



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.  
C07D 317/26 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년08월09일  
(11) 등록번호 10-0748010  
(24) 등록일자 2007년08월03일

|             |                   |             |                 |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호   | 10-2001-7009393   | (65) 공개번호   | 10-2001-0101709 |
| (22) 출원일자   | 2001년07월26일       | (43) 공개일자   | 2001년11월14일     |
| 심사청구일자      | 2004년11월23일       |             |                 |
| 번역문 제출일자    | 2001년07월26일       |             |                 |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US2000/002038 | (87) 국제공개번호 | WO 2000/44739   |
| 국제출원일자      | 2000년01월27일       | 국제공개일자      | 2000년08월03일     |

(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, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 코스타리카, 도미니카, 탄자니아, 남아프리카, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

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

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 09/239,087 1999년01월27일 미국(US)

(73) 특허권자  
아보트 러보러터리즈  
미국 일리노이주 60064-6008 아보트 파크 아보트 파크 로드 100 디파트먼트 377 빌딩 에이피6에이-1

(72) 발명자  
커틴마이클엘.  
미국위스콘신주53158플레즌트프레어리8625113번에비뉴

다이위자  
미국일리노이주60031거니캠덴드라이브1557

데이빗슨스티븐케이.  
미국일리노이주60048리버티빌그레이스우드드라이브1002

헤이맨하워드알.  
미국일리노이주60641시카고노쓰킬러애비뉴3642

홈즈제임스에이치.  
미국일리노이주60031거니파인그로브스트리트1239

마이클라이즈마이클알.  
미국일리노이주60048리버티빌웨스트개빈레인4452

스타인맨더글라스에이치.  
미국일리노이주60053모튼그로브포스터스트리트7001

(74) 대리인  
이범래  
이병호  
장훈

(56) 선행기술조사문헌  
EP 0780386

심사관 : 김문경

전체 청구항 수 : 총 18 항

## (54) 매트릭스 메탈로프로테이나제의 역 하이드록사메이트 억제제

### (57) 요약

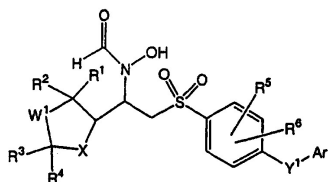
본 발명은 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제인 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 또한, 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제 조성물 및 포유동물에서 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제 방법을 제공한다.

### 특허청구의 범위

#### 청구항 1.

화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

W<sup>1</sup>은 (1) -O-, (2) -CH<sub>2</sub>O- 및 (3) -CH<sub>2</sub>-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 그룹의 좌측 말단은 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>를 함유하는 탄소에 부착되는 말단이고 우측 말단은 R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>를 함유하는 탄소에 부착되는 말단이고,

X는 (1) -O- 및 (2) -N(R<sup>7</sup>)-[여기서, R<sup>7</sup>은 (a) 수소, (b) C<sub>1</sub>-알킬 및 (c) C<sub>1</sub>-SO<sub>2</sub>-알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택된다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 (1) 수소 및 (2) C<sub>1</sub>-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 (1) 수소 및 (2) C<sub>1</sub>-알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 함께 옥소이고,

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 수소이고,

Y<sup>1</sup>은 (1) 공유 결합 및 (2) -O-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

Ar은 페닐이고, 여기서 페닐은 치환되지 않거나, (a) C<sub>1</sub>-알킬, (b) C<sub>1-2</sub>-알콕시(여기서, C<sub>1-2</sub>-알콕시는 치환되지 않거나 C<sub>1-2</sub>-알콕시로 치환될 수 있다), (c) 할로, (d) C<sub>1</sub>-할로알킬, (e) C<sub>1</sub>-퍼플루오로알킬 및 (f) C<sub>1</sub>-퍼플루오로알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환될 수 있다.

## 청구항 2.

삭제

## 청구항 3.

제1항에 있어서, Y<sup>1</sup>이 -O-인 화합물.

## 청구항 4.

제3항에 있어서, W<sup>1</sup>이 -O-인 화합물.

## 청구항 5.

제4항에 있어서, X가 -O-인 화합물.

## 청구항 6.

제5항에 있어서,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1R)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1R)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

1,4,5-트리데옥시-4-(포밀(하이드록시)아미노)-2,3-O-(1-메틸에틸리덴)-5-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)-D-자일리톨,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-메톡시페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-2-((4-(4-클로로페녹시)페닐)설폰일)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-메틸페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(2-메톡시에톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드 및

1,2-디데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-3,4-O-(1-메틸에틸리덴)-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)-L-트레오펜타톨로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 7.

제4항에 있어서, X가  $-N(R^7)-$ 이고, 여기서  $R^7$ 이 (a) 수소, (b)  $C_1$ -알킬 및 (c)  $C_1-SO_2$ -알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 8.

제7항에 있어서, 하이드록시((1RS)-1-((4S)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드 및 하이드록시((1RS)-1-((4S)-3-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 9.

제3항에 있어서,  $W^1$ 이  $-CH_2-$ 인 화합물.

## 청구항 10.

제9항에 있어서, X가  $-O-$ 인 화합물.

## 청구항 11.

제10항에 있어서, 하이드록시((1S)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)포름아미드 및 하이드록시((1R)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)포름아미드로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 12.

제9항에 있어서, X가  $-N(R^7)-$ 이고, 여기서  $R^7$ 이 (a) 수소, (b)  $C_1$ -알킬 및 (c)  $C_1-SO_2$ -알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 13.

제12항에 있어서, 하이드록시((1S)-1-((2R)-1-(메틸설폰닐)피롤리딘)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)포름아미드인 화합물.

## 청구항 14.

제3항에 있어서, W가  $-CH_2O-$ 인 화합물.

## 청구항 15.

제14항에 있어서, 1,2,4-트리데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-4,4-디메틸-3,5-O-(1-메틸에틸리덴)-1-((4-(4-트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)-D-트레오-펜티톨인 화합물.

## 청구항 16.

제1항에 있어서,  $Y^1$ 이 공유 결합이며,  $W^1$ 이  $-O-$ 이고, X가  $-O-$ 인 화합물.

## 청구항 17.

제16항에 있어서,

4-클로로-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-1,1'-비페닐,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐 및

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-4'-(2-메톡시에톡시)-1,1'-비페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 18.

삭제

## 청구항 19.

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1R)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1R)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

4-클로로-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰일)-1,1'-비페닐,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

1,4,5-트리데옥시-4-(포밀(하이드록시)아미노)-2,3-O-(1-메틸에틸리덴)-5-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)-D-자일리톨,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(메톡시페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-2-((4-(4-클로로페녹시)페닐)설폰일)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(메틸페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰일)-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐,

(1S)-1-((4S)-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰일)-4'-(2-메톡시에톡시)-1,1'-비페닐,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(2-메톡시에톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

1,2,4-트리데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-4,4-디메틸-3,5-O-(1-메틸에틸리덴)-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)-D-트레오-펜티톨,

하이드록시((1S)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드,

하이드록시((1R)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드,

하이드록시((1S)-1-((2R)-1-(메틸설포닐)피롤리딘)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설포닐)에틸)포름아미드,

하이드록시((1RS)-1-((4S)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설포닐)에틸)포름아미드,

하이드록시((1RS)-1-((4S)-3-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설포닐)에틸)포름아미드 및

1,2-디데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-3,4-O-(1-메틸에틸리덴)-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설포닐)-L-트레오-펜티톨로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 20.

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설포닐)에틸(하이드록시)포름아미드인 화합물.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제 활성을 갖는 화합물, 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 의학적 치료방법에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 매트릭스 메탈로프로테이나제를 억제하는 역 하이드록사메이트 함유 화합물, 당해 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 포유동물에서 매트릭스 메탈로프로테이나제를 억제하는 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP)는 관절염으로부터 암까지 다수의 질환에 수반되는 조직 파괴와 연관되는 것으로 믿어지는 콜라게나제, 스트로멜리신 및 젤라티나제를 포함하는 세포외 효소의 부류이다.

전형적인 결합 조직 세포는 고분자량의 단백질 및 당단백질의 세포외 매트릭스 내에 내재되어 있다. 건강한 조직에서는 연속적이며 섬세하게 균형잡힌 일련의 과정이 있는데, 당해 과정은 세포 분열, 매트릭스 합성 및 매트릭스 분해를 포함한다. 특정 병리적 증상에서, 이들 3개 과정의 불균형은 부적절한 조직 재구성을 유도할 수 있다. 예를 들면, 관절염에서, 하중-지지 관절 연골의 부적절한 성형은 관절 이동성을 잃어버릴 수 있다. 암의 경우, 세포 분열의 조절 및 매트릭스 합성 및 분해의 2개 과정의 결핍은 종양 세포의 모세 혈관을 둘러싼 기저막 투과를 허용하여 증가된 매트릭스 교체에서 표현형을 간섭하는 형질전환된 세포의 전환, 이어서 전이를 유도할 수 있다.

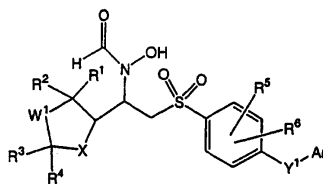
MMP에 결합하고 이를 억제하는 치료제의 발견이 주요 관심사였다. 신규한 치료제의 발견은 이들의 활성이, 예를 들면, 류마티스성 관절염, 골관절염, 골다공증과 같은 골감소증, 치주염, 치은염, 각막, 상피 또는 위 궤양, 및 종양 성장 및 전이 또는 침입을 포함하는 조직 퇴행 과정과 연관된 질환 상태와 싸우기 위한 신규한 작용 메카니즘을 갖는 신규한 약제를 유도할 것이다.

본 발명은 효능, 약력학 및 보다 낮은 부작용이 독특하게 결합된 일련의 MMP 억제제에 관한 것이다.

#### 발명의 요약

주요한 양태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드러를 제공한다:

화학식 I



위의 화학식 I에서,

$W^1$ 은 (1)  $-O-$ , (2)  $-CH_2O-$  및 (3)  $-CH_2-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 그룹의 좌측 말단은  $R^1$  및  $R^2$ 를 함유하는 탄소에 부착되는 말단이고 이의 우측 말단은  $R^3$  및  $R^4$ 를 함유하는 탄소에 부착되는 말단이고,

$X$ 는 (1)  $-O-$  및 (2)  $-N(R^7)-$ [여기서,  $R^7$ 은 (a) 수소, (b) 알킬, (c)  $-SO_2-$ 알킬 및 (d) 알카노일로 이루어진 그룹으로부터 선택된다]로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

$R^1$  및  $R^2$ 는 (1) 수소, (2) 알킬 및 (3) 하이드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

$R^3$  및  $R^4$ 는 (1) 수소 및 (2) 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나,  $R^3$  및  $R^4$ 는 함께 옥소이거나,  $R^3$  및  $R^4$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소원자와 함께 사이클로알킬 환을 형성하며,

$R^5$  및  $R^6$ 는 (1) 수소, (2) 알킬, (3) 퍼플루오로알킬, (4) 할로, (5) 할로알킬, (6) 알콕시, (7) 하이드록시, (8) 하이드록시알킬, (9) 알콕시알킬 및 (10) 니트로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고,

$Y^1$ 은 (1) 공유 결합, (2)  $-O-$ , (3) 탄소수 2 내지 4의 알킬렌, (4) 피페리디네일, (5) 탄소수 2의 알케닐렌, (6) 탄소수 2의 알킬닐렌, (7)  $-SO_2-$  및 (8)  $-C(O)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며,

$Ar$ 은 (1) 페닐, (2) 피리딜, (3) 피라지닐, (4) 피리다지닐, (5) 푸릴, (6) 티에닐, (7) 이소옥사졸릴, (8) 옥사졸릴, (9) 티아졸릴 및 (10) 이소티아졸릴로 이루어진 그룹(여기서, 그룹 (1) 내지 (10)은 치환되지 않거나, (a) 알킬, (b) 알콕시(여기서, 알콕시는 치환되지 않거나 알콕시로 치환될 수 있다), (c)  $-(\text{알킬렌})-CO_2R^8$ (여기서,  $R^8$ 은 수소 또는 알킬이다), (d)  $-(\text{알킬렌})-NR^9R^{10}$ (여기서,  $R^9$  및  $R^{10}$ 은 (i) 알킬, (ii) 페닐 및 (iii) 페닐알킬로 이루어진 그룹(여기서, (ii) 페닐 및 (iii) 페닐알킬의 페닐 부분은 치환되지 않거나 할로 및 알콕시로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다)으로부터 독립적으로 선택된다], (e) 알콕시알킬, (f) 시아노, (g) 시아노알킬, (h) 할로, (i) 할로알킬, (j) 하이드록시, (k) 하이드록시알킬, (l) 티오알콕시, (m) 티오알콕시알킬, (n) 페닐알콕시, (o) 페녹시, (p) 페녹시알킬, (q) (헤테로사이클)옥시, (r) (헤테로사이클)옥시알킬, (s) 퍼플루오로알킬, (t) 퍼플루오로알콕시, (u) 설퍼닐알킬, (v) 설포닐

알킬, (w)  $\begin{matrix} \text{A} \\ | \\ \text{O} \end{matrix}$  [여기서, A는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2O-$  및  $-O-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, B는  $-C(O)-$  및  $-(C(R''))_v-$ 로 이루어진 그룹(여기서,  $R''$ 은 수소 또는 알킬이고, v는 1 내지 3이다)으로부터 선택된다] 및 (x)  $-N(R^8)SO_2R^{11}$ [여기서,

$R^{11}$ 은 (i) 수소, (ii) 알킬 및 (iii)  $-N(R^8)(R^{12})$ (여기서,  $R^{12}$ 은 수소 또는 알킬이다)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다]로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환된다]으로부터 선택되며, 여기서 (q) (헤테로사이클)옥시 및 (r) (헤테로사이클)옥시알킬의 헤테로사이클 부분은 (i) 피리딜, (ii) 피라지닐, (iii) 피리다지닐, (iv) 푸릴, (v) 티에닐, (vi) 이소옥사졸릴, (vii) 옥사졸릴, (viii) 티아졸로일 및 (ix) 이소티아졸릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, (q) (헤테로사이클)옥시 및 (r) (헤테로사이클)옥시알킬의 헤테로사이클 부분은 치환되지 않거나 (i) 알킬, (ii) 알콕시, (iii) 퍼플루오로알킬, (iv) 할로, (v) 시아노, (vi) 시아노알킬, (vii) 할로알킬 및 (viii) 알카노일로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있고, (o) 페녹시 및 (p) 페녹시알킬의 페닐 부분은 치환되지 않거나 (i) 알킬, (ii) 알콕시, (iii) 퍼플루오로알킬, (iv) 할로, (v) 시아노, (vi) 시아노알킬, (vii) 할로알킬 및 (viii) 알카노일로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있다.



본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 I의 X 및 W<sup>1</sup>이 모두 산소인 화합물이다.

또다른 양태에서, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 화학식 I의 화합물을 치료학적 유효량으로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

또다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제를 필요로 하는 포유동물에게 투여함을 포함하는, 포유동물에서 매트릭스 메탈로프로테이나제를 억제시키는 방법을 제공한다.

### 발명의 상세한 설명

본 명세서 및 첨부된 특허청구 범위 전반에 걸쳐 사용된 바와 같은, 하기 용어는 명시된 의미를 갖는다:

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알카노일"은 카보닐 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 알킬 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알케닐렌"은 1개 이상의 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소로부터 유도된 2가 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 알킬 그룹을 나타낸다. 본 발명의 알콕시 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알콕시알킬"은 알킬렌 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 알콕시 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알킬"은 포화 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알킬렌"은 2개의 수소 원자를 제거함으로써 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소로부터 유도된 포화 2가 탄화수소 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "알키닐렌"은 하나 이상의 3중 결합을 함유하는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소로부터 유도된 2가 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "시아노"는 -CN을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "시아노알킬"은 알킬 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 시아노 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로"는 -F, -Cl, -Br 및 -I를 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "할로알킬"은 1, 2, 3 또는 4개의 할로젠 원자로 치환된 알킬 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "헤테로사이클"은 질소, 산소 및 황으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 환을 나타낸다. 5-원 환은 0 내지 2개의 이중 결합을 가지며, 6- 및 7-원 환은 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 본 발명의 헤테로사이클 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "(헤테로사이클)옥시"는 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 헤테로사이클 그룹을 나타낸다. 본 발명의 (헤테로사이클)옥시 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "(헤테로사이클)옥시알킬"은 알킬 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 (헤테로사이클)옥시 그룹을 나타낸다. 본 발명의 (헤테로사이클)옥시알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "하이드록시"는 -OH를 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "하이드록시알킬"은 알킬 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 하이드록시 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "니트로"는  $\text{-NO}_2$ 를 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "옥소"는  $(=\text{O})$ 를 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "퍼플루오로알콕시"는 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 퍼플루오로알킬 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "퍼플루오로알킬"은 각각의 수소 라디칼이 플루오르화물 라디칼에 의해 치환된 알킬 그룹에 결합된 알킬 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는 프로드럭"은 부적절한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없으며, 합당한 이익/위험율에 비례하고, 목적하는 용도에 대해 효과적일 뿐만 아니라, 가능한 경우, 본 발명의 화합물의 양쪽성 이온 형태를 갖는 사람 및 하급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한, 건전한 의학적 판단내의 본 발명의 화합물의 프로드럭을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 부적절한 독성, 자극, 알러지 반응 등이 없으며, 합당한 이익/위험율에 비례하는 사람 및 하급 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한, 건전한 의학적 판단내의 염을 나타낸다. 당해 염은 본 발명의 화합물의 최종 분리 및 정제 동안에 동일 반응계에서 제조되거나, 유리 염기 그룹을 적합한 유기산과 반응시킴으로써 별도로 제조할 수 있다. 대표적인 산 부가 염은 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄퍼설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 운데카노에이트, 발레레이트염 등을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 뿐만 아니라, 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 에틸아민 등을 포함하지만 이로써 제한되지 않는 무독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "페녹시"는 산소 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 페닐 그룹을 나타낸다. 본 발명의 페녹시 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "페녹시알킬"은 알킬 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 페녹시 그룹을 나타낸다. 본 발명의 페녹시알킬 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "페닐알콕시"는 알콕시 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 페닐 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "페닐알킬"은 알킬 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 페닐 그룹을 나타낸다. 본 발명의 페닐알킬 그룹은 치환 또는 비치환될 수 있다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "프로드럭"은 혈중 가수분해 등과 같이 생체 내에서 상기 정의된 모화합물로 용이하게 전환되는 화합물을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "설피닐"은  $\text{-S(O)-}$ 를 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "설피닐알킬"은 설피닐 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 알킬 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "설포닐"은  $\text{-SO}_2\text{-}$ 를 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "설포닐알킬"은 설포닐 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 알킬 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "티오알콕시"는 황 원자를 통해 모분자 잔기에 부착된 알킬 그룹을 나타낸다.

본원에서 사용된 바와 같은 용어 "티오알콕시알킬"은 알킬 그룹을 통해 모분자 잔기에 부착된 티오알콕시 그룹을 나타낸다.

본 발명의 화합물은 비대칭 또는 키랄 중심이 존재하는 입체이성체로서 존재할 수 있다. 이들 화합물은 키랄 탄소 원자 주위의 치환체의 형상에 따라 "R" 또는 "S"로 나타낸다. 본 발명의 화합물은 다양한 입체이성체 및 이의 혼합물이 예기된다. 입체이성체는 에난티오머 및 부분입체이성체, 및 (RS)로 나타내는 에난티오머 또는 부분입체이성체의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 화합물의 각각의 입체이성체는 비대칭 또는 키랄 중심을 함유하는 시판되는 출발 물질로부터 합성에 의해 제조되거나, 선행 기술의 전문가에게 익히 공지된 해법에 의해 라세미체 혼합물을 제조함으로써 제조될 수 있다. 이들 해결 방법은 (1) 에난티오머 혼합물의 키랄 보조물로의 부착, 재결정화 또는 크로마토그래피에 의한 생성된 부분입체이성체 혼합물의 분리 및 보조물로부터 광학적으로 순수한 생성물의 유리, 또는 (2) 키랄 크로마토그래피 컬럼 상에서 광학 에난티오머 혼합물의 직접적인 분리에 의해 예시된다.

본 발명의 치료방법 및 약제학적 조성물에 따라, 당해 화합물은 단독 또는 기타 매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제의 배합물로 투여될 수 있다. 당해 화합물을 사용하는 경우, 모든 특정 환자에 대한 구체적인 치료학적으로 유효한 투여량은 치료되는 증상 및 증상의 중증도; 사용되는 특정 화합물의 활성; 사용되는 구체적인 조성물; 환자의 나이, 체중, 건강 상태, 성별 및 식성; 투여 기간; 투여 경로; 사용되는 화합물의 배출 속도; 치료 기간; 및 사용되는 화합물과 배합되거나 공존하는 약제에 의존한다. 당해 화합물은 담체, 부형제, 희석제, 비히클 또는 이의 배합물을 함유하는 단위 투여 제형으로 경구, 비경구, 삼투(비강 분무), 직장내, 질내 또는 국소 투여될 수 있다. 용어 "비경구"는 주입 뿐만 아니라, 피하, 정맥내, 근육내 및 흉골내 주사를 포함한다.

당해 화합물의 비경구 수성 또는 유성 현탁액은 분산제, 습윤제 또는 현탁제를 사용하여 제형화시킬 수 있다. 또한, 주사제는 희석제 또는 용제 중의 주사액 또는 현탁액일 수 있다. 사용되는 허용되는 희석제 또는 용제는 물, 식염수, 링거 용액, 완충액, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 올레산과 같은 지방산 및 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드와 같은 비휘발성 오일이다.

비경구 투여 화합물의 억제 효과는 이들의 흡수를 지연시킴으로써 연장시킬 수 있다. 특정 화합물의 흡수를 지연시키기 위한 하나의 방법은 당해 화합물의 결정, 무정형 또는 기타 수-불용성 형태의 현탁액을 포함하는 주사가능한 데포우 형태로 투여하는 것이다. 당해 화합물의 흡수 속도는 이의 용해 속도, 다시 말하면, 이의 물리적 상태에 의존한다. 특정 화합물의 흡수를 지연시키기 위한 또다른 방법은 유성 용액 또는 현탁액으로서 당해 화합물을 포함하는 주사가능한 데포우 형태로 투여하는 것이다. 특정 화합물의 흡수를 지연시키기 위한 또다른 방법은 리포솜, 마이크로에멀전, 또는 폴리락타이드-폴리글리콜라이드, 폴리오르토에스테르 또는 폴리안하이드라이드와 같은 생체분해성 중합체 내에 트래핑된 당해 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 포함하는 주사가능한 데포우 형태로 투여하는 것이다. 약제 대 중합체 및 중합체 조성물의 비율에 따라, 약제 방출 속도가 조절될 수 있다.

또한, 경피 패치가 당해 화합물의 조절된 이동을 제공할 수도 있다. 흡수 속도는 속도 조절 막의 사용 또는 중합체 매트릭스 또는 겔내의 당해 화합물의 트래핑에 의해 지연시킬 수 있다. 반대로, 흡수 증강제가 흡수를 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

경구 투여용의 고체 투여형은 캡슐, 정제, 환제, 산제 및 과립제를 포함한다. 고체 투여형에서, 활성 화합물은 슈크로즈, 락토즈, 전분, 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘, 폴리아미드 분말, 정제 윤활제, 및 마그네슘 스테아레이트 또는 미세결정 셀룰로스와 같은 정제 보조제와 같은 희석제를 임의로 포함할 수 있다. 또한, 캡슐, 정제 및 환제는 완충제를 포함할 수도 있으며, 정제 및 환제는 장용 피복 또는 기타 방출-조절 피복을 사용하여 제조할 수도 있다. 또한, 산제 및 분무제는 활석, 규산, 수산화알루미늄, 규산칼슘, 폴리아미드 분말 또는 이의 혼합물을 함유할 수도 있다. 분무제는 추가로 클로로포름, 오로탄화수소 또는 이의 치환체와 같은 통상적인 추진제를 함유할 수 있다.

경구 투여용의 액상 투여형은 물과 같은 불활성 희석제를 포함하는 에멀전, 마이크로에멀전, 용제, 현탁제, 시럽, 및 엘릭서제를 포함한다. 또한, 이들 조성물은 습윤제, 에멀전화제, 현탁제, 감미제, 향신제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수도 있다.

국소 투여형은 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 산제, 용제, 분무제, 흡입제 및 경피 패치를 포함한다. 당해 화합물은 멸균 조건하에 담체 및 모든 요구되는 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 또한, 이들 투여형은 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스,

과라핀, 전분, 트래거켄트, 셀룰로즈 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 활석 및 산화 아연, 또는 이의 혼합물과 같은 부형제를 포함할 수도 있다. 직장내 또는 질내 투여용 좌제는 당해 화합물을 코코아 버터 또는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 무자극성 부형제와 혼합함으로써 제조할 수 있으며, 이들은 통상의 온도에서는 고체이지만 직장 또는 질내에서는 유체가 된다. 또한, 안 점적제, 안 연고, 산제 및 용액을 포함하는 안용 제형이 본 발명의 범주내인 것으로 예상된다.

숙주에 단일 또는 분할 투여로 투여되는 당해 화합물의 1일 총 투여량은 체중 1kg당 약 0.1 내지 200mg, 바람직하게는 체중 1kg당 약 0.25 내지 약 100mg의 양일 수 있다. 단일 투여 조성물은 1일 투여량을 구성하기 위하여 상기 양 또는 이의 약수를 함유할 수 있다.

본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 I의 X 및 W<sup>1</sup>이 모두 산소인 화합물이다.

추가로 바람직한 양태는 R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>가 수소인 화학식 I의 화합물, Y<sup>1</sup>이 -O-인 화학식 I의 화합물 및 Y<sup>1</sup>이 공유 결합인 화학식 I의 화합물이다.

가장 바람직한 화합물은 실시예 1의 화합물이다.

본 발명의 구체적인 화합물은, (1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1R)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1R)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

4-클로로-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰일)-1,1'-비페닐,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

1,4,5-트리데옥시-4-(포밀(하이드록시)아미노)-2,3-O-(1-메틸에틸리덴)-5-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)-D-자일리톨,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(메톡시페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-2-((4-(4-클로로페녹시)페닐)설폰일)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-메틸페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰일)-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐,

(1S)-1-((4S)-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰일)-4'-(2-메톡시에톡시)-1,1'-비페닐,

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(2-메톡시에톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드,

1,2,4-트리데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-4,4-디메틸-3,5-O-(1-메틸에틸리덴)-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)-D-트레오-펜티톨,

하이드록시((1S)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드,

하이드록시((1R)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드,

하이드록시((1S)-1-((2R)-1-(메틸설폰일)피롤리딘)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드,

하이드록시((1RS)-1-((4S)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드,

하이드록시((1RS)-1-((4S)-3-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸)포름아미드, 및

1,2-디데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-3,4-O-(1-메틸에틸리덴)-1-((4-(2-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)-L-트레오-펜티톨을 포함하지만, 이로써 제한되지는 않는다.

본 발명을 실시하기 위하여 추가로 바람직한 화합물은 (1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰일)에틸(하이드록시)포름아미드이다.

#### 생물학적 활성의 측정

매트릭스 메탈로프로테이나제 억제제로서 본 발명의 화합물의 효능은 하기 기술된 젤라티나제 A 효소군에 대한 억제력을 측정함으로써 측정된다. 재조합 활성 젤라티나제-A(MMP-2)는 온코진 리서치(Oncogene Research) 사로부터 구입한다. 당해 효소를 문헌[참조: Science 1990, 247, 954-958]에 기술된 바에 따라 극세 플레이트중에 150 $\mu$ l 용적의 형광 기질의 절단에 의해 검정한다. 기질의 절단에서, EDANS 그룹의 형광성은 30배로 증가하며, 이러한 증가는 f-max (Molecular Devices) 형광 플레이트 판독기를 사용하여 모니터링한다(예: 335nm; em: 485nm). 억제제의 존재 또는 부재 하에 젤라틴-A에 의한 기질의 절단 속도는 주위 온도에서 40분으로 측정된다. DMSO 중의 당해 화합물의 모액을 제조하고, 이들 용액을 또한 효소와 기질의 희석용으로 사용되는 검정 완충액(50mM Tris HCl, pH 7.4, 150mM NaCl 및 10mM CaCl<sub>2</sub> 사용)으로 희석시킨다. 하기 표 1에 나타난 당해 화합물의 효능[IC<sub>50</sub>]은 대조군 대 억제제 농도의 지수와 연관된 % 억제 데이터의 지수 함수를 플로팅함으로써 산출된다.

**[표 1]**  
MMP-2 억제

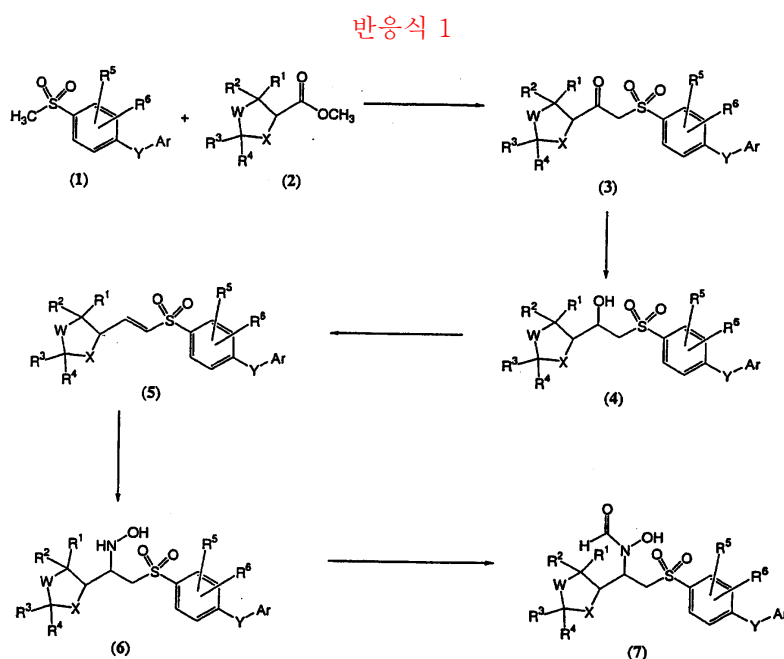
| 실시예 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----|-----------------------|
| 1   | 0.8                   |
| 8   | 0.3                   |
| 9   | 0.5                   |
| 11  | 0.8                   |
| 13  | 0.2                   |

|    |     |
|----|-----|
| 14 | 0.4 |
| 15 | 0.3 |
| 17 | 0.6 |
| 20 | 1.4 |
| 21 | 0.9 |

## 합성 방법

하기 반응식 및 실시예에서 사용된 약어는 다음과 같다: DMSO는 디메틸설폭사이드이며, MTBE는 메틸 3급-부틸 에테르이고, THF는 테트라하이드로푸란이며, DMF는 N,N-디메틸포름아미드이다.

본 발명의 화합물 및 방법은 본 발명의 화합물을 제조할 수 있는 방법을 설명한 하기 합성 반응식과 결합하여 더욱 잘 이해될 것이다. 당해 화합물은 다양한 합성 경로에 의해 제조할 수 있다. 대표적인 방법은 반응식 1에 나타나 있다. 그룹  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  및  $R^6$ 는 상기 정의되어 있다. 상기 정의된 화합물은 하기에 나타난 합성법에서 적합한 반응제 및 시약을 치환함으로써 합성할 수 있음을 당해 분야의 기술자는 용이하게 식별할 수 있을 것이다.



반응식 1에 따라, 화학식 1의 화합물은 염기를 사용하여 처리한 다음, 화학식 2의 화합물과 축합시킴으로써 화학식 3의 화합물로 전환시킬 수 있다. 대표적인 염기는 n-부틸리튬, 3급-부틸리튬, 리튬 헥사메틸디실라자이드 및 리튬 디이소프로필아미드를 포함한다. 상기 반응에서 사용되는 용매의 예는 THF, 디에틸 에테르, 톨루엔, 헥산 또는 이의 혼합물을 포함한다. 반응 온도는 약  $-100^{\circ}\text{C}$  내지  $30^{\circ}\text{C}$ 이며, 선택되는 방법에 따른다. 반응 시간은 0.5 내지 8시간이다. 바람직한 양태에서, 화학식 1의 화합물은 n-부틸리튬을 사용하여 THF 속에서  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 처리한 다음, 화학식 2의 화합물을 사용하여 THF 속에서  $-78^{\circ}\text{C}$ 에서 3시간 동안 처리하여 화학식 3의 화합물을 수득한다.

화학식 3의 화합물은 환원제로 처리함으로써 화학식 4의 화합물로 전환시킬 수 있다. 대표적인 환원제는 수소화붕소나트륨, 디이소부틸알루미늄 수소화물, 리튬 트리-3급-부톡시알루미늄하이드라이드 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드를 포함한다. 당해 반응에서 사용되는 용매의 예는 톨루엔, 헥산, THF, 에탄올, 메탄올 및 이의 혼합물을 포함한다. 반응 온도는 약  $-78^{\circ}\text{C}$  내지  $60^{\circ}\text{C}$ 이며, 선택되는 방법에 따른다. 반응 시간은 전형적으로 약 15분 내지 12시간이다. 바람직한 양태에서, 화학식 3의 화합물은 에탄올 속에서 실온에서 0.5시간 동안 수소화붕소나트륨과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 수득한다.

화학식 4의 화합물의 화학식 5의 화합물로 전환은 과량의 염기의 존재하에 알킬화제와 반응시킴으로써 성취할 수 있다. 대표적인 알킬화제는 메탄설폰일 클로라이드, p-톨루엔설폰일 클로라이드, 트리플루오로아세트산 무수물 및 벤젠설폰일 클로라이드를 포함한다. 염기의 예는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민 및 피리딘을 포함한다. 당해 반응에서 사용되는 대표적인 용매는 디클로로메탄, 카본 테트라클로라이드, 클로로포름, THF 및 디에틸 에테르를 포함한다. 반응 온도는 약 -40℃ 내지 100℃이며, 선택되는 방법에 따른다. 반응 시간은 전형적으로 0.5 내지 24시간이다. 바람직한 양태에서, 화학식 4의 화합물은 메탄설폰일 클로라이드 및 디클로로메탄중의 과량의 트리에틸아민을 사용하여 0℃에서 15분 동안 처리한 다음, 실온으로 1시간 동안 승온시켜 화학식 5의 화합물을 수득한다.

화학식 5의 화합물은 하이드록실아민으로 처리함으로써 화학식 6의 화합물로 전환시킬 수 있다. 당해 반응에 사용되는 용매의 예는 THF, 디에틸 에테르, 물, 디옥산 또는 이의 혼합물을 포함한다. 반응 온도는 약 -78℃ 내지 30℃이며, 선택되는 방법에 따른다. 반응 시간은 전형적으로 0.5 내지 24시간이다. 바람직한 양태에서, 화학식 5의 화합물을 THF중의 하이드록실아민 수용액으로 -35℃에서 처리하고, 0℃까지 4시간 동안 가온시켜 화학식 6의 화합물을 수득한다.

화학식 6의 화합물의 화학식 7의 화합물로 전환은 2,2,2-트리플루오로에틸 포르메이트 또는 포름산 아세트산 무수물로 처리함으로써 성취할 수 있다. 당해 반응에 사용되는 용매의 예는 MTBE, 디에틸 에테르, THF, 디클로로메탄 및 디옥산을 포함한다. 반응 온도는 약 25℃ 내지 120℃이며, 선택되는 방법에 따른다. 반응 시간은 전형적으로 2 내지 36시간이다. 바람직한 양태에서, 화학식 6의 화합물을 환류하에 MTBE 속에서 2,2,2-트리플루오로에틸 포르메이트와 20시간 동안 처리하여 화학식 7의 화합물을 수득한다.

본 발명은 이의 범주를 제한하기 위한 의도가 아닌 특정한 바람직한 양태와 결합하여 기술된다. 반대로, 본 발명은 청구항의 범주 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 등가물을 포함한다. 따라서, 바람직한 양태를 포함하는 하기 실시예는 본 발명의 바람직한 실시를 설명하며, 실시예는 특정 바람직한 양태의 설명을 목적으로 하며, 이의 과정 및 개념적인 양태의 가장 유용하고 용이하게 이해되는 설명으로 믿어지는 것을 제공하기 위하여 존재하는 것으로 이해된다.

## 실시예

### 실시예 1

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

### 실시예 1A

4-(4'-트리플루오로메톡시페녹시)페닐 메틸설폰

DMSO(1.5ℓ)중의 무수 중탄산칼륨(159.0g, 1.15mol), 4-트리플루오로메톡시페놀(150ml, 1.16mol) 및 4-플루오로페닐 메틸 설폰(200.0g, 1.15mol)의 혼합물을 18시간 동안 120℃에서 격렬하게 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 유리 양모 플러그를 통해 MTBE를 사용하여 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 물(1ℓ)중에 희석시키고, 0℃까지 냉각시킨다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척하고, 50℃에서 진공하에 건조시킨다. MTBE/헥산으로부터 재결정화시켜 목적하는 생성물을 수득한다. 융점: 71.5 - 72℃.

### 실시예 1B

1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에탄올

THF(600ml)중의 4-(4'-트리플루오로메톡시페녹시)페닐 메틸 설폰(36.6g, 0.11mol)의 용액을 n-부틸리튬(헥산중의 2.5M, 48.0ml, 0.12mol)을 사용하여 -78℃에서 5분 동안 처리하고, 1시간 동안 교반한다. 용액을 케놀라에 의해 THF(400ml)중의 메틸 (4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트(19.6g, 0.12mol)의 용액으로 -78℃에서 30분 동안 옮기고, 3시간 동안 교반하고, 1M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(75ml)로 처리하고, 0℃까지 가온시킨다. 수성상을 MTBE(500ml)를 사용하여 추출하고, 배합된 유기상을 물 및 염수로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과한다. 용액을 실리카 겔(100g)의 패드를 통

해 통과시키고, 패드를 MTBE로 세척하고, 생성된 용액을 원래 용적의 1/5로 농축시키고, 헥산(300ml)으로 처리하고, 실온으로 냉각시킨다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, MTBE/헥산으로 세척하고, 건조시켜 목적하는 생성물을 수득한다. 융점: 80 - 81°C; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 49.9°(c 4.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### 실시예 1C

##### (4S)-2,2-디메틸-4-((EZ)-2-((4-(4-트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)-1,3-디옥솔란

에탄올(250ml)중의 실시예 1B(37.3g, 81mmol)의 현탁액을 수소화붕소나트륨(1.40g, 37mmol)으로 처리하고, 30분 동안 교반하고, 아세트산(1ml)을 적가하고, 농축시킨다. 농축물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하고, 유기상을 1M NaHCO<sub>3</sub>, 물 및 염수를 사용하여 차례로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과한다. 용액을 3:2/헥산:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔(200g)의 패드를 통해 통과시키고, 농축시키고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(250ml)중에 재용해시키고, 트리에틸아민(31.1 ml, 222mmol)으로 처리하고, 0°C까지 냉각시키고, 메탄설폰닐 클로라이드(8.0ml, 103mmol)로 40분 동안 처리한다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 실온으로 승온시키고, 1시간 동안 교반하고, 물, 1M HCl, 물, 1M NaHCO<sub>3</sub>, 물 및 염수를 사용하여 차례로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과한다. 농축물을 98:2/디클로로메탄:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 정제된 농축물을 MTBE/헥산으로부터 재결정화시켜 목적하는 생성물을 시스- 및 트랜스-이성체의 혼합물로서 수득한다. 융점: 67 - 71°C.

#### 실시예 1D 및 1E

##### (4S)-4-((1S)-1-(하이드록시아미노)-2-((4-(4-트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 및

##### (4S)-4-((1R)-1-(하이드록시아미노)-2-((4-(4-트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란

THF(800ml)중의 실시예 1C(28.6g, 64.3mmol)의 용액을 50% 수성 하이드록실아민(6.4g, 193mmol)을 사용하여 -35°C에서 처리하고, 4시간 동안 0°C까지 승온시키고, 농축시킨다. 농축물을 MTBE중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 MTBE/헥산으로부터 재결정화시켜 2개의 부분입체이성체의 혼합물을 수득하고, 70:30/헥산:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피에 의해 분리하여 목적하는 생성물을 수득한다.

#### 실시예 1F

##### (1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

2,2,2-트리플루오로에탄올(500ml) 및 포름산(95 내지 97%, 1140ml)의 혼합물을 16시간 동안 75°C에서 교반한 다음, 증류(64 내지 66°C)시켜 2,2,2-트리플루오로에틸 포르메이트(TFE-F 시약)를 8.9M 용액으로서 수득한다.

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.55(q, 2H), 8.12(s, 1H).

MTBE(200ml)중의 실시예 1D의 용액(21.6g, 45.2mmol)을 TFE-F 시약(8.9M, 50ml, 443mmol)으로 처리하고, 환류 가열하고, 20시간 동안 교반하고, 실온으로 서서히 냉각시킨다. 혼합물을 0°C까지 냉각시키고, 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 차가운 MTBE로 세척하고, 건조시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

융점: 127.5 - 128.5°C; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 4.85°(c 2.14, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>);

MS (APCI) m/z 506 (M+H)<sup>+</sup>;



$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.20(s, 1.2H), 1.23(s, 1.8H), 1.26(s, 1.2H), 1.30(s, 1.8H), 3.32(t, 0.6H, J=7.5Hz), 3.59-3.76(m, 2.1H), 3.92-4.15(m, 3H), 4.57(t, 0.4H, J=8.4Hz), 7.18-7.32(m, 4H), 7.48(d, 2H, J=9.6Hz), 7.82(s, 0.6H), 7.88(d, 0.8H, J=9.6Hz), 7.94(d, 1.2H, J=9.6Hz), 8.13(s, 0.4H), 9.63(s, 0.6H), 10.00(s, 0.4H);

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{SF}_3$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 49.90; H, 4.39; N, 2.77; S, 6.34

실측치: C, 49.88; H, 4.24; N, 2.76; S, 6.43

## 실시예 2

(1R)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1F에서 실시예 1D 대신 실시예 1E로 치환하여 목적하는 화합물을 제조한다.

용점: 149 - 150°C

MS(ESI) m/z 506 (M+H) $^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.04(s, 1.5H), 1.13(s, 1.5H), 1.20(s, 1.5H), 1.23(s, 1.5H), 3.57-4.11(m, 5.5H), 4.39(t, 0.5H, J=9.80Hz), 7.19-7.30(m 4H), 7.49(d, 2H, J=8.70Hz), 7.86-7.97(m, 2.5H), 8.15(s, 0.5H), 9.71(bs, 0.5H), 10.20(s, 0.5H);

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_8\text{SF}_3$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 49.90; H, 4.38; N, 2.77

실측치: C, 49.90; H, 4.35; N, 2.52.

## 실시예 3

(1R)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

### 실시예 3A 및 3B

(4R)-4-((1R)-1-(하이드록시아미노)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 및

(4S)-4-((1S)-1-(하이드록시아미노)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란

실시예 1A 내지 1E에서 메틸 (4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트 대신 메틸 (4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

MS(ESI) m/z 506 (M+H) $^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.21(s, 1.5H), 1.23(s, 1.5H), 1.26(s, 1.5H), 1.30(s, 1.5H), 3.3-3.4(m, 1H), 3.60-3.75(m, 2H), 3.9-4.1(m, 2.5H), 4.5-4.6(m, 0.5H), 7.2-7.3(m, 4H), 7.48(d, 2H, J=8.7Hz), 7.81(s, 0.5H), 7.85-7.95(m, 2H), 8.13(s, 0.5H), 9.63(br s, 0.5H), 10.0(br s, 0.5H);

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub>S에 대한 원소분석:

계산치: C, 49.90; H, 4.38; N, 2.77

실측치: C, 49.90; H, 4.51; N, 2.66

#### 실시예 3C

(1R)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 2에서 실시예 1E 대신 실시예 3B로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

#### 실시예 4

(1S)-1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1F에서 실시예 1D 대신 실시예 3A로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

MS (ESI) m/z 506(M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.05(s, 1.5H), 1.14(s, 1.5H), 1.20(s, 1.5H), 1.23(s, 1.5H), 3.3-3.4(m, 1H), 3.5-4.1(m, 4.5H), 4.3-4.4(m, 0.5H), 7.2-7.3(m, 4H), 7.48(d, 2H), 7.8-8.0(m, 2.5H), 8.15(s, 0.5H), 9.68(br s, 0.5H), 10.10(br s, 0.5H).

#### 실시예 5

4-클로로-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-1,1'-비페닐

#### 실시예 5A

4'-클로로(1,1'-비페닐)-4-일 메틸설폰

실시예 12A에서 4-트리플루오로메틸페닐보론산 대신 4-클로로페닐보론산으로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

#### 실시예 5B

4-클로로-4'-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-1,1'-비페닐

실시예 1에서 4-(4'-트리플루오로메톡시페녹시)페닐 메틸 설폰 대신 실시예 5A로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

MS(ESI) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.20(s, 1.5H), 1.22(s, 1.5H), 1.26(s, 1.5H), 2.30(s, 1.5H), 3.32-3.40(m, 1H), 3.62-3.78(m, 2H), 3.93-4.15(m, 2.5H), 4.64(t, 0.5H, J=8.4Hz), 7.58(d, 2H, J=8.4Hz), 7.77-7.83(m, 2H), 7.89(s, 0.5H), 7.93-8.02(m, 4H), 8.13(s, 0.5H), 9.62(bs, 0.5H), 9.97(bs, 0.5H);

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub>SCl에 대한 원소분석:

계산치: C, 54.60; H, 5.04; N, 3.18

실측치: C, 54.48; H, 5.30; N, 3.13

#### 실시예 6

(1S)-1-((4S)-2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

#### 실시예 6A

(1RS)-1-((4R)-2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에탄올

THF(50ml)중의 실시예 1A(1.0g, 3.0mmol)의 용액을 n-부틸리튬(헥산중의 2.5M, 1.3ml, 3.3mmol)을 사용하여 -78℃에서 처리하고, 1.5시간 동안 교반한다. 용액을 캐놀라에 의해 THF(10ml)중의 (R)-2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-4-카복스알데하이드(0.95g, 6.0mmol)[문헌(참조: Synthesis, 1992, p.587)에 기술된 방법에 따라 제조]의 용액에 -78℃에서 가하고, 3시간 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 배합된 추출물을 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고, 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 3:1/헥산:에틸 아세테이트 내지 3:2/헥산:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제한 다음, 3:2/헥산:에틸 아세테이트를 사용한 HPLC에 의해 정제하여 부분입체이성체의 혼합물로서 목적하는 생성물을 수득한다.

#### 실시예 6B

(1S)-1-((4S)-2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1C에서 실시예 1B 대신 실시예 6A로 치환한 다음, 실시예 1D 및 1F에서 실시예 1C 대신 생성물로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

MS(ESI) m/z 534(M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.7-0.8(m, 6H), 1.4-1.6(m, 4H), 3.2-3.3(m, 1H), 3.45-3.55(m, 1H), 3.69(dd, 1H, J=8.7, 15.6Hz), 3.95-4.15(m, 2.5H), 4.5-4.6(m, 0.5H), 7.2-7.3(m, 4H), 7.47(d, 2H, J=8.4Hz), 7.81(s, 0.5H), 7.85-7.95(m, 2H), 8.14(s, 0.5H), 9.66(br s, 0.5H), 10.11(br s, 0.5H);

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>8</sub>SF<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 51.77; H, 4.91; N, 2.62

실측치: C, 51.98; H, 5.12; N, 2.63

#### 실시예 7

1,4,5-트리데옥시-4-(포밀(하이드록시)아미노)-2,3-O-(1-메틸에틸리덴)-5-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)-D-자일리톨

실시예 1에서 메틸 (R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트 대신 메틸 3,4-이소프로필리덴-L-트레오네이트로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

MS(ESI) m/z 520 (M+H)<sup>+</sup>;

$^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.2-1.3(m, 9H), 3.3-3.5(m, 2H), 3.6-3.9(m, 3H), 4.1-4.2(뚜렷한 t, 0.5H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.6-4.7(뚜렷한 t, 0.5H,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.2-7.3(m, 4H), 7.48(d, 2H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.85-8.00(m, 2.5H), 8.15(s, 0.5H), 9.69(s, 0.5H), 9.95(s, 0.5H);

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_8\text{SF}_3$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 50.86; H, 4.65; N, 2.69

실측치: C, 51.01; H, 4.38; N, 2.47.

#### 실시예 8

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-메톡시페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1에서 4-트리플루오로메톡시페놀 대신 4-메톡시페놀로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

용점:  $167.8 - 169^\circ\text{C}$ ;  $(\alpha)_D + 4.4^\circ$ (c 0.4,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );

MS (ESI)  $m/z$  452 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.20-1.32(m, 6H), 3.24-3.35(m, 1H), 3.58-3.70(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.92-4.13(m, 2.5H), 4.57(t, 0.5H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.00-7.14(m, 6H), 7.84(dd, 2H,  $J=12.3, 2.1\text{Hz}$ ), 7.89(s, 0.5H), 8.13(s, 0.5H), 9.64(s, 0.5H), 10.02(s, 0.5H);

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{S}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 55.87; H, 5.58; N, 3.10

실측치: C, 55.72; H, 5.59; N, 2.96.

#### 실시예 9

(1S)-2-((4-(4-클로로페녹시)페닐)설폰닐)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1에서 4-트리플루오로메톡시페놀 대신 4-클로로페놀로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

용점:  $157 - 158^\circ\text{C}$ ;  $(\alpha)_D + 2.2^\circ$ (c 0.4,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );

MS (ESI)  $m/z$  456 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$ ;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.19-1.33(m, 6H), 3.28-3.26(m, 1H), 3.50-3.72(m, 2H), 3.92-4.13(m, 2.5H), 4.55(t, 0.5H,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.15-7.24(m, 4H), 7.49-7.56(m, 2H), 7.81(s, 0.5H), 7.90(t, 2H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.12(s, 0.5H), 9.62(s, 0.5H), 10.03(s, 0.5H);

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_7\text{SCl}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 52.69, H, 4.86; N, 3.07

실측치: C, 52.67; H, 4.79; N, 2.87.

#### 실시예 10

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1에서 4-트리플루오로메톡시페놀 대신 4-트리플루오로메틸페놀로 치환하여 목적하는 생성물을 수득한다.

융점: 141 - 143°C; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 2.0°(c 0.1, CH<sub>3</sub>OH);

MS (APCI) m/z 490 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.20-1.33(m, 6H), 3.35-3.41(m, 1H), 3.62-3.77(m, 2H), 3.95-4.15(m, 2.5H), 4.57(t, 0.5H, J=8Hz), 7.27-7.35(m, 4H), 7.77-7.85(m, 2.5H), 7.91-7.99(m, 2H), 8.13(s, 0.5H), 9.50-9.85(m, 1H);

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>S에 대한 원소분석:

계산치: C, 51.53, H, 4.53, N, 2.86

실측치: C, 51.60; H, 4.61; N, 2.88.

실시예 11

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-메틸페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1에서 4-트리플루오로메톡시페놀 대신 4-메틸페놀로 치환하여 목적하는 생성물을 수득한다.

융점: 156 - 158°C; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 5.0°(c 0.2, CH<sub>3</sub>OH);

MS (APCI) m/z 436 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.17-1.36(m, 6H), 3.21-3.31(m, 1H), 3.34(s, 3H), 3.58-3.73(m, 2H), 3.91-4.16(m, 2.5H), 4.57-4.64(m, 0.5H), 6.97-7.06(m, 2H), 7.10(d, 2H, J=9Hz), 7.26(d, 2H, J=9Hz), 7.78-7.93(m, 2.5H), 8.13(s, 0.5H), 9.41-10.12(bs, 1H);

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>S에 대한 원소분석:

계산치: C, 57.92; H, 5.79; N, 3.22; S, 7.36

실측치: C, 57.63; H, 5.81; N, 3.11; S, 7.21

실시예 12

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포름(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-4'-(트리플루오로메틸)1,1'-비페닐

실시예 12A

메틸 4'-(트리플루오로메틸)(1,1'-비페닐)-4-일설폰

DMF(200mℓ)중의 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산(12.0g, 62mmol) 및 4-브로모페닐 메틸 설폰(14.93g, 62mmol)의 용액을 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(61g, 187mmol) 및 PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>(1.5g)으로 처리하고, 60°C 까지 가열하고, 3시간 동안 교반하고, 실온으로

냉각시키고, 16시간 동안 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분배하고, 유기상을 1:1/염수:물 및 염수로 차례로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

MS (APCI)  $m/z$  318 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

#### 실시예 12B

4-(((2S)-2-(((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-4'-(트리플루오로메틸)-1,1'-비페닐

실시예 1B 내지 1F에서 실시예 1A 대신 실시예 12A로 치환하여 목적하는 생성물을 수득한다.

융점: 204 - 205°C; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 6.0°(c 0.1,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );

MS (ESI)  $m/z$  474 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  1.13-1.42(m, 6H), 3.35-3.48(m, 1H), 3.62-3.85(m, 2H), 3.93-4.24(m, 2.5H), 4.61-4.76(m, 0.5H), 7.79-8.27(m, 9H), 9.79-10.20(m, 1H);

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_6\text{S}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 53.27; H, 4.68; N, 2.96; S, 6.77; F, 12.04

실측치: C, 53.09; H, 4.74; N, 2.89; S, 6.79; F, 12.21

#### 실시예 13

(1S)-1-(((4S)-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

#### 실시예 13A

(2R,3E)-4-(((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)-3-부텐-1,2-디올

THF(15ml)중의 실시예 1C(760mg, 0.95mmol)의 용액을 3N HCl(3ml)로 처리하고, 45°C까지 가열하고, 1.5시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 디에틸 에테르로 추출한다. 배합된 추출물을 염수로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

MS(DCI)  $m/z$  422 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

#### 실시예 13B

(4S)-4-((E)-2-(((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에테닐)-1,3-디옥솔란

DMSO(12ml)중의 실시예 13A(970mg)의 용액을  $\text{POCl}_3$ 로 65°C에서 처리하고, 2.5시간 동안 교반하고, 디에틸 에테르와 물 사이에서 분배한다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 9:1/디클로로메탄:헥산, 이어서 디클로로메탄, 이어서 9:1/디클로로메탄:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토 그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다.

MS(DCI)  $m/z$  434 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ )<sup>+</sup>.

### 실시예 13C

(1S)-1-((4S)-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1D 및 1F에서 실시예 1B 대신 실시예 13B로 치환하여 목적하는 생성물을 수득한다.

MS(ESI) m/z 476 (M-H)<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.53-4.16(m, 5.5H), 4.51-4.63(m, 0.5H), 4.74(d, 1H, J=12Hz), 4.84(s, 0.5H), 4.95(s, 0.5H), 7.23(d, 2H, J=9Hz), 7.28(d, 2H, J=9Hz), 7.48(d, 2H, J=9Hz), 7.83(s, 0.5H), 7.94(dd, 2H, J=9, 8.8Hz), 8.17(s, 0.5H), 9.15(s, 0.5H), 10.03(s, 0.5H);

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>8</sub>SF<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 47.80; H, 3.80; N, 2.93

실측치: C, 47.55; H, 3.76; N, 2.82.

### 실시예 14

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-4'-(2-메톡시에톡시)-1,1'-비페닐

### 실시예 14A

4-(2-메톡시에톡시)-4'-(메틸설파닐)-1,1'-비페닐

실시예 12A에서, 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산 및 4-브로모페닐 메틸 설폰 대신 각각 4-(메틸설파닐)페닐보론산 및 1-브로모-4-(2-메톡시에톡시)벤젠으로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

### 실시예 14B

4'-(2-메톡시에톡시)(1,1'-비페닐)-4-일 메틸설폰

2:1/메탄올:물(100ml)중의 실시예 14A(2.8g, 10.2mmol)의 현탁액을 NaHCO<sub>3</sub>(2.14g, 25.3mmol) 및 옥손(15.7g, 25.3mmol)로 0℃에서 처리하고, 1시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고, 48시간 동안 교반한다. 혼합물을 물과 디클로로메탄 사이에서 분배하고, 수성상을 디클로로메탄으로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 1:1/헥산:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다.

MS (ESI) m/z 307 (M+H)<sup>+</sup>.

### 실시예 14C

4-(((2S)-2-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-(포밀(하이드록시)아미노)에틸)설폰닐)-4'-(2-메톡시에톡시)-1,1'-비페닐

실시예 1B 내지 1D 및 1F에서 실시예 1A 대신 실시예 14B로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

MS(ESI) m/z 478 (M-H)<sup>-</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.21(d, 3H,  $J=9\text{Hz}$ ), 1.25-1.35(m, 3H), 3.28-3.42(m, 4H), 3.46-3.57(m, 1H), 3.10-3.26(m, 3H), 3.86-4.20(m, 4H), 4.29-4.45(m, 0.5H), 4.57-4.68(m, 0.5H), 7.08(d, 2H,  $J=9\text{Hz}$ ), 7.68-7.77(m, 2H), 7.83-7.97(m, 4.5H), 8.14(s, 0.5H), 9.62(s, 0.5H), 9.98(s, 0.5H);

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_8\text{S}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 57.60; H, 6.09; N, 2.92

실측치: C, 57.61; H, 6.10; N, 2.92

#### 실시예 15

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(2-메톡시에톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

#### 실시예 15A

1-(벤질옥시)-4-(2-메톡시에톡시)벤젠

THF(150mL)중의 4-(벤질옥시)페놀(6.1g, 30.5mmol), 2-메톡시에탄올(2.4mL, 30.5mmol) 및 트리페닐포스핀(8.78g, 30.5mmol)의 용액을 0°C에서 디에틸아조디카복실레이트(5.3mL, 33.5mmol)로 처리하고, 10분 동안 교반하고, 실온까지 가온시키고, 12시간 동안 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 2N NaOH 및 염수로 세척하고, 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 9:1/헥산:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다.

#### 실시예 15B

4-(2-메톡시에톡시)-페놀

메탄올(48mL)중의 실시예 15A(4.8g, 18.6mmol)의 용액을 탄소(0.48g) 상에서 20% Pd(OH) $_2$ 로 처리하고, 60psi의 수소 하에 50°C에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

MS (DCI)  $m/z$  186 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ ) $^+$ .

#### 실시예 15C

(1S)-1-((4S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-2-((4-(4-(2-메톡시에톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸(하이드록시)포름아미드

실시예 1에서 4-트리플루오로메톡시페놀 대신 실시예 15B로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.22(d, 3H,  $J=9\text{Hz}$ ), 1.28(d, 3H,  $J=12\text{Hz}$ ), 3.22-3.35(m, 3H), 3.57-3.60(m, 4H), 3.93-4.15(m, 5.5H), 4.52-4.63(m, 0.5H), 7.0-7.13(m, 6H), 7.83(d, 0.5H,  $J=3\text{Hz}$ ), 7.87(d, 2H,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.12(s, 0.5H), 9.63(s, 0.5H), 9.98(s, 0.5H);

$\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_9\text{SN}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 55.74; H, 5.89; N, 2.82

실측치: C, 55.65; H, 5.82; N, 2.79

#### 실시예 16



1,2,4-트리데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-4,4-디메틸-3,5-O-(1-메톡시에틸리덴)-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)-D-트레오-펜티톨

#### 실시예 16A

(3R)-3-((3급-부틸(디메틸)실릴)옥시)-5-하이드록시-4,4-디메틸-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)-2-펜타논

실시예 1B에서, 메틸 (4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트 및 4-(4'-트리플루오로메톡시페녹시)페닐 메틸 설포 대신 각각 (3R)-3-((3급-부틸(디메틸)실릴)옥시)-4,4-디메틸다하이드로-2(3H)-푸라논 및 메틸 4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐 설포로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

#### 실시예 16B

(3R)-3,5-디하이드록시-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)-2-펜타논

THF(10mℓ)중의 실시예 16A(1.7g, 2.9mmol)의 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드(THF 중의 1M, 8.7mℓ, 8.7mmol)을 사용하여 0℃에서 처리하고, 1시간 동안 교반하고, 실온으로 가온시키고, 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트와 염수 사이에서 분배한다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 65:35/헥산:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다.

#### 실시예 16C

1-((4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥산-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에타논

DMF(10mℓ)중의 실시예 16B(1.1g, 2.4mmol) 및 2,2-프로판디올(350mℓ)의 용액을 실온에서 촉매적 캄포르설포산으로 처리하고, 15시간 동안 교반하고, 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분배한다. 유기상을 염수로 세척하고, 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시킨다. 농축물을 3:1/헥산:에틸 아세테이트를 사용한 실리카 겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득한다.

#### 실시예 16D

1,2,4-트리데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-4,4-디메틸-3,5-O-(1-메틸에틸리덴)-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)-D-트레오-펜티톨

실시예 1C, 1D 및 1F에서 실시예 1B 대신 실시예 16C를 사용하여 목적하는 생성물을 제조한다.

MS (ESI) m/z 546 (M-H)<sup>-</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ0.64-0.83(m, 3H), 0.90(s, 3H), 1.25-1.33(m, 6H), 3.03-3.14(m, 1H), 3.33-3.54(m, 2H), 3.62-3.72(m, 1H), 3.73-3.85(m, 1H), 3.92-4.05(m, 0.5H), 4.69-4.78(m, 0.5H), 7.19-7.20(m, 4H), 7.48(d, 2H, J=9Hz), 7.76(s, 0.5H), 7.88-7.97(m, 2H), 8.05(s, 0.5H), 9.28(s, 1H);

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>8</sub>SF<sub>3</sub>에 대한 원소분석:

계산치: C, 52.64; H, 5.15; N, 2.55

실측치: C, 52.83; H, 5.30; N, 2.30

#### 실시예 17

하이드록시((1S)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)포름아미드

실시예 17A 및 17B

(2R)-2-((1S)-1-(하이드록시아미노)-2-((4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)테트라하이드로푸란 및

(2R)-2-((1R)-1-(하이드록시아미노)-2-((4-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)테트라하이드로푸란

실시예 1A 내지 1E에서 메틸 (4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트 대신 메틸 (2R)-테트라하이드로-2-푸란카복실레이트로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

실시예 17C

하이드록시((1S)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)포름아미드

실시예 1F에서 실시예 1D 대신 실시예 17A로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

용점: 121 - 122°C; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = -2.5°(c 1.08, CH<sub>3</sub>OH);

MS (ESI + Q1MS) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.37-1.45(m, 1H), 1.71-1.82(m, 2H), 1.88-1.99(m, 1H), 3.28(m, 0.6H), 3.56-3.73(m, 4H), 3.81-3.91(m, 2H), 4.46(t, 0.4H, J=10.0Hz), 7.22(d, 2H, J=9.0Hz), 7.25-7.29(m, 2H), 7.46(d, 2H, J=8.5Hz), 7.77(s, 0.6H), 7.90(d, 2H, J=9.0Hz), 7.93(d, 2H, J=8.5Hz), 8.12(s, 0.4H), 9.45(s, br, 0.6H), 9.82(s, br, 0.4H);

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>S에 대한 원소분석:

계산치: C, 50.52; H, 4.24; N, 2.95

실측치: C, 50.69; H, 4.47; N, 2.89

실시예 18

하이드록시((1R)-1-((2R)-테트라하이드로-2-푸라닐)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)포름아미드

실시예 2에서 실시예 1E 대신 실시예 17B로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

용점: 142.5 - 143.5°C; ( $\alpha$ )<sub>D</sub> = -23.8°( $\alpha$ )<sub>D</sub> + 2.0°(c 0.98, CH<sub>3</sub>OH);

MS (ESI, Q1MS) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.47-3.93(m, 4H), 3.38-3.93(m, 5.5H), 4.36(t, 0.5H, J=8.8Hz), 7.20-7.30(m, 4H), 7.46(d, 2H, J=8.88Hz), 7.87-7.92(m, 2.5H), 8.11(s, 0.5H), 9.63(s, br, 0.5H), 10.05(s, br, 0.5H);

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>S에 대한 원소분석:

계산치: C, 50.52; H, 4.24; N, 2.95

실측치: C, 50.76; H, 4.34; N, 2.77

#### 실시예 19

하이드록시((1S)-1-((2R)-1-(메틸설포닐)피롤리딘)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설포닐)에틸)포름아미드

#### 실시예 19A

메틸 (2R)-1-(메틸설포닐)-2-피롤리딘카복실레이트

디클로로메탄(200ml)중의 D-프롤린 메틸 에스테르 하이드로클로라이드(4.5g, 27mmol)[문헌(참조: Synthesis, 195, p. 772)에 기술된 방법에 따라 제조]의 0℃ 용액을 실온에서 트리에틸아민(11.3ml, 81mmol) 및 메틸설포닐 클로라이드(3.13ml, 40mmol)로 처리한 다음, 4시간 동안 교반한다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl과 디클로로메탄 사이에서 분배하고, 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 차례로 세척하고, 건조(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

MS(DCI) m/z 225 (M+ NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### 실시예 19B

하이드록시((1S)-1-((2R)-1-(메틸설포닐)피롤리딘)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설포닐)에틸)포름아미드

실시예 1에서 메틸 (R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트 대신 실시예 19A로 치환하여 목적하는 생성물을 수득한다.

MS (ESI) m/e 553 (M+ H)<sup>+</sup>, 570(M+ NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>, 551(M- H)<sup>-</sup>; (α)<sub>D</sub> -12.33℃, (CHCl<sub>3</sub>, c 0.3);

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.65-1.78(m, 3H), 1.93-2.08(m, 1H), 2.85(s, 0.4H), 2.88(s, 0.6H), 3.12-3.45(m, 3H), 3.71-3.79(m, 0.6H), 4.23-4.28(m, 0.4H), 7.19-7.29(m, 4H), 7.43-7.46(d, 2H, J=8.7Hz), 7.80(s, 0.6H), 7.86-7.92(m, 2H), 8.17(s, 0.4H), 9.48(s, 0.6H), 9.71(s, 0.4H).

고해상도 MS (FAB) (M+ H)<sup>+</sup>에 대한 계산치 m/z 553.0926, 실측치 m/z 553.0930.

#### 실시예 20

하이드록시((1RS)-1-((4S)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설포닐)에틸)포름아미드

실시예 1에서 메틸 (R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트 대신 메틸 (4R)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-카복실레이트[문헌(참조: Tet. Lett. 1994, p. 2397)에 기술된 바에 따라 제조]로 치환하여 목적하는 생성물을 부분입체 이성체의 혼합물로서 제조한다.

MS (ESI, Q1MS) m/z 508 (M+ NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 3.42-3.60(m, 1H), 3.68-4.00(m, 3H), 4.05-4.60(m, 2H), 7.20-7.32(m, 4H), 7.47(d, 2H, J=6.6Hz), 7.80-7.96(m, 3.5H), 8.15(s, 0.5H), 9.53(s, br, 0.25H), 9.71(s, br, 0.25H), 9.97(s, br, 0.25H), 10.12(s, br, 0.25H);

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S에 대한 원소분석:

계산치: C, 46.53; H, 3.49; N, 5.71

실측치: C, 46.26; H, 3.43; N, 5.57.

## 실시예 21

하이드록시((1R)-1-((4S)-3-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-일)-2-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)에틸)포름아미드

실시예 1에서 메틸 (R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-카복실레이트 대신 메틸 (4R)-3-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-4-카복실레이트로 치환하여 목적하는 생성물을 부분입체이성체의 혼합물로서 제조한다.

MS (ESI, Q+ 1MS) m/z 505 (M+ H)<sup>+</sup>, 522 (M+ NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ2.69(s, 1.5H), 2.76(s, 1.5H), 3.54-3.65(m, 1H), 3.79-3.94(m, 2H), 4.21(t, 1H, J=8.8Hz), 4.27-4.35(m, 1H), 4.49(m, 0.5H), 4.89(m, 0.5H), 7.22-7.32(m, 4H), 7.47(d, 2H), 7.90-7.98(m, 2.5H), 8.17(s, 0.5H), 9.88(s, br, 0.5H), 10.20(s, br, 0.5H);

C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S에 대한 원소분석:

계산치: C, 47.62; H, 3.80; N, 5.55

실측치: C, 47.95; H, 4.03; N, 5.34

## 실시예 22

1,2-디데옥시-2-(포밀(하이드록시)아미노)-3,4-O-(1-메틸에틸리덴)-1-((4-(4-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐)설폰닐)-L-트레오-펜티톨

실시예 6A에서 (R)-2,2-디에틸-1,3-디옥솔란-4-카복스알데하이드 대신 (2S,3S)-2,3-O-이소프로필리딘-2,3,4-트리하이드록시부타날 3급-부틸디메틸실릴 에테르[문헌(참조: J. Org. Chem. 1993, v. 58, p. 5153)에 기술된 방법에 따라 제조]로 치환한 다음, 실시예 6B 및 실시예 16B에서 실시예 6A 대신 생성물로 치환하여 목적하는 생성물을 제조한다.

MS(ESI) m/z 536 (M+ H)<sup>+</sup>, 553 (M+ NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ9.96(s, 0.5H), 9.62(s, 0.5H), 8.14(s, 0.5H), 7.94-7.88(m, 2H), 7.81(s, 0.5H), 7.48-7.45(m, 2H), 7.29-7.20(m, 4H), 5.18-5.12(m, 1H), 4.72-4.62(m, 1H), 4.10-3.92(m, 2H), 3.80-3.62(m, 2H), 3.60-3.30(m, 4H), 1.29-1.22(m, 6H).

본 발명은 상기 설명된 실시예로 제한되지 않으며, 이의 기본적인 특징으로부터 벗어나지 않고도 기타 특정 형태로 실시할 수 있음은 당해 분야의 전문가에게 명백할 것이다. 그러므로, 모든 양태내의 실시예는 예시적인 것이지 제한적인 것은 아닌 것으로 간주되며, 참조는 상기한 실시예에 관한 것이라기 보다는 청구항에 관한 것이고, 모든 변형은 청구항의 동등한 의미와 범위내에 있으므로, 본원에 포함되는 것으로 간주되어야 한다.