실릴옥시)-2-메틸프로파노일 클로라이드와 반응시켜서 황색 검으로서 표제 화합물을 얻었다. M/z 463.

## 실시예 85

아래에서는 사람에게 치료용 또는 예방용으로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 생체내 가수분해성 에스테르(이하 화합물 X로 칭함)를 함유하는 대표적인 약학 제형에 대해 설명한다.

(a): 정제 I	mg/정제
화합물 X	100
락토스 Ph.Eur	182.75
크로스카멜로스 나트륨	12.0
옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트)	2.25
마그네슘 스테아레이트	3.0

(b): 정제 II	mg/정제
화합물 X	50
락토스 Ph.Eur	223.75
크로스카멜로스 나트륨	6.0
옥수수 전분	15.0
폴리비닐피롤리돈(5% w/v 페이스트)	2.25
마그네슘 스테아레이트	3.0

(c): 정제 III	mg/정제
화합물 X	1.0
락토스 Ph.Eur	93.25
크로스카멜로스 나트륨	4.0
옥수수 전분 페이스트(5% w/v 페이스트)	0.75
마그네슘 스테아레이트	1.0

(d): 캡슐	mg/캡슐
화합물 X	10
락토스 Ph. Eur	488.5
마그네슘 스테아레이트	1.5

<b>(e): 주사제 I</b>	<b>(50 mg/ml)</b>
화합물 X	5.0% w/v
1 M 수산화나트륨 용액	15.0% v/v
0.1 M 염산	(pH를 7.6으로 조절함)
폴리에틸렌 글리콜 400	4.5% w/v
주사제용 물	100%까지 채움

<b>(f): 주사제 II</b>	<b>(10 mg/ml)</b>
화합물 X	1.0% w/v
인산나트륨 BP	3.6% w/v
0.1 M 수산화나트륨 용액	15.0% v/v
주사제용 물	100%까지 채움

<b>(g): 주사제 III</b>	<b>(1 mg/ml, pH 6으로 완충시킴)</b>
화합물 X	0.1% w/v
인산나트륨 BP	2.26% w/v
시트르산	0.38% w/v
폴리에틸렌 글리콜 400	3.5% w/v
주사제용 물	100%까지 채움

## 주

상기 조성물들은 제약업계에 잘 알려져 있는 통상의 절차를 이용하여 얻을 수 있다. 정제 (a)~(c)는 통상의 방법으로 장용 피 코팅하여, 예컨대 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 코팅을 제공할 수 있다.