

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>

C07D 211/58  
C07D 401/06  
C07D 401/12

(11) 공개번호 10-2005-0084424

(43) 공개일자 2005년08월26일

(21) 출원번호 10-2005-7011450

(22) 출원일자 2005년06월17일

번역문 제출일자 2005년06월17일

(86) 국제출원번호 PCT/SE2003/002008

(87) 국제공개번호 WO 2004/056773

국제출원일자 2003년12월18일

국제공개일자 2004년07월08일

(30) 우선권주장

0203821-4

2002년12월20일

스웨덴(SE)

0300499-1

2003년02월24일

스웨덴(SE)

0301425-5

2003년05월15일

스웨덴(SE)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

커밍, 존

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥레스필드 앨더리 파크아스트라제네카 알 앤드 디 앨더리

파울, 앨런

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥레스필드 앨더리 파크아스트라제네카 알 앤드 디 앨더리

필딩, 콜린

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥레스필드 앨더리 파크아스트라제네카 알 앤드 디 앨더리

올드필드, 존

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥레스필드 앨더리 파크아스트라제네카 알 앤드 디 앨더리

터커, 하워드

영국 에스케이10 4티지 체셔 맥레스필드 앨더리 파크아스트라제네카 알 앤드 디 앨더리

(74) 대리인

장수길

김영

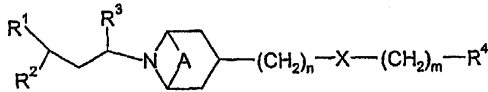
심사청구 : 없음

(54) 케모킨 수용체 CCR5의 조절제로서 신규한 피페리딘유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 이들을 포함하는 조성물, 의료 치료제로서의 이들의 용도 (예를 들어, 온혈 동물에서 CCR5 수용체 활성의 조절)에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, X, m 및 n는 명세서에서 정의된 바와 같다.

색인어

케모킨 수용체 CCR5, 조절제, 피페리딘 유도체

명세서

본 발명은 제약적으로 활성을 갖는 헤테로시클릭 유도체, 상기 유도체를 제조하는 방법, 상기 유도체를 포함하는 제약 조성물 및 활성 치료제로서의 상기 유도체의 용도에 관한 것이다.

제약적으로 활성인 피페리딘 유도체들은 WO01/87839, EP-A1-1013276, WO00/08013, WO99/38514, WO99/04794, WO00/76511, WO00/76512, WO00/76513, WO00/76514, WO00/76972, US 2002/0094989 및 문헌[Bioorg. Med. Chem. Lett. 13 (2003) 119-123]에 개시되어 있다.

케모킨은 대식세포, T 세포, 호산구, 호염기구 및 호중구를 염증 부위로 유도하고 면역계의 세포 성숙에 역할을 하기도 하는 다양한 세포에 의해 방출되는 주화성 시토킨이다. 케모킨은 천식 및 알러지성 질환 뿐만 아니라 류마티스 관절염 및 죽상경화증과 같은 자가면역 병리를 비롯한 다양한 질병 및 장애에서의 면역 및 염증성 반응에 중요한 역할을 한다. 이들 작은 분비 분자는 보존된 4 시스테인 모티프에 의해 특징지워지는 8-14 kDa 단백질의 성장하는 초군 (superfamily)이다. 상기 케모킨 초군은 특성적 구조적 모티프를 보이는 두개의 주요 군, Cys-X-Cys (C-X-C 또는 α) 및 Cys-Cys (C-C 또는 β) 족으로 나뉠 수 있다. 이들은 시스테인 잔기의 NH-인접 쌍 사이의 단일 아미노산 삽입 및 서열 유사성에 기초하여 구별된다.

C-X-C 케모킨은 인터류킨-8 (IL-8) 및 호중구-활성화 펩티드 2 (NAP-2)와 같은 호중구의 몇몇 잠재적 주화성인자 (chemoattractant) 및 활성인자를 포함한다.

C-C 케모킨은 단구 및 림프구의 잠재적 주화성인자를 포함하지만 인간 단구 주화성 단백질 1-3 (MCP-1, MCP-2 및 MCP-3), RANTES (Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), 예오타신 (eotaxin) 및 대식세포 염증성 단백질 1α 및 1β(MIP-1α 및 MIP-1β)와 같은 호중구는 포함하지 않는다.

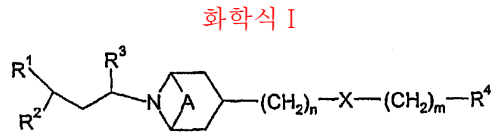
연구들은 상기 케모킨들의 작용이 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3 및 CXCR4로 지칭되는 수용체 중 G 단백질-결합된 수용체의 아군 (subfamily)에 의해 매개된다는 것을 보여주었다. 이러한 수용체들은 이러한 수용체들을 조절하는 약제가 상기한 것들과 같은 장애 및 질환의 치료에 유용할 것이기 때문에 약물 개발을 위한 좋은 표적이다.

CCR5 수용체는 T-림프구, 단구, 대식세포, 수지상세포, 미세아교세포 및 기타 세포 유형에서 발현된다. 이들은 몇몇 케모킨, 주로 "regulated on activation normal T-cell expressed and secreted" (RANTES), 대식세포 염증성 단백질 (MIP) MIP-1α 및 MIP-1β 및 단구 주화성인자 단백질-2 (MCP-2)을 검출하고 이에 반응한다.

이것은 질환 부위에 면역계의 세포 동원을 가져온다. 다수의 질환들에서, 이것은 조직 손상에 직접 또는 간접적으로 기여하는 CCR5 발현 세포이다. 결과적으로, 이러한 세포들의 동원을 억제하는 것은 광범위한 질환에 유익하다.

CCR5는 또한 HIV-1 및 기타 바이러스가 세포에 들어가게 하는 이러한 바이러스들에 대한 공수용체 (co-수용체)이다. 수용체를 CCR5 길항제로 차단하거나 CCR5 작용제로 수용체 내재화를 유도하는 것은 세포를 바이러스성 감염으로부터 보호한다.

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물을 제공한다:



상기 식에서,

A는 부재하거나 또는  $(CH_2)_2$ 이고;

$R^1$ 은  $C_{1-8}$  알킬,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $C(O)_2R^{12}$ ,  $NR^{13}C(O)R^{14}$ ,  $NR^{15}C(O)NR^{16}R^{17}$ ,  $NR^{18}C(O)_2R^{19}$ , 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

$R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{18}$ 은 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$  및  $R^{19}$ 는  $C_{1-8}$  알킬 (할로, 히드록시,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬 (할로로 임의로 치환됨),  $C_{5-6}$  시클로알케닐,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬), 헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴옥시 또는 아릴옥시로 임의로 치환됨), 아릴, 헤테로아릴,  $C_{3-7}$  시클로알킬 (할로 또는  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환됨), 페닐 고리에 접합된  $C_{4-7}$  시클로알킬,  $C_{5-7}$  시클로알케닐, 또는, 헤테로시클릴 (옥소,  $C(O)(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)_k(C_{1-6}$  알킬), 할로 또는  $C_{1-4}$  알킬로 그 자체가 임의로 치환됨)이거나; 또는  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$  및  $R^{17}$ 은 또한 수소일 수 있고;

또는  $R^{10}$  및  $R^{11}$ , 및(또는)  $R^{16}$  및  $R^{17}$ 은 결합하여 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 포함한 4-, 5- 또는 6-원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는  $C_{1-6}$  알킬,  $S(O)_1(C_{1-6}$  알킬) 또는  $C(O)(C_{1-6}$  알킬)로 임의로 치환되고;

$R^2$ 는  $C_{1-6}$  알킬, 페닐, 헤테로아릴 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬이고;

$R^3$ 은 H 또는  $C_{1-4}$  알킬이고;

$R^4$ 는 아릴, 헤테로아릴,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-7}$  시클로알킬이고;

X는 O 또는  $S(O)_p$ 이고;

m 및 n은, 독립적으로, 0, 1, 2 또는 3이되,  $m + n$ 는 1 이상이고;

아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시,  $OC(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $NR^{22}R^{23}$ ,  $NR^{24}C(O)R^{25}$ ,  $NR^{26}C(O)NR^{27}R^{28}$ ,  $S(O)_2NR^{29}R^{30}$ ,  $NR^{31}S(O)_2R^{32}$ ,  $C(O)NR^{33}R^{34}$ ,  $CO_2R^{36}$ ,  $NR^{37}CO_2R^{38}$ ,  $S(O)_qR^{39}$ ,  $OS(O)_2R^{49}$ ,  $C_{1-6}$  알킬 ( $S(O)_2R^{50}$  또는  $C(O)NR^{51}R^{52}$ 로 임의로 단일-치환됨),  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시( $C_{1-6}$ )알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 ( $CO_2R^{53}$ ,  $C(O)NR^{54}R^{55}$ , 시아노, 헤테로아릴 또는  $C(O)NHS(O)_2R^{56}$ 으로 임의로 단일-치환됨),  $NHC(O)NHR^{57}$ ,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 페닐, 페닐( $C_{1-4}$ )알킬, 페녹시, 페닐티오, 페닐 $S(O)$ , 페닐 $S(O)_2$ , 페닐( $C_{1-4}$ )알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴( $C_{1-4}$ )알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴( $C_{1-4}$ )알콕시로 임의로 치환되고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알

킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 으로 임의로 치환되고;

달리 언급되지 않는다면 헤테로시클릴은  $C_{1-6}$  알킬 [페닐 {할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 시아노, 니트로,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(C_{1-4}$  알킬) $C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $S(O)(C_{1-4}$  알킬) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 시아노, 니트로,  $CF_3$ ,  $(C_{1-4}$  알킬) $C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $S(O)(C_{1-4}$  알킬) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨}로 임의로 치환됨], 페닐 {할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 시아노, 니트로,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $(C_{1-4}$  알킬) $C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $S(O)(C_{1-4}$  알킬) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬)로 임의로 치환됨}, 헤테로아릴 {할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 시아노, 니트로,  $CF_3$ ,  $(C_{1-4}$  알킬) $C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $S(O)(C_{1-4}$  알킬) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬)로 임의로 치환됨},  $S(O)_2NR^{40}R^{41}$ ,  $C(O)R^{42}$ ,  $C(O)_2(C_{1-6}$  알킬) (예, tert-부톡시카르보닐),  $C(O)_2$ (페닐( $C_{1-2}$  알킬)) (예, 벤질옥시카르보닐),  $C(O)NHR^{43}$ ,  $S(O)_2R^{44}$ ,  $NHS(O)_2NHR^{45}$ ,  $NHC(O)R^{46}$ ,  $NHC(O)NHR^{47}$  또는  $NHS(O)_2R^{48}$ 로 임의로 치환되며, 상기 마지막 4개의 치환체 중 어느 것도 고리 질소에 연결되지 않고;

k, l, p 및 q는, 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

$R^{20}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{51}$  및  $R^{54}$ 는, 독립적으로, 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$ ,  $R^{55}$ ,  $R^{56}$  및  $R^{57}$ 은, 독립적으로,  $C_{1-6}$  알킬 (할로, 히드록시,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬,  $C_{5-6}$  시클로알케닐,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬), 헤테로아릴, 페닐, 헤테로아릴옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨),  $C_{3-7}$  시클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴이고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)(C_{1-4}$  알킬),  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 으로 임의로 치환되고;

$R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$ ,  $R^{55}$  및  $R^{57}$ 은 추가로 수소일 수 있다.

본 발명의 특정 화합물들은 상이한 이성질체형 (예를 들면, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 기하이성질체 또는 호변 이성질체)로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 이성질체 및 모든 비율로 이의 혼합물을 포함한다.

적합한 염은 히드로클로리드, 히드로브로마이드, 포스페이트, 아세테이트, 푸마레이트, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 메탄술포네이트 또는 p-톨루엔술포네이트와 같은 산부가염을 포함한다. 이외의 산 부가염의 추가 예는 숙시네이트/글루타레이트 또는 말로네이트이다.

본 발명의 화합물들은 용매화물 (예를 들면, 수화물)로 존재할 수 있으며 본 발명은 이러한 모든 용매화물을 포함한다.

알킬기 또는 잔기는 직쇄 또는 분지쇄이고, 예를 들면 1 내지 6개 (예, 1 내지 4개)의 탄소 원자를 포함한다. 알킬은, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸이다. 메틸은 하기에서 때때로 Me로 약칭된다.

할로알킬은  $CF_3$ 을 포함하고, 할로알콕시는  $CF_3$ 을 포함한다.

플루오로알킬은, 예를 들어 1 내지 6개, 예컨대 1 내지 3개의 불소 원자를 포함하고, 예를 들어,  $CF_3$ 기를 포함한다. 플루오로알킬은, 예를 들어  $CF_3$  또는  $CH_2CF_3$ 이다.

시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실 (예, 시클로헥실)이다. 시클로알케닐은 시클로펜테닐을 포함한다.

헤테로시클릴은, 예를 들어 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘, 아제티딘, 테트라히드로푸란, 모르폴린 또는 티오모르폴린이다. 헤테로시클릴의 추가의 예는 테트라히드로피란 및 테트라히드로티오피란이다.

아릴은 페닐 및 나프틸을 포함한다. 발명의 한 면에서 아릴은 페닐이다.

헤테로아릴은, 예를 들어 질소, 산소 및 황을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는, 하나 이상의 다른 고리에 임의로 접합된 방향족 5 또는 6원 고리; 또는 그의 N-옥사이드, 또는 그의 S-옥사이드 또는 S-디옥사이드이다. 헤테로아릴은, 예를 들어 푸릴, 티에닐 (또한 티오펜일로 알려짐), 피롤릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이미다졸릴, [1,2,4]-트리아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌릴, 벤조[b]푸릴 (또한 벤즈푸릴로 알려짐), 벤즈[b]티에닐 (또한 벤즈티에닐 또는 벤즈티오펜일로 알려짐), 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈사졸릴, 벤즈티아졸릴, 1,2,3-벤조티아디아졸릴, 이미다조피리디닐 (예, 이미다조[1,2a]피리디닐), 티에노[3,2-b]피리딘-6-일, 1,2,3-벤즈사디아졸릴 (또한 벤조[1,2,3]티아디아졸릴로 알려짐), 2,1,3-벤조티아디아졸릴, 벤조푸라잔 (또한 2,1,3-벤즈사디아졸릴로 알려짐), 퀴놀살리닐, 피라졸로피리딘 (예를 들어, 1H-피라졸로[3,4-b]피리디닐), 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 나프티리디닐 (예를 들어, [1,6]나프티리디닐 또는 [1,8]나프티리디닐), 벤조티아지닐 또는 디벤조티오펜일 (또한 디벤조티에닐로 알려짐); 또는 그의 N-옥사이드, 또는 그의 S-옥사이드 또는 S-디옥사이드이다. 헤테로아릴의 추가의 예는 테트라졸릴이다.

아릴옥시는 페녹시를 포함한다.

헤테로아릴옥시는 피리디닐옥시 및 피리미디닐옥시를 포함한다.

페닐(C<sub>1-4</sub> 알킬)알킬은, 예를 들어 벤질, 1-(페닐)에트-1-일 또는 1-(페닐)에트-2-일이다.

헤테로아릴(C<sub>1-4</sub> 알킬)알킬은, 예를 들어 피리디닐메틸, 피리미디닐메틸 또는 1-(피리디닐)에트-2-일이다.

페닐(C<sub>1-4</sub> 알콕시)은, 예를 들어 벤질옥시 또는 페닐CH(CH<sub>3</sub>)O이다.

헤테로아릴(C<sub>1-4</sub> 알콕시)은, 예를 들어 피리디닐CH<sub>2</sub>O, 피리미디닐CH<sub>2</sub>O 또는 피리디닐CH(CH<sub>3</sub>)O이다.

헤테로아릴 고리는 술포닐기를 비롯한 다양한 치환체를 가질 수 있다. 헤테로아릴 고리 상의 술포닐기는 양호한 이탈기 (친핵성 치환에 민감)일 수 있고 상기 상황의 예는 2-메탄술포닐-피리딘 및 2- 또는 4-메탄술포닐-피리미딘이다. 본 발명은 기재된 실험 절차를 사용하여 단리하기에 충분히 안정한 (비-반응성) 술포닐기를 갖는 헤테로아릴 고리를 비롯한 화합물을 포함한다.

특별한 면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물을 제공한다. 상기 식에서, A는 부재하거나 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>1</sup>은 C<sub>1-8</sub> 알킬, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고; R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>18</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup> 및 R<sup>19</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 (할로, 히드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 (할로로 임의로 치환됨), C<sub>5-6</sub> 시클로알케닐, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴옥시 또는 아릴 옥시로 임의로 치환됨), 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 (할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨), 페닐 고리에 접합된 C<sub>4-7</sub> 시클로알킬, C<sub>5-7</sub> 시클로알케닐, 또는, 헤테로시클릴 (옥소, C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>k</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), 할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 그 자체가 임의로 치환됨)이거나; 또는 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>17</sup>은 또한 수소일 수 있거나; 또는 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>, 및(또는) R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 결합하여 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 포함하는 4-, 5- 또는 6원 고리를 형성하고, 상기 고리는 C<sub>1-6</sub> 알킬, S(O)<sub>1</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬) 또는 C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)로 임의로 치환되고; R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, 페닐, 헤테로아릴 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알

킬이고; R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; R<sup>4</sup>는 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬이고; X는 O 또는 S(O)<sub>p</sub>이고; m 및 n은, 독립적으로, 0, 1, 2 또는 3이고, m + n은 1 이상이고; 아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, OC(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, NR<sup>24</sup>C(O)R<sup>25</sup>, NR<sup>26</sup>C(O)NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>, NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>32</sup>, C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>36</sup>, NR<sup>37</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>38</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>39</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>49</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬 (S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup> 또는 C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>로 임의로 단일-치환됨), C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시(C<sub>1-6</sub>)알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, 페닐, 페닐(C<sub>1-4</sub>)알킬, 페녹시, 페닐티오, 페닐S(O), 페닐S(O)<sub>2</sub>, 페닐(C<sub>1-4</sub>)알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub>)알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub>)알콕시로 임의로 치환되고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>로 임의로 치환되고; 달리 언급되지 않는다면 헤테로시클릴은 C<sub>1-6</sub> 알킬 [페닐 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨}로 임의로 치환됨], 페닐 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환됨}, 헤테로아릴 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환됨}, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>, C(O)R<sup>42</sup>, C(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬) (예, tert-부톡시 카르보닐), C(O)<sub>2</sub>(페닐(C<sub>1-2</sub> 알킬)) (예, 벤질옥시카르보닐), C(O)NHR<sup>43</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>45</sup>, NHC(O)R<sup>46</sup>, NHC(O)NHR<sup>47</sup> 또는 NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>48</sup>로 임의로 치환되며, 상기 마지막 4개의 치환체 중 어느 것도 고리 질소에 연결되지 않고; k, l, p 및 q는, 독립적으로, 0, 1 또는 2이고; R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>40</sup> 및 R<sup>51</sup>은, 독립적으로, 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, R<sup>48</sup>, R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup> 및 R<sup>52</sup>는, 독립적으로, C<sub>1-6</sub> 알킬 (할로, 히드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, C<sub>5-6</sub> 시클로알케닐, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 헤테로아릴, 페닐, 헤테로아릴옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴이고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>로 임의로 치환되고; R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup> 및 R<sup>52</sup>는 추가로 수소일 수 있다.

추가적 면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물을 제공한다. 상기 식에서, A는 부재하거나 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>1</sup>은 C<sub>1-8</sub> 알킬, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, 헤테로시클릴 (예를 들어 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘 또는 아제티딘), 아릴 또는 헤테로아릴이고; R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>18</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup> 및 R<sup>19</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 (할로, 히드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 (할로로 임의로 치환됨), C<sub>5-6</sub> 시클로알케닐, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴옥시 또는 아릴옥시로 임의로 치환됨), 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 (할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨), 페닐 고리에 접합된 C<sub>4-7</sub> 시클로알킬, C<sub>5-7</sub> 시클로알케닐, 또는, 헤테로시클릴 (옥소, C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>k</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), 할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 그 자체가 임의로 치환됨)이거나; 또는 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>17</sup>은 수소일 수 있고; 또는 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>, 및(또는) R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 결합하여 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 포함하는 4-, 5- 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 C<sub>1-6</sub> 알킬, S(O)<sub>l</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬) 또는 C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)로 임의로 치환되

고; R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, 페닐, 헤테로아릴 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬이고; R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; R<sup>4</sup>는 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬이고; X는 O 또는 S(O)<sub>p</sub>이고; m 및 n는, 독립적으로, 0, 1, 2 또는 3이 되, m + n은 1 이상이고; 아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, OC(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, NR<sup>24</sup>C(O)R<sup>25</sup>, NR<sup>26</sup>C(O)NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>, NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>32</sup>, C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>36</sup>, NR<sup>37</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>38</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>39</sup>, OS(O)<sub>2</sub>R<sup>49</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬 (S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup> 또는 C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>로 임의로 단일-치환됨), C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시(C<sub>1-6</sub>)알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, 페닐, 페닐(C<sub>1-4</sub>)알킬, 페녹시, 페닐티오, 페닐S(O), 페닐S(O)<sub>2</sub>, 페닐(C<sub>1-4</sub>)알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub>)알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub>)알콕시로 임의로 치환되고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>으로 임의로 치환되고; 달리 언급되지 않는다면 헤테로시클릴은 C<sub>1-6</sub> 알킬 [페닐 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨}로 임의로 치환됨], 페닐 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환됨}, 헤테로아릴 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환됨}, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>, C(O)R<sup>42</sup>, C(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬) (예, *tert*-부톡시카르보닐), C(O)<sub>2</sub>(페닐(C<sub>1-2</sub> 알킬)) (예, 벤질옥시카르보닐), C(O)NHR<sup>43</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>45</sup>, NHC(O)R<sup>46</sup>, NHC(O)NHR<sup>47</sup> 또는 NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>48</sup>로 임의로 치환되며, 상기 마지막 4개의 치환체 중 어느 것도 고리 질소에 연결되지 않고; k, l, p 및 q는, 독립적으로, 0, 1 또는 2이고; R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>40</sup> 및 R<sup>51</sup>는, 독립적으로, 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, R<sup>48</sup>, R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup> 및 R<sup>52</sup>는, 독립적으로, C<sub>1-6</sub> 알킬 (할로, 히드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, C<sub>5-6</sub> 시클로알케닐, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 헤테로아릴, 페닐, 헤테로아릴옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴이고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>으로 임의로 치환되고; R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup> 및 R<sup>52</sup>는 추가로 수소일 수 있다.

다른 면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물을 제공한다. 상기 식에서, A는 부재하거나 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>이고; R<sup>1</sup>은 C<sub>1-8</sub> 알킬, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, 헤테로시클릴 (예를 들어 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘 또는 아제티딘), 아릴 또는 헤테로아릴이고; R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>18</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup> 및 R<sup>19</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 (할로, 히드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 (할로로 임의로 치환됨), C<sub>5-6</sub> 시클로알케닐, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴옥시 또는 아릴옥시로 임의로 치환됨), 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 (할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨), 페닐 고리에 접합된 C<sub>4-7</sub> 시클로알킬, C<sub>5-7</sub> 시클로알케닐, 또는, 헤테로시클릴 (옥소, C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>k</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), 할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 그 자체가 임의로 치환됨)이거나; 또는 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>17</sup>은 수소일 수 있거나; 또는 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>, 및(또는) R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 포함하는 4-, 5- 또는 6원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 C<sub>1-6</sub> 알킬, S(O)<sub>l</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬) 또는 C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)로 임의로 치환되고; R<sup>2</sup>

는 C<sub>1-6</sub> 알킬, 페닐, 헤테로아릴 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬이고; R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고; R<sup>4</sup>는 아릴 또는 헤테로아릴이고; X는 O 또는 S(O)<sub>p</sub>이고; m 및 n는, 독립적으로, 0, 1, 2 또는 3이되, m + n은 1 이상이고, X가 O인 경우 m 및 n는 모두 1이 아니고; 달리 명기하지 않는다면 아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시, OC(O)NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, NR<sup>24</sup>C(O)R<sup>25</sup>, NR<sup>26</sup>C(O)NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>, NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>32</sup>, C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>34</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>36</sup>, NR<sup>37</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>38</sup>, S(O)<sub>q</sub>R<sup>39</sup>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 시클로알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시 (C<sub>1-6</sub>)알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, 페닐, 페닐(C<sub>1-4</sub>)알킬, 페녹시, 페닐티오, 페닐S(O), 페닐S(O)<sub>2</sub>, 페닐(C<sub>1-4</sub>)알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub>)알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub>)알콕시로 임의로 치환되고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>으로 임의로 치환되고; 달리 언급되지 않는다면 헤테로시클릴은 C<sub>1-6</sub> 알킬 [페닐 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨}로 임의로 치환됨], 페닐 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환됨}, 헤테로아릴 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환됨}, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>, C(O)R<sup>42</sup>, C(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬) (예, *tert*-부톡시카르보닐), C(O)<sub>2</sub>(페닐(C<sub>1-2</sub> 알킬)) (예, 벤질옥시카르보닐), C(O)NHR<sup>43</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>NHR<sup>45</sup>, NHC(O)R<sup>46</sup>, NHC(O)NHR<sup>47</sup> 또는 NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>48</sup>로 임의로 치환되며, 상기 마지막 4개의 치환체 중 어느 것도 고리 질소에 연결되지 않고; k, l, p 및 q는, 독립적으로, 0, 1 또는 2이고; R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>37</sup> 및 R<sup>40</sup>는, 독립적으로, 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup> 및 R<sup>48</sup>은, 독립적으로, C<sub>1-6</sub> 알킬 (할로, 히드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, C<sub>5-6</sub> 시클로알케닐, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 헤테로아릴, 페닐, 헤테로아릴옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨), C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴이고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>으로 임의로 치환되고; R<sup>21</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup> 및 R<sup>47</sup>은 추가로 수소일 수 있다.

추가적인 면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 상기 식에서, 달리 명기하지 않는다면, 아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>헤테로아릴 (예, OCH<sub>2</sub>테트라졸릴), OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>CN, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C(O)[N-연결된 헤테로시클릴], CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)O(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 페닐, 헤테로아릴, 페닐(C<sub>1-4</sub> 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)페닐, NHC(O)헤테로아릴, NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬)페닐, NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬)헤테로아릴, NHS(O)<sub>2</sub>페닐, NHS(O)<sub>2</sub>헤테로아릴, NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)페닐, NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)헤테로아릴, NHC(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)NH(C<sub>3-7</sub> 시클로알킬), NHC(O)NH페닐, NHC(O)NH헤테로아릴, NHC(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬)페닐 또는 NHC(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬)헤테로아릴로 임의로 치환되고; 앞의 페

닐 및 헤테로아릴기는 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>, 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 으로 임의로 치환된다.

그 밖의 다른 면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 상기 식에서, 달리 명기하지 않는다면, 아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-6}$  알킬)<sub>2</sub>, 시아노,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}$  알킬),  $N(C_{1-6}$  알킬)<sub>2</sub>,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-6}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-6}$  알킬)<sub>2</sub>,  $C(O)[N-연결된 헤테로시클릴]$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-6}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-6}$  알킬),  $NHC(O)O(C_{1-6}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-6}$  알킬),  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $OCF_3$ , 페닐, 헤테로아릴, 페닐( $C_{1-4}$  알킬), 헤테로아릴( $C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)$ 페닐,  $NHC(O)$ 헤테로아릴,  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬)페닐,  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬)헤테로아릴,  $NHS(O)_2$ 페닐,  $NHS(O)_2$ 헤테로아릴,  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬)페닐,  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬)헤테로아릴,  $NHC(O)NH(C_{1-6}$  알킬),  $NHC(O)NH(C_{3-7}$  시클로알킬),  $NHC(O)NH$ 페닐,  $NHC(O)NH$ 헤테로아릴,  $NHC(O)NH(C_{1-4}$  알킬)페닐 또는  $NHC(O)NH(C_{1-4}$  알킬)헤테로아릴로 임의로 치환되고; 앞의 페닐 및 헤테로아릴기는 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>, 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 으로 임의로 치환된다.

추가 면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 상기 식에서, 달리 명기하지 않는다면, 아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-6}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-6}$  알킬)<sub>2</sub>, 시아노,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $CH_2S(O)_2(C_{1-6}$  알킬),  $OS(O)_2(C_{1-6}$  알킬),  $OCH_2$ 헤테로아릴 (예,  $OCH_2$ 테트라졸릴),  $OCH_2CO_2H$ ,  $OCH_2CO_2(C_{1-6}$  알킬),  $OCH_2C(O)NH_2$ ,  $OCH_2C(O)NH(C_{1-6}$  알킬),  $OCH_2CN$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-6}$  알킬),  $N(C_{1-6}$  알킬)<sub>2</sub>,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-6}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-6}$  알킬)<sub>2</sub>,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-6}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-6}$  알킬),  $NHC(O)O(C_{1-6}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-6}$  알킬),  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $OCF_3$ , 헤테로아릴 또는 헤테로아릴( $C_{1-4}$  알킬)로 임의로 치환되고; 앞의 헤테로아릴기 (예, 테트라졸릴)는 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>, 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $CF_3$  또는  $OCF_3$  {발명의 추가 면에서 앞의 헤테로아릴기 (예, 테트라졸릴)는  $C_{1-4}$  알킬로 임의로 치환됨}로 임의로 치환된다.

다른 면에서 본 발명은 화학식 I의 화합물을 제공한다. 상기 식에서, 달리 명기하지 않는다면, 아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>, 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬),  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$  또는  $OCF_3$ 으로 임의로 치환된다.

발명의 추가 면에서 헤테로아릴은 테트라졸릴, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 퀴놀리닐이다. 그 밖의 추가 면에서 헤테로아릴은 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이속사졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 또는 퀴놀리닐이다.

발명의 다른 면에서  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{18}$ 은 수소 또는  $C_{1-4}$  알킬 (예를 들어 메틸)이다. 그 밖의 다른 면에서  $R^{10}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  및  $R^{18}$ 은 수소이다.

발명의 추가 면에서  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$  및  $R^{19}$ 는  $C_{1-8}$  알킬 (할로,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬 (할로로 임의로 치환됨),  $C_{5-6}$  시클로알케닐,  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬), 헤테로아릴, 페닐, 헤테로아릴옥시 또는 아릴옥시 (예

를 들어 폐녹시)로 임의로 치환됨), 페닐, 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 (할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨), 페닐 고리에 접합된 C<sub>4-7</sub> 시클로알킬, C<sub>5-7</sub> 시클로알케닐, 또는, 헤테로시클릴 (옥소, C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>k</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 그 자체가 임의로 치환됨)이고; k는 0, 1 또는 2이고; 또는 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>, 및(또는) R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 결합하여 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 포함하는 4-, 5- 또는 6-원 고리를 형성하고, 상기 고리는 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)로 임의로 치환된다.

발명의 그 밖의 다른 면에서 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup> 및 R<sup>19</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 (할로 (예, 플루오로)로 임의로 치환됨), 페닐 (상기 인용된 바와 같이 임의로 치환됨), C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 (할로 (예, 플루오로)로 임의로 치환됨) 또는 C-연결된 질소 함유 헤테로시클릴 (고리 질소 상에서 임의로 치환됨)이다.

추가적인 면에서 R<sup>1</sup>은 NHC(O)R<sup>14</sup>, 페닐 또는 헤테로시클릴이고, 상기 식에서 R<sup>14</sup>는 상기 정의된 바와 같고, 페닐 및 헤테로시클릴은 상기 기재된 바와 같이 임의로 치환된다.

발명의 다른 면에서 R<sup>1</sup>은 NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>이고, 상기 식에서 R<sup>13</sup> 및 R<sup>14</sup>는 상기 정의된 바와 같다. 예를 들어 R<sup>13</sup>은 수소이다.

발명의 그 밖의 다른 면에서 R<sup>14</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 (할로 (예를 들어 CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>를 형성하는 플루오로)로 임의로 치환됨), 페닐 (상기 인용된 바와 같이 임의로 치환됨), C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 (할로 (예를 들어 1,1-디플루오로시클로헥스-4-일을 형성하는 플루오로)로 임의로 치환됨) 또는 C-연결된 질소 함유 헤테로시클릴 (예, 고리 질소 상에서 임의로 치환된 테트라히드로피란 또는 피페리딘)이다.

다른 면에서 본 발명은 R<sup>14</sup>가 C<sub>1-8</sub> 알킬 (할로 (예를 들어 CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>를 형성하는 플루오로)로 임의로 치환됨), 페닐 (할로로 임의로 치환됨) 또는 C<sub>5-6</sub> 시클로알킬 (할로 (예를 들어 1,1-디플루오로시클로헥스-4-일을 형성하는 플루오로)로 임의로 치환됨)인 화합물을 제공한다.

본 발명의 추가적인 면에서 헤테로시클릴은 C<sub>1-6</sub> 알킬 [페닐 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨}로 임의로 치환됨], 페닐 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환됨}, 헤테로아릴 {할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 시아노, 니트로, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)C(O)NH, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 알킬티오 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환됨}, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>, C(O)R<sup>42</sup>, C(O)NHR<sup>43</sup> 또는 S(O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup> (R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, R<sup>43</sup> 및 R<sup>44</sup>는, 독립적으로, 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬임)로 임의로 치환된다 (예를 들어 존재하는 경우 고리 질소 원자 상에서 단일 치환된다).

본 발명의 그 밖의 다른 면에서 R<sup>1</sup>은 임의로 치환된 아릴 (예, 임의로 치환된 페닐) 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이고, 임의의 치환체는 상기 인용되어 있다.

발명의 추가적인 면에서 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릴, 예를 들어 테트라히드로피란, 테트라히드로티오피란, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘 또는 아제티딘이다. 다른 면에서 R<sup>1</sup>은 헤테로시클릴, 예를 들어, 피페리딘, 피페라진, 피롤리딘 또는 아제티딘이다.

발명의 추가적인 면에서 R<sup>1</sup>은 임의로 치환된 헤테로시클릴, 예를 들면 임의로 치환된 피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, 피페라진-1-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일, 아제티딘-1-일 또는 아제티딘-3-일이다.

본 발명의 그 밖의 추가적인 면에서 R<sup>1</sup>의 헤테로시클릴은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 페닐 {할로 (예를 들어 플루오로), C<sub>1-4</sub> 알킬 (예를 들어 메틸), C<sub>1-4</sub> 알콕시 (예를 들어 메톡시), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>으로 임의로 치환됨}, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) (예

를 들어  $S(O)_2CH_3$ ,  $S(O)_2CH_2CH_3$  또는  $S(O)_2CH(CH_3)_2$ ,  $S(O)_2(C_{1-4}$  플루오로알킬) (예를 들어  $S(O)_2CF_3$  또는  $S(O)_2CH_2CF_3$ ),  $S(O)_2$ 페닐 {할로 (예를 들어 클로로), 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬) (예를 들어  $S(O)_2CH_3$  또는  $S(O)_2CH_2CH_2CH_3$ ) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  플루오로알킬) (예를 들어  $S(O)_2CH_2CF_3$ )로 임의로 치환됨 (예, 단일-치환됨)}, 벤질 {할로 (예를 들어 클로로 또는 플루오로),  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 (예를 들어 메톡시),  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 으로 임의로 치환됨},  $C(O)H$ ,  $C(O)(C_{1-4}$  알킬), 벤조일 {할로 (예를 들어 클로로 또는 플루오로),  $C_{1-4}$  알킬 (예를 들어 메틸),  $C_{1-4}$  알콕시,  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 으로 임의로 치환됨},  $C(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬) 또는  $C(O)NH$ 페닐 {할로 (예를 들어 플루오로),  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 으로 임의로 치환됨}로 단일 치환된다. 상기 헤테로시클릴은 또한  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub>로 단일 치환될 수 있다. 그 밖의 추가의 면에서 상기 헤테로시클릴은 4-치환된 피페리딘-1-일, 1-치환된 피페리딘-4-일, 4-치환된 피페라진-1-일, 3-치환된 피롤리딘-1-일, 1-치환된 피롤리딘-3-일, 3-치환된 아제티딘-1-일 또는 1-치환된 아제티딘-3-일 (예를 들어 상기 치환체는 상기 단락 초반에 인용된 바와 같음)이다. 다른 면에서 상기 헤테로시클릴은 1-치환된 피페리딘-4-일 또는 4-치환된 피페라진-1-일이고, 치환체는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  할로알킬),  $S(O)_2$ (페닐),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬)<sub>2</sub> 또는 페닐이다.

본 발명의 다른 면에서  $R^1$ 은 피페리디닐 또는 피페라지닐 (예, 피페리딘-4-일 또는 피페라진-1-일)이고, 이들 중 하나는 페닐,  $S(O)_2R^{39}$  ( $R^{39}$ 는  $C_{1-4}$  알킬 (예, 메틸 또는 에틸), 페닐 또는  $CF_3$ 임) 또는  $S(O)_2NR^{29}R^{30}$  ( $R^{29}$  및  $R^{30}$ 는, 독립적으로,  $C_{1-4}$  알킬 (예, 메틸)임)으로 N-치환된다.

본 발명의 그 밖의 다른 면에서  $R^1$ 은  $NHC(O)R^{14}$ 이고  $R^{14}$ 는  $C_{1-4}$  할로알킬 (예를 들어  $C_{1-4}$  플루오로알킬, 예를 들면  $CH_2CF_3$  또는  $CH_2CH_2CF_3$ ), 페닐 (할로로 임의로 치환됨) 또는  $C_{3-6}$  시클로알킬 (1개 또는 2개의 플루오로로 치환됨)이다.

본 발명의 추가의 면에서  $R^1$ 은  $S(O)_2R^{39}$  ( $R^{39}$ 는  $C_{1-4}$  알킬 (예, 메틸)임)로 임의로 치환된 페닐이다.

본 발명의 그 밖의 추가의 면에서  $R^1$ 은  $CF_3$ 으로 임의로 치환된 헤테로아릴 (예, 피리디닐)이다.

본 발명의 다른 면에서  $R^1$ 은 헤테로시클릴 (예, 테트라히드로피란 또는 테트라히드로티오피란)이다.

본 발명의 그 밖의 다른 면에서  $R^2$ 는 페닐 또는 헤테로아릴이고, 이들 중 하나는 할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $S(O)_n(C_{1-4}$  알킬), 니트로, 시아노 또는  $CF_3$ 로 임의로 치환되고; n은 0, 1 또는 2, 예를 들어 0 또는 2이다.  $R^2$ 가 헤테로아릴인 경우 이는, 예를 들어 임의로 치환된 티오펜 (즉, 티에닐)이다.

다른 면에서  $R^2$ 는 페닐 또는 티에닐이고, 이들 중 하나는 할로 (예, 클로로 또는 플루오로) 또는  $CF_3$ 로 임의로 치환된다.

그 밖의 추가의 면에서  $R^2$ 는 임의로 치환됨 (예를 들어 비치환 또는 2-, 3-, 또는 3- 및 5-번 위치에서 치환됨) 페닐 (예, 할로 (예, 클로로 또는 플루오로), 시아노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는  $CF_3$ 로 임의로 치환됨), 또는 임의로 치환됨 (예를 들어 비치환 또는 단일-치환됨) 헤테로아릴 (예, 할로 (예, 클로로 또는 플루오로), 시아노, 메틸, 에틸, 메톡시, 에톡시 또는  $CF_3$ 로 임의로 치환됨)이다.

다른 면에서 본 발명은  $R^2$ 가 임의로 치환됨 (예를 들어 비치환 또는 2-, 3-, 또는 3- 및 5-번 위치에서 치환됨) 페닐 (예, 할로 (예를 들어 클로로 또는 플루오로)로 임의로 치환됨)인 화합물을 제공한다. 그 밖의 다른 면에서 본 발명은  $R^2$ 가 페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 3-클로로-5-플루오로페닐 또는 3,5-디플루오로페닐인 화합물을 제공한다. 추가의 면에서 본 발명은  $R^2$ 가 페닐, 3-플루오로페닐, 3-클로로페닐 또는 3,5-디플루오로페닐인 화합물을 제공한다.

본 발명의 그 밖의 다른 면에서 R<sup>3</sup>은 수소 또는 메틸이다. 본 발명의 추가의 면에서 R<sup>3</sup>이 C<sub>1-4</sub> 알킬 (예, 메틸)인 경우 R<sup>3</sup>이 부착된 탄소는 R 절대 배열을 갖는다. 본 발명의 그 밖의 다른 면에서 R<sup>3</sup>은 수소이다.

그 밖의 추가의 면에서 본 발명은 R<sup>4</sup>가 임의로 치환된 페닐 (임의의 치환체는 상기 인용된 것들로부터 선택됨)인 화합물을 제공한다.

다른 면에서 본 발명은 R<sup>4</sup>가 임의로 치환된 아릴 (예, 페닐) 또는 임의로 치환된 헤테로아릴 (예, 피리딜, 이미다졸릴 또는 1,3,4-티아디아졸릴), (임의의 치환체는 상기 인용된 것들로부터 선택됨)인 화합물을 제공한다.

다른 면에서 본 발명은 R<sup>4</sup>가 하나 이상의 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>헤테로아릴 (예, OCH<sub>2</sub>테트라졸릴), OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>CN, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)O(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환된 페닐이고; 앞의 헤테로아릴기 (예, 테트라졸릴)가 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub> {발명의 추가의 면에서 앞의 헤테로아릴기 (예, 테트라졸릴)는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨}로 임의로 치환된 발명의 화합물을 제공한다.

추가의 면에서 본 발명은 R<sup>4</sup>가 할로젠 (예, 클로로 또는 플루오로), 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬 (S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 단일-치환됨), C<sub>1-4</sub> 알콕시, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>COOH, OCH<sub>2</sub>-테트라졸릴 (C<sub>1-4</sub> 알킬로 그 자체가 임의로 치환됨), 카르복사미드 또는 테트라졸릴 (C<sub>1-4</sub> 알킬로 그 자체가 임의로 치환됨)로 임의로 치환된 페닐인 화합물을 제공한다.

다른 면에서 본 발명은 R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>51</sup> 및 R<sup>52</sup>가 상기 정의된 바와 같은 R<sup>4</sup>가 OS(O)<sub>2</sub>R<sup>49</sup> 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬 (S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup> 또는 C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>52</sup>로 단일-치환됨)로 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물을 제공한다.

추가의 면에서 본 발명은 R<sup>4</sup>가 페닐 (할로젠 (예, 클로로 또는 플루오로), 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 카르복사미드로 임의로 치환됨), C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 (예, 시클로헥실), 피리딜 (C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨), 이미다졸릴 (C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨) 또는 1,3,4-티아디아졸릴 (C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨)인 화합물을 제공한다.

추가의 면에서 본 발명은 R<sup>4</sup>가 페닐 {S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) (예, CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>, 예를 들어 4-번 위치), C<sub>1-4</sub> 알콕시 (예, CH<sub>3</sub>O, 예를 들어 4-번 위치), OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) (예, OSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 예를 들어 4-번 위치), 할로젠 (예, 클로로 또는 플루오로) 또는 시아노로 임의로 치환됨}인 화합물을 제공한다. .

그 밖의 추가의 면에서 본 발명은 A가 부재한 화합물을 제공한다.

다른 면에서 본 발명은 X가 O 또는 S(O)<sub>2</sub>인 화합물을 제공한다. 그 밖의 다른 면에서 X는 S(O)<sub>2</sub>이다.

추가의 면에서 본 발명은 m이 2이고 n이 0 이거나 또는 n이 2이고 m이 0인 화합물을 제공한다.

그 밖의 추가의 면에서 본 발명은 p가 0인 화합물을 제공한다.

다른 면에서 본 발명은 X가 0이고 m 및 n 모두 1이 아닌 화합물을 제공한다.

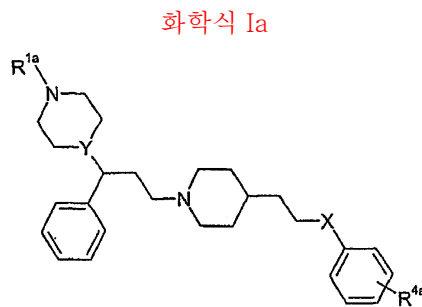
그 밖의 다른 면에서 본 발명은 X가 S(O)<sub>2</sub>이고 m 및 n이 모두 1인 화합물을 제공한다.

추가적 면에서 본 발명은 X가 S(O)<sub>2</sub>이고, n이 2이고 m이 0인 화합물을 제공한다.

그 밖의 추가적 면에서 본 발명은 X가 S(O)<sub>2</sub>이고 n이 0이고 m이 2인 화합물을 제공한다.

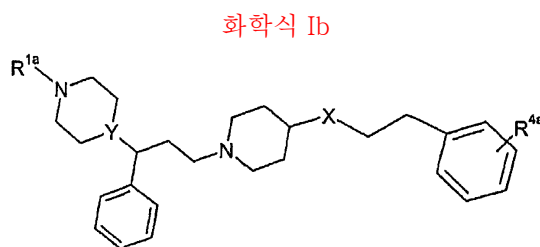
다른 면에서 본 발명은 X가 0이고 m 및 n이 모두 1인 화합물을 제공한다.

그 밖의 추가적 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물을 제공한다:



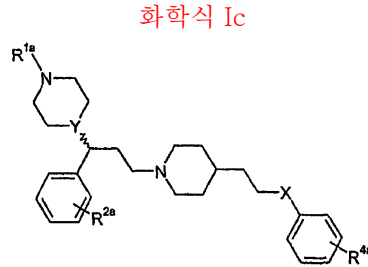
상기 식에서, X는 상기 정의된 바와 같고; Y는 CH 또는 N이고; R<sup>4a</sup>는 임의로 치환된 페닐 (상기) 상의 임의의 치환체에 대해 정의된 바와 같고; R<sup>1a</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬, 페닐 {할로 (예를 들어 플루오로), C<sub>1-4</sub> 알킬 (예를 들어 메틸), C<sub>1-4</sub> 알콕시 (예를 들어 메톡시), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>로 임의로 치환됨}, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) (예를 들어 S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 S(O)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 플루오로알킬) (예를 들어 S(O)<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> 또는 S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), S(O)<sub>2</sub>페닐 {할로 (예를 들어 클로로), 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) (예를 들어 S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 또는 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 플루오로알킬) (예를 들어 S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)로 임의로 치환됨 (예, 단일-치환됨)}, 벤질 {할로 (예를 들어 클로로 또는 플루오로), C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 (예를 들어 메톡시), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>로 임의로 치환됨}, C(O)H, C(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), 벤조일 {할로 (예를 들어 클로로 또는 플루오로), C<sub>1-4</sub> 알킬 (예를 들어 메틸), C<sub>1-4</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>로 임의로 치환됨}, C(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 C(O)NH페닐 {할로 (예를 들어 플루오로), C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>로 임의로 치환됨}로 단일-치환된다. R<sup>1a</sup>는 또한 S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>일 수 있다.

다른 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ib의 화합물을 제공한다:



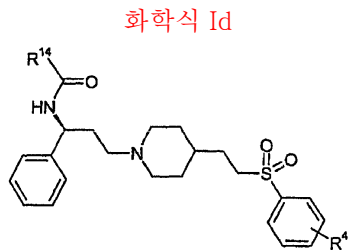
상기 식에서, X, Y, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

다른 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ic의 화합물을 제공한다:



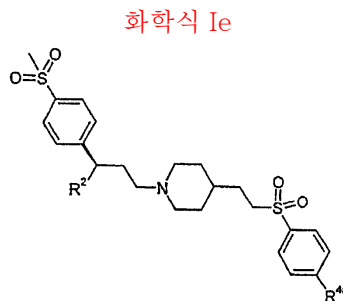
상기 식에서, X, Y, R<sup>1a</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같고, R<sup>2a</sup>는 수소, 1개 또는 2개의 할로겐 원자 (예를 들어 염소 및 불소로부터 선택됨) 또는 CF<sub>3</sub>이다. 본 발명의 다른 면에서 R<sup>2a</sup>는 수소이다.

추가 면에서 본 발명은 하기 화학식 Id의 화합물을 제공한다:



상기 식에서, R<sup>14</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

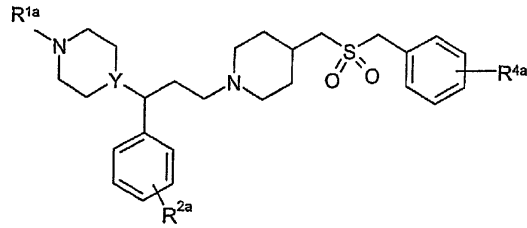
그 밖의 추가 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ie의 화합물을 제공한다:



상기 식에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

다른 면에서 본 발명은 하기 화학식 If의 화합물을 제공한다:

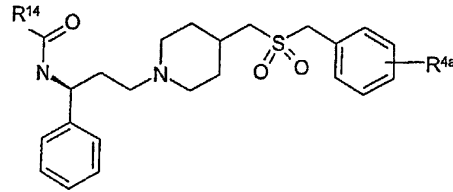
화학식 If



상기 식에서, Y, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

그 밖의 다른 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ig의 화합물을 제공한다:

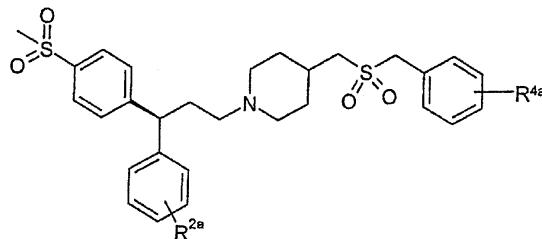
화학식 Ig



상기 식에서, R<sup>14</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

추가적 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ih의 화합물을 제공한다:

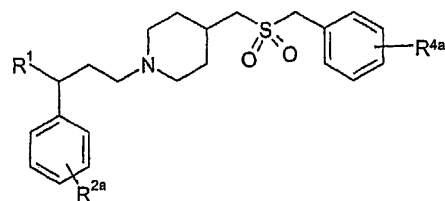
화학식 Ih



상기 식에서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

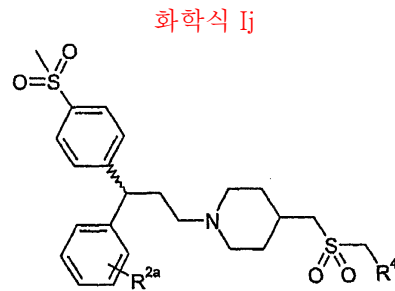
그 밖의 추가적 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ii의 화합물을 제공한다:

화학식 Ii



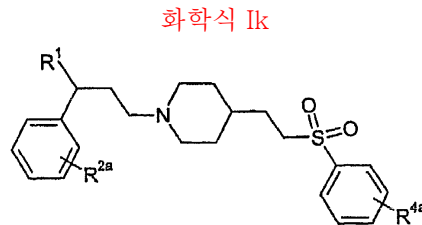
상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

그 밖의 다른 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ij의 화합물을 제공한다:



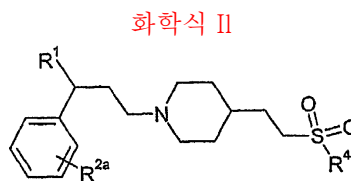
상기 식에서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

다른 면에서 본 발명은 하기 화학식 Ik의 화합물을 제공한다:



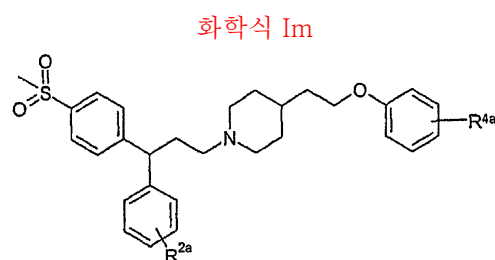
상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

추가적인 면에서 본 발명은 하기 화학식 II의 화합물을 제공한다:



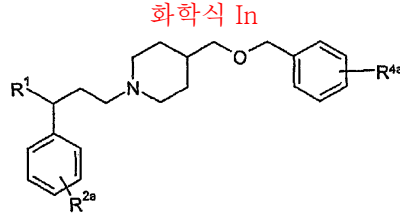
상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

그 밖의 추가적인 면에서 본 발명은 하기 화학식 Im의 화합물을 제공한다:



상기 식에서, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

다른 면에서 본 발명은 하기 화학식 In의 화합물을 제공한다:



상기 식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 상기 정의된 바와 같다.

본 발명의 그 밖의 다른 면에서 R<sup>1a</sup>가 S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 할로알킬), S(O)<sub>2</sub>(페닐), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub> 또는 페닐인 화학식 Ia, Ib, Ic 또는 If의 화합물이 제공된다.

본 발명의 그 밖의 다른 면에서 R<sup>2a</sup>가 수소, 1개 또는 2개의 할로 (예, 1개의 클로로, 1개의 플루오로, 1개의 클로로 및 1개의 플루오로 또는 2개의 플루오로) 또는 CF<sub>3</sub>인 화학식 Ic, If, Ih, Ii, Ij, Ik, Im 또는 In의 화합물이 제공된다. R<sup>2a</sup>는, 예를 들어 페닐 고리 상의 2-, 3-, 또는 3- 및 5-번 위치에 있다.

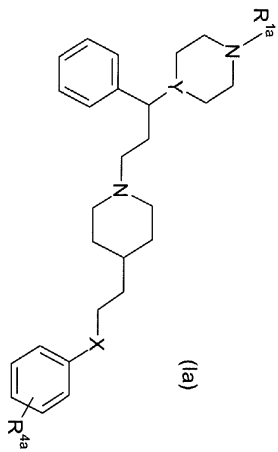
본 발명의 다른 면에서 R<sup>4a</sup>가 페닐 고리 상의 4-번 위치에 있는 화학식 Ia, Ib, Ic, Id, If, Ig, Ih, Ii, Ik, Im 또는 In의 화합물이 제공된다.

발명의 추가의 면에서 R<sup>4a</sup>가 하나 이상의 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>헤테로아릴 (예, OCH<sub>2</sub>테트라졸릴), OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>CN, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)O(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub> 알킬)이고; 앞의 헤테로아릴기 (예, 테트라졸릴)은 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub> {발명의 추가의 면에서 앞의 헤테로아릴기 (예, 테트라졸릴)는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨}로 임의로 치환된 화학식 Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ik, Im 또는 In의 화합물이 제공된다. .

본 발명의 그 밖의 추가의 면에서 R<sup>4a</sup>가 할로겐 (예, 클로로 또는 플루오로), 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬) 또는 카르복사미드인 화학식 Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Im 또는 In의 화합물이 제공된다.

하기 표 I 내지 XIV에 열거된 화합물은 본 발명을 예시한다.

**표 I.**

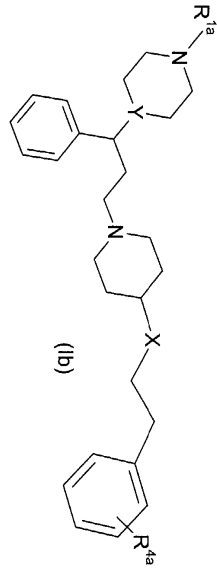


화합물 번호	Y	R <sup>1a</sup>	X	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	CH	에탄술포닐	O	H	499
2	N	벤젠술포닐	O	H	548
3	N	벤젠술포닐	O	4-메탄술포닐	626
4	N	에탄술포닐	O	4-메탄술포닐	578
5	N	벤젠술포닐	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술포닐	674
6	N	메탄술포닐	S	4-메틸티오	562
7	N	에탄술포닐	S	4-메틸티오	548
8	N	메닐	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술포닐	610
9	N	메탄술포닐	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술포닐	612

10	N	에탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	626
11	CH	메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-플루오로	551
12	N	페닐	S(O) <sub>2</sub>	4-플루오로	550
13	CH	메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	611
14	CH	메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-클로로	567
15	CH	트리플루오로메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-클로로	621
16	CH	메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	수소	533
17	CH	메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-메틸	547
18	CH	메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-트리플루오로메틸	601
19	CH	메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-메톡시	563
20	CH	메탄술폰닐	S(O) <sub>2</sub>	4-시아노	558

표 1은 상기 화학식 Ia의 화합물들을 포함한다.

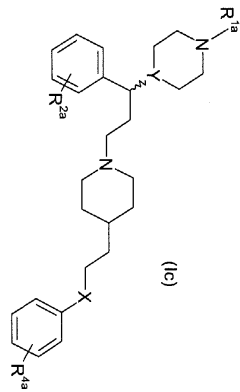
**표 II.**



화합물 번호	R <sup>1a</sup>	Y	X	m	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	벤젠술포닐	N	S(O) <sub>2</sub>	2	4-메틸술포닐	674
2	페닐	N	S(O) <sub>2</sub>	2	4-메틸술포닐	610

표 II는 상기 화학식 Ib의 화합물을 포함한다.

**표 III.**



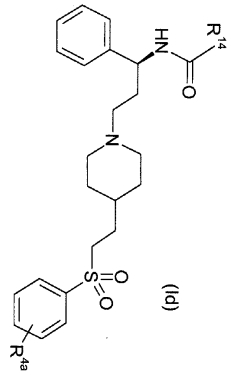
화합물 번호	R <sup>1a</sup>	Y	입체화학	R <sup>2a</sup>	X	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	페닐	N	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	610
2	페닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	610
3	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-플루오로	551
4	메탄술폰닐	CH	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-플루오로	551
5	메탄술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	수소	534
6	펜젠술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	수소	596
7	메탄술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메톡시	564
8	트리플루오로메탄-술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메톡시	618

9	메탄술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-트리플루오로메틸	602
10	메탄술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메틸	548
11	트리플루오로메탄- 술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메틸	602
12	트리플루오로메탄- 술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-트리플루오로메틸	656
13	트리플루오로메탄- 술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	수소	588
14	메탄술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-플루오로	552
15	메탄술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-클로로	568
16	벤젠술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-트리플루오로메틸	664
17	트리플루오로메탄- 술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-플루오로	606
18	트리플루오로메탄- 술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-클로로	622
19	메탄술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	612
20	트리플루오로메탄- 술폰닐	N	S 또는 R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	666
21	디메틸아미노술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	640

22	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	611
23	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메톡시	563
24	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메틸헥사플루오로페닐	590
25	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐-메틸	625
26	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-카르복사미드	576
27	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-시아노	558
28	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-히드록시	549
29	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐록시	627
30	메탄술폰닐	CH	R 또는 S	H	S(O) <sub>2</sub>	4-(테트라졸-5-일)	601
31	디메틸아미노술폰닐	CH	R	3,5-디플루오로	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	676
32	메탄술폰닐	CH	R	3,5-디플루오로	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	647
33	메탄술폰닐	CH	R	3-트리플루오로메틸	S(O) <sub>2</sub>	4-메탄술폰닐	679
34	메탄술폰닐	CH	R	3,5-디플루오로	S(O) <sub>2</sub>	4-메톡시	599
35	메탄술폰닐	CH	R	H	S(O) <sub>2</sub>	2-메틸-테트라졸-5-일	615
36	메탄술폰닐	CH	R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-[2-메틸-테트라졸-5-일]메틸헥사플루오로페닐	645
37	메탄술폰닐	CH	R	H	S(O) <sub>2</sub>	4-[1-메틸-테트라졸-5-일]메틸헥사플루오로페닐	645

표 1

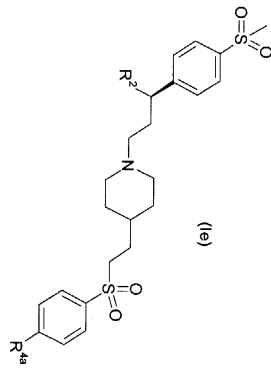
본 표는 상기 화학식 I의 R에 대한 예시이다.



화합물 번호	R <sup>14</sup>	입체화학	R <sup>49</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	2,2,2-트리플루오로에틸	S	4-메탄술폰닐	575
2	4-클로로페닐	S	4-메탄술폰닐	603
3	2,2,2-트리플루오로에틸	S	4-메틸	511
4	2,2,2-트리플루오로에틸	S	4-플루오로	515
5	3,3,3-트리플루오로프로필	S	4-메탄술폰닐	589
6	3,3-디플루오로시클로부틸	S	4-메탄술폰닐	583
7	4,4-디플루오로시클로헥실	S	4-메탄술폰닐	611

표 IV는 상기 화학식 Id의 화합물을 포함한다.

**표 V.**



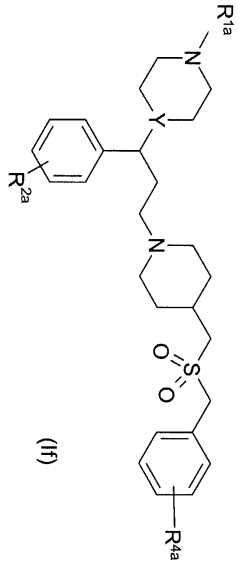
화합물 번호.	R <sup>2</sup>	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	2-티에닐	메탄술폰닐	610
2	3-티에닐	메탄술폰닐	610
3	페닐	메탄술폰닐	604
4	페닐	플루오로	544
5	5-클로로-2-티에닐	메탄술폰닐	645
6	4-클로로-2-티에닐	메탄술폰닐	645
7	3,5-디플루오로페닐	메탄술폰닐	640
8	3,5-디플루오로페닐	플루오로	580
9	3,5-디플루오로페닐	수소	562

10	3,5-디플루오로페닐	메복시	592
11	3,5-디플루오로페닐	니트로	607
12	3,5-디플루오로페닐	트리플루오로메복시	646
13	3,5-디플루오로페닐	아세틸아미노	619
14	3,5-디플루오로페닐	아미노	577
15	3,5-디플루오로페닐	시아노메틸렌옥시	617
16	3,5-디플루오로페닐	옥시아세트아미드	635
17	3,5-디플루오로페닐	(H-테트라졸-5-일)메복시	660
18	3,5-디플루오로페닐	메탄술폰일아미노	655
19	3,5-디플루오로페닐	2-메틸-테트라졸-5-일	644
20	3,5-디플루오로페닐	1-메틸-테트라졸-5-일	644
21	3,5-디플루오로페닐	페닐아미노카르보닐아미노	696
22	3,5-디플루오로페닐	히드록시	578
23	3,5-디플루오로페닐	메탄술폰닐복시	656
24	3,5-디플루오로페닐	(4-카르복시)술폰닐복시	732
25	3,5-디플루오로페닐	[(2-메틸-테트라졸-5-일)메틸렌옥시]	674
26	3,5-디플루오로페닐	[(1-메틸-테트라졸-5-일)메틸렌옥시]	674
27	3,5-디플루오로페닐	메틸카르복시메복시	650

28	3,5-디플루오로페닐	카르복시메톡시	636
29	3,5-디플루오로페닐	(N-메탄술폰닐)카르바모일메톡시	713
30	3,5-디플루오로페닐	N-메틸카르바모일메톡시	649

표 V는 상기 화학식 Ie의 화합물을 포함한다.

**표 VI.**



화합물 번호	Y	입체화학	R <sup>1a</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	CH	R	메탄술폰닐	H	H	533
2	CH	R	메탄술폰닐	H	4-메톡시	563
3	CH	R	메탄술폰닐	H	4-메틸	547
4	CH	R	메탄술폰닐	H	4-플루오로	551
5	CH	R	메탄술폰닐	H	4-메탄술폰닐	611
6	CH	R	메탄술폰닐	3,5- 디플루오로	4-메탄술폰닐	647
7	N	S	메탄술폰닐	H	4-메탄술폰닐	612
8	N	S	트리플루오로메탄술폰닐	H	4-메탄술폰닐	666

9	CH	R	메탄술폰닐	H	4-시아노	558
10	CH	R	메탄술폰닐	H	4-카르복시미드	576

표 VI은 상기 화학식 I의 화합물을 포함한다.

**표 VII.**

화합물 번호	R <sup>14</sup>	입체화학	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	4,4-디플루오로시클로헥실	S	4-메탄술폰닐	611

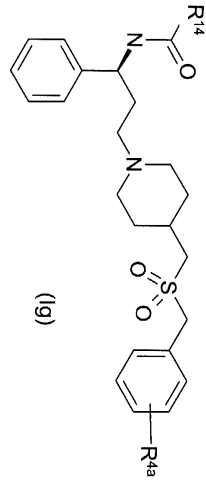
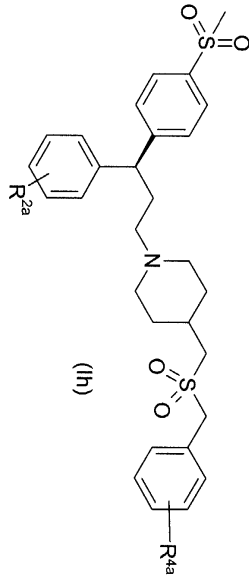


표 VII는 상기 화학식 Ig의 화합물을 포함한다.

**표 VIII.**



화합물 번호	입체화학	R <sup>2a</sup>	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	S	H	H	526
2	R	3,5-디플루오로	4-메틸술폰닐	640
3	R	3,5-디플루오로	4-메톡시	592
4	R	3,5-디플루오로	4-시아노	587
5	R	3,5-디플루오로	4-카르복사미드	605

표 VIII은 상기 화학식 Ih의 화합물을 포함한다.

**표 IX.**

화합물 번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	입체화학	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	6-트리플루오로메틸피리딘-3-일	3,5-디플루오로	S	4-메탄술폰닐	631

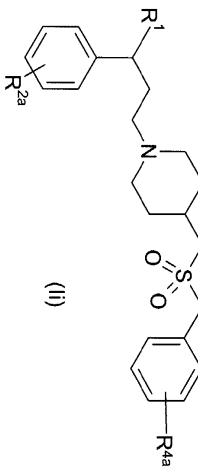


표 IX는 상기 화학식 II의 화합물을 포함한다.

**표 X.**

화합물 번호	입체 화학	R <sup>2a</sup>	R <sup>4</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	R	3,5-디플루오로	6-트리플루오로메틸피리딘-3-일	631
2	R	3,5-디플루오로	피리딘-2-일	563
3	R	3,5-디플루오로	피리딘-4-일	563

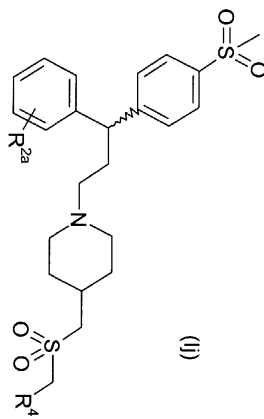
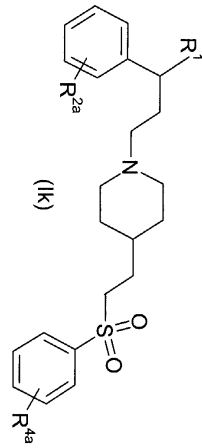


표 X는 상기 화학식 Ij의 화합물을 포함한다.

**표 XI.**

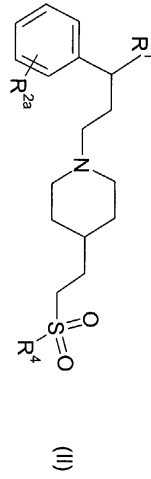


화합물 번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	입체화학	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	4-메탄술폰닐메틸	654
2	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3-플루오로	580
3	6-트리플루오로메틸피리딘-3-일	3,5-디플루오로	S	4-메탄술폰닐	631
4	4-메탄술폰닐페닐	3-클로로-5-플루오로	R	4-메탄술폰닐	656
5	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3-클로로	596
6	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3-트리플루오로메틸	630
7	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	2,4-디플루오로	598
8	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3,4-디플루오로	598
9	3-메탄술폰닐페닐	수소	RS	4-메탄술폰닐	604

10	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	4-시아노메틸렌옥시	617
11	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	4-옥시아세트아미드	635
12	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3-히드록시	578
13	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3-메탄술폰닐복시	656
14	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3-(4-플루엔)술폰닐복시	732
15	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3,4-디메톡시	622
16	4-메탄술폰닐페닐	3-클로로-5-플루오로	R	4-메탄술폰닐	656
17	4-테트라히드로피라닐	3,5-디플루오로	R	4-메탄술폰닐	570
18	4-테트라히드로티오피라닐	3,5-디플루오로	R	4-메탄술폰닐	586
19	4-테트라히드로피라닐	수소	R	4-메탄술폰닐	534
20	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	3-클로로-4-플루오로	614

표 XII는 상기 화학식 I의 화합물 예 포함한다.

표 XII.



화합물 번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	R <sup>3</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	(R) N-MeS(O) <sub>2</sub> -피페리딘-4-일	수소	시클로헥실	539
2	(R) N-MeS(O) <sub>2</sub> -피페리딘-4-일	수소	메틸	471
3	(R) N-MeS(O) <sub>2</sub> -피페리딘-4-일	수소	3-피리딜	534
4	(R) N-MeS(O) <sub>2</sub> -피페리딘-4-일	수소	5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일	555
5	(R) N-MeS(O) <sub>2</sub> -피페리딘-4-일	수소	1-메틸-이미다졸-2-일	537
6	(R) 4-MeS(O) <sub>2</sub> -페닐	3,5-디플루오로	3-피리딜	563
7	(R) 4-MeS(O) <sub>2</sub> -페닐	3,5-디플루오로	5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일	584
8	(R) 4-MeS(O) <sub>2</sub> -페닐	3,5-디플루오로	1-메틸-이미다졸-2-일	566
9	(R) 4-MeS(O) <sub>2</sub> -페닐	3,5-디플루오로	6-메틸피리딘-3-일	577

표 XII는 상기 화학식 II의 화합물을 포함한다.

**표 XIII.**

화학물 번호	R <sup>2a</sup>	입체화학	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
I	3,5-디플루오로	R	4-메탄술폰닐	592

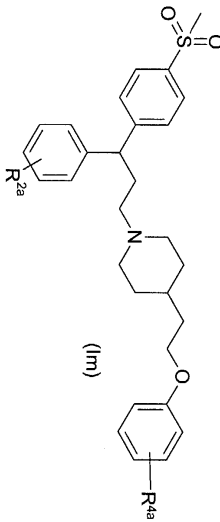


표 XIII은 상기 화학식 Im의 화합물을 포함한다.

**표 XIV.**

화합물 번호	R <sup>1</sup>	R <sup>2a</sup>	입체화학	R <sup>4a</sup>	MS (MH <sup>+</sup> )
1	4-메탄술폰닐페닐	3,5-디플루오로	R	4-메탄술폰닐	592
2	4-메탄술폰닐피페리딘-4-일	수소	R	4-메탄술폰닐	563

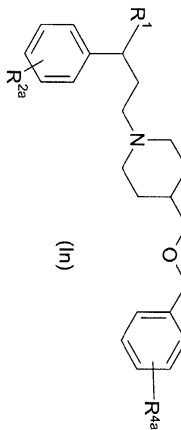


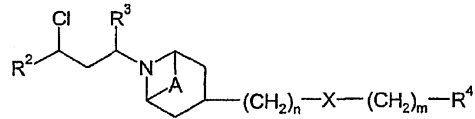
표 XIV는 상기 화학식 In의 화합물을 포함한다.

그 밖의 다른 면에서 본 발명은 상기 표에 열거된 각각의 개별적인 화합물을 제공한다.

화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 및 In의 화합물은 모두 하기에 나타난 대로 제조될 수 있는 본 발명의 화합물이다.

R<sup>1</sup>이 N-연결된 임의로 치환된 헤테로사이클인 본 발명의 화합물은 적합한 염기 (예를 들어 트리(C<sub>1-6</sub> 알킬)아민, 예를 들면 트리에틸아민 또는 휘니그 염기)의 존재하에 적합한 용매 (예, 디클로로메탄과 같은 염화 용매) 중에서, 예를 들어, 실온에서 (예를 들어 10 내지 30 °C), 임의로 요오드화나트륨의 존재하에 하기 화학식 II의 화합물을 화합물 R<sup>1</sup>H (식 중, H는 헤테로사이클 고리 질소 원자 상에 있고, R<sup>1</sup>은 상기 정의된 바와 같음)와 반응시켜 제조될 수 있다.

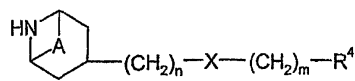
화학식 II



상기 식에서, R², R³, R⁴, m, n, A 및 X는 상기 정의된 바와 같다.

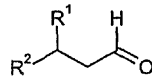
R³이 수소인 본 발명의 화합물은 NaBH(OAc)₃ (식 중, Ac는 C(O)CH₃임)의 존재하에 적합한 용매 (예, 염화 용매, 예를 들어 디클로로메탄) 중에서 실온 (예를 들어 10 내지 30 °C)에서 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 커플링시켜 제조될 수 있다.

화학식 III



상기 식에서, R⁴, m, n, A 및 X는 상기 정의된 바와 같다.

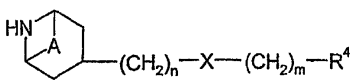
화학식 IV



상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같다.

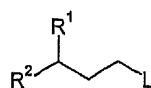
R³이 수소인 본 발명의 화합물은 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에 적합한 용매 (예, 디옥산, 아세토니트릴 또는 이소프로판올) 중 60 °C 내지 용매의 비점에서 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 커플링시켜 제조될 수 있다.

<화학식 III>



상기 식에서, R⁴, m, n, A 및 X는 상기 정의된 바와 같다.

화학식 V



상기 식에서, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같고, L은 할로젠, 토실레이트, 메실레이트 또는 트리플레이트와 같은 이탈기이다.

별법으로, 본 발명의 화합물은 반응식 1 내지 7 (하기)에 따라 제조될 수 있다.

별법으로, 본 발명의 화합물은 WO01/87839, EP-A1-1013276, WO00/08013, WO99/38514, WO99/04794, WO00/76511, WO00/76512, WO00/76513, WO00/76514, WO00/76972 또는 US 2002/0094989에 기재된 방법을 사용하거나 변형하여 제조될 수 있다.

상기 방법의 경우 출발 물질은 시판되거나 문헌 방법, 변형 문헌 방법에 의해 또는 본원에 기재된 방법을 따르거나 변형하여 제조될 수 있다.

그 밖의 추가의 면에서 본 발명은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 및 In의 화합물의 제조 방법을 제공한다. 방법 중 많은 중간체가 신규하고 이들은 본 발명의 추가의 특징으로 제공된다.

본 발명의 화합물은 약제, 특히 케모킨 수용체 (예컨대 CCR5) 활성의 조절제 (예를 들면, 작용제, 부분 작용제, 역작용제 또는 길항제)로서 활성을 가지며, 자가면역, 염증, 증식성 또는 과증식성 질환, 또는 면역학적-매개 질환 (이식 장기 또는 조직의 거부반응 및 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS) 포함)의 치료에 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 표적 세포로의 바이러스 (예를 들면, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV))의 침투를 억제하는데 있어서 가치가 있고, 따라서, 바이러스 (예를 들면, HIV)에 의한 감염의 예방, 바이러스 (예를 들면, HIV)에 의한 감염의 치료 및 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS)의 예방 및(또는) 치료에 있어서 가치가 있다.

본 발명의 추가의 특징에 따라, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물이 치료 요법 (예방을 포함)에 의한 온혈 동물 (예를 들면, 인간)의 치료 방법에 사용하기 위해 제공된다.

본 발명의 추가의 특징에 따라, 본 발명의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물의 유효량을 치료를 필요로 하는 온혈 동물 예를 들면, 인간에 투여하는 것을 포함하는, 상기 동물에게서 케모킨 수용체 활성 (특히, CCR5 수용체 활성)을 조절하는 방법이 제공된다.

본 발명은 또한 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물의 의약으로서, 특히, 이식 거부반응, 호흡기 질환, 건선 또는 류마티스 관절염 (특히, 류마티스 관절염)의 치료를 위한 의약으로서의 용도를 제공한다. [호흡기 질환은 예를 들면, COPD, 천식 {예를 들면, 기관지, 알러지성, 내인성, 외인성 또는 먼지 천식, 특히 만성 또는 고질적 천식 (예를 들면, 후기 천식 또는 기도 과민반응)} 또는 비염 {급성, 알러지성, 위축성 비염 또는 건락성 비염 (rhinitis caseosa), 비대성 비염, 화농성 비염, 건성 비염 또는 약물성 비염을 포함하는 만성 비염; 대염성, 섬유소성 또는 위막성 비염을 포함하는 막성 비염 또는 스크로폴러스 (scrofulous) 비염; 신경성 비염 (고초열) 또는 혈관운동성 비염을 포함하는 계절성 비염}이고; 특히는 천식 또는 비염이다].

또 다른 측면에서는, 본 발명은 치료 요법 (예를 들면, 인간과 같은 온혈 동물에게서 케모킨 수용체 활성 (특히, CCR5 수용체 활성 (특히, 류마티스 관절염) 조절)에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물의 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 약물, 특히 류마티스 관절염의 치료를 위한 의약으로서의 사용을 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물을 제공한다.

또 다른 측면에서는, 본 발명은 치료 요법 (예를 들면, 인간과 같은 온혈 동물에게서 케모킨 수용체 활성 (특히, CCR5 수용체 활성 (특히, 류마티스 관절염) 조절)에 사용하기 위한 의약의 제조에 있어서의, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물의 용도를 제공한다.

본 발명은 추가로 인간과 같은 온혈 동물에게서 하기 질환의 치료에 사용하기 위한 의약 제조에 있어서의, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도를 제공한다:

(1) (호흡기계) 하기 질환들을 포함하는 기도의 폐쇄성 질환: 만성 폐쇄성 폐질환 (COPD)(예를 들면, 비가역적 COPD); 천식 {예를 들면, 기관지, 알러지성, 내인성, 외인성 또는 먼지 천식, 특히 만성 또는 고질적 천식 (예를 들면, 후기 천식 또는 기도과민반응)}; 기관지염 {예를 들면, 호산구성 기관지염}; 급성, 알러지성, 위축성 비염 또는 건락성 비염, 비대성 비염, 화농성 비염, 건성 비염 또는 약물성 비염을 포함하는 만성 비염; 대엽성, 섬유소성 또는 위막성 비염을 포함하는 막성 비염 또는 스크로폴러스 비염; 신경성 비염 (고초열) 또는 혈관운동성 비염을 포함하는 계절성 비염; 사르코이드증; 농부폐 및 관련 질환; 비 용종증; 섬유종 폐 또는 특발성 간질성 폐렴;

(2) (골 및 관절) 류마티스, 감염성, 자가면역성, 혈청인자음성 척추 관절병증 (예를 들면, 강직성 척추염, 건선성 관절염 또는 라이터병), 베체트병, 쇼그렌 증후군 또는 전신성 경화증을 포함하는 관절염;

(3) (피부 및 눈) 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 또는 기타 습진성 피부염, 지루 피부염, 편평태선, 천포창, 수포성 천포창, 표피 수포증, 담마진, 피부혈관염 (angiodermas), 혈관성 홍반 (vasculitide erythemas), 피부 호산구증, 포도막염, 원형 탈모증 또는 춘계 결막염;

(4) (위장관계) 복강질환, 직장염, 호산구성 위장염, 비만세포증, 크론병, 궤양성 대장염, 과민성 장 질환 또는 소화관으로부터 먼 부위에 영향을 주는 음식과 관련된 알러지 (예를 들면, 편두통, 비염 또는 습진);

(5) (동종 이식 거부반응) 예를 들어, 신장, 심장, 간, 폐, 골수, 피부 또는 각막의 이식에 따르는 급성 및 만성 반응; 또는 만성 이식편 대 숙주 질환; 및(또는)

(6) (기타 조직 또는 질환) 알쯔하이머병, 다발성 경화증, 죽상경화증, 후천성 면역결핍 증후군 (AIDS), 루푸스 장애 (홍반성 루푸스 또는 전신성 루푸스), 홍반, 하시모토 갑상선염, 근 무력증, I형 당뇨병, 신증후군, 호산구성 근막염, 과 IgE 증후군, 나병 (예; 나종 나병), 치주 질환, 세자리 증후군, 특발성 혈소판감소증 또는 월경주기 장애.

본 발명은 추가로 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물의 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 인간 같은 온혈 동물에게서 케모킨 매개 질환 증상 (특히, CCR5 매개 질병 증상)을 치료하는 방법을 제공한다.

인간과 같은 온혈 동물의 치료, 특히 케모킨 수용체 (예를 들면, CCR5 수용체) 활성을 조절하기 위하여 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물을 사용하기 위해, 상기 성분은 제약 조성물로서 표준 제약 관행에 따라 통상적으로 제제화된다.

따라서, 또다른 측면에서는, 본 발명은 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물 (활성 성분), 및 제약학상 허용되는 보조제, 희석제 또는 캐리어를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 추가의 측면에서는, 본 발명은 활성 성분을 제약학상 허용되는 보조제, 희석제 또는 캐리어와 혼합하는 것을 포함하는, 상기 조성물의 제조 방법을 제공한다. 투여 방식에 따라서, 상기 제약 조성물은 바람직하게는 활성 성분 0.05 내지 99 중량% (중량 퍼센트), 더 바람직하게는 0.05 내지 80 중량%, 더 바람직하게는 0.10 내지 70 중량%, 더 바람직하게는 0.10 내지 50 중량% (모든 중량백분율은 총 조성물을 기준으로 함)를 포함할 것이다.

본 발명의 제약 조성물은 예를 들면, 국소 (예를 들면, 폐 및(또는) 기도 또는 피부), 경구, 직장 또는 비경구 투여에 의해 치료가 요망되는 질병 증상을 위한 표준 방법으로 투여할 수 있다. 이러한 목적으로, 본 발명의 화합물은 당업계에 공지된 방법에 의해 제제화, 예를 들어, 에어로졸, 건조 분말 제제, 정제, 캡슐, 시럽, 분말, 과립, 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액, (지질) 에멀전, 분산성 분말, 좌약, 연고, 크림, 점적액 및 무균 주사 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액의 형태로 제제화할 수 있다.

본 발명의 적합한 제약 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어, 활성 성분 0.1mg 내지 1g을 함유하는 정제 또는 캡슐로 경구 투여하기에 적합한 것이다.

또 다른 측면에서는, 본 발명의 제약 조성물은 정맥내, 피하 또는 근내 주사에 적합한 것이다.

각 환자는 예를 들어 정맥내, 피하 또는 근내 투여량으로  $0.01 \text{ mg/kg}^{-1}$  내지  $100 \text{ mg/kg}^{-1}$ , 바람직하게는  $0.1 \text{ mg/kg}^{-1}$  내지  $20 \text{ mg/kg}^{-1}$ 의 범위로 본 발명의 화합물을 투여받을 수 있고, 상기 조성물은 1일 당 1 내지 4회 투여된다. 정맥내, 피하 및 근내 투여량은 순간 주사 (bolus injection)로 제공될 수 있다. 별법으로는, 정맥내 투여는 일정 기간의 시간에 걸쳐 지속적 주입 (continuous infusion)에 의해 제공될 수 있다. 별법으로는, 각 환자는 1일 비경구 투여량과 대략 동일한 양인 1일 경구 투여량을 투여받을 수 있고, 조성물은 1일 1 내지 4회 투여된다.

다음은 인간에게서 치료 또는 예방적 사용을 위한, 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Il, Im 또는 In (예를 들면, I, Ia, Ib, Ic, Id 또는 Ie)의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물 (이하 화합물 X)을 함유하는 대표적 제약 투여형을 예시하는 것이다:

(a)

정제 I	mg/정제
화합물 X	100
락토오스 Ph.Eur.	179
크로스카르멜로스 소듐	12.0
폴리비닐피롤리돈	6
마그네슘 스테아레이트	3.0

(b)

정제 II	mg/정제
화합물 X	50
락토오스 Ph.Eur.	229
크로스카르멜로스 소듐	12.0
폴리비닐피롤리돈	6
마그네슘 스테아레이트	3.0

(c)

정제 III	mg/정제
화합물 X	1.0
락토오스 Ph.Eur.	92
크로스카르멜로스 소듐	4.0
폴리비닐피롤리돈	2.0
마그네슘 스테아레이트	1.0

(d)

캡슐	mg/캡슐
화합물 X	10
락토오스 Ph.Eur.	389
크로스카르멜로스 소듐	100
마그네슘 스테아레이트	1.0

(e)

주사액 I	(50 mg/ml)
화합물 X	5.0% w/v
등장 수용액	to 100%

완충액, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리세롤 또는 에탄올과 같은 제약학상 허용되는 공용매 또는 히드록시-프로필 β-시클로덱스트린과 같은 착화제를 사용하여 제제화를 도울 수 있다.

상기 제제들은 제약 업계에서 공지된 통상적인 절차에 의해 얻을 수 있다. 정제 (a) 내지 (c)는 통상적 수단, 예를 들어 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 코팅을 제공하기 위하여 장용피 코팅을 할 수 있다.

본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 염의 용매화물, 또는 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 염의 용매화물을 포함하는 제약 조성물이 상기 질환 증상 중 임의의 하나의 치료용 제제와 동시에 (가능하면 동일한 조성물 중에) 또는 순차적으로 투여되는, 배합 치료 또는 조성물에 관한 것이다.

특히, 염증성 질환, 류마티스 관절염, 건선, 염증성장병, COPD, 천식 및 알러지성 비염의 치료를 위해 본 발명의 화합물은 TNF-α 억제제 (예, 안티-TNF 단클론항체 (예, 레미캐이드, CDP-870 및 D.sub2.E.sub7.), 또는 TNF 수용체 면역글로불린 분자 (예, 엔브렐.reg.)), 비선택성 COX-1/COX-2 억제제 (예, 피록시카프 또는 디클로페낙; 프로피온산, 예를 들면 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 또는 이부프로펜; 페나메이트 예를 들면 메페남산, 인도메타신, 슐린닥 또는 아파존; 피라졸론, 예를 들면 페닐부타존; 또는 살리실레이트, 예를 들면 아스피린), COX-2 억제제 (예, 멜록시카프, 셀레코시브, 로페코시브, 발데코시브 또는 에토리코시브) 저 투여량의 메토티렉세이트, 레푸노미드; 시클레소니드; 히드록시클로로퀸, d-페닐실라민 또는 아우라노핀, 또는 비경구 또는 경구 골드와 조합하여 사용될 수 있다.

본 발명은 추가로 본 발명의 화합물과 하기와의 조합에 관한 것이다:

류코트리엔 생합성 억제제, 5-리폭시제나제 (5-LO) 억제제 또는 5-리폭시제나제 활성화 단백질 (FLAP) 길항제, 예를 들면 질류톤, ABT-761, 펜류톤, 테폭살린, 애보트-79175, 애보트-85761, N-(5-치환된)-티오펜-2-알킬술폰아미드, 2,6-디-tert-부틸페놀 히드라존, 메톡시테트라히드로피란 예를 들면 제네카 ZD-2138, SB-210661, 피리디닐-치환된 2-시아노나프탈렌 화합물 예를 들면 L-739,010; 2-시아노퀴놀린 화합물 예를 들면 L-746,530; 인돌 또는 퀴놀린 화합물 예를 들면 MK-591, MK-886 또는 BAY x 1005;

페노티아진-3-온으로 이루어진 군으로부터 선택된 류코트리엔 LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4. 또는 LTE.sub4.에 대한 수용체 길항제, 예를 들면 L-651,392; 아미디노 화합물, 예를 들면 CGS-25019c; 벤족살아민, 예를 들면 온타졸라스트; 벤젠카르복스이미드아미드, 예를 들면 BIIL 284/260; 또는 자피르루카스트, 아블루카스트, 문텔루카스트, 프란루카스트, 베르루카스트 (MK-679), RG-12525, Ro-245913, 이랄루카스트 (CGP 45715A) 또는 BAY x 7195와 같은 화합물;

이소형 PDE4D의 억제제를 비롯한 PDE4 억제제;

항히스타민성 H.sub1. 수용체 길항제, 예를 들면 세티리진, 로라타딘, 데슬로라타딘, 펙소페나딘, 아스테미졸, 아젤라스틴 또는 클로르페니라민;

위보호성 H.sub2. 수용체 길항제;

α.sub1.- 및 α.sub2.-아드레날린수용체 작용제, 혈관수축신경 교감신경흥분제, 예를 들면 프로필렉세드린, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 슈도에페드린, 나파졸린 히드로클로라이드, 옥시메타졸린 히드로클로라이드, 테트라히드로졸린 히드로클로라이드, 자일로메타졸린 히드로클로라이드 또는 에틸노레핀에프린 히드로클로라이드;

항콜린제, 예를 들면 이프라트로퓌 브로마이드, 티오토로퓌 브로마이드, 옥시트로퓌 브로마이드, 피렌제핀 또는 텔렌제핀;

$\beta$ .sub1.-to  $\beta$ .sub4.-아드레날린수용체 작용제, 예를 들면 메타프로테레놀, 이소프로테레놀, 이소프레날린, 알부테롤, 살부타몰, 포르모테롤, 살메테롤, 테르부탈린, 오르시프레날린, 비톨테롤 메실레이트 또는 피르부테롤, 또는 테오필린 및 아미노필린을 비롯한 메틸크사닌; 소듐 크로모글리케이트; 또는 무스카린 수용체 (M1, M2, 및 M3) 길항제;

인슐린 유사성 성장 인자 타입 I (IGF-1) 모방제;

감소된 전신 부작용을 갖는 흡입 글루코코르티코이드, 예를 들면 프레드니손, 프레드니솔론, 플루니솔리드, 트리암시놀론 아세토나이드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트 또는 모메타손 푸로에이트;

세포간질 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제, 예를 들면 스트로멜리신, 콜라게나제, 또는 젤라티나제 또는 아그레카나제, 예를 들면 콜라게나제-1 (MMP-1), 콜라게나제-2 (MMP-8), 콜라게나제-3 (MMP-13), 스트로멜리신-1 (MMP-3), 스트로멜리신-2 (MMP-10), 및 스트로멜리신-3 (MMP-11) 또는 MMP-12;

케모킨 수용체 기능의 조절제, 예를 들면 CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 및 CCR11 (C-C 계열의 경우); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 및 CXCR5 (C-X-C 계열의 경우) 및 C-X<sub>3</sub>-C 계열의 경우 CX<sub>3</sub>CR1;

골다공증제, 예를 들면 롤록시펜, 드롤록시펜, 라소폭시펜 또는 포소맥스;

면역억제제, 예를 들면 FK-506, 라파마이신, 시클로스포린, 아자티오프린 또는 메토티렉세이트;

AIDS 및(또는) HIV 감염의 치료에 유용한 화합물: 바이러스 단백질 gp120이 숙주 세포 CD4와 결합하는 것을 방지하거나 억제시키는 제제 {예를 들면 가용성 CD4 (재조합); 안티-CD4 항체 (또는 변형/재조합 항체) 예를 들어 PRO542; 안티-그룹120 항체 (또는 변형/재조합 항체); 또는 CD4에 대한 그룹120의 결합을 방해하는 다른 제제, 예를 들어 BMS806}; HIV 바이러스에 의해 사용되는, CCR5 이외의 케모킨 수용체에 대한 결합을 방지하는 제제 {예를 들면 CXCR4 작용제 또는 길항제 또는 안티-CXCR4 항체}; HIV 바이러스 외피와 세포막 간의 융합을 방해하는 화합물 {예를 들면 안티-그룹 41 항체; 엔푸비리드 (T-20) 또는 T-1249}; DC-SIGN의 억제제 (또한 CD209로도 알려짐) {예를 들면 안티-DC-SIGN 항체 또는 DC-SIGN 결합의 억제제}; 뉴클레오시드/뉴클레오티드 상동 역전사효소 억제제 {예를 들어 지도부딘 (AZT), 네비라핀, 디다노신 (ddI), 잘시타빈 (ddC), 스타부딘 (d4T), 라미부딘 (3TC), 아바카비르, 아데포비르 또는 테노포비르 (예를 들어 자유 염기로서 또는 디소프록실 푸마레이트)}; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제 {예를 들어 네비라핀, 델라비리드 또는 에파비렌즈}; 프로테아제 억제제 {예를 들어 리토나비르, 인디나비르, 사퀴나비르 (예를 들어 유리 염기로서 또는 메실레이트 염으로서), 넬피나비르 (예를 들어 유리 염기로서 또는 메실레이트 염으로서), 암프레나비르, 로피나비르 또는 아타자나비르 (예를 들어 유리 염기로서 또는 숄페이트 염으로서)}; 리보뉴클레오티드 리덕타제 억제제 {예를 들어 히드록시우레아}; 또는 안티레트로바이러스 {예를 들어 엠트리시타빈}; 또는

골관절염 치료를 위한 기존의 치료제, 예를 들어 비-스테로이드성 소염제 (이하에서 NSAID's), 예를 들면 피록시캄 또는 디클로페낙, 프로피온산, 예를 들면 나프록센, 플루비프로펜, 페노프로펜, 케토프로펜 또는 이부프로펜, 페나메이트, 예를 들면 메페남산, 인도메타신, 숄리닥 또는 아파존, 피라졸론, 예를 들면 페닐부타존, 살리실레이트 예를 들면, 아스피린, COX-2 억제제 예를 들면 셀렉코시브, 발데코시브, 로페코시브 또는 에토리코시브, 진통 치료제 또는 관절속 치료제, 예를 들면 코르티코스테로이드 또는 히알루론산, 예를 들면 히알간 또는 신비스크, 또는 P2X7 수용체 길항제.

본 발명은 그 밖에 추가로 본 발명의 화합물과 하기 화합물의 조합에 관한 것이다: (i) 트립타제 억제제; (ii) 혈소판 활성화 인자 (PAF) 길항제; (iii) 인터루킨 전환 효소 (ICE) 억제제; (iv) IMPDH 억제제; (v) VLA-4 길항제를 비롯한 부착 분자 억제제; (vi) 카텝신; (vii) MAP 키나제 억제제; (viii) 글루코오스-6 포스페이트 데히드로제나제 억제제; (ix) 키닌-B.sub1.- 및 B.sub2.-수용체 길항제; (x) 항통풍제, 예, 콜히친; (xi) 크산틴 옥시다제 억제제, 예, 알로푸리놀; (xii) 요산 배설촉진제, 예, 프로베네시드, 숄핀피라존 또는 벤즈브로마론; (xiii) 성장 호르몬 분비촉진제; (xiv) 전환 성장 인자 (TGF $\beta$ ); (xv) 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF); (xvi) 섬유모세포 성장 인자, 예, 염기성 섬유모세포 성장 인자 (bFGF); (xvii) 과립구 대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF); (xviii) 카프사신 크림; (xix) NKP-608C; SB-233412 (탈레탄트); 및 D-4418로 이루어진 군으로부터 선택된 타키닌 NK.sub1. 및 NK.sub3. 수용체 길항제; (xx) UT-77 및 ZD-0892으로 이루어진 군으로부터 선택된 엘라스타제 억제제; (xxi) TNF $\alpha$  전환 효소 억제제 (TACE); (xxii) 유도 니트릭 옥사이드 신타제 억제제 (iNOS); 또는 (xxiii) TH2 세포 상에서 발현된 화학유인물질 수용체-동종 분자 (CRTH2 길항제).

본 발명은 하기 비제한적 실시예에 의해 예시될 것이며, 여기서, 달리 언급되지 않는다면,

(i) 온도는 섭씨 온도 (°C)로 제공되고; 공정은 실온 또는 주위 온도, 즉 18-25°C 범위의 온도에서 수행하였으며;

(ii) 유기 용액은 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고; 용매 증발은 감압 (600-4000 파스칼; 4.5-30 mmHg) 하에서 실험조 온도 60°C 이하로 회전 증발기를 사용하여 수행하였고;

(iii) 달리 언급하지 않는다면 크로마토그래피는 실리카 젤상 플래쉬 크로마토그래피를 의미하고; 박층 크로마토그래피 (TLC)를 실리카 젤 평판 상에서 수행하였고; 여기서, "Bond Elut" 컬럼은 40 마이크론 입자 크기의 실리카 10g 또는 20g을 함유하는 컬럼을 의미하며, 상기 실리카는 다공성 디스크 (미국 캘리포니아주 하버 시티 소재 바리안 (Varian) 제품; 제품명 "메가 본드 일루트 (Mega Bond Elut) SI")에 의해 지지되고 60ml 일회용 주사기에 포함되고, "이솔루트 (Isolute)(등록상표) SCX 컬럼"은 벤젠술폰산 함유 컬럼 (엔드캡핑되지 않음)(영국 미드 글라모르간 헨고에드 이스트라드 미나치 두프린 인터스티얼 에스테이트 퍼스트 하우스 소재 인터네셔널 소르벤트 테크놀로지 리미티드 (International Sorbent Technology Ltd) 제품)을 의미하고, "아르고나우트 (Argonaut)(등록상표) PS-트리스-아민 스캐벤저 수지"는 트리스-(2-아미노에틸)아민 폴리스티렌 수지 (미국 캘리포니아주 산 카를로스 슈트 G, 인터스티얼 로드 887 소재 아르고나우트 테크놀로지 인크. (Argonaut Technologies Inc.) 제품)를 의미하고;

(iv) 일반적으로, 반응 과정에는 TLC가 뒤따르며 반응 시간은 단지 예시를 위해서 제공된 것이고;

(v) 수율 (주어질 경우)은 예시를 위한 것일 뿐이며 반드시 공들인 공정 개발에 의해 얻을 수 있는 것은 아니며; 제조는 더 많은 물질이 필요하면 반복될 수 있고;

(vi) <sup>1</sup>H NMR 데이터 (주어질 경우)가 인용되며 주 진단 양성자에 대한 델타 값의 형태이고, 내부 표준인 테트라메틸실란 (TMS)에 대하여 백만분율 (ppm)으로 제공되며, 달리 언급하지 않는다면 과중수소화 DMSO (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)를 용매로서 사용하여 300MHz에서 측정되며; 커플링 상수 (J)는 Hz 단위로 제공되고;

(vii) 화학 기호는 그 통상적 의미를 갖고; SI 단위 및 기호를 사용하고;

(viii) 용매 비율은 부피 백분율로 제공되고;

(ix) 질량 분광분석 (MS)은 직접 노출 탐침을 사용하는 화학적 이온화 (APCI) 모드로 70 전자볼트의 전자 에너지로 전개되고; 여기서, 지시된 이온화는 전자분무 (ES)에 의해 수행되고; 여기서 m/z에 대한 값이 제공되며, 일반적으로 모화합물 질량을 가리키는 이온만이 보고되며, 달리 언급하지 않는다면 인용된 질량 이온은 양성 질량 이온 -(M+H)<sup>+</sup> 이고;

(x) LCMS 특성화는 Gilson 233 XL 샘플러 및 Waters ZMD4000 질량 분광계를 갖는 한 쌍의 Glison 306 펌프를 사용하여 수행하고, LC는 5 마이크론 입자 크기를 갖는 물 대칭 4.6x50 컬럼 C18을 포함하였고, 용리액은 A (0.05% 포름산을 갖는 물) 및 B (0.05% 포름산을 갖는 아세토니트릴)이었고, 용리액 구배는 6분내에 95% A로부터 95% B로 진행되었고, 지시된 이온화는 전자분무 (ES)로 수행되고; m/z 값이 제공되며, 일반적으로 모화합물 질량을 가리키는 이온만이 기록되고, 달리 언급하지 않는다면, 인용된 질량 이온은 양성 질량 이온 -(M+H)<sup>+</sup> 이고;

(xi) PS-NOC 수지는 Argonaut에서 시판되는 이소시아네이트 수지이고,

(xii) 시멘스 D5000을 사용하여 X-선 회절 분석을 수행하였다. 시멘스 단일 실리콘 결정 (SSC) 와이퍼 마운트 상에 결정성 염의 샘플을 장착하고 현미경 슬라이드로 샘플을 박층으로 펼쳐 X-선 회절 분석 스펙트럼을 측정하였다. 샘플을 분 당 30 회전 (계수 통계의 개선을 위해)으로 회전시키고 1.5406 옹스토롱의 파장으로 40 kV 및 40 mA에서 작동되는 구리 긴-미세 포커스 튜브에 의해 발생하는 X-선을 조사하였다. 시준된 X-선원을 V20에서 자동의 변수 발산 슬릿을 통해 통과시키고 2 mm 안티스캐터 슬릿 및 0.2 mm 검출기 슬릿을 통해 복사선을 반사시켰다. 쉐타 모드로 2 도 내지 40 도 2-쉐타의 범위에서 0.02 도 2-쉐타 당 1 초 증가 (연속 스캔 모드) 동안 샘플을 노출시켰다. 수행 시간은 31 초 내지 41 초였다. 검출기로서 섬광 계수기를 기기에 장착하였다. 디플렉트+ 소프트웨어가 장착된 델 옵티플렉스 686 NT 4.0 워크스테이션으로 대조 및 데이터를 얻었다. X-선 회절 분석의 당업자는 피크의 상대적 강도가 예를 들어 30 마이크론 크기의 입자 및 샘플

의 분석에 영향을 줄 수 있는 비-균일 중형비에 의해 영향받을 수 있음을 이해할 것이다. 또한 당업자들은 반사 위치가 샘플이 회절분석기 내에 위치하는 정확한 높이 및 회절분석기의 0점 보정에 의해 영향받을 수 있음을 이해할 것이다. 샘플의 표면 평면도 또한 약간의 영향을 미칠 수 있고;

(xiii) 하기 약어들이 사용된다:

THF 테트라히드로푸란;

Boc tert-부톡시카르보닐

DMF N,N-디메틸포름아미드

DCM 디클로로메탄

DIPEA N,N-디이소프로필에틸아민

R-BINAP R 2,2'-비스(디페닐포스포노)-1,1'-비나프틸

HATU O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸유로늄

헥사 플루오로포스페이트

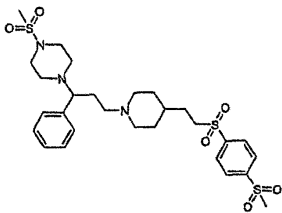
EDCI 에틸 디메틸아미노프로필 카르보디이미드

HOBT 1-히드록시벤조트리아졸

## 실시예

### <실시예 1>

이 실시예는 N-(3-페닐-3-[4-메탄술폰닐피페라진-1-일]프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (표 I의 화합물 8 번)의 제조를 기술한다.

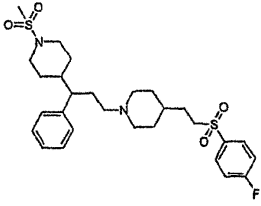


N-(3-페닐-3-클로로프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (방법 D에 의해 제조됨; 180 mg)을 디클로로메탄 (10 ml) 중 N-메탄술폰닐피페라진 (61 mg) 및 트리에틸아민 (0.102 ml)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 두었다. 반응 혼합물을 용매 구배 (에틸 아세테이트- 25% 메탄올/에틸 아세테이트)로 용리하는 실리카 Bond Elut 20 g에 부었다. 67 mg의 수율, MH<sup>+</sup> 612로 표제 화합물을 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.6-1.8 (m, 7H), 2.2-2.6(m, 9H), 2.7(m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.3 (m, 3H), 8.2 (m, 4H).

### <실시예 2>

이 실시예는 N-(3-페닐-3-[1-메탄술폰닐피페리딘-4-일]프로필)-4-[2-(4-플루오로페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (표 I의 화합물 10 번)의 제조를 기술한다.

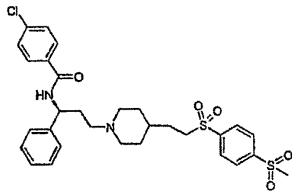


소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (267 mg)를 디클로로메탄 (20 ml) 중 3-(1-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-페닐프로피온알데히드 (247 mg) 및 4-(2-[4-플루오로페닐술폰닐]에틸)피페리딘 히드로클로라이드 염 (288 mg) (CAS 313994-09-1)의 혼합물에 첨가하고 상기 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 2 M 수산화나트륨 (10 ml), 물 (10 ml) 및 염수 (10 ml)로 연속해서 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 수득한 잔류물을 용매 구배 (에틸 아세테이트-20% 메탄올/에틸 아세테이트)로 용리하는 실리카 Bond Elut 20 g 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 250 mg, MH<sup>+</sup> 551

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (m, 5H), 1.4 (m, 4H), 1.6-1.8 (m, 8H), 2.0 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 2.5-2.6 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 2.85 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 3.7 (d, 1H), 3.85 (d, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.3 (m, 5H), 7.9 (m, 2H).

<실시예 3>

이 실시예는 (S) N-(3-페닐-3-[4-클로로벤조일아미노]프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (표 IV의 화합물 2번)의 제조를 기술한다.

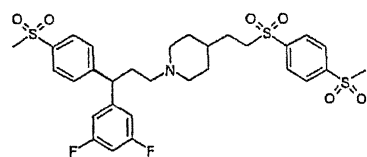


4-클로로벤조일 클로라이드(76 μl)를 디클로로메탄 (15 ml) 중 (S) N-(3-아미노-3-페닐프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (280 mg) 및 트리에틸아민 (157 μl)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 이어서 물 (15ml) 및 염수 (15ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 백색 고형물로서 표제 화합물을 수득하였다. 수율 320 mg, MH<sup>+</sup> 602

NMR (d<sub>6</sub> DMSO): 1.0 (m, 2H), 1.2 (m, 1H), 1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.3 (m, 3H), 3.4 (m, 2H), 5.0 (q, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.3 (m, 3H), 7.5 (d, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.2 (m, 4H), 8.9 (d, 1H).

<실시예 4>

이 실시예는 1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘 (표 V의 화합물 7 번)의 제조를 기술한다.



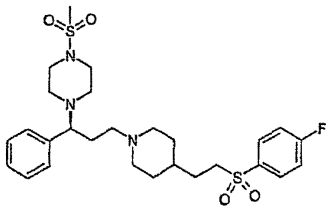
(R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)프로피온알데히드 (0.357 g, 1.1 mmol; 방법 E)를 실온에서 디클로로메탄 (3 ml) 중에 용해시키고 4-[2-(4-메탄술폰닐페닐-술폰닐)에틸]피페리딘 히드로클로라이드 (0.368 g, 1 mmol; 방법 B)를 한꺼번에 첨가하였다. 0.5 시간 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.211 g, 1 mmol)를 한꺼번에 첨가하고 반응물을 추가 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 상기 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨으로 세척하고, 유기물을 분리시키고 바로 SCX 칼럼 상에 부었다. 메탄올 이어서 메탄올 중 20% 7 M 암모니아로 용리하여 백색 고형물로서 생성물 (0.319 g, 50%)을 수득하였다.

NMR: (d6-DMSO): 1.05 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 1.6 (m, 4H), 1.8 (br t, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.8 (br d, 2H), 3.4 (m, 6H), 3.5 (m, 2H), 4.3 (br t, 1H), 7.1 (br t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.9 (d, 2H), 8.3 (m, 4H).

LCMS: 640.2 (MH<sup>+</sup>).

<실시예 5>

이 실시예는 (R 또는 S) N-(3-[4-메탄술폰닐피페라지닐]-3-페닐프로필)-4-[2-(4-플루오로페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (표 III의 화합물 14)의 제조를 기술한다.

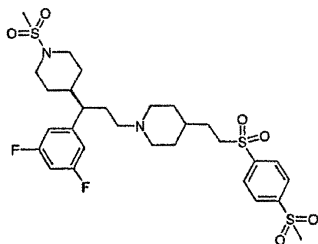


디클로로메탄 (6 ml) 중 (R 또는 S) N-(3-클로로-3-페닐프로필)-4-[2-(4-플루오로페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (방법 F; 310 mg)의 용액을 N-메탄술폰닐-피페라진 히드로클로라이드 (150 mg)에 첨가하고 이어서 트리에틸아민 (313 μl)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 48 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄 (5 ml)으로 희석하고 MP-카르보네이트 수지 (1.34 g), PS-이소시아네이트 수지 (682 mg) 및 PS-티오페놀 수지 (577 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 5 시간 동안 교반하고, 여과하고 상기 수지를 디클로로메탄 중 10% 메탄올 (2 × 25 ml)로 세척하였다. 합한 여과액을 무수 상태로 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트-10% 메탄올/에틸 아세테이트의 용매 구배로 용리하는 20g Isolute 칼럼에 통과시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율 81 mg; MH<sup>+</sup> 552.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.12-1.32 (m, 4H), 1.52-1.66 (m, 4H), 1.76-1.93 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.47-2.51 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.77-2.88 (m, 2H), 3.03-3.10 (m, 2H), 3.12-3.21 (m, 4H), 3.37 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 7.15-7.32 (m, 5H), 7.88 (m, 2H).

<실시예 6>

이 실시예는 (R) N-(3-[3,5-디플루오로페닐]-3-[1-메탄술폰닐피페리딘-4-일]프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (표 III의 화합물 32)의 제조를 기술한다.



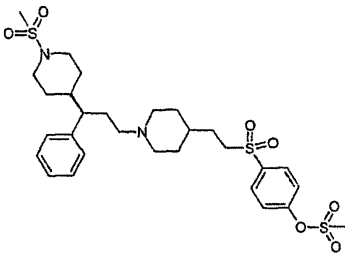
MP-트리아세톡시보로히드라이드 (MP는 "다공성" (macroporous)을 나타냄; 585 mg)을 디클로로메탄 20 ml 중 (R) 3-(1-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-[3,5-디플루오로페닐]프로피온알데히드 (199 mg) (방법 G) 및 4-(2-[4-메탄술폰닐

페닐술포닐]에틸)피페리딘 (194 mg) (방법 B)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고 고형물을 디클로로메탄 (3 × 10 ml)으로 세척하고 합한 디클로로메탄 여과액과 세척액을 Bond Elut 카트리지가 25 g 상에 붓고 용매 구배 (에틸 아세테이트- 20% 메탄올/에틸 아세테이트)로 용리하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 168 mg; MH<sup>+</sup> 647.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) [모든 피크를 나타내지는 않았음에 주목하십시오]: 2.78 (s, 3H), 6.87 (d, 2H), 6.99 (t, 1H), 8.14 (q, 4H).

<실시예 7>

이 실시예는 (R) N-(3-페닐-3-[1-메탄술포닐피페리딘-4-일]프로필)-4-[2-(4-메탄술포닐옥시페닐술포닐)에틸]피페리딘 (표 III의 화합물 29)의 제조를 기술한다.

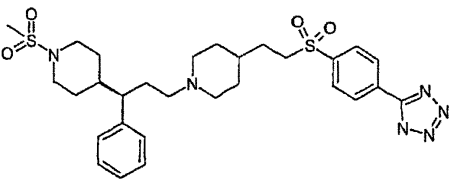


메탄술포닐 클로라이드 (60.3 mg)를 디클로로메탄 (10 ml) 중 (R) N-(3-페닐-3-[1-메탄술포닐피페리딘-4-일]프로필)-4-[2-(4-히드록시페닐술포닐)에틸]피페리딘 (표 III의 화합물 28; 290 mg) 및 트리에틸아민 (53 mg)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 탄산수소나트륨 (2 × 20 ml)으로 세척하고 건조시켰다. 건조제를 여과하고 여과액을 Bond Elut 카트리지가 20 g 상에 붓고 용매 구배 (에틸 아세테이트-20% 메탄올/에틸 아세테이트)로 용리하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 41.5 mg.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) [모든 피크를 나타내지는 않았음에 주목하십시오]: δ 2.77 (s, 3H), 7.11-7.23 (m, 3H), 7.30 (t, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.0 (d, 2H).

<실시예 8>

이 실시예는 (R) N-(3-페닐-3-[1-메탄술포닐-피페리딘-4-일]프로필)-4-[2-(4-테트라졸-5-일-페닐술포닐)에틸]피페리딘 (표 III의 화합물 30)의 제조를 기술한다.

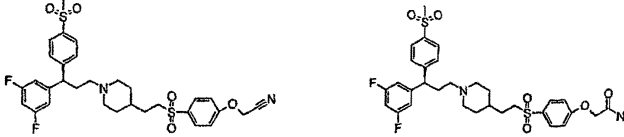


암모늄 클로라이드 (67 mg) 및 소듐 아지드 (81.6 mg)를 DMF (10 ml) 중 (R) N-(3-페닐-3-[1-메탄술포닐피페리딘-4-일]프로필)-4-[2-(4-시아노페닐술포닐)에틸]피페리딘 (350 mg; 반응물로서 4-(2-[4-시아노페닐술포닐]에틸)피페리딘을 사용하여 실시예 6에서 기술한 방법 [방법 B]으로 제조함)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 100 °C로 8 시간 동안 가열하였다. 암모늄 클로라이드 (67 mg) 및 소듐 아지드 (81.6 mg)의 추가 당량을 첨가하고 상기 혼합물을 100 °C로 추가 8 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 물 (10 ml)과 함께 교반하였다. 물을 따라내고 잔류물을 메탄올 (10 ml) 중에 용해시키고 20 g SCX2 카트리지에 붓고 메탄올 (4 × 20 ml) 및 1 M 암모니아/메탄올로 용리하였다. 상기 암모니아/메탄올 세척액을 무수 상태로 증발시켜서 표제 화합물을 수득하였다. 수율 140 mg, MH<sup>+</sup> 601.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) [모든 피크를 나타내지는 않았음에 주목하십시오]: δ 2.77 (s, 3H), 7.04- 7.25 (m, 3H), 7.30 (t, 2H), 7.85 (d, 2H), 8.18 (d, 2H).

<실시예 9>

(4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로필)피페리딘-4-일)에틸]술포닐}페녹시)아세토니트릴 (표 V의 화합물 15) 및 2-(4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로필)피페리딘-4-일)에틸]술포닐}페녹시)아세트아미드 (표 V의 화합물 16)의 제조



{4-[(2-피페리딘-4-일에틸)술포닐]페녹시}아세토니트릴 (0.9 g, 방법 M)을 디클로로메탄 (50 ml) 중 (R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-(4-메탄술포닐)페닐]프로피온알데히드 (0.85 g)의 용액에 용해시키고 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.55 g)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고 2 M NaOH (2 × 50 ml)로 세척하고, 건조시키고 무수상태로 증발시켰다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트-30% 메탄올/에틸 아세테이트의 용리 구배를 사용하여 Bond-Elut 칼럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 370 mg.

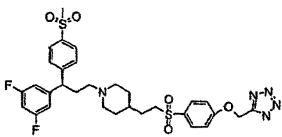
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.9-1.8 (m, 10H), 2-2.3 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 4.2 (t, 1H), 5.3 (s, 2H), 6.9-7.2 (m, 5H), 7.5-7.9 (m, 6H); M<sup>+</sup>H 617.

제 2 분획을 수집하고 2-(4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로필)피페리딘-4-일)에틸]술포닐}페녹시)아세트아미드 (표 V의 화합물 16)를 나타내었다. 수율 168 mg.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 0.9-1.8 (m, 10H), 2-2.3 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 4.2 (t, 1H), 4.65 (s, 2H), 6.9-7.2 (m, 5H), 7.4-7.9 (m, 6H); M<sup>+</sup>H 635.

<실시예 10>

1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로필)-4-(2-{[4-(1H-테트라졸-5-일)메톡시]페닐]술포닐)에틸)피페리딘 (표 V의 화합물 17)의 제조

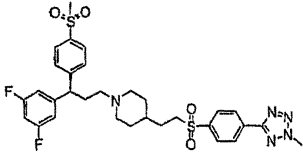


DMF (10 ml) 중 (4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로필)피페리딘-4-일)에틸]술포닐}페녹시)아세토니트릴 (300 mg), 소듐 아지드 (63 mg) 및 암모늄 클로라이드 (52 mg)의 혼합물을 교반하고 100 °C로 4 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 물 (10 ml) 중에 용해시켰다. 물을 수득한 오일에서 따라내고 잔류 오일을 메탄올 (10 ml) 중에 용해시키고 20 g SCX2 카트리지에 붓고 메탄올 (4 × 20 ml) 및 1 M 암모니아/메탄올 (5 × 20 ml)을 용리하였다. 메탄올성 암모니아 세척액을 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.15 g. M<sup>+</sup>H 660.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) [모든 피크를 나타내지는 않았음에 주목하시오]: δ 5.3 (s, 2H), 7.04 (t, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.84 (d, 2H).

<실시예 11>

1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로필)-4-(2-{[4-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]술포닐)에틸)피페리딘 (표 V의 화합물 19)의 제조



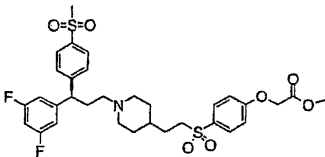
4-(2-([4-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]술포닐)에틸)피페리딘 (300 mg, 방법 N)을 디클로로메탄 (20 ml) 중에 용해된 (R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-(4-메탄술포닐페닐)프로피온알데히드 (290 mg)의 용액에 첨가하고 이어서 MP-트리아세톡시보로히드라이드 (900 mg)를 첨가하고 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하고, 여과하고 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트-15% 메탄올/에틸 아세테이트의 용리 구배를 사용하는 Bond-elut 칼럼 상에서 크로마토그래피로 정제하여 수율 167 mg으로 표제 화합물을 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.4 (m, 3H), 1.6-1.9 (m, 7H), 2.8 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 6.7 (m, 3H), 7.4 (m, 2H), 7.85 (d, 2H), 8 (d, 2H), 8.39 (d, 2H), M<sup>+</sup>H 644.

앞서 언급한 절차를 사용하고 출발 물질로서 (R)-3-(1-메탄술포닐피페리딘-4-일)-3-페닐프로피온알데히드 (방법 G)를 사용하여 1-(메틸술포닐)-4-((1R)-3-[4-(2-([4-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]술포닐)에틸)-피페리딘-1-일]-1-페닐프로필)피페리딘 (표 V의 화합물 20)을 수득하였다. M<sup>+</sup>H 615.

<실시예 12>

메틸 (4-([2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로필)피페리딘-4-일)에틸]술포닐)페녹시)아세테이트 (표 V의 화합물 27)의 제조

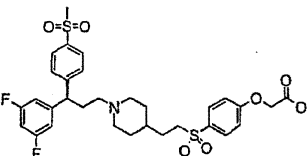


(3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로파날 (0.85 g)을 벤질{4-[(2-피페리딘-4-일에틸)술포닐]페녹시}아세테이트 (1.1 g; 출발 물질로서 벤질 브로모아세테이트를 사용하여, 방법 M의 단계 1 및 2에 따라 제조함)로 실시예 4에서 기술한 방법에 따라 수행되는 환원성 아민화로 수득된 생성물을 20 g SCX2 칼럼에 붓고 메탄올 (5 × 20 ml) 및 메탄올 중 10% 암모니아 (5 × 20 ml)로 용리하였다. 메탄올성 암모니아 세척액을 농축시키고 단리된 생성물을 메탄올 용리제로 에스테르 교환시켰다. 표제 화합물을 수율 1.3 g으로 수득하였다; M<sup>+</sup>H 650.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (m, 4H), 1.6 (m, 6H), 1.8 (t, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (m, 1H), 4.7 (s, 2H), 6.6-6.8 (m, 3H), 7 (d, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.8-7.9 (m, 4H).

<실시예 13>

(4-([2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로필)피페리딘-4-일)에틸]술포닐)페녹시)아세트산 (표 V의 화합물 28)의 제조

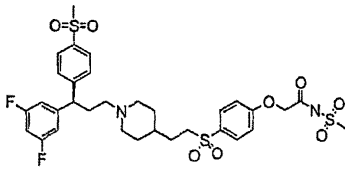


에탄올 (20 ml) 및 THF (20 ml)의 혼합물 중 메틸 (4-{[2-(1-((3R)-3-(3, 5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필}피페리딘-4-일)에틸]술폰닐}페녹시)아세테이트 (1.2 g) (실시예 12)의 용액에 2 M NaOH를 첨가하고 상기 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 상태로 증발시키고 물 (10 ml)을 첨가하였다. 용액을 2 M HCl로 pH 3으로 산성화시키고, 소듐 아세테이트로 pH를 ~5로 조정하고 상기 혼합물을 디클로로메탄 (4 × 25 ml)으로 추출하였다. 합한 추출액을 건조시키고 증발시켜 표제 화합물을 수율 0.9 g으로 수득하였다. M<sup>+</sup>H 636.

NMR (CDCl<sub>3</sub>):[모든 피크를 나타내지는 않았음에 주목하십시오]: 3.03 (s, 3H), 4.01 (t, 1H), 4.48 (bs, 2H), 6.67 (t, 1H), 6.73 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.86 (d, 2H).

<실시예 14>

2-(4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필} 피페리딘-4-일)에틸]술폰닐}페녹시)-N-(메틸술폰닐)아세트아미드 (표 V의 화합물 29)의 제조

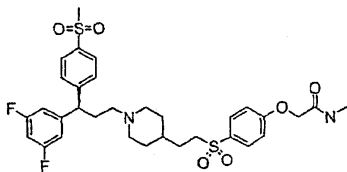


디클로로메탄 중 4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필}피페리딘-4-일)에틸]술폰닐}페녹시)아세트산 (400 mg), 메탄술폰아미드 (59 mg) 및 디메틸아미노피리딘 (163 mg)의 용액에 EDCI를 첨가하고, 혼합물을 20 시간 교반하였다. 혼합물을 물 (2 × 20 ml)로 세척하고 건조시키고 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트-25% 메탄올/에틸 아세테이트의 용매 구배로 용리하는 Bond Elut 칼럼에 통과시켜서 백색 고형물로서 표제 화합물을 수율 8.3 mg으로 수득하였다. M<sup>+</sup>H 713.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):[모든 피크를 나타내지는 않았음에 주목하십시오]: 4.18 (t, 1H), 4.42 (s, 2H), 6.97-7.12 (m, 3H), 7.15 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

<실시예 15>

2-(4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필} 피페리딘-4-일)에틸]술폰닐}페녹시)-N-메틸아세트아미드 (표 V의 화합물 30)의 제조

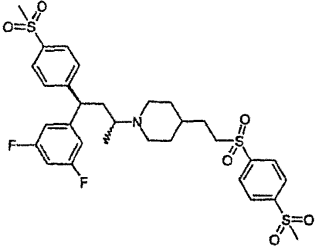


디클로로메탄 (25 ml) 중 4-{[2-(1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필}피페리딘-4-일)에틸]술폰닐}페녹시)아세트산 (400 mg), HOBT (85 mg) 및 EDCI (245 mg)의 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 메탄올성 암모니아 (10 ml)를 첨가하고 16 시간 동안 계속 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물 (2 × 20 ml)로 세척하고, 건조시키고 무수 상태로 증발시키고 수득한 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml) 중에 용해시키고 MP 카르보네이트 (1 g)와 함께 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 에틸 아세테이트- 10% 메탄올/에틸 아세테이트의 용매 구배로 용리하는 Bond-Elut 칼럼 상에 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수율 144 mg으로 수득하였다. M<sup>+</sup>H 649.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (m, 4H), 1.6 (m, 6H), 1.8 (t, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.95 (d, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (m, 1H), 4.6 (s, 2H), 6.5 (광범위한 피크, 1H), 6.6-6.8 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 7.4(d, 2H), 7.9 (m, 4H).

<실시예 16>

1-((1S,3R 또는 S)-3-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘 및 1-((1S,3(S 또는 R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-1-메틸-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘의 제조



THF (50 ml) 중 (4R)-4-(3,5-디플루오로페닐)-4-[4-(메틸술폰닐)페닐]부탄-2-온 (500 mg)의 교반 용액에 4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘 2 당량 및 티타늄 이소프로폭시드 5 ml를 첨가하고, 이어서 20-25 °C로 1 시간 동안 교반하였다. 이어서 소듐 트리-아세톡시보로히드라이드 (2.5 g)를 첨가하고 16 시간 동안 계속 교반하고, 이어서 2 N NaOH (10 ml)를 첨가하고 유기층을 백색 침전물에서 따라내었다. 상기 무기 고형물을 THF로 다시 현탁하고 합한 유기층을 건조시키고 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 상에서 크로마토그래피하고, 에틸 아세테이트로 용리하여 부분입체 이성질체의 순수한 샘플 (수율 30 mg)을 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.91 (d, 3H), 1.1-2.6 (m, 13H), 2.77 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.76 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.86 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.18 (d, 2H).

<실시예 17>

1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘의 히드로클로라이드 염의 제조

디옥산 중 4 M HCl (0.08 ml)을 에탄올 (25 ml) 중 1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘 (0.2 g)의 고온 용액에 첨가하고 상기 용액을 냉각시키고 실온에서 16 시간 동안 두었다. 수득된 히드로클로라이드염을 여과하고 건조시켜서, 수율 197 mg으로 수득하였다. 수득한 염의 시료를 에탄올로 결정화하고, 여과하고 건조시켰다. 이 화합물의 PXRD는 도 1에 나타내었다.

<실시예 18>

1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘의 말레이트 염의 제조

1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘 (3 g)을 50 °C에서 에틸 아세테이트 (50 ml) 및 에탄올 (25 ml)의 혼합물 중에 용해시켰다. 50 °C에서 말레산 (0.6 g)을 에탄올 (25 ml) 중에 용해시키고, 두 용액이 준비될 때, 말레산의 용액을 자유 염기의 용액에 부었다. 냉각시키면서 생성된 혼합물을 교반하고 이어서 1 시간 후에 여과하고 잔류물 (표제 화합물)을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 잔류물을 진공 오븐 내에서 건조시켜서 표제 화합물 (약 3.5 g, 약 95% 수율)을 수득하였다. 이 말레이트 염의 PXRD는 도 2에 나타내었다.

실시예 18의 방법을 사용하여 1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘의 숙시네이트, 말로네이트 및 푸마레이트 염을 제조하였다. 1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘의 푸마레이트 염을 결정성 고체로서 형성하였다. 타르트레이트 염은 검으로서 형성되었다.

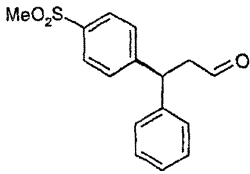
1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘의 숙시네이트 염의 PXRD는 도 3에 나타내었다.

1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로필)-4-(2-([4-(메틸술폰닐)페닐]술폰닐)에틸)피페리딘의 말로네이트 염의 PXRD는 도 4에 나타내었다.

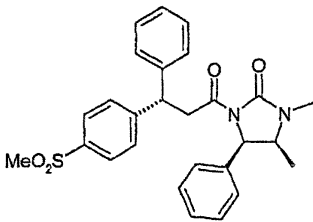
특정 중간체의 제조는 방법 A 내지 U에 나타내었다.

방법 A

(S)-3-페닐-3-(4-메탄술폰닐페닐)프로피온알데히드



단계 1: (4S,5R)-1-[(S)-3-(4-메탄술폰닐-페닐)-3-페닐-프로피오닐]-3,4-디메틸-5-페닐-이미다졸리딘-2-온의 제조



요오드화 구리 (I) (960 mg, 5.0 mmol) 및 THF (20 ml)의 혼합물에 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (0.83 ml, 5.5 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 이어서 -78 °C로 냉각시켰다. 페닐마그네슘 브로마이드 (5.0 ml, THF 중 1 M, 5.0 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 -78 °C에서 15 분 동안 교반하였다. THF (15 ml) 중 디-n-부틸보론 트리플레이트 (3.0 ml, 디에틸 에테르 중 1 M, 3.0 mmol) 및 (E)-(4S,5R)-1-(3-[4-메탄술폰닐페닐]아크릴로일)-3,4-디메틸-5-페닐-이미다졸리딘-2-온 (하기 단계 4, 1.0 g, 2.51 mmol)의 용액을 첨가하고 18 시간 동안 실온으로 가온하면서 생성된 혼합물을 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 암모늄 클로라이드, 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산 대 에틸 아세테이트의 구배로 20 g Bond Elut를 통한 용리로 정제하여 부-표제 화합물 (1.49 g, 100%)을 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.78 (d, 3H), 2.82 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.78 (dd, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.72 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.22 (m, 8H), 7.48 (d, 2H), 7.79 (d, 2H); MS: 477 (MH<sup>+</sup>).

단계 2: (S)-3-페닐-3-(4-메탄술폰닐페닐)프로판-1-올의 제조

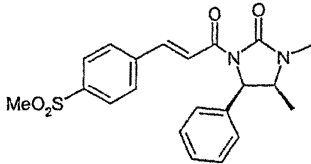
0 °C에서 THF (20 ml) 중 (4S,5R)-1-[(S)-3-(4-메틸술폰닐-페닐)-3-페닐-프로피오닐]-3,4-디메틸-5-페닐-이미다졸리딘-2-온 (846 mg, 1.78 mmol)의 용액에 리튬 알루미늄 수소화물 (3.6 ml, THF 중 1 M, 3.6 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 15 분 동안 교반하였다. 상기 반응물을 2 M 수성 수산화나트륨을 첨가하여 켄칭하였다. 상을 분리시키고 유기상을 Bond Elut 상에 예비-흡착시키고 이소헥산 대 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 백색 고형물로서 부-표제 화합물 (285 mg, 55%)을 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.63 (br s, 1H), 2.33 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.59 (t, 2H), 4.28 (t, 1H), 7.23 (m, 5H), 7.43 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

단계 3: 표제 화합물의 제조

DCM (5 ml) 중 (S)-3-페닐-3-(4-메탄술폰닐페닐)프로판-1-올 (244 mg, 0.84 mmol)의 용액에 데스-마틴 (Dess-Martin) 퍼요오디난 (392 mg, 0.92 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 2 M 수성 수산화나트륨 (2 × 10 ml)으로 세척하고, 건조시키고 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

단계 4: E-(4S,5R)-1-(3-[4-메탄술폰닐페닐]아크릴오일)-3,4-디메틸-5-페닐-이미다졸리딘-2-온의 제조

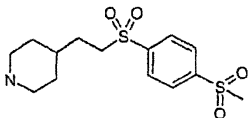


DCM (10 ml) 중 3-(4-메탄술폰닐페닐)아크릴산 (7.14 g, 31.5 mmol)의 교반 용액에 티오닐 클로라이드 (3 ml, 34.7 mmol)를 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 이 용액에 DIPEA (5.04 ml, 28.9 mmol)를 실온에서 적가하였다. 생성된 용액을 DCM (20 ml) 중 (4R,5S)-1,5-디메틸-4-페닐-이미다졸리딘-2-온 (5.0 g, 26.3 mmol) 및 DIPEA (4.58 ml, 26.9 mmol)의 교반 용액에 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, Bond Elut 상에 예비-흡착시키고 이소헥산 대 에틸 아세테이트의 구배로 용리하여 고형물로서 표제 화합물 (7.61 g, 73%)을 수득하였다.

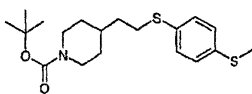
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.84 (d, 3H), 2.89 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 5.42 (d, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.32 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 8.31 (d, 1H); MS: 399 (MH<sup>+</sup>).

방법 B

4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘

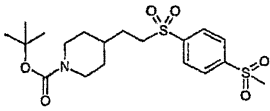


단계 1 N-tert-부톡시카르보닐-4-[2-(4-메틸티오페닐티오)에틸]피페리딘의 제조



4-메틸티오벤젠티올 (1.16 g)을 0 °C에서 DMF (20 ml) 중 소듐 수소화물 (광유 중 60% 분산액 297 mg)의 현탁액에 첨가하고 이 온도에서 30 분 동안 교반하였다. N-tert-부톡시카르보닐-4-[2-(4-톨루엔술폰닐옥시)에틸]피페리딘 (CAS No. 89151-45-1) (2.84 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 상태로 증발시키고 수득한 잔류물을 디클로로메탄 (30 ml) 중에 용해시키고 상기 용액을 물 (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하였다. 용매를 제거하여 수득한 잔류물을 이소헥산-50% 에틸 아세테이트/이소헥산의 용매 구배로 용리하는 50 g 실리카 Bond Elut 칼럼 상에서 크로마토그래피하였다. 수율 2.5 g, MH<sup>+</sup> 268.

단계 2 N-tert-부톡시카르보닐-4-[2-(4-메틸술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘의 제조



m-클로로퍼벤조산 (5.64 g)을 디클로로메탄 (90 ml) 중 N-tert-부톡시카르보닐-4-[2-(4-메틸티오펜틸)에틸]피페리딘 (2.1 g)의 용액에 0 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 (20 ml), 물 (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고 이어서 건조시키고 무수 상태로 증발시켰다. 생성물을 20% 에틸아세테이트/이소헥산-에틸 아세테이트의 용매 구배로 용리하는 50 g 실리카 Bond Elut 칼럼 상에서 크로마토그래피하였다. 수율 1.82 g, MH<sup>+</sup> 375.9.

단계 3 표제 화합물의 제조

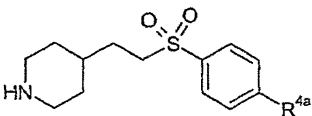
변형법 A

트리플루오로아세트산 (5 ml)을 디클로로메탄 (20 ml) 중 N-tert-부톡시카르보닐-4-[2-(4-메틸술폰페닐)에틸]피페리딘 (1.94 g)의 용액에 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 무수 상태로 증발시키고 잔류물을 2 M 수산화나트륨 (15 ml) 중에 용해시키고 디클로로메탄 (3 × 20 ml)으로 추출하였다. 합한 디클로로메탄 추출액을 건조시키고 무수 상태로 증발시켜서 표제 화합물을 수득하였다. 수율 1.3 g, MH<sup>+</sup> 331.9.

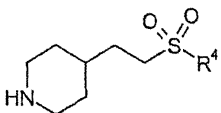
변형법 B

디옥산 (15 ml) 중 4 M 염산 용액을 디클로로메탄 (15 ml) 중 N-tert-부톡시카르보닐-4-[2-(4-메틸술폰페닐)에틸]피페리딘 (5.62 g)의 교반 용액에 첨가하고 1 시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 분쇄시키고 형성된 고형물을 여과하고 디에틸 에테르로 세척하고 고 진공 하에서 건조시켰다. 표제 화합물을 히드로클로라이드 염으로서 수득하였다. 수율 4.88 g, M<sup>+</sup>H 331.9.

하기의 화합물을 또한 방법 B와 유사한 방식을 사용하여 제조하였다.



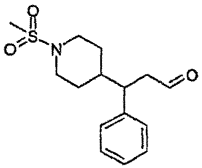
R <sup>4a</sup>	MH <sup>+</sup>
시아노	279
플루오로	272
메틸	268
메톡시	284
히드록시	270



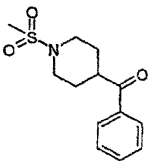
R <sup>+</sup>	MH <sup>+</sup>
메틸	192
시클로헥실	260
피리딘-3-일	255
1-메틸-이미다졸-2-일	258
5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일	276

방법 C

3-페닐-3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로피온알데히드



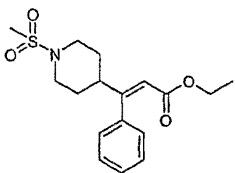
단계 1 4-벤조일-1-메탄술폰닐피페리딘의 제조



메탄술폰닐 클로라이드를 0 °C에서 디클로로메탄 (100 ml) 중 4-벤조일피페리딘 히드록로라이드 (4.51 g) 및 트리에틸아민 (8.35 ml)의 교반 슬러리에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (50 ml)로 희석하고 암모늄 클로라이드 용액 (2 × 25 ml) 및 염수 (25 ml)로 세척하고, 건조시키고 무수 상태로 증발시켜서 4-벤조일-1-메탄술폰닐피페리딘을 백색 고형물로서 수율 3.98 g으로 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.93 (m, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.98 (d-t, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.89 (d, 2H).

단계 2 에틸 3-페닐-3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)아크릴레이트의 제조

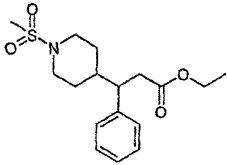


리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M 용액 16.3 ml)를 0 °C에서 아르곤 분위기 하에 THF 중 트리에틸포스포노아세테이트 (2.93 ml)의 용액에 적가하고 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. THF (30 ml) 중 4-벤조일-1-메탄술폰닐피페리딘 (3.96 g)의 슬러리를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 24 시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (80 ml) 및 물 (80 ml)로 희석하였다. 유기층을 물로 세척하고 합한 수성 추출액을 디클로로메탄 (50 ml)으로 추출하였다. 합한 디클로로메탄 추출액을 염수 (25 ml)로 세척하고, 건조시키고 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 용매 구배 (30-5% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 90 g 바이오테지 (Biotage) 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 덜 극성인 분획 (1.62 g)과 더 극성인 분획 (0.53 g)을 수득하였다. 두 분획 (시스/트랜스 이성질체)을 합하고 다음 단계에 사용하였다.

릴 극성인 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (t, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.81 (d, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.88 (m, 1H), 4.21 (q, 2H), 5.78 (s, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.27 (m, 3H).

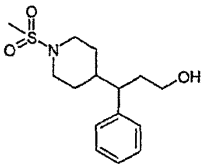
더 극성인 NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.01 (t, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.85 (d, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.74 (s, 3H), 3.83 (d, 2H), 3.92 (q, 3H), 5.82 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.30 (m, 3H).

단계 3 에틸 3-페닐-3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로피오네이트의 제조



에탄올 (30 ml) 중 에틸 3-페닐-3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)아크릴레이트 (2.06 g)의 용액을 24 시간에 걸쳐 수소 충전 기구 하에 촉매로서 20% 팔라듐 수산화물을 사용하여 수첨반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여과액을 무수 상태로 증발시켰다. 수득한 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MH<sup>+</sup> 340.

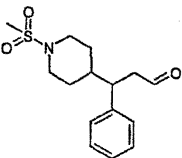
단계 4 3-페닐-3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로판-1-올.



THF (10 ml) 중 에틸 3-페닐-3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로피오네이트 (2 g)의 용액을 THF (20 ml) 중 리튬 알루미늄 수소화물 (232 mg)의 현탁액에 아르곤 하에 0 °C에서 30 분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 물 (10 ml) 이어서 황산 마그네슘 (10 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 무수 상태로 증발시켜 생성물을 백색 발포체로서 수율 1.57 g으로 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.40 (m, 4H), 1.57 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.58 (t, 1H), 2.70 (m, 3H), 3.31 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.67 (d, 1H), 3.80 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.29 (q, 2H).

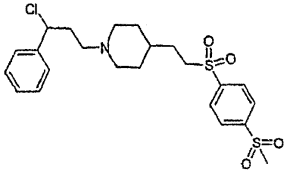
단계 5 표제 화합물의 제조



데스-마틴 (Dess-Martin) 퍼요오디난 (739 mg)을 디클로로메탄 (8 ml) 중 3-페닐-3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로판-1-올 (454 mg)의 교반 용액에 첨가하고 2 시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100ml)으로 희석하고 2 M 수산화나트륨 (2 × 50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 수득한 생성물을 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

방법 D

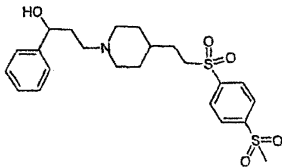
N-(3-페닐-3-클로로프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘



트리에틸아민 (0.73 ml)을 디클로로메탄 (20 ml) 중 N-(3-히드록시-3-페닐프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (1.22 g)의 용액에 첨가하고 이어서 메탄술폰닐 클로라이드 (0.33 g)를 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 연속해서 물 (25 ml) 및 염수 (25 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트- 20%메탄올/에틸 아세테이트의 용매 구배로 용리하는 20 g 실리카 Bond Elut 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.73 g, MH<sup>+</sup> 483.99.

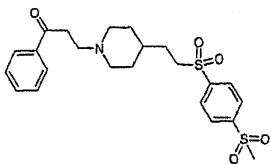
NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 1.3 (m, 3H), 1.6 (m, 4H), 1.9 (m, 2H), 2.1-2.3 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.8-2.9 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.2 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 7.3 (m, 5H), 8.2 (m, 4H).

N-(3-히드록시-3-페닐프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘



소듐 보로히드라이드 (100 mg)를 에탄올 (20 ml) 중 N-(3-옥소-3-페닐프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (1.22 g)의 용액에 실온에서 분획으로 첨가하고 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 상태로 건조하고 잔류물을 디클로로메탄 (30 ml) 중에 용해하고 이 용액을 물 (25 ml), 염수 (25 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 수율 1.21 g, MH<sup>+</sup> 465.98.

N-(3-옥소-3-페닐프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘

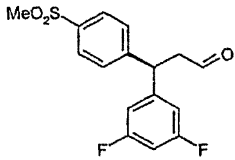


3-클로로프로피오페논 (0.726 g)을 DMF (20 ml) 중 4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (1.3 g) (방법 B에 기술된 대로 제조) 및 포타슘 카르보네이트 (1.09 g)의 혼합물에 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 상태로 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄 (30 ml) 중에 용해하였다. 디클로로메탄 용액을 물 (25 ml), 염수 (25 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트- 20% 메탄올/에틸 아세테이트의 용매 구배로 용리하는 50 g 실리카 Bond Elut 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 수율 1.22 g, MH<sup>+</sup> 463.97.

NMR(CDCl<sub>3</sub>): 1.2-1.4 (m, 3H), 1.6 (m, 4H), 2.0 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 7H), 7.4 (m, 2H), 7.5(m, 1H), 7.9 (m, 2H), 8.2 (m, 4H).

방법 E

(R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-(4-메탄술폰닐페닐)프로피온알데히드



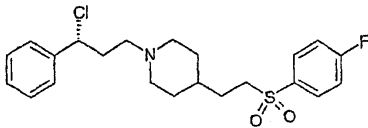
페닐마그네슘 브로마이드로부터 (S)-3-페닐-3-(4-메탄술폰닐페닐)프로피온알데히드를 제조한 것과 유사한 방법 (방법 A)을 사용하여 (4S,5R)-1-(3-[4-메탄술폰닐페닐]아크릴로일)-3,4-디메틸-5-페닐-이미다졸리딘-2-온 및 3,5-디플루오로페닐마그네슘 브로마이드로부터 상기 화합물을 제조하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.05 (s, 3H), 3.20 (d, 2H), 4.72 (t, 1H), 6.75 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 9.75 (s, 1H).

방법 F

(S) N-(3-히드록시-3-페닐프로필)-4-[2-(4-플루오로페닐술폰닐)에틸]피페리딘

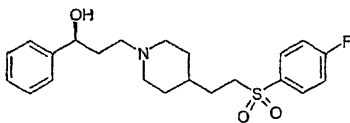
단계 1: (R 또는 S) N-(3-클로로-3-페닐프로필)-4-[2-(4-플루오로페닐술폰닐)에틸]피페리딘



메탄술폰닐 클로라이드 (158  $\mu$ l)를 아르곤 분위기 하에서 0 °C로 유지된 디클로로메탄 (10 ml) 중 (S) N-(3-히드록시-3-페닐프로필)-4-[2-(4-플루오로페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (600 mg) 및 트리에틸아민 (417  $\mu$ l)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (50 ml)으로 희석하고 포화 암모늄 클로라이드 용액 (2  $\times$  25 ml) 및 염수 (25 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 추가 정제 없이 사용하는 표제 화합물을 수득하였다.

NMR: (CDCl<sub>3</sub>): 1.18-2.24 (m, 13H), 2.78 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.04 (1H, m), 4.92 (t, 1H), 7.20-7.40 (m, 7H), 7.91 (m, 2H); MS 424 (MH<sup>+</sup>).

단계 2: (S) N-(3-히드록시-3-페닐프로필)-4-[2-(4-플루오로페닐술폰닐)에틸]피페리딘

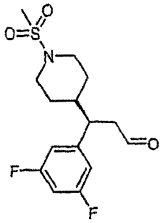


디옥산 (10 ml) 중 (S)-1-페닐-3-(4-톨루엔술폰닐)옥시프로판-1-올 (459 mg)의 용액을 4-[2-(4-플루오로페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (407 mg) 및 포타슘 카르보네이트 (414 mg)의 현탁액에 첨가하고 상기 혼합물을 95 °C로 17 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 디클로로메탄 (100 ml)과 물 (50 ml) 사이에 분배하였다. 유기층을 수집하고 물 (50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 수율 607 mg으로 수득하였다.

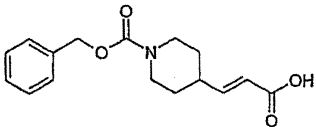
NMR:(CDCl<sub>3</sub>): 1.18-1.69 (m, 8H), 1.82 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.05 (m, 3H), 4.89 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 7H), 7.92 (m, 2H); MS 406 (MH<sup>+</sup>).

방법 G

(R) 3-(1-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-[3,5-디플루오로페닐]프로피온알데히드



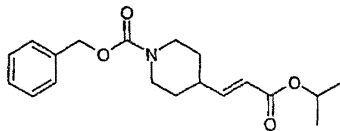
단계 1 3-[N-(벤질옥시카르보닐피페리딘-4-일)]프로펜산



N-벤질옥시카르보닐-4-포르밀피페리딘 (10g), 말론산 (4.2), 피리딘 (4 ml) 및 피페리딘 (0.4 ml)의 혼합물을 2 시간 동안 100 °C로 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 에틸 아세테이트 (100ml)로 희석하였다. 상기 용액을 2 M HCl (2 × 100 ml)로 세척하고, 건조시키고 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 이소헥산으로 분쇄하여 표제 화합물을 수율 13.5 g으로 수득하였다.

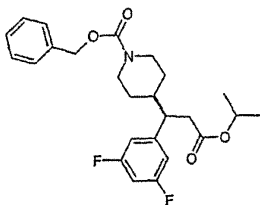
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.2 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.85 (m, 2H), 4 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.75 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 7.35 (m, 5H), 12.25 (광범위한 피크, 1H).

단계 2 N-(벤질옥시카르보닐피페리딘-4-일)프로펜산 이소프로필 에스테르



농축 황산 (20 ml)을 함유한 이소프로판올 (500 ml) 중 N-(벤질옥시카르보닐피페리딘-4-일)프로펜산 (52 g)의 용액을 환류 하에 32 시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트 (250 ml) 중에 용해하였다. 에틸 아세테이트 용액을 물 (2 × 250 ml) 및 포화 수성 중탄산나트륨 (2 × 25 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시켜 수득한 잔류물을 용매 구배 (이소헥산-25% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 Bond Elut 카트리지를 상에서 크로마토그래피 하여 표제 화합물을 수율 54 g으로 수득하였다.

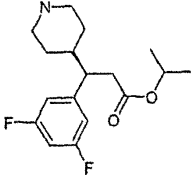
단계 3 (R) 3-(N-벤질옥시카르보닐피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 이소프로필 에스테르의 제조



디옥산 (100 ml)을 500 ml 3구 플라스크에 충전하고 10 분 동안 아르곤으로 퍼징하였다. 아세틸아세토네이트비스[에틸렌]로듐 (I) (620 mg) 및 R-BINAP를 첨가하고 상기 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 3,5-디플루오로페닐보론산 (19 g)을 첨가하고 상기 혼합물을 10 분 동안 아르곤으로 퍼징하였다. 디옥산 (100 ml) 중 N-(벤질옥시카르보닐피페리딘-4-일)프로펜산 이소프로필 에스테르 (8 g) 및 에탄디올 (20 ml)을 첨가하고 상기 혼합물을 10 분 동안 아르곤으로 퍼징하였다. 상기 혼합물을 18 시간 동안 100 °C로 가열하고, 냉각시키고 활성화된 알루미늄 (200 g)를 통과시키고 에틸 아세테이트

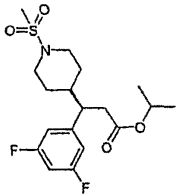
(3 × 100 ml)로 세척하였다. 합한 세척액을 무수 상태로 증발시키고 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 ml) 중에 용해하고 포화 수성 중탄산나트륨 (2 × 100 ml) 및 2 M HCl (2 × 100 ml)로 연속해서 세척하고, 건조시키고 무수 상태로 증발시켰다. 수득한 생성물 (12 g)은 NMR에 의해 필요한 물질 40%인 것으로 나타나고 후속 반응에서 추가 정제 없이 사용되었다.

단계 4 (R) 3-(피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 이소프로필 에스테르의 제조.



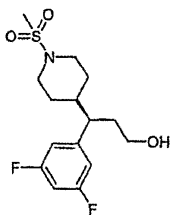
차콜 (2 g) 상 20% 팔라듐 수소화물을 함유하는 에탄올 (300 ml) 중 (R) 3-(N-벤질옥시카르보닐피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 이소프로필 에스테르 (12 g)의 용액을 수소 충전 기구 하에 수침반응시켰다. 촉매를 여과하고 여과액을 무수 상태로 증발시켜서 추가 정제 없이 사용하는 표제 화합물 (10 g)을 수득하였다.

단계 5 (R) 3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 이소프로필 에스테르의 제조.



메탄술폰닐 클로라이드 (3.7 g)를 0 °C에서 디클로로메탄 (100 ml) 중 (R) 3-(피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 이소프로필 에스테르 (10 g) 및 트리에틸아민 (3.89 g)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2 M HCl (2 × 50 ml) 및 포화 수성 중탄산나트륨 (2 × 50 ml)으로 세척하고, 건조시키고 무수 상태로 증발시켜서 추가 정제 없이 사용하는 표제 화합물 (10 g)을 수득하였다.

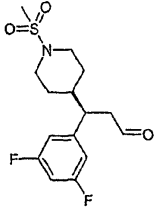
단계 6 (R) 3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판올의 제조



리튬 알루미늄 수소화물 (THF 중 1 M 용액 25 ml)을 THF (150 ml) 중 (R) 3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판산 이소프로필 에스테르(10g)의 용액에 15 분에 걸쳐 -10 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -10 °C에서 30 분 동안 교반하고, 2 M NaOH (25 ml)를 첨가하고, 상기 혼합물을 여과하고 여과액을 무수 상태로 증발시켰다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해하고 2 M HCl (2 × 100 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매의 제거로 수득한 잔류물을 용매 구배 (80% 에틸 아세테이트/이소헥산-에틸 아세테이트)로 용리하는 Bond Elut 칼럼 상에 크로마토그래피하여 표제 화합물을 수율 2.2 g으로 수득하였다.

NMR (DMSO d6): 0.95-1.2 (m, 2H), 1.3 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 6.8-7 (m, 3).

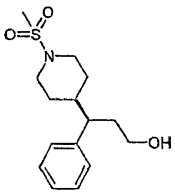
단계 7 (R) 3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로피온알데히드의 제조.



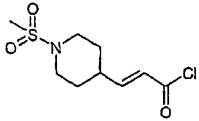
데스-마틴 (Dess-Martin) 퍼요오디난 (1 g)을 디클로로메탄 (40 ml) 중 (R) 3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-(3,5-디플루오로페닐)프로판올 (0.8 g)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M NaOH (2 × 20 ml)로 세척하고 건조시켰다. 디클로로메탄 중 표제 화합물의 용액을 후속 반응에 사용하였다.

방법 H

(R) 3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)-3-페닐프로판올

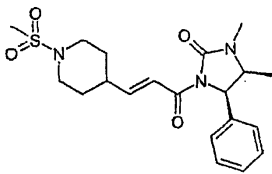


단계 1 3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로펜산 클로라이드의 제조.



1-클로로-N,N,2-트리메틸프로페닐아민 (1.06 ml)을 10 분에 걸쳐 아르곤 분위기 하에 THF (20 ml) 중 3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로펜산 (1.86 g, 방법 E의 단계 1에 따라 N-메탄술폰닐피페리딘-4-카르복스알데히드 [CAS 241134-35-0]로부터 제조함)의 현탁액에 적가하고 혼합물을 2 시간 동안 교반하고 단계 2에서 바로 사용하였다.

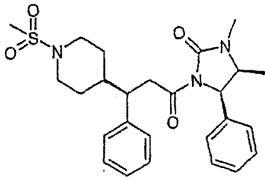
단계 2 1-[3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로페닐]-(4S,5R)-3,4-디메틸-4-페닐-이미다졸리딘-2-온의 제조



리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (THF 중 1 M 용액 8 ml)를 아르곤 하에 -10 °C에서 THF (20 ml) 중 (4R,5S)-1,5-디메틸-4-페닐-2-이미다졸리딘 (1.52 g)의 현탁액에 적가하였다. 반응 혼합물을 10 분 동안 -10 °C에서 교반하고 0 °C로 가온하고 10 분 동안 이 온도로 유지하고 이어서 -10 °C로 냉각시켰다. 단계 1에서 제조한 산 염화물의 용액을 적가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 물 (100 ml)로 세척하였다. 수성 추출액을 에틸 아세테이트 (3 × 50 ml)로 추출하고 에틸 아세테이트 추출액을 건조시키고 잔류물을 용매 구배 (50% 에틸 아세테이트/이소헥산-70% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 90 g 바이오테지 (Biotage) 칼럼에 통과시켰다. 수율 1.89 g.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.8 (d, 3H), 1.5-1.6 (m, 3H), 1.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 6.8 (d-d, 1H), 7.1 (d, 1H), 7.2-7.35 (m, 3H), 7.45 (d, 1H).

단계 3 (R) 1-[3-페닐-3-(메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로피오닐]-(4S,5R)-3,4-디메틸-5-페닐-이미다졸리딘-2-온의 제조



THF (50 ml) 중 요오드화 구리 (I) (1.78 g) 및 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (1.41 ml)의 혼합물을 아르곤 하에 1 시간 동안 교반하고 이어서 -78 °C로 냉각시키고 페닐마그네슘 브로마이드 (THF 중 1 M 용액 5.4 ml)를 첨가하고 상기 혼합물을 -78 °C에서 30 분 동안 교반하였다. THF (50 ml) 중 1-[3-(N-메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로피오닐]-(4S,5R)-3,4-디메틸-5-페닐-이미다졸리딘-2-온 (1.89 g) 및 디부틸보론 트리플레이트 (디에틸에테르 중 1 M 용액 4.67 ml)의 용액을 10 분에 걸쳐 첨가하고 반응 혼합물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하고 이어서 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 농축하고 실리카 패드 (50 g)에 통과시키고 에틸 아세테이트(2 × 50 ml)로 세척하고 에틸 아세테이트 세척액을 2 M HCl (2 × 150 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매의 제거로 수득한 잔류물을 용매 구배 (50% 에틸 아세테이트/이소헥산-70% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 90 g 바이오테지 (Biotage) 칼럼에 통과시켜서 황색 고형물로서 생성물을 수득하였다. 수율 1.34 g, MH<sup>+</sup> 484.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.7 (d, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.5 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 3.2 (d-d, 1H), 3.4 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.75-3.9 (m, 3H), 5.2 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.05-7.25 (m, 8H).

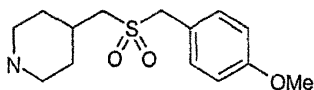
단계 4 표제 화합물의 제조

THF (14 ml) 중 (R) 1-[3-페닐-3-(메탄술폰닐피페리딘-4-일)프로피오닐]-(4S,5R)-3,4-디메틸-5-페닐-이미다졸리딘-2-온 (1.34 g)의 용액을 0 °C에서 THF (10 ml) 중 리튬 알루미늄 수소화물 (THF 중 1 M 용액 2.77 ml)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 실온으로 1 시간에 걸쳐 가온하였다. 물 (5 ml) 이어서 THF (15 ml) 및 고형 황산마그네슘을 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 용매 구배 (50% 에틸 아세테이트/이소헥산-70% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 40 g 바이오테지 (Biotage) 칼럼에 통과시켜서 표제 화합물을 백색 고형물로서 수율 338 mg으로 수득하였다.

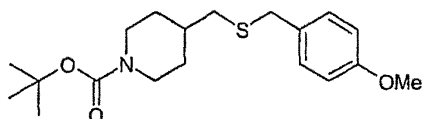
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.15-1.25 (m, 2H), 1.3-1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.7 (s, 3H), 3.3-3.4 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.15-7.35 (m, 3H).

방법 I

[(피페리딘-4-일)메틸]-(4-메톡시페닐메틸)술폰의 제조



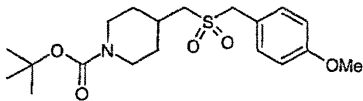
단계 1 [(N-Boc-피페리딘-4-일)메틸]-(4-메톡시페닐메틸)술폰의 제조



4-메톡시벤질티올 (0.944 ml)을 0 °C에서 DMF 중 소듐 수소화물 (광유 중 60% 분산액 271 mg)의 현탁액에 첨가하고 이 온도에서 15 분 동안 교반하였다. 4-토실옥시메틸-N-Boc-피페리딘 (CAS 166815-96-9)을 첨가하고 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 상태로 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄 (50 ml) 중에 용해하고 상기 용액을 물 (30 ml) 및 염수 (30 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 용매 구배 (이소헥산-20% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 50 g Bond Elut 칼럼 상에 크로마토그래피하였다. 수율 2 g, MH<sup>+</sup> 252.14.

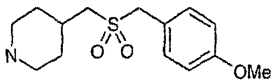
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.0-1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.5 (m, 1H), 1.7-1.8 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.6 (bt, 2H), 3.7 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.2 (m, 2H).

단계 2 [(N-Boc-피페리딘-4-일)메틸]-(4-메톡시페닐메틸)술폰의 제조



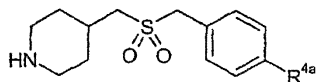
m-클로로퍼벤조산 (2.81 g)을 0 °C에서 디클로로메탄 (50 ml) 중 [(N-Boc-피페리딘-4-일)메틸]-(4-메톡시페닐메틸)술폰 (2 g)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 이 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M NaOH (20 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 용매 구배 (이소헥산-50% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 50 g 실리카 Bond Elut 상에서 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 1.75 g, MH<sup>+</sup> (-Boc) 284.11.

단계 3 [(피페리딘-4-일)메틸]-(4-메톡시페닐메틸)술폰 히드록로라이드의 제조



[(N-Boc-피페리딘-4-일)메틸]-(4-메톡시페닐메틸)술폰 (1.75 g)을 디옥산 중 4 M HCl (10 ml)과 함께 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 분쇄하고 수득한 고형물을 여과하고 건조시켰다. 수율 1.42 g, MH<sup>+</sup> 284

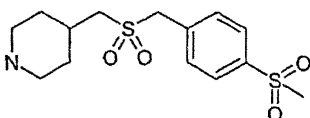
다음의 화합물을 또한 방법 I와 유사한 방식으로 제조하였다.



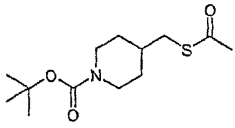
R <sup>4a</sup>	MH <sup>+</sup>
수소	254
플루오로	272
메틸	268

방법 J

[(피페리딘-4-일)메틸]-(4-메탄술폰닐페닐메틸)술폰의 제조



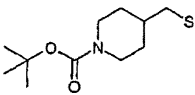
단계 1 [(N-Boc-피페리딘-4-일)메틸티오아세테이트의 제조



포타슘 티오아세테이트 (1.857 g)를 DMF (40 ml) 중 4-토실옥시메틸-N-Boc- 피페리딘 (CAS 166815-96-9) (3 g)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 100 °C로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (5 ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르 (3 × 50 ml)로 추출하였다. 디에틸 에테르 추출액을 포화 수성 중탄산나트륨 (50 ml), 염수 (50 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 오렌지색 오일 (2.2 g)을 수득하였다. MH<sup>+</sup> 174.

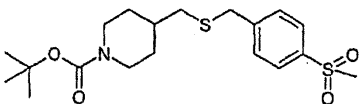
NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.6 (m, 1H), 1.75 (bd, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.65 (bt, 2H), 2.8 (d, 2H), 4.1 (m, 2H). 이 물질은 추가 정제 없이 사용되었다.

단계 2 N-Boc-피페리딘-4-일메틸티올의 제조.



소듐 보로히드라이드 (2.2 g)를 0 °C에서 10 분에 걸쳐 분획으로 메탄올 (40 ml) 중 (N-Boc-피페리딘-4-일)메틸티오아세테이트 (2.2 g)의 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 잔류물을 물 (10 ml) 중에 용해하고, 시트르산 (2 g)을 첨가하고 상기 혼합물을 디클로로메탄 (3 × 20 ml)으로 추출하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 오렌지색 오일로서 생성물을 수득하였는데, NMR은 출발 물질의 ~29%를 함유함을 보여준다. 이 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

단계 3 [(N-Boc-피페리딘-4-일)메틸]-(4-메탄술폰닐-페닐메틸)술파이드의 제조



N-Boc-피페리딘-4-일메틸티올 (1.155 g)을 0 °C에서 DMF 중 소듐 수소화물 (광유 중 60% 분산액 200 mg)의 현탁액에 첨가하고 상기 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 4-메탄술폰닐벤질 클로라이드 (1.023 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 무수 상태로 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄 (30 ml) 중에 용해하고 물 (25 ml) 및 염수 (25 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시키고 잔류물을 용매 구배 (이소헥산- 50% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 50g 실리카 Bond Elut 상에서 정제하였다. 수율 1 g, MH<sup>+</sup> 300.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.2 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.5 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 2.35 (d, 2H), 2.65 (bt, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.9 (d, 2H).

단계 4 [(N-Boc-피페리딘-4-일)메틸]-(4-메탄술폰닐-페닐메틸)술폰의 제조

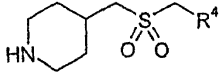
방법 I의 단계 2에 기술된 대로 실행하였다. MH<sup>+</sup> 376 (-tert-부틸):

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.9 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2.7- 2.9 (m, 4H), 3.1 (s, 3H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (s, 2H), 7.6 (d, 2H), 8.0 (d, 2H).

단계 5 [(피페리딘-4-일)메틸]-(4-메탄술폰닐페닐메틸)술폰

방법 I의 단계 3에 기술된 대로 실행하였다. MH<sup>+</sup> 332.

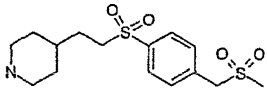
하기의 화합물을 또한 방법 J와 유사한 방식으로 제조하였다.



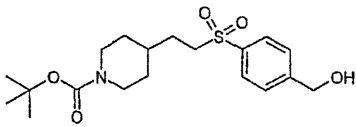
R	MH <sup>+</sup>
4-시아노페닐	279
6-트리플루오로메틸피리딘-3-일	323
피리딘-2-일	255
피리딘-4-일	255

방법 K

4-(2-[피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤질 메틸 술포닐



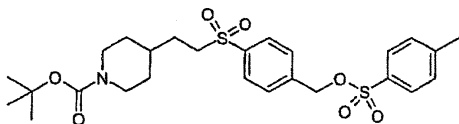
단계 1 4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤질 알코올의 제조



리튬 알루미늄 수소화물 (THF 중 1 M 용액 2.823 ml)을 0 °C에서 THF (20 ml) 중 에틸 4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤조에이트 (1.2 g)의 용액 [출발 물질로서 에틸-4-머캅토벤조에이트 (CAS 28276-32-6)를 사용하여 방법 B에 따라 제조함]에 적가하고 상기 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 (10 ml) 이어서 물 (0.1 ml), 2 M NaOH (0.1 ml) 및 물 (1 ml) 및 셀라이트 (2 g)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 5 분 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 무수 상태로 증발시켜서 1.086 g을 수득하였다.

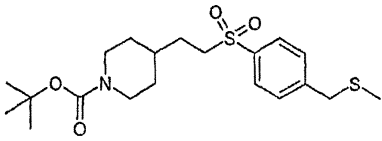
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.0-1.1 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.55-1.7 (m, 5H), 2.6 (bt, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.8 (s, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.9 (d, 2H).

단계 2 4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤질 알코올 토실레이트의 제조



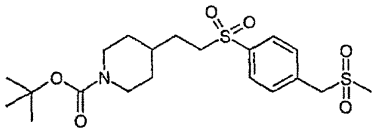
p-톨루엔술포닐 클로라이드 (541 mg)를 0 °C에서 디클로로메탄 (30 ml) 중 4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤질 알코올 (1.086 g) 및 트리에틸아민 (0.473 ml)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (25 ml)로 세척하고, 건조시키고 무수 상태로 증발시켰다. 용매를 증발시켜 수득한 잔류물을 용매 구배 (이소헥산-50% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 50 g 실리카 Bond Elut 칼럼에 통과시켰다. 수율 765 mg. LC-MS는 이것이 목적하는 토실레이트와 클로로 상동체의 혼합물임을 나타내었다. 이 혼합물을 다음 단계에 사용하였다.

단계 3 4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤질 메틸 티오에테르의 제조



단계 2의 클로라이드/토실레이트 혼합물을 0 °C에서 DMF 중 메탄티올의 소듐 염의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하고 이어서 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (20 ml) 중에 용해하고 물 (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시켜 생성물을 수득하였다. 수율 602 mg, MH<sup>+</sup> 314.

단계 4 4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤질 메틸 술포의 제조



m-클로로퍼벤조산 (720 mg)을 0 °C에서 디클로로메탄 (20 ml) 중 티오에테르 (단계 3)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 16 시간 동안 교반하고 이어서 2 M NaOH (20 ml) 및 염수 (20 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 증발시켜서 수득한 잔류물을 용매 구배 (이소헥산-50% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 50 g 실리카 Bond Elut 칼럼에 통과시켰다. 수율 416 mg, MH<sup>+</sup> 390 (-tert-부틸)

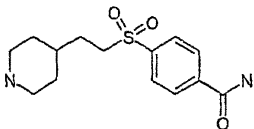
NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.0-1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.5 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 2.6 (bt, 2H), 2.85 (s, 3H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.3 (m, 2H), 7.8 (d, 2H), 7.95 (d, 2H).

단계 5 표제 화합물의 제조.

4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤질 메틸 술포 (402 mg)을 디옥산 중 4 M HCl (10 ml)에서 1 시간 동안 교반하고 이어서 디에틸에테르를 첨가하고 침전된 고형물을 여과하고 건조시켰다. 수율 (HCl 염) 375 mg. MH<sup>+</sup> 346.

방법 L

4-(2-[피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤즈아미드



단계 1 4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤즈아미드의 제조

메탄올성 암모니아 (메탄올 중 7 M 암모니아 10 ml) 중 에틸 4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술포닐)벤조에이트 (0.8 g) [출발 물질로서 에틸-4-머캅토벤조에이트 (CAS 28276-32-6)를 사용하여 방법 B에 따라 제조함]의 혼합물을 50 °C로 가열하여 투명한 용액을 수득하고 실온에서 72 시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 무수 상태로 증발시키고 용매를 증발시켜 수득한 잔류물을 용매 구배 (이소헥산-50% 에틸 아세테이트/이소헥산)로 용리하는 50 g 실리카 Bond Elut 칼럼에 통과시켰다. 수율 394 mg, MH<sup>+</sup> 297 (-Boc).

단계 2 표제 화합물의 제조

4-(2-[N-Boc-피페리딘-4-일]에틸술폰닐)벤즈아미드 (394 mg)를 디옥산 중 4 M HCl (10 ml)에서 1 시간 동안 교반하고 이어서 디에틸에테르를 첨가하고 침전된 고형물을 여과하고 건조시켰다. 수율 (HCl 염) 428 mg,  $MH^+$  297.

#### 방법 M

{4-[(2-피페리딘-4-일에틸)술폰닐]페녹시}아세트니트릴의 제조

단계 1 tert-부틸 4-(2-{[4-(시아노메톡시)페닐]술폰닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트

브로모아세트니트릴 (320 mg)을 포타슘 카르보네이트 (0.37 g)를 함유한 아세톤 (20 ml) 중 N-tert-부톡시카르보닐-4-[2-(4-히드록시페닐술폰닐)에틸]피페리딘 (1 g)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여과액을 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 ml) 중에 용해하고 용액을 물 (2 × 50 ml)로 세척하고, 건조시키고 무수 상태로 증발시켰다. 수율 1.4 g.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.1 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.6 (m, 5H), 2.6 (t, 3H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.9 (s, 2H), 7.1 (d, 2H), 7.9 (d, 2H).

단계 2 4-(2-{[4-(시아노메톡시)페닐]술폰닐}에틸)피페리딘

tert-부틸 4-(2-{[4-(시아노메톡시)페닐]술폰닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (1.4 g)를 디옥산 (5 ml) 중에 용해시키고 HCl/디옥산 (4 M 용액 20 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 디에틸 에테르 (75 ml)를 첨가하고 수득한 오일성 침전물을 분쇄하여 {4-[(2-피페리딘-4-일에틸)술폰닐]페녹시}아세트니트릴 히드로클로라이드를 수득하였다. 수율 0.9 g,  $M^+H$  309.

#### 방법 N

4-(2-{[4-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]술폰닐}에틸)피페리딘의 제조.

단계 1 벤질 4-(2-{[4-(시아노페닐)술폰닐}에틸}피페리딘-1-카르복실레이트.

벤질 클로로포르메이트 (800 mg)를 0 °C에서 디클로로메탄 (25 ml) 중 4-[(2-피페리딘-4-일에틸)술폰닐]벤조니트릴 (1.4 g, 방법 B) 및 트리에틸아민 (1.3 g)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 2 시간 동안 교반하고, 2 M HCl (2 × 20 ml) 및 2 M NaOH (2 × 20 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매의 제거로 수득한 잔류물을 헥산 - 50% 에틸 아세테이트/헥산의 용매 구배를 사용하여 Bond-Elut 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 정제하였다. 수율 1.4 g.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0.9 (m, 1H), 1.1 (m, 1H), 1.8 (m, 4H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.2 (m, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.3 (m, 5H), 7.9 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

단계 2 벤질 4-(2-{[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]술폰닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트.

단계 1의 생성물을 DMF (25 ml) 중 소듐 아지드 (220 mg) 및 암모늄 클로라이드 (182 mg)와 혼합하고 100 °C로 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (50 ml) 중에 용해시키고 2 M NaOH (2 × 20 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 다음 단계에 직접 사용하는 생성물을 수득하였다. 수율 1.9 g,  $M^+H$  456.

단계 3 벤질 4-(2-{[4-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]술폰닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 및 벤질 4-(2-{[4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)페닐]술폰닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

메틸 요오다이드 (710 mg)를 2 M NaOH (5 ml)를 함유하는 에탄올 (25 ml) 중 단계 2의 생성물 (1.9 g)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (710 mg) 및 2 M NaOH (5 ml)의 제 2 분획을 첨가하고 72 시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 물 (30 ml)을 첨가하였다. 침전된 고형물을 수집하고, 건조시키고 디클로로메탄 중에 용해하고 핵산 중 60% 에틸 아세테이트로 용리하는 Bond-elut 칼럼에 통과시켜서

벤질 4-(2-{[4-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]술포닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 수율 800 mg으로 수득하고,

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.1(m, 2H), 1.8 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.4 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 7.3 (m, 5H), 8.05 (d, 2H), 8.35 (d, 2H). M<sup>+</sup>H 470.

벤질 4-(2-{[4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)페닐]술포닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트를 수율 200 mg으로 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.1(m, 2H), 1.8 (m, 5H), 2.7 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 4.1 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 5.1 (s, 2H), 7.4 (m, 5H), 7.95 (d, 2H), 8.15 (d, 2H). M<sup>+</sup>H 470.

단계 4 4-(2-{[4-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]술포닐}에틸)피페리딘의 제조

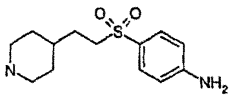
차콜 상의 20% 팔라듐 수소화물을 에틸 아세테이트 (50 ml) 및 에탄올 (150ml)의 혼합물 중 벤질 4-(2-{[4-(2-메틸-2H-테트라졸-5-일)페닐]술포닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (700 mg)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 수소 충전 기구 하에 수침반응시켰다. 촉매를 여과하고 여과액을 무수 상태로 증발시켜서 표제 화합물을 백색 고형물로서 수율 600 mg으로 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.1 (m, 2H), 1.7 (m, 5H), 2.6 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 4.4 (s, 3H), 8.0 (d, 2H), 8.39 (d, 2H).

벤질 4-(2-{[4-(1-메틸-1H-테트라졸-5-일)페닐]술포닐}에틸)피페리딘-1-카르복실레이트에서 출발하여 상응하는 1-메틸 상동체를 유사한 방식으로 수율 120 mg으로 제조하였다.

방법 O

4-[(2-피페리딘-4-일에틸)술포닐]아닐린의 제조.



단계 1 tert-부틸 4-{2-[4-(4-아미노페닐)술포닐]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트

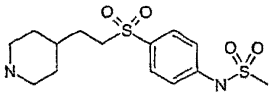
니켈 (II) 아세테이트 테트라히드레이트 (45 mg)를 메탄올 (35 ml) 중 보로히드라이드 교환 수지 (Amberlite (등록상표) IRA-140 상의 보로히드라이드 [Aldrich에서 시판]) (3.61 g)에 첨가하고 반응이 끝난 후에 1 분 동안 유지시켰다. 메탄올 (5 ml) 중 tert-부틸 4-{2-[4-(4-니트로페닐)술포닐]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (717 mg) [방법 B에 따라 제조]의 용액을 첨가하고 상기 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 (등록상표)를 통해 여과하고 수지를 메탄올 (3 × 10 ml)로 세척하였다. 합한 여과액과 세척액을 무수 상태로 증발시키고 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다. LC/MS, M<sup>+</sup>H 269 (생성물 - Boc 기).

단계 2 표제 화합물의 제조

단계 1의 생성물 (450 mg)을 디옥산 중 4 M HCl (10 ml)에 용해하고 30 분 동안 유지시켰다. 디에틸 에테르 (20 ml)를 첨가하고 분쇄하여 고형물을 수득하였다. 수율 597 mg, M<sup>+</sup>H 269.

방법 P

N-{4-[(2-피페리딘-4-일)에틸]술포닐}페닐}메탄술포나미드의 제조.



단계 1 tert-부틸 4-[2-({4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}티오)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조

메탄술포닐 클로라이드 (0.63 ml)를 0 °C에서 피리딘 (40 ml) 중 tert-부틸 4-{2-[(4-아미노페닐)티오]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (1.61 g, 방법 B)의 용액에 첨가하고 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 교반하고 이어서 무수 상태로 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (40 ml) 중에 용해하고 물 (2 × 20 ml)로 세척하고 건조시켰다. 잔류물을 헥산-50% 에틸 아세테이트/헥산의 용리제 구배를 사용하여 50 g 실리카 Bond-elut 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 정제하였다. 수율 320 mg, M<sup>+</sup>H 413.

단계 2 tert-부틸 4-[2-({4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}술포닐)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.

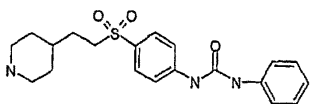
m-클로로퍼벤조산 (375 mg)을 0 °C에서 디클로로메탄 (30 ml) 중 단계 1의 생성물 (314 mg)의 용액에 첨가하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 중탄산나트륨 (20 ml), 염수 (20 ml)로 세척하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 tert-부틸 4-[2-({4-[(메틸술포닐)아미노]페닐}술포닐)에틸]피페리딘-1-카르복실레이트를 수득하였다. 330 mg, M<sup>+</sup>H 347.

단계 3 표제 화합물의 제조

방법 O의 단계 2에서 기술한 절차를 사용하여 tert-부톡시카르보닐기를 제거하여 염화수소 염으로서 표제 화합물을 수득하였다. M<sup>+</sup>H 347.

방법 Q

N-페닐-N'-{4-[(2-피페리딘-4-일)에틸]술포닐}페닐}우레아의 제조

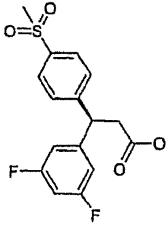


페닐이소시아네이트 (86 μl)를 디클로로메탄 (10 ml) 중 tert-부틸 4-{2-[(4-아미노페닐)술포닐]에틸}피페리딘-1-카르복실레이트 (300 mg, 방법 O)의 용액에 첨가하고 상기 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 페닐이소시아네이트의 추가 양을 첨가하고 24 시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 20 g 실리카 Bond-elut 칼럼 상에 붓고 헥산-70% 에틸아세테이트/헥산의 용매 구배로 용리하였다. M<sup>+</sup>H 388 (M-Boc).

방법 O의 단계 2에 기술한 절차를 사용하여 tert-부톡시카르보닐기를 제거하여 염화수소 염으로서 표제 화합물을 수득하였다. 수율 124 mg, M<sup>+</sup>H 388.

방법 R

(3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술포닐)페닐]프로판산의 제조

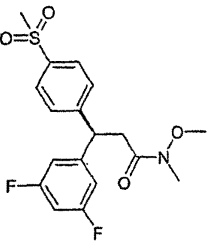


THF (300 ml) 중 (4S,5R)-1-((3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로파노일}-3,4-디메틸-5-페닐이미다졸리딘-2-온 (7.5 g) (3,5-디플루오로페닐마그네슘 브로마이드를 사용하여 방법 A, 단계 1에 따라 제조)의 교반 용액에 물 (30 ml) 중 리튬 히드록시드 모노히드레이트 (2.0 g)의 용액을 첨가하였다. 20 내지 25 °C에서 16 시간 동안 교반한 후에, 상기 용액을 감압 하에 증발시키고 잔류물을 물 (200 ml)과 디클로로메탄 (200 ml) 사이에 분배하였다. 수성 층을 분리시키고 다시 디클로로메탄으로 세척하고, 이어서 2N HCl로 pH 2로 산성화하고 침전물을 에틸 아세테이트 (200 ml)로 추출하고 황산 마그네슘 상에서 건조시키고 증발시켜서 연크림색 고형물 4.8 gm을 수득하였다 (96% 수율).

NMR: 3.10 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 4.60 (dd, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

방법 S

(3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-N-메톡시-N-메틸-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로판아미드의 제조

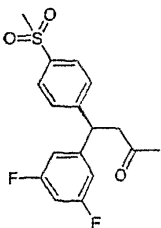


디클로로메탄 (200 ml) 중 (3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-3-[4-(메틸술폰닐) 페닐]프로판산 (4.8 g), N,O-디메틸 히드록실아민 히드로클로라이드 (1.5 g) 및 HATU (1.5 g)의 교반 혼합물에 DIPEA (10 ml)를 첨가하고 20 내지 25 °C에서 16 시간 동안 계속 교반하였다. 물 (100 ml)을 첨가하고 유기층을 분리시키고, 이어서 1 M HCl, 1 M NaOH 및 물로 연속해서 세척하였다. 상기 용액을 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 증발시키고 에틸 아세테이트로 용리하는 실리카 상에서 크로마토그래피로 잔류물을 정제하여 4.7 g (검)을 87% 수율로 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.04 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.18 (d, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.76 (t, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.78 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.89 (d, 2H).

방법 T

(4R)-4-(3,5-디플루오로페닐)-4-[4-(메틸술폰닐)페닐]부탄-2-온의 제조

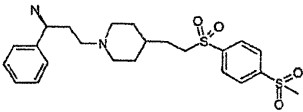


아르곤 하에 -20 °C로 냉각된 무수 THF (50 ml) 중 (3R)-3-(3,5-디플루오로페닐)-N-메톡시-N-메틸-3-[4-(메틸술폰닐)페닐]프로판아미드 (4.7 g)의 교반 용액에 12.0 ml 3 M 메틸 마그네슘 브로마이드 (에테르 중 3 M 용액 12 ml)를 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 추가 1 시간 동안 교반하고, 이어서 1 M HCl 50 ml를 조심스럽게 첨가하고 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 건조시키고 증발시켜 4.1 gm (검)을 99% 수율로 수득하였다.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.16 (s, 3H), 3.043 (s, 3H), 3.21 (d, 2H), 4.69 (t, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.77 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.89 (d, 2H).

방법 U

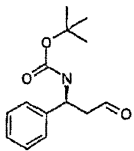
(S) N-(3-아미노-3-페닐프로필)-4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘



소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (1.6 g)를 디클로로메탄 (50 ml) 중 (S) 3-페닐-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로피온알데히드 (1.23 g) 및 4-[2-(4-메탄술폰닐페닐술폰닐)에틸]피페리딘 히드록로라이드 (1.215 g) (방법 B)의 혼합물에 첨가하고 상기 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 M 수산화나트륨 (15 ml), 물 (15 ml) 및 염수 (15 ml)로 연속해서 세척하고 건조시켰다. 디클로로메탄 용액을 PS-NCO (이소시아네이트 수지, 1.5 g)와 함께 16 시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 에틸 아세테이트로 용리하는 50 g 실리카 Bond Elut 칼럼 상에서 크로마토그래피하여 Boc 보호된 표제 화합물을 백색 고형물로서 수득하였다. 수율 1.595 g, MH<sup>+</sup> 565.

Boc 보호된 화합물 (1.59 g)을 4 M HCl/디옥산 (10 ml) 중에 용해하고 실온에서 1 시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 무수 상태로 증발시키고, 2 M 수산화나트륨 (10 ml) 중에 재용해하고 디클로로메탄 (2 × 20 ml)으로 추출하고 건조시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 수율 0.56 g, MH<sup>+</sup> 465.

(S) 3-페닐-3-tert-부톡시카르보닐아미노)프로피온알데히드



리튬 알루미늄 수소화물 (THF 중 1 M 용액 19 ml)을 0 °C에서 THF (50 ml) 중 (S) 3-페닐-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로피온산 (5.01 g)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트 (20 ml) 이어서 물 (0.5 ml), 6 M 수산화나트륨 (0.5 ml) 및 물 (5 ml)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 무수 상태로 증발시켜서 (S) 3-페닐-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로판올을 수율 2.89 g으로 수득하였다. 상기 물질을 디클로로메탄 (40 ml) 중에 용해하고 데스 마틴 (Dess Martin) 퍼요오디난 (2.12 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고 이어서 2 M 수산화나트륨 (2 × 20ml) 및 염수 (10 ml)로 세척하고 건조시켰다. 디클로로메탄 용액을 약 20 ml의 부피로 농축하고 다음 단계에 바로 사용하였다.

<실시예 19>

화합물의 RANTES의 결합 저해능은 시험관 내 라디오리간드 결합 분석으로 평가하였다. 재조합 인간 CCR5 수용체를 발현하는 중국 햄스터 난자 세포로부터 막을 제조하였다. 이러한 막을 96-웰 플레이트에서 0.1 nM 요오드화 RANTES, 섬광 근접 비드 및 다양한 농도의 본 발명의 화합물로 배양하였다. 수용체에 결합한 요오드화 RANTES의 양은 섬광 카운팅에 의해 측정된다. 화합물에 대한 경쟁 곡선을 수득하고 결합된 요오드화 RANTES의 50%를 치환하는 화합물의 농도를 계산하였다 (IC<sub>50</sub>). 화학식 I의 특정 화합물은 50 μM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

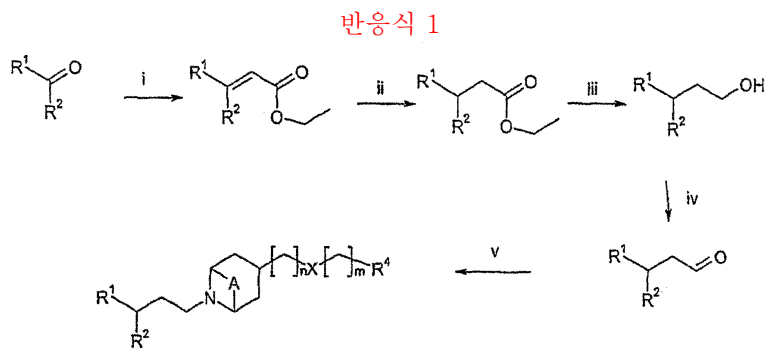
<실시예 20>

화합물의 MIP-1a의 결합 저해능은 시험관 내 라디오리간드 결합 분석으로 평가하였다. 재조합 인간 CCR5 수용체를 발현하는 중국 햄스터 난자 세포로부터 막을 제조하였다. 이러한 막을 96-웰 플레이트에서 0.1 nM 요오드화 MIP-1a, 섬광 근접 비드 및 다양한 농도의 본 발명의 화합물로 배양하였다. 수용체에 결합한 요오드화 MIP-1a의 양은 섬광 카운팅에 의해 측정된다. 화합물에 대한 경쟁 곡선을 획득하고 결합된 요오드화 MIP-1a의 50%를 치환하는 화합물의 농도를 계산하였다 (IC<sub>50</sub>). 화학식 I의 특정 화합물은 50 µM 미만의 IC<sub>50</sub>을 갖는다.

본 발명의 특정 화합물에 대한 시험 결과는 표 XV에 나타내었다. 표 XV에서 결과는 Pic50 값으로 나타내었다. Pic50 값은 IC<sub>50</sub> 결과의 네거티브 로그 (밑이 10임)이므로, 1 µM의 IC<sub>50</sub> (즉 1 × 10<sup>-6</sup> M)의 Pic50은 6이다. 화합물을 한 번 이상 시험하였고 하기의 데이터는 시험 결과의 평균이다.

표 XV.

표 번호	화합물 번호	Pic50
I	6	6.91
I	8	8.58
I	13	7.9
I	16	8.63
III	1	8.8
III	31	9.0
IV	2	8.8
V	7	9.2
V	19	8.7
V	26	8.85
VIII	1	8.95
XI	18	9.3



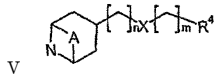
예를 들어 R<sup>1</sup>이 아릴 또는 C-연결 피페리딘인 본 발명의 화합물을 제조하기 위해, 상기 단계가 수행된다.

i Wittig 반응 (예를 들어 LHDMS, 트리에틸포스포노아세테이트)

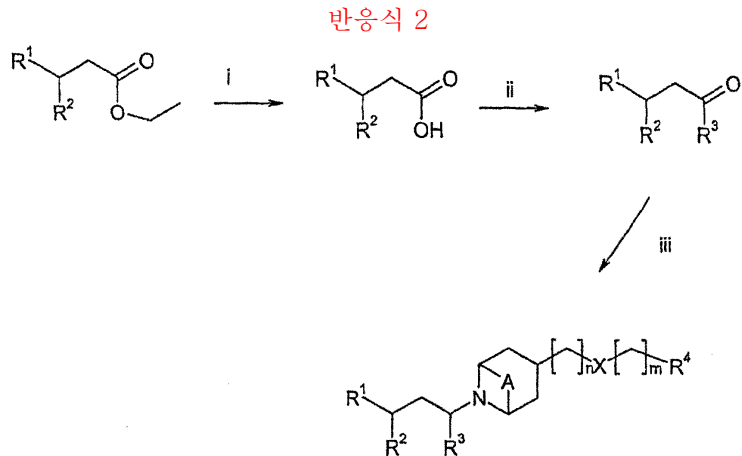
ii 촉매적 수첨반응 (예를 들어 H<sub>2</sub>, 10% Pd/C)

iii 환원 (예를 들어 LAH)

iv 산화 (예를 들어 데스-마틴 (Dess-Martin) 산화)



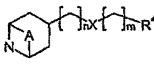
로 환원성 아민화 (예를 들어 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 사용)

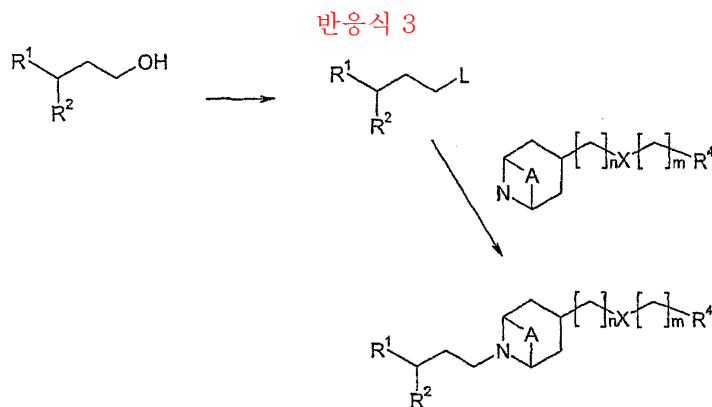


예를 들어 R<sup>1</sup>이 아릴 또는 C-연결 피페리딘인 본 발명의 화합물을 제조하기 위해, 상기 단계가 수행된다.

i 염기 가수분해 (예를 들어 LiOH, MeOH/H<sub>2</sub>O)

ii MeMgCl, R<sup>3</sup>MgBr, Et<sub>2</sub>O

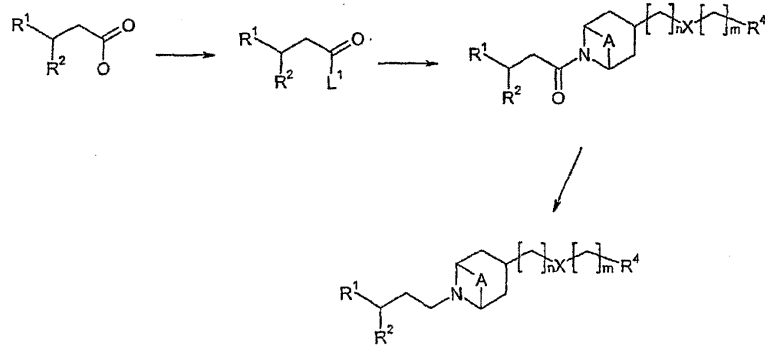
iii 티타늄 테트라이소프로폭시드의 존재 하에  로 환원성 아민화 (예를 들어 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 사용)



예를 들어 R<sup>1</sup>이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>인 본 발명의 화합물을 제조하기 위하여, 상기 단계가 수행된다.

L은 활성화된 기, 예컨대 할로젠, 메실레이트, 토실레이트 또는 트리플레이트이다.

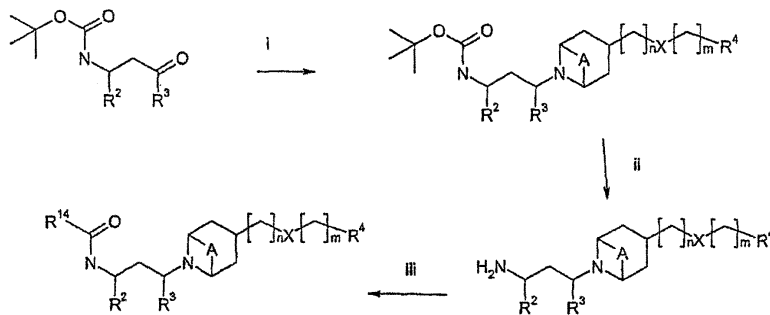
반응식 4



예를 들어 R<sup>1</sup>이 아릴, 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>인 본 발명의 화합물을 제조하기 위하여, 상기 단계가 수행된다.

L은 할로젠, 활성화된 에스테르 또는 카르보디이미드와 함께 형성된 착체이다.

반응식 5-1



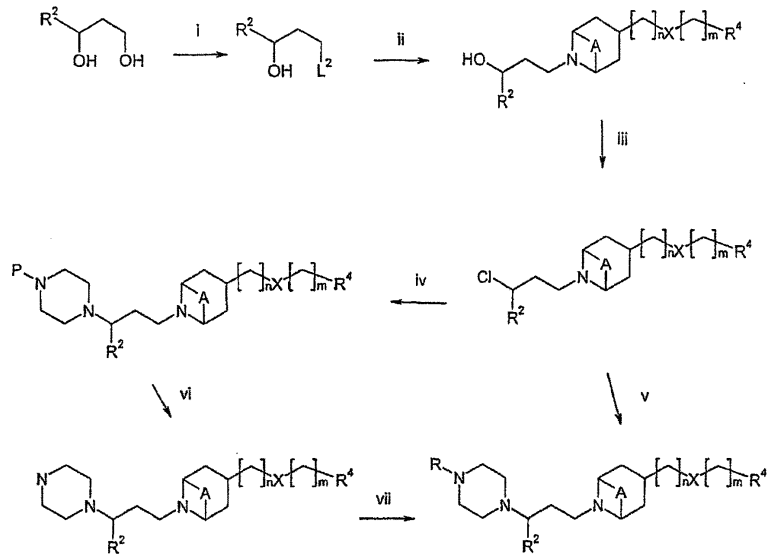
예를 들어 R<sup>1</sup>이 NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>인 본 발명의 화합물을 제조하기 위하여, 상기 단계가 수행된다.

i 환원성 아민화 (R<sup>3</sup>이 H이면 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 사용할 수 있고; R<sup>3</sup>이 알킬이면 티타늄 테트라-이소프로폭시드 및 소듐 트리아세톡시보로히드라이드를 사용할 수 있음)

ii 탈보호 (예를 들어 TFA)

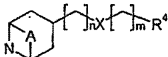
iii 아마이드 결합 형성 (예를 들어 염산, 활성화 에스테르 또는 카르보디이미드 매개)

반응식 5-2



예를 들어 R<sup>1</sup>이 피페라진인 본 발명의 화합물을 제조하기 위하여, 상기 단계가 수행된다.

i OH의 이탈기 (예를 들어 토실 클로라이드 (L<sup>2</sup>는 토실레이트) 또는 메실 클로라이드 (L<sup>2</sup>는 메실레이트))로의 전환

ii  과 치환 반응 (예를 들어 트리에틸아민의 존재 하에서)

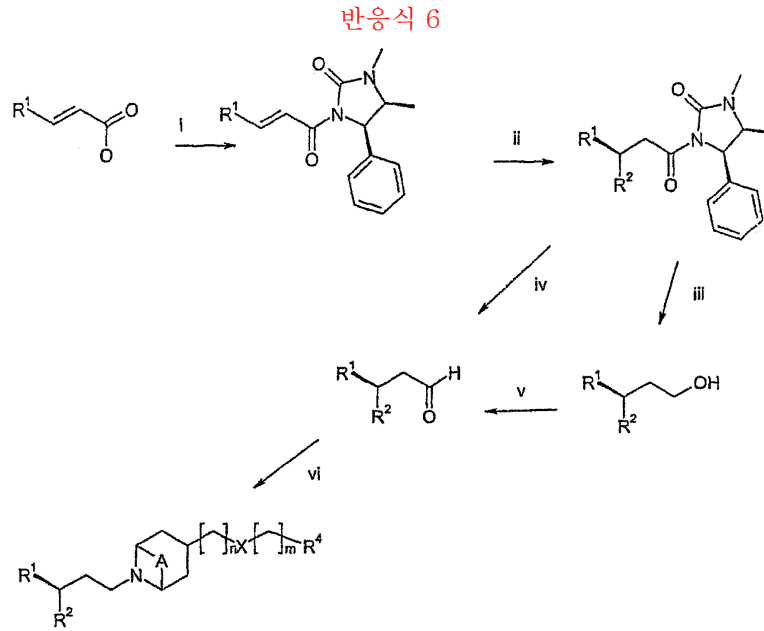
iii 메실 클로라이드, DCM 0 °C

iv 단일-보호 피페라진과 치환 반응 (P는 보호기)

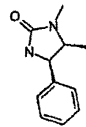
v R 치환된 피페라진과 치환 반응

vi 탈보호 (Boc의 경우 TFA, Cbz의 경우 수첨 반응)

vii R에 따라 아실화, 술폰화, 알킬화, 환원성 아민화



예를 들어 R<sup>1</sup>이 아릴 또는 피페리딘인 본 발명의 화합물을 제조하기 위하여, 상기 단계가 수행된다.



i 산기의 활성화 및 키랄 보조제 (예를 들어 SOCl<sub>2</sub>, )와 커플링

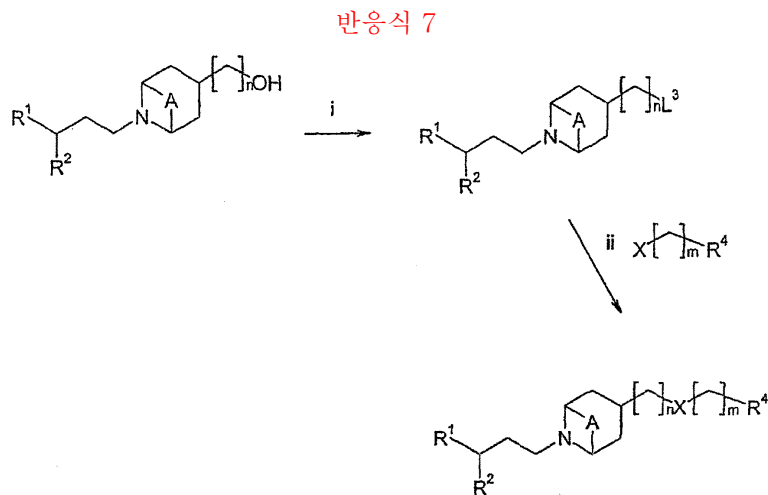
ii 오르가노쿠프레이트 (R<sup>2</sup>MgBr, Cu(I)I, TMEDA, 디-부틸보론 트리플레이트)의 1,4-첨가 반응

iii 환원 (예를 들어 리튬 알루미늄 수소화물)

iv 디발 (Dibal)

v 산화 (예를 들어 데스-마틴 (Dess-Martin) 시약)

vi 환원성 아민화 (예를 들어 소듐 트리아세톡시보로히드라이드)



본 발명의 화합물을 제조하기 위해서 상기 단계가 수행된다.

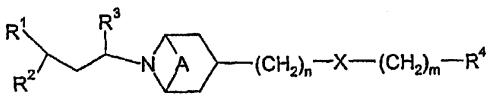
- i 할라이드, 토실레이트, 메실레이트, 트리플레이트를 통한 활성화
- ii 염기 촉매화 치환 반응

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 용매화물.

<화학식 I>



상기 식에서,

A는 부재하거나 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>이고;

R<sup>1</sup>은 C<sub>1-8</sub> 알킬, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, C(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NR<sup>13</sup>C(O)R<sup>14</sup>, NR<sup>15</sup>C(O)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, NR<sup>18</sup>C(O)<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R<sup>10</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup> 및 R<sup>18</sup>은 수소 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>17</sup> 및 R<sup>19</sup>는 C<sub>1-8</sub> 알킬 (할로, 히드록시, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 (할로로 임의로 치환됨), C<sub>5-6</sub> 시클로알케닐, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 헤테로아릴, 아릴, 헤테로아릴옥시 또는 아릴옥시로 임의로 치환됨), 아릴, 헤테로아릴, C<sub>3-7</sub> 시클로알킬 (할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 임의로 치환됨), 페닐 고리에 접합된 C<sub>4-7</sub> 시클로알킬, C<sub>5-7</sub> 시클로알케닐, 또는, 헤테로시클릴 (옥소, C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>k</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), 할로 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 그 자체가 임의로 치환됨)이거나; 또는 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>14</sup> 및 R<sup>17</sup>은 또한 수소일 수 있고;

또는 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>, 및(또는) R<sup>16</sup> 및 R<sup>17</sup>은 결합하여 질소, 산소 또는 황 원자를 임의로 포함한 4-, 5- 또는 6-원 고리를 형성할 수 있고, 상기 고리는 C<sub>1-6</sub> 알킬, S(O)<sub>1</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬) 또는 C(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)로 임의로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, 페닐, 헤테로아릴 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬이고;

R<sup>3</sup>은 H 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬이고;

R<sup>4</sup>는 아릴, 헤테로아릴, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>3-7</sub> 시클로알킬이고;

X는 O 또는 S(O)<sub>p</sub>이고;

m 및 n은, 독립적으로, 0, 1, 2 또는 3이되, m + n는 1 이상이고;

아릴, 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 독립적으로 하나 이상의 할로, 시아노, 니트로, 히드록시,  $OC(O)NR^{20}R^{21}$ ,  $NR^{22}R^{23}$ ,  $NR^{24}C(O)R^{25}$ ,  $NR^{26}C(O)NR^{27}R^{28}$ ,  $S(O)_2NR^{29}R^{30}$ ,  $NR^{31}S(O)_2R^{32}$ ,  $C(O)NR^{33}R^{34}$ ,  $CO_2R^{36}$ ,  $NR^{37}CO_2R^{38}$ ,  $S(O)_qR^{39}$ ,  $OS(O)_2R^{49}$ ,  $C_{1-6}$  알킬 ( $S(O)_2R^{50}$  또는  $C(O)NR^{51}R^{52}$ 로 임의로 단일-치환됨),  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐,  $C_{3-10}$  시클로알킬,  $C_{1-6}$  할로알킬,  $C_{1-6}$  알콕시( $C_{1-6}$ )알킬,  $C_{1-6}$  알콕시 ( $CO_2R^{53}$ ,  $C(O)NR^{54}R^{55}$ , 시아노, 헤테로아릴 또는  $C(O)NHS(O)_2R^{56}$ 로 임의로 단일-치환됨),  $NHC(O)NHR^{57}$ ,  $C_{1-6}$  할로알콕시, 페닐, 페닐( $C_{1-4}$ )알킬, 페녹시, 페닐티오, 페닐 $S(O)$ , 페닐 $S(O)_2$ , 페닐( $C_{1-4}$ )알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴( $C_{1-4}$ )알킬, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로아릴( $C_{1-4}$ )알콕시로 임의로 치환되고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 로 임의로 치환되고;

달리 언급되지 않는다면 헤테로시클릴은  $C_{1-6}$  알킬 [페닐 {할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 시아노, 니트로,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , ( $C_{1-4}$  알킬) $C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $S(O)(C_{1-4}$  알킬) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨} 또는 헤테로아릴 {할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 시아노, 니트로,  $CF_3$ , ( $C_{1-4}$  알킬) $C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $S(O)(C_{1-4}$  알킬) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬)로 그 자체가 임의로 치환됨}로 임의로 치환됨], 페닐 {할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 시아노, 니트로,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ , ( $C_{1-4}$  알킬) $C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $S(O)(C_{1-4}$  알킬) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬)로 임의로 치환됨}, 헤테로아릴 {할로,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 시아노, 니트로,  $CF_3$ , ( $C_{1-4}$  알킬) $C(O)NH$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $S(O)(C_{1-4}$  알킬) 또는  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬)로 임의로 치환됨},  $S(O)_2NR^{40}R^{41}$ ,  $C(O)R^{42}$ ,  $C(O)_2(C_{1-6}$  알킬) (예, *tert*-부톡시카르보닐),  $C(O)_2$ (페닐( $C_{1-2}$  알킬)) (예, 벤질옥시카르보닐),  $C(O)NHR^{43}$ ,  $S(O)_2R^{44}$ ,  $NHS(O)_2NHR^{45}$ ,  $NHC(O)R^{46}$ ,  $NHC(O)NHR^{47}$  또는  $NHS(O)_2R^{48}$ 로 임의로 치환되며, 상기 마지막 4개의 치환체 중 어느 것도 고리 질소에 연결되지 않고;

k, l, p 및 q는, 독립적으로, 0, 1 또는 2이고;

$R^{20}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{51}$  및  $R^{54}$ 는, 독립적으로, 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;

$R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{49}$ ,  $R^{50}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$ ,  $R^{55}$ ,  $R^{56}$  및  $R^{57}$ 은, 독립적으로,  $C_{1-6}$  알킬 (할로, 히드록시,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $C_{3-6}$  시클로알킬,  $C_{5-6}$  시클로알케닐,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬), 헤테로아릴, 페닐, 헤테로아릴옥시 또는 페닐옥시로 임의로 치환됨),  $C_{3-7}$  시클로알킬, 페닐 또는 헤테로아릴이고; 임의의 바로 앞의 페닐 및 헤테로아릴 잔기는 할로, 히드록시, 니트로,  $S(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2NH(C_{1-4}$  알킬),  $S(O)_2N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ , 시아노,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NH(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $CO_2H$ ,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $NHC(O)(C_{1-4}$  알킬),  $NHS(O)_2(C_{1-4}$  알킬),  $C(O)(C_{1-4}$  알킬),  $CF_3$  또는  $OCF_3$ 로 임의로 치환되고;

$R^{21}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{25}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ ,  $R^{43}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{46}$ ,  $R^{47}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$ ,  $R^{55}$  및  $R^{57}$ 은 추가로 수소일 수 있다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서,  $R^{14}$ 가 제1항에서 정의된 바와 같고, 페닐 및 헤테로시클릴이 제1항에서 기재된 바와 같이 임의로 치환된,  $R^1$ 이  $NHC(O)R^{14}$ , 페닐 또는 헤테로시클릴인 화합물.

**청구항 3.**

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sup>2</sup>가 페닐 또는 헤테로아릴이고, 이들 중 하나가 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, S(O)<sub>n</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 니트로, 시아노 또는 CF<sub>3</sub>로 임의로 치환되고; n은 0, 1 또는 2인 화합물.

**청구항 4.**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>3</sup>이 수소인 화합물.

**청구항 5.**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>4</sup>가 하나 이상의 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>헤테로아릴, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>C(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>CN, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHC(O)O(C<sub>1-6</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C<sub>1-4</sub> 알킬)로 임의로 치환된 페닐이고; 앞의 헤테로아릴기가 할로, 히드록시, 니트로, S(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), S(O)<sub>2</sub>N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 시아노, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHC(O)(C<sub>1-4</sub> 알킬), NHS(O)<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), CF<sub>3</sub> 또는 OCF<sub>3</sub>으로 임의로 치환된 화합물.

**청구항 6.**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, A가 부재한 화합물.

**청구항 7.**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2인 화합물.

**청구항 8.**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물.

**청구항 9.**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, X가 S(O)<sub>2</sub>인 화합물.

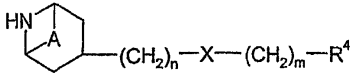
**청구항 10.**

a.  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (식 중, Ac는  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 임)의 존재하에 적합한 용매 중에서 실온에서 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 IV의 화합물과 커플링시켜  $\text{R}^3$ 이 수소인 화합물을 제조하고,

b. 염기의 존재하에 적합한 용매 중  $60\text{ }^\circ\text{C}$  내지 용매의 비점에서 하기 화학식 III의 화합물을 하기 화학식 V의 화합물과 커플링시켜  $\text{R}^3$ 이 수소인 화합물을 제조하는 것을 포함하는,

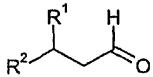
제1항의 화합물의 제조 방법.

<화학식 III>



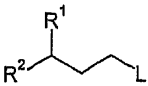
상기 식에서,  $\text{R}^4$ , m, n, A 및 X는 제1항에서 정의된 바와 같다.

<화학식 IV>



상기 식에서,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 제1항에서 정의된 바와 같다.

<화학식 V>



상기 식에서,  $\text{R}^1$  및  $\text{R}^2$ 는 제1항에서 정의된 바와 같고, L은 이탈기이다.

### 청구항 11.

제1항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물, 및 제약상 허용되는 보조제, 희석제 또는 캐리어를 포함하는 제약 조성물.

### 청구항 12.

의약으로 사용하는 제1항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물.

### 청구항 13.

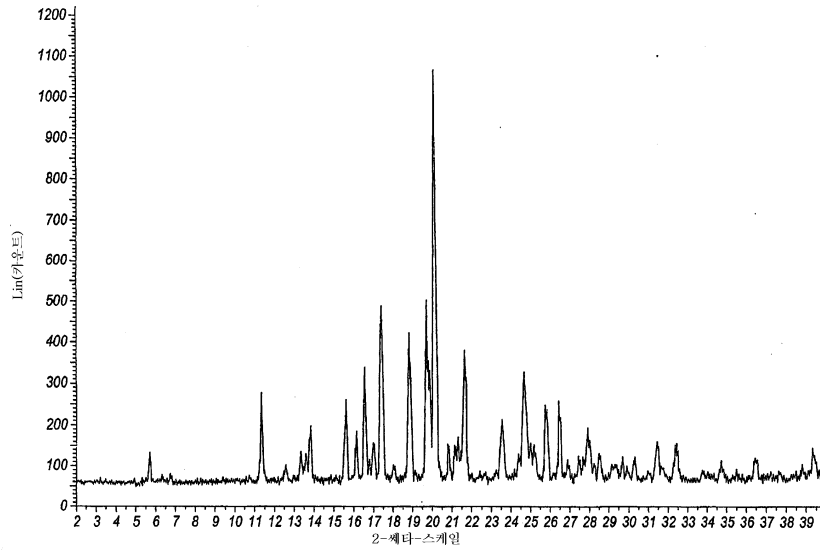
치료용 의약 제조에서 사용되는 제1항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물.

### 청구항 14.

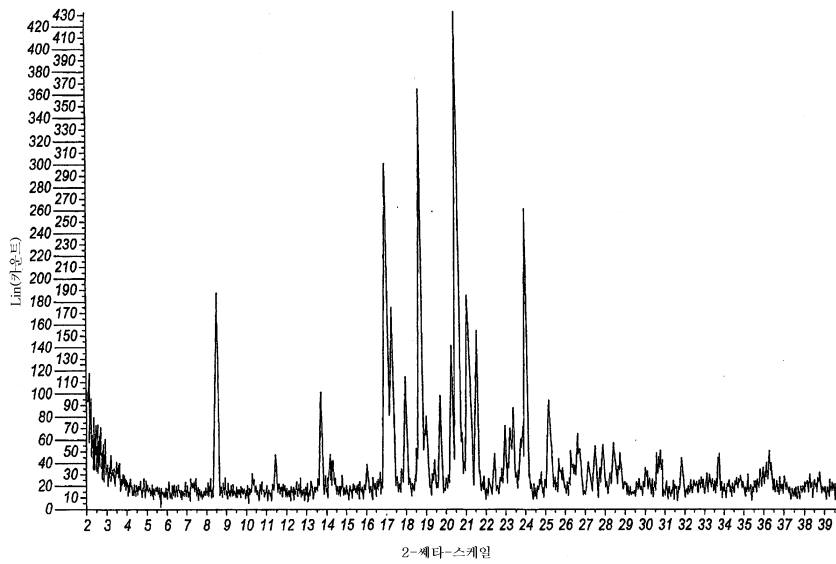
치료가 필요한 환자에게 유효량의 제1항의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 용매화물을 투여하는 것을 포함하는 CCR5 매개 질병의 치료 방법.

도면

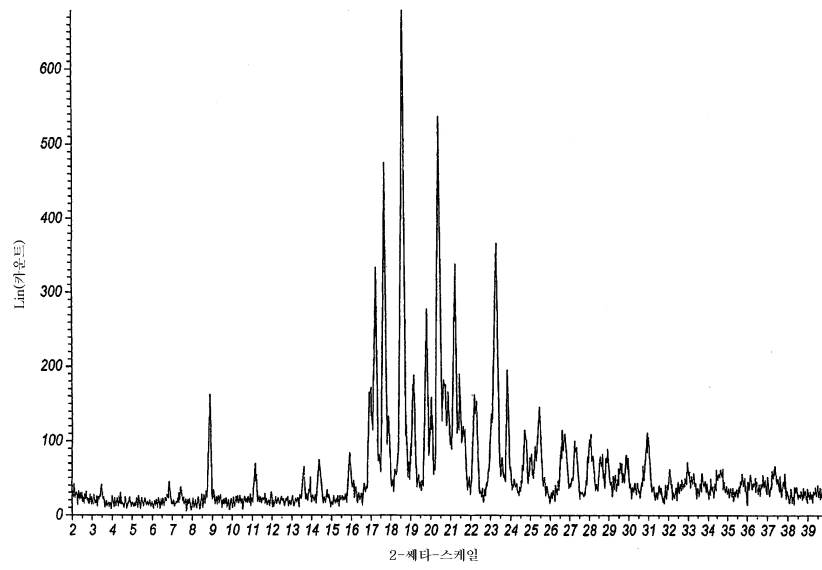
도면1



도면2



도면3



도면4

