



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0095950
 (43) 공개일자 2007년10월01일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.
 C07D 211/96(2006.01) C07D 401/04(2006.01)
 C07D 413/12(2006.01) C07D 213/42(2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7016256
 (22) 출원일자 2007년07월16일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년07월16일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2005/056910
 국제출원일자 2005년12월19일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2006/067114
 국제공개일자 2006년06월29일</p> <p>(30) 우선권주장
 04106814.9 2004년12월21일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 60/638,257 2004년12월22일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 라보라뚜와르 세로노 에스. 에이.
 스위스, 씨에이치-1170 오본느, 제트.아이.드 라
 오우리에타즈</p> <p>(72) 발명자
 스위넨, 도미니크
 프랑스, 에프-74160 뷰몬트, 알레 듀 클로스 로망
 스 65
 뫼브런, 아그네스
 스위스, 씨에이치-1292 챔버시, 71 서민 데스 코
 르닐론스
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 서만규, 서경민</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 술포닐 아미노 시클릭 유도체 및 그것의 용도

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 유도체 및 특히, 다발성 경화증, 관절염, 폐기종, 만성폐쇄폐 질환, 간 및 폐 섬유증을 포함하는, 자가면역성 질환, 염증성 질환, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 암, 호흡기 질환 및 섬유증의 치료 및/또는 예방을 위한 그것의 용도에 관한 것이다.

(72) 발명자

저버, 패트릭

스위스, 씨에이치-1163 에토이, 셔민 데 프라-리온
데 19

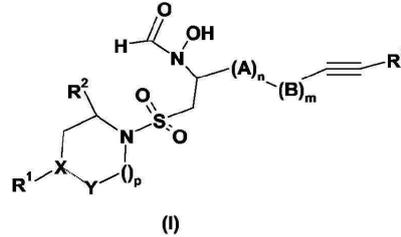
조란드-레브린, 캐더린

프랑스, 74270, 콘타민-사르진, 체프 리우

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체, 거울상체, 부분입체이성질체, 그것의 라세미체 형으로서 그것의 선택적 활성 형뿐만 아니라, 그것의 약학적으로 허용가능한 염:



여기서,

A는 $-CR^4R^5$ 이며;

B는 CR^4R^5 이며;

R^1 은 아릴, 헤테로아릴, C_8-C_8 -시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택된 것이며;

R^2 는 H, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 알케닐 및 C_2-C_6 -알키닐로부터 선택된 것이며;

R^3 은 H, $-Si(C_1-C_6-알킬)_3$, 아미노 C_1-C_6 -알킬, C_1-C_6 -알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 C_1-C_6 -알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_8 -시클로알킬 C_1-C_6 -알킬, 헤테로시클로알킬 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_8 -시클로알킬 및 헤테로시클로알킬로부터 선택된 것이며;

R^4 , R^5 , R^4 및 R^5 는 H, 할로젠, C_1-C_6 -알킬, C_2-C_6 -알케닐 및 C_2-C_6 -알키닐로부터 독립적으로 선택된 것이며;

X는 C, CH 또는 N으로부터 선택된 것이며;

Y는 CH 및 CH_2 로부터 선택된 것이며;

기 -X-Y는 $-C=CH-$, $-CH-CH_2-$, 및 $-N-CH_2$ 로부터 선택된 것이며;

m은 0, 1 및 2로부터 선택된 것이고;

n은 0 및 1로부터 선택된 것이며;

p는 1 및 2로부터 선택된 것이다.

청구항 2

제 1항에 있어서, R^1 이 아릴인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, R^1 이 페닐인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 4

제 1항에 있어서, R^1 이 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 가 H 또는 메틸인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, R^3 이 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 것인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 7

제 1항 내지 제 5항에 있어서, R^3 이 C_1-C_6 -알킬, 아릴 C_1-C_6 -알킬, 헤테로아릴 C_1-C_6 -알킬, C_3-C_8 -시클로알킬 C_1-C_6 -알킬 및 헤테로시클로알킬 C_1-C_6 -알킬로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 8

제 1항 내지 제 5항에 있어서, R^3 이 H인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 CH_2 인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, n이 0인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, m 및 n이 1인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 있어서, p가 1인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 14

제 1항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, p가 2인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 15

제 1항 내지 제 14항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 것이며; R^2 가 H 또는 메틸이며; Y가 CH_2 이며; X, A, B, n, m, p 및 R^3 이 상기 항들에서 정의된 대로인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 16

제 1항 내지 제 15항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 아틸 및 헤테로아틸로부터 선택된 것이며; R^2 가 H 또는 메틸이며; Y가 CH_2 이며; A가 $C(CH_3)_2$ 이며; B가 CH_2 이며, m 및 n이 1이며; X, p 및 R^3 이 상기 항들에서 정의된 대로인 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 17

제 1항 내지 제 16항 중 어느 한 항에 있어서, 다음의 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체:

3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드;

1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-3-(트리메틸실릴)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드;

하이드록시[1-({[4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐]메틸}-3-(트리메틸실릴)프로프-2-인-1-일]포름아미드;

1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-3-페닐-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드;

1-({[4-(4-벤질옥시)페닐]-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-옥티닐(하이드록시)포름아미드;

1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-4-페닐-2-부티닐(하이드록시)포름아미드;

1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-옥티닐(하이드록시)포름아미드;

1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-3-(3-피리디닐)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드;

하이드록시[1-({[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-3-(3-피리디닐)-2-프로피닐]포름아미드;

하이드록시[3-(3-메톡시페닐)-1-({[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-프로피닐]포름아미드;

4-(디에틸아미노)-1-({[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-부티닐(하이드록시)포름아미드;

하이드록시(1-({[4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐]메틸}프로프-2-인-1-일)포름아미드;

하이드록시{1-({[4-(4-메틸옥시)페닐]피페라진-1-일}술폰닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일}포름아미드;

하이드록시(1-({[4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐]메틸}헥스-2-인-1-일)포름아미드;

[1-({[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

하이드록시(1-({[4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐]메틸}옥트-2-인-1-일)포름아미드;

하이드록시{1-({[4-(4-트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일}포름아미드;

[1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

하이드록시{1-({[4-(4-메틸옥시)페닐]피페라진-1-일}술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일}포름아미드;

{1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)-3-[3-(메틸옥시)페닐]프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)헥스-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)-3-퀴놀린-3-일프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

하이드록시(3-페닐-1-({[4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐]메틸}프로프-2-인-1-일)포름아미드;

하이드록시{3-페닐-1-({[4-(4-트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}술폰닐}메틸}프로프-2-인-1-일}포름아미드;

하이드록시{1-({[4-(4-메틸옥시)페닐]피페라진-1-일}술폰닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일}포름아미드;

{1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸)-3-[4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

하이드록시{1-[(4-(메틸옥시)페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}옥트-2-인-1-일}포름아미드;

(1-[(4-비페닐-4-일)피페라진-1-일}술포닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

[1-({4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일}술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

하이드록시(1-[(4-피리미딘-2-일)피페라진-1-일}술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일}포름아미드;

하이드록시(1-[(4-페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}옥트-2-인-1-일}포름아미드;

[1-({4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

하이드록시{1-[(4-(2-(메틸옥시)페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}옥트-2-인-1-일}포름아미드;

하이드록시{1-[(4-(3-(메틸옥시)페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}옥트-2-인-1-일}포름아미드;

[1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸)-2,2-디메틸-5-페닐헨트-4-인-1-일}하이드록시포름아미드;

{4-(디에틸아미노)-1-[(4-(4-(메틸옥시)페닐)피페리딘-1-일}술포닐}메틸}부트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

하이드록시{1-[(4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)피페라진-1-일}술포닐}메틸}옥트-2-인-1-일}포름아미드;

하이드록시{1-[(4-(4-(페닐옥시)페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}옥트-2-인-1-일}포름아미드;

[1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸)헵트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

{3-(2-플루오로페닐)-1-[(4-(4-(메틸옥시)페닐)피페리딘-1-일}술포닐}메틸}프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

{3-(4-플루오로페닐)-1-[(4-(4-(메틸옥시)페닐)피페리딘-1-일}술포닐}메틸}프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

[1-({4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-일}술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

하이드록시[1-({4-(4-메틸페닐)피페리딘-1-일}술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일}포름아미드;

{3-(3-플루오로페닐)-1-[(4-(4-(메틸옥시)페닐)피페리딘-1-일}술포닐}메틸}프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

하이드록시{1-[(4-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-1,4-디아제판-1-일}술포닐}메틸}옥트-2-인-1-일}포름아미드;

{1-[(4-(4-(에틸옥시)페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}옥트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

[1-({4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-일}술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

[1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸)-4-모르폴린-4-일부트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

[1-({4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

[1-({4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피페라진-1-일}술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

하이드록시{1-[(4-(3-(메틸옥시)페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}-3-페닐프로프-2-인-1-일}포름아미드;

하이드록시[1-({4-(4-메틸페닐)피페리딘-1-일}술포닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일}포름아미드;

[1-({4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

{1-[(4-(4-(에틸옥시)페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}-3-페닐프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;

[1-({4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-일}술포닐}메틸)-2,2-디메틸-5-페닐헨트-4-인-1-일}하이드록시포름아미드;

{2,2-디메틸-5-페닐-1-[(4-(4-(트리플루오로메틸)페닐)피페라진-1-일}술포닐}메틸}헨트-4-인-1-일}하이드록시

포름아미드;

[1-({[4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]술포닐}메틸)헥스-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

{1-([4-[4-(에틸옥시)페닐]피페라진-1-일]술포닐)메틸]-2,2-디메틸-5-페닐펜트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(3,4-디메톡시페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(4-에틸옥시페닐)-1,4-디아제판-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(2R)-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-2,2-디메틸펜트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-4-피롤리딘-1-일부트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;

[1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-2,2-디메틸헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드.

청구항 18

약제용 제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체.

청구항 19

자가면역성 질환, 염증성 질환, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 뇌졸중, 암, 조기분만, 호흡기 질환 및 섬유증으로부터 선택된 질환의 치료를 위한 약학 제제 제조를 위한 것을 특징으로 하는 제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체 용도.

청구항 20

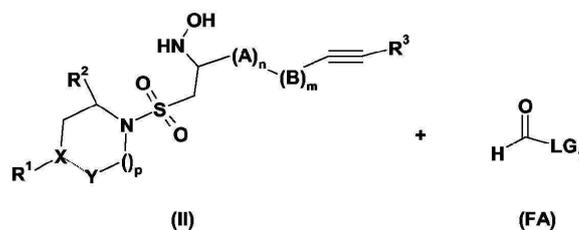
제 19항에 있어서, 상기 자가면역성 질환이 류마티스 관절염 및 다발성 경화증으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체 용도.

청구항 21

제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 따른 술포닐 아미노 시클릭 유도체 및 그것의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 22

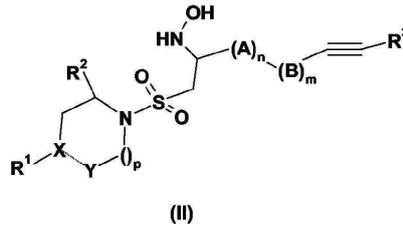
화학식 (FA)의 포르밀화제와 화학식 (II)의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체의 제조 방법:



여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상기 항들에서 정의된 대로이며; LG₁은 OH, -OAc, -O-Piv, -OCH₂CN, -OCH₂CF₃, -O-페닐 및 OPfp로부터 선택된 기이다.

청구항 23

화학식 (II)의 화합물:



여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상기 항들에서 정의된 대로이다.

청구항 24

제 23항에 있어서, 화학식 (II)의 상기 화합물이 다음의 군으로부터 선택된 것을 특징으로 하는 화학식 (II)의 화합물:

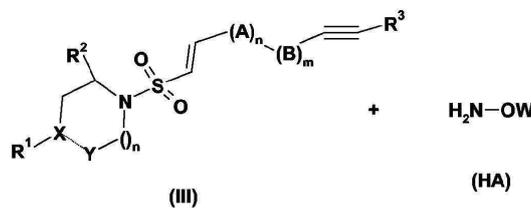
- N-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-([4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸]-2-프로피닐]하이드록실아민;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록실아민)-4-(트리메틸실릴)-3-부티닐]술포닐)피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(트리메틸실릴)-3-부티닐]술포닐)-4-(2-피리디닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-4-페닐-3-부티닐]술포닐)피페라진;
- 1-[4-(벤질옥시)페닐]-4-([2-(하이드록시아미노)-3-노니닐]술포닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-5-페닐-3-펜티닐]술포닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-3-노니닐]술포닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-피리디닐)-3-부티닐]술포닐)피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-피리디닐)-3-부티닐]술포닐)-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-메톡시페닐)-3-부티닐]술포닐)-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- N,N-디에틸-4-(하이드록시아미노)-5-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)-2-펜틴-1-아민;
- 1-([2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일]술포닐)-4-피리딘-2-일피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일]술포닐)-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)헵트-3-인-1-일]술포닐)-4-피리딘-2-일피페라진;
- 1-(2-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일]술포닐)피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일]술포닐)-4-피리딘-2-일피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일]술포닐)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
- 4-(4-플루오로페닐)-1-([2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일]술포닐)피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일]술포닐)-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-메톡시페닐)부트-3-인-1-일]술포닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)헵트-3-인-1-일]술포닐)피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일]술포닐)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
- 3-[4-([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)-3-(하이드록시아미노)부트-1-인-1-일]퀴놀린;
- 4-(4-플루오로페닐)-1-([2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일]술포닐)피페라진;
- 1-([2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일]술포닐)-4-피리딘-2-일피페라진;

- 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-[4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- 1-비페닐-4-일-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 2-(4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진-1-일)피리미딘;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-페닐피페라진;
- 1-(4-클로로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(2-메톡시페닐)피페라진;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(3-메톡시페닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- N,N-디에틸-4-(하이드록시아미노)-5-{{4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일}술포닐}헨트-2-인-1-아민;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-페녹시페닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)옥트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-{{4-(2-플루오로페닐)-2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- 1-{{4-(4-플루오로페닐)-2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- 4-(4-클로로페닐)-1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페리딘;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메틸페닐)피페리딘;
- 1-{{4-(3-플루오로페닐)-2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판;
- 1-(4-에톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 4-[5-{{4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}-4-(하이드록시아미노)헨트-2-인-1-일]모르폴린;
- 1-(3-클로로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(3-메톡시페닐)피페라진;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메틸페닐)피페리딘;
- 1-(4-클로로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-(4-에톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
- 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)헵트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-(4-에톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;

- 1-(4-에톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-1,4-디아제판;
- (2R)-4-(4-플루오로페닐)-1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-2-메틸피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-5-피롤리딘-1-일헵트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- 4-[7-{{4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}-6-(하이드록시아미노)-5,5-디메틸헵트-2-인-1-일]모르폴린;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸옥트-5-인-1-일}술포닐}피페라진.

청구항 25

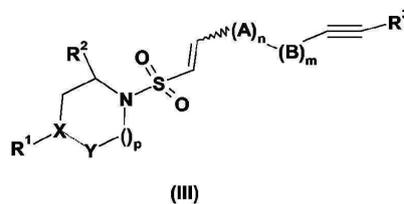
화학식 (HA)의 하이드록실아민 또는 하이드록실아민 유도체와 화학식 (III)의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는, 제 1항 내지 제 17항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체의 제조 방법:



여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상기 항들에서 정의된 대로이며; W는 H, 벤질, TMS, TBDMS 및 THP로부터 선택된다.

청구항 26

화학식 (III)의 화합물:



여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상기 항들에서 정의된 대로이다.

청구항 27

제 26항에 있어서, 화학식 (III)의 상기 화합물이 다음의 군으로부터 선택된 화합물인 것을 특징으로 하는 화학식 (III)의 화합물:

- 1-{{(1E)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-부텐-3-이닐}술포닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진;
- 1-{{(1Z)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-부텐-3-이닐}술포닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{(1Z)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;
- 1-(2-피리디닐)-4-{{(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;
- 1-(2-피리디닐)-4-{{(1Z)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{(1E)-4-페닐-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;
- 1-(4-플루오로페닐)-4-{{(1Z)-4-페닐-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;

벤질 4-{4-[(1E)-1-노넨-3-이닐술폰닐]-1-피페라지닐}페닐 에테르;
 벤질 4-{4-[(1Z)-1-노넨-3-이닐술폰닐]-1-피페라지닐}페닐 에테르;
 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1E)-5-펜텐-3-이닐]술폰닐}피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1Z)-5-펜텐-3-이닐]술폰닐}피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1E)-1-노넨-3-이닐술폰닐]피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1Z)-1-노넨-3-이닐술폰닐]피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1E)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술폰닐}피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1Z)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술폰닐}피페라진;
 1-(4-메톡시페닐)-4-{[(1E)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술폰닐}피페라진;
 1-(4-메톡시페닐)-4-{[(1Z)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술폰닐}피페라진;
 1-(4-메톡시페닐)-4-{[(1E)-4-(3-메톡시페닐)-1-부텐-3-이닐]술폰닐}피페라진;
 1-(4-메톡시페닐)-4-{[(1Z)-4-(3-메톡시페닐)-1-부텐-3-이닐]술폰닐}피페라진;
 N,N-디에틸-N-((4E)-5-{[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}-4-펜텐-2-이닐)아민;
 N,N-디에틸-N-((4Z)-5-{[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}-4-펜텐-2-이닐)아민;
 1-[(1E)-부트-1-엔-3-인-1-일술폰닐]-4-피리딘-2-일피페라진;
 1-[(1Z)-부트-1-엔-3-인-1-일술폰닐]-4-피리딘-2-일피페라진;
 4-(4-메톡시페닐)-1-{-[4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폰닐}피페리딘;
 1-[-헵트-1-엔-3-인-1-일술폰닐]-4-피리딘-2-일피페라진;
 1-(2-플루오로페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]피페라진;
 1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]-4-피리딘-2-일피페라진;
 1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
 4-(4-플루오로페닐)-1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]피페리딘;
 4-(4-메톡시페닐)-1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]피페리딘;
 1-(4-플루오로페닐)-4-{-[4-(3-메톡시페닐)부트-1-엔-3-인-1-일]술폰닐}피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-[-헵트-1-엔-3-인-1-일술폰닐]피페라진;
 1-{-[4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폰닐}-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
 3-(3E)-4-{[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}부트-3-엔-1-인-1-일}퀴놀린;
 4-(4-플루오로페닐)-1-{-[4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폰닐}피페리딘;
 1-{-[4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폰닐}-4-피리딘-2-일피페라진;
 1-(4-메톡시페닐)-4-{-[4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폰닐}피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-{-[4-[4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]부트-1-엔-3-인-1-일]술폰닐}피페라진;
 1-(4-메톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]피페라진;
 1-비페닐-4-일-4-{-[4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폰닐}피페라진;
 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]피페라진;
 2-{4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]피페라진-1-일}피리미딘;
 1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폰닐]-4-페닐피페라진;

- 1-(4-클로로페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-(2-메톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-(3-메톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-[-3,3-디메틸-6-페닐헥스-1-엔-5-인-1-일]술폴닐-4-(4-플루오로페닐)피페라진;
 N,N-디에틸-5-{[4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술폴닐}펜트-4-엔-2-인-1-아민;
 1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진;
 1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]-4-(4-페녹시페닐)피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-[-옥트-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-{[4-(2-플루오로페닐)부트-1-엔-3-인-1-일]술폴닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
 1-{[4-(4-플루오로페닐)부트-1-엔-3-인-1-일]술폴닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
 4-(4-클로로페닐)-1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페리딘;
 4-(4-메틸페닐)-1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페리딘;
 1-{[-4-(3-플루오로페닐)부트-1-엔-3-인-1-일]술폴닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
 1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판;
 1-(4-에톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 4-(5-{[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폴닐}펜트-4-엔-2-인-1-일)모르폴린;
 1-(3-클로로페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-(3-메톡시페닐)-4-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폴닐}피페라진;
 4-(4-메틸페닐)-1-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폴닐}피페라진;
 1-(4-클로로페닐)-4-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폴닐}피페라진;
 1-(4-에톡시페닐)-4-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일]술폴닐}피페라진;
 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{-3,3-디메틸-6-페닐헥스-1-엔-5-인-1-일]술폴닐}피페라진;
 1-{-3,3-디메틸-6-페닐헥스-1-엔-5-인-1-일]술폴닐}-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-[-헵트-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-{-3,3-디메틸-6-페닐헥스-1-엔-5-인-1-일]술폴닐}-4-(4-에톡시페닐)피페라진;
 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-(4-에톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]-1,4-디아제판;
 (2R)-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1-[-논-1-엔-3-인-1-일술폴닐]피페라진;
 1-{-3,3-디메틸헥스-1-엔-5-인-1-일]술폴닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진;
 1-(4-플루오로페닐)-4-{-5-피롤리딘-1-일펜트-1-엔-3-인-1-일]술폴닐}피페라진;
 4-(7-{[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폴닐}-5,5-디메틸헵트-6-엔-2-인-1-일)모르폴린;
 1-{-3,3-디메틸옥트-1-엔-5-인-1-일]술폴닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 화학식 (I)의 술폰닐 (sulfonyl) 아미노 시클릭 유도체, 그것의 약학 조성물, 자가면역성 질환 (autoimmune disorder) 및/또는 염증성 질환 (inflammatory disease), 심장혈관 질환 (cardiovascular disease), 퇴행성신경 질환 (neurodegenerative disease), 암, 호흡기 질환 (respiratory disease) 및 섬유증 (fibrosis)의 치료 및/또는 예방을 위한 그것의 용도, 및 그것의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 젤라티나제 (gelatinase) 및 메탈로엘라스타제 (metalloelastase)와 같은 매트릭스 메탈로프로테나아제 (matrix metalloproteinase)의 활성 또는 기능을 조정 (modulation), 주로 억제하기 위한 술폰닐 아미노 시클릭 유도체에 관한 것이다.

배경기술

<2> 메탈로프로테나아제는 활성 부위의 메탈 이온 (아연)에 대한 그들의 의존성으로 유명한 프로테이나제 (효소)의 초과 (superfamily)이다.

<3> 매트릭스 메탈로프로테나아제 (MMPs)는 콜라겐, 젤라틴, 프로테오글리칸 (proteoglycan), 피브로넥틴 (fibronectin) 및 엘라스틴 (elastin)과 같은 조직 또는 매트릭스의 다양한 성분을 가수분해하는 그들의 능력을 통해 결합조직 또는 세포의 (extracellular) 매트릭스의 파괴를 촉매화시키는 주요한 생물학적 기능 중 하나를 지닌 메탈로프로테나아제 아과 (sub-family)를 형성한다.

<4> 매트릭스 메탈로프로테나아제과 (family)는 그들의 기능 및 기질에 따라 더 분류되고 (Visse al., 2003, Circ. Res., 92, 827-839), 콜라게나제 (collagenase)[MMP-1, MMP-8, MMP-13 및 MMP-18], 젤라티나제 (gelatinase)[MMP-2 및 MMP-9], 스트로멜리신 (stromelysin)[MMP-3, MMP-10 및 MMP-11], 막-유형 (membrane-type) MMPs [MT-MMP-1 내지 MT-MMP-6 및 MMP-14, MMP-15, MMP-16, MMP-17, MMP-24 및 MMP-25], 매트릴리신 (matrilysin)[MMP-7 및 MMP-26] 및 메탈로엘라스타제 (metalloelastase) [MMP-12], 에나멜리신 (enamelysin)[MMP-20], 에필리신 (epilysin)[MMP-28], MMP-19, MMP-22 및 MMP-23과 같은 다른 미분류 MMPs을 포함한다.

<5> 결합 조직을 파괴시키는 MMPs의 역할과 상관없이, MMPs는 TNF-알파의 생합성 (biosynthesis) 및 번역후 (post-translational) 단백질가수분해 (proteolysis) 공정, 또는 생물학적으로 중요한 막 단백질 (membrane protein)의 흘림 (shedding)에 관련이 있다 (Hooper et al., 1997, Biochem J., 321, 265-279). 예를 들어, MMPs는 악성 병변 (lesion)의 국소 (local) 성장 및 확산에 기여하고, 그에 따라 항-종양 약물 개발의 목표가 되어왔다 (Fingleton et al., 2003, Expert Opin. Ther. Targets, 7(3): 385-397). 관절염 (arthritis)[Clark et al., 2003, Expert. Opin. Ther Targets, 7(1): 19-34]과 같은 염증성 질환, 폐기종 (emphysema), 죽상경화증 (atherosclerosis)[Galis et al., 2002, circ. Res., 90: 251-262]과 같은 호흡기 질환, 퇴행성 신경계 질환, 다발성 경화증 (multiple sclerosis)[Leppert et al., 2001, Brain Res. Rev., 36: 249-257]과 같은 신경계 질환, 치주염 (periodontitis)[Ingman et al., 1996, J. clin. Periodontal., 23: 127-1132], 조기분만 (pre-term labor)[Makrakis et al., 20036, J. Matern Fetal & neonatal Medicine, 14(3): 170-6] 및 상처 치유 (wound healing)와 같은 질환들이 MMPs 발현 및/또는 활성과 관련돼 있는 것으로 나타났다.

<6> 다양한 범위의 매트릭스 메탈로프로테나아제 억제제 (MMPi)가 개발되었다 (Skiles et al., 2001, Current Medicinal Chemistry, 8, 425-474; Peterson, 2004, Heart Failure Reviews, 9, 63-79; Henrotin et al., 2002, Expert Opin. Ther. Patents, 12(1): 29-43). 하지만, 많은 MMPi가 선량-제한 (dose-limiting) 부작용으로서 근육골격성 증후군 (muscoskeletal syndrome)[건염 (tendonitis), 섬유증식증 (fibroplasias), 밀라시아 (mylasia), 아스라라시아 (arthralasia)]을 보인다. MMP-1 또는 MMP-14의 억제가 이러한 부작용을 초래할 수도 있다는 것으로 여겨져 왔다.

<7> 따라서, 매우 뚜렷한 특이성 프로파일을 지닌 매트릭스 메탈로프로테나아제 억제제에 대한 개발 요구가 점점 증가하고 있다.

<8> 특이성 억제제, 특히 MMP-1에 대한 특이성 억제제가 MMP-13 억제제 (Stotnicki et al., 2003, Current Opinion in Drug Discovery and Development, 6(5): 742-759), MMP-12 억제제 (국제 공개공보 제WO01/83461호; 제WO03/070711호), MMP-2 및 MMP-9 억제제 (Wada et al., 2002, J. Med. Chem. 45, 219-232)를 포함하여 보고되었다.

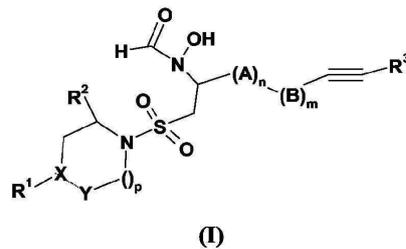
<9> 일부 널리 확산된 질환에서 상기 메탈로프로테나아제 경로의 높은 관련성으로 인해 MMP-2 및/또는 MMP-9 및/또

는 MMP-12같은 젤라티나제와 같은 MMPs의 선택적 억제제를 포함하는, 억제제 개발의 필요성이 강조된다.

발명의 상세한 설명

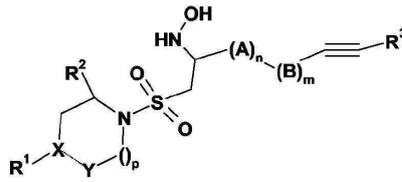
<10> **발명의 요약**

- <11> 본 발명의 목적은 자가면역성 질환 및/또는 염증성 질환, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 뇌졸중, 암, 호흡기 질환, 조기분만 및 섬유증과 관련된 질환의 치료 및/또는 예방에 적합한 물질을 제공하는 것이다.
- <12> 본 발명의 다른 목적은 다발성 경화증, 류마티스 관절염, 폐기종, 만성폐쇄폐 질환 (chronic obstructive pulmonary disease) 및 섬유증의 치료 및/또는 예방에 적합한 물질을 제공하는 것이다.
- <13> 본 발명의 뚜렷한 목적은 포유류, 특히 인간의 젤라티나제 및/또는 엘라스타제와 같은 매트릭스 메탈로프로테나아제의 활성 또는 기능을 조정, 특히 억제할 수 있는 화학적 화합물을 제공하는 것이다.
- <14> 본 발명의 또 다른 목적은 자가면역성 질환, 염증성 질환, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 뇌졸중, 암, 호흡기 질환, 조기분만 및 섬유증으로부터 선택된 매개 질환 및/또는 치료를 위한 약학 제제의 새로운 범주를 제공하는 것이다.
- <15> 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 화학적 화합물의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- <16> 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 화학적 화합물의 그러한 제조 방법에 유용한 새로운 화합물을 제공하는 것이다.
- <17> 본 발명의 최종 목적은 자가면역성 질환, 염증성 질환, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 뇌졸중, 암, 호흡기 질환, 조기분만 및 섬유증으로부터 선택된 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하는 것이다.
- <18> 첫 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰일 아미노 시클릭 유도체를 제공한다:



- <19>
- <20> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n, 및 p는 아래의 상세한 설명에서 정의 내린다.
- <21> 두 번째 양태에서, 본 발명은 약물로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 술폰일 아미노 시클릭 유도체를 제공한다.
- <22> 세 번째 양태에서, 본 발명은 자가면역성 질환, 염증성 질환, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 뇌졸중, 암, 호흡기 질환, 조기분만 및 섬유증으로부터 선택된 질환의 치료를 위한 약학 조성물 제조용 화학식 (I)의 술폰일 아미노 시클릭 유도체의 용도를 제공한다.
- <23> 네 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 적어도 하나의 술폰일 아미노 시클릭 유도체 및 그것의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <24> 다섯 번째 양태에서, 본 발명은 그것이 필요한 환자에게 화학식 (I)의 술폰일 아미노 시클릭 유도체를 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 제공한다.
- <25> 여섯 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰일 아미노 시클릭 유도체의 합성 방법을 제공한다.

<26> 일곱 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물을 제공한다:

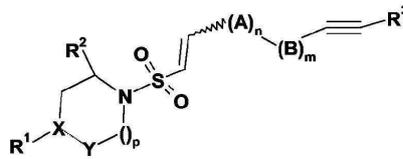


(II)

<27>

<28> 여기서 A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n, 및 p는 아래의 상세한 설명에서 정의 내린다.

<29> 여덟 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 (III)의 화합물을 제공한다:

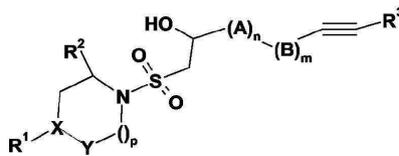


(III)

<30>

<31> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n, 및 p는 아래의 상세한 설명에서 정의 내린다.

<32> 아홉 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 (VIII)에 따른 화합물을 제공한다:

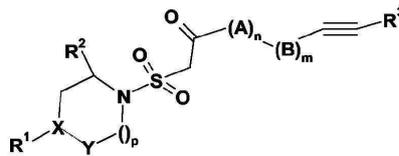


(VIII)

<33>

<34> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n, 및 p는 아래의 상세한 설명에서 정의 내린다.

<35> 열 번째 양태에서, 본 발명은 화학식 (VII)에 따른 화합물을 제공한다:



(VII)

<36>

<37> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n, 및 p는 아래의 상세한 설명에서 정의 내린다.

<38> **발명의 상세한 설명**

<39> 다음 단락은 본 발명에 따른 화합물을 구성하는 다양한 화학적 모이어티 정의를 제공하며, 특별히 다른 정해진 정의가 더 광범위한 정의를 제공하지 않는 한, 전체 명세서 및 청구항에 동일하게 적용하고자 한다.

<40> 용어 "MMPs"는 "매트릭스 메탈로프로테이나제"를 의미한다. MMPs의 최근 조사는 다음을 참조: Visse et al., 2003, 상기; Fingleton et al., 2003, 상기; Clark et al., 2003, 상기 및 Doherty et al., 2002, Expert Opinion Therapeutic Patents 12(5): 665-707.

<41> 그러한 MMPs의 예는 다음을 포함하지만 이에 한정된 것은 아니다:

<42> **콜라게나제:** 일반적으로 류마티스 관절염 및 골관절염 (osteoarthritis)과 같은 콜라겐-기반 조직의 파괴와 연관된 질환과 관련된다.

- <43> MMP-1 (또한 콜라게나제 1, 또는 섬유모세포 콜라게나제로 알려짐), 기질: 콜라겐 I, 콜라겐 II, 콜라겐 III, 젤라틴, 프로테오글리칸. 이 효소의 과잉-발현이 폐기종, 각화과다증 (hyperkeratosis) 및 죽상경화증 (atherosclerosis)과 연관된 것으로 여겨진다. 유두암종 (papillary carcinoma)에서 단독으로 과잉-발현됨
- <44> MMP-8 (또한 콜라게나제 2, 또는 호중구 (neutrophil) 콜라게나제로 알려짐), 기질: 콜라겐 I, 콜라겐 II, 콜라겐 III, 콜라겐 V, 콜라겐 VII, 콜라겐 IX, 젤라틴, 과잉-발현은 치유 불가능한 만성 궤양을 일으킬 수 있음.
- <45> MMP-13 (또한 콜라겐 3으로 알려짐), 기질: 콜라겐 I, 콜라겐 II, 콜라겐 III, 콜라겐 IV, 콜라겐 IX, 콜라겐 X, 콜라겐 XIV, 피브로넥틴, 젤라틴, 유방암종 (breast carcinoma)에서 단독으로 과잉-발현되고 류마티스 관절염과 관련있는 것으로 최근에 확인.
- <46> 스트로멜리신:
- <47> MMP-3 (또한 스트로멜리신 1으로 알려짐), 기질: 콜라겐 III, 콜라겐 IV, 콜라겐 V, 콜라겐 IX, 콜라겐 X, 라닌 (larminin), 니도젠 (nidogen), 과잉-발현은 죽상경화증, 동맥류 (aneurysm) 및 재협착증 (restenosis)에 관련되는 것으로 여겨짐.
- <48> 젤라티나제 - 특히, 침투 및 전이 (metastasis) 분야에서 억제시 암에 이로운 효과를 발휘하는 것으로 여겨짐.
- <49> MMP-2 (또한 젤라티나제 A, 72 kDa 젤라티나제, 기저막 콜라게나제, 또는 프로테오글리카나제로 알려짐), 기질: 콜라겐 I, 콜라겐 II, 콜라겐 IV, 콜라겐 V, 콜라겐 VII, 콜라겐 X, 콜라겐 XI, 콜라겐 XIV, 엘라스틴, 피브로넥틴, 젤라틴, 니도젠, 콜라겐 IV 유형에 대한 특이성을 통한 종양 진행과 연관되고 (고형종양에서 높게 (high) 발현된 것이 관찰되었으며, 그리고 성장, 침투, 새로운 혈관 개발, 및 전이하는 그들의 능력과 연관된 것으로 여겨짐), 급성폐염증 (acute lung inflammation) 및 호흡곤란증후군 (respiratory distress syndrome)과 관련 있는 것으로 여겨짐 (Krishna et al., 2004, Expert Opin. Invest. Drugs, 13(3): 255-267).
- <50> MMP-9 (또한 젤라티나제 B, 또는 92 kDa 젤라티나제로 알려짐), 기질: 콜라겐 I, 콜라겐 III, 콜라겐 IV, 콜라겐 V, 콜라겐 VII, 콜라겐 X, 콜라겐 XIV, 엘라스틴, 피브로넥틴, 젤라틴, 니도젠. 상기 효소는 콜라겐 IV 유형에 대한 특이성을 통한 종양 진행과 연관되고, 대기오염물질, 알레르기항원 및 바이러스와 같은 외인성 요소 (exogenous factor)에 반응하는 호산구 (eosinophil)에 의해 방출되고, 다발성 경화증 (Opdenakker et al., 2003, The Lancet Neurology, 2, 747-756) 및 천식에 반응하는 염증과 관련이 있고, 폐 염증, 호흡곤란증후군, 만성폐쇄폐 질환 (COPD) 및/또는 천식 (Krishna et al., 2004, 상술됨)에 관련이 있는 것으로 여겨진다. MMP-9 은 또한 뇌졸중 (Horstmann et al., 2003, Stroke 34(9), 2165-70)에 관련이 있는 것으로 여겨진다.
- <51> 미분류 MMPs:
- <52> MMP-12 (또한 메탈로엘라스타제, 인간 대식세포 (macrophage) 엘라스타제, 또는 HME로 알려짐), 기질: 피브로넥틴, 라닌. MMP-12는 다발성 경화증 (Vos et al., 2003, Journal of Neuroimmunology, 138, 106-114) 및 류마티스 관절염 (Liu et al., 2004, Arthritis & Rheumatism, 50(10), 3112-3117)과 같은 염증의 종양 성장 억제 및 조절에서 중요한 역할을 수행한다고 여겨진다. MMP-12는 또한 폐기종, COPD (Belvisi et al., 2003, Inflamm. Res. 52; 95-100), 죽상경화증, 동맥류 및 재협착증에서 병리학적 역할을 수행한다고 여겨진다.
- <53> 표현 " MMP-관련 질환"은 본 발명에 따라 치료할 수 있고, 적어도 하나의 MMP 발현 및/또는 활성이 그러한 질환의 원인과 상관없이 감소될 필요가 있는 모든 질환을 포함하는 질환을 의미한다. 그러한 질환은, 예를 들어 부적절한 세포외 매트릭스 (extracellular matrix: ECM) 분해로 인해 일어나는 것들을 포함한다.
- <54> 그러한 MMP-관련 질환의 예는 다음을 포함하지만, 이에 한정된 것은 아니다:
- <55> 유방암 및 고형종양과 같은 암; 예를 들어 염증성 장질환과 같은 염증성 질환 및 다발성 경화증같은 신경염증 (neuroinflammation); 만성폐쇄폐 질환 (COPD), 폐기종, 천식, 급성 폐 손상, 및 급성 호흡곤란증후군과 같은 폐 질환; 조기분만; 치주염 및 치은염 (gingivitis)과 같은 치과질환; 골관절염 및 류마티스 관절염과 같은 관절 및 뼈 질환; 간 섬유증, 경화증 및 만성 간 질환과 같은 간 질환; 폐 섬유증, 췌장염 (pancreatitis), 낭창 (lupus), 사구체경화증 (glomerulosclerosis), 전신경화증, 피부 섬유증, 방사선치료후 섬유증 및 낭성 (cystic) 섬유증과 같은 섬유증 질환; 대동맥류 (aortic aneurysm), 죽상경화증, 고혈압, 심근병증 (cardiomyopathy) 및 심근경색증 (myocardial infarction)과 같은 혈관 병리 (vascular pathology); 재협착증; 당뇨병망막증 (diabetic retinopathy), 건조안증후군 (dry eye syndrome), 황반 퇴행 (macula degeneration) 및 각막 궤양화 (corneal ulceration)와 같은 안과 질환; 및 근위축성 측삭경화증 (amyotrophic lateral

sclerosis)과 같은 중추신경계의 퇴행성 질환.

- <56> "C₁-C₆-알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 단가 (monovalent) 알킬기 (alkyl group)를 의미한다. 이 용어는 메틸 (methyl), 에틸 (ethyl), n-프로필 (propyl), 이소프로필 (isopropyl), n-부틸 (butyl), 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 (pentyl), n-헥실 (hexyl) 등과 같은 기능기로 예시된다. 유사하게, "C₁-C₁₂-알킬"은 "C₁-C₆-알킬"기 및 헵틸 (heptyl), 옥틸 (octyl), 노닐 (nonyl), 데카노일 (decanoyl), 언데카노일 (undecanoyl) 및 도데카노일 (dodecanoyl)기를 포함하는, 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 단가 알킬기를 의미하고, "C₁-C₁₀-알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 단가 알킬기를 의미하고, "C₁-C₈-알킬"은 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 단가 알킬기를 의미하고, "C₁-C₅-알킬"은 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는 단가 알킬기를 의미한다.
- <57> "헤테로알킬(heteroalkyl)"은 C₁-C₁₂-알킬, 바람직하게는 C₁-C₆-알킬을 의미하는데, 여기서 적어도 하나의 탄소가 O, N, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자 (heteroatom)로 치환되며, 2-메톡시 (methoxy) 에틸을 포함한다.
- <58> "아릴 (Aryl)"은 단 하나의 고리 (ring)[예를 들어, 페닐] 또는 다중 축합 고리들 [예를 들어, 나프틸 (naphthyl)]을 지닌 6 내지 14개의 탄소 원자의 불포화 아로마틱 (aromatic) 카르보시클릭 (carbocyclic)기를 의미한다. 아릴은 페닐, 나프틸, 페난트레닐 (phenantrenyl) 등을 포함한다.
- <59> "C₁-C₆-알킬 아릴"은 메틸 페닐, 에틸 페닐 등을 포함하는, C₁-C₆-알킬 치환기를 갖는 아릴기를 의미한다.
- <60> "아릴 C₁-C₆-알킬"은 3-페닐 프로필, 벤질 등을 포함하는, 아릴 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <61> "헤테로아릴 (heteroaryl)"은 모노시클릭 (monocyclic) 헤테로아로마틱 (heteroaromatic), 또는 바이시클릭 (bicyclic)이나 트리시클릭 (tricyclic) 융합-고리 헤테로아로마틱기를 의미한다. 특히, 헤테로아로마틱기의 예로는 선택적으로 치환된 피리딜 (pyridyl), 피롤릴 (pyrrolyl), 푸릴 (furyl), 티에닐 (thienyl), 이미다졸릴 (imidazolyl), 옥사졸릴 (oxazolyl), 이소옥사졸릴 (isoxazolyl), 티아졸릴 (thiazolyl), 이소티아졸릴 (isothiazolyl), 피라졸릴 (pyrazolyl), 1,2,3-트리아졸릴 (triazolyl), 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴 (oxadiazolyl), 1,2,4-옥사디아-졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-트리아지닐 (triazinyl), 1,2,3-트리아지닐, 벤조푸릴 (benzofuryl), [2,3-디하이드로(dihydro)] 벤조푸릴, 이소벤조푸릴, 1,3 벤조디옥솔 (benzodioxol)-5-일, 벤조티에닐, 벤조트리아졸릴, 이소벤조티에닐, 인돌릴 (indolyl), 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 벤즈이미다졸릴 (benzimidazolyl), 이미다조 (imidazo)[1,2-a] 피리딜, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사 (benzoxa)-졸릴, 퀴놀리지닐 (quinoliziny), 퀴나졸리닐 (quinazoliny), 프탈라지닐 (phthalaziny), 퀴노살리닐 (quinoxaliny), 신놀리닐 (cinnoliny), 나프티리디닐 (naphthyridiny), 피리도 (pyrido)[3,4-b] 피리딜 (pyridyl), 피리도[3,2-b]피리딜, 피리도[4,3-b]피리딜, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴 (tetrazolyl), 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀릴 (tetrahydroquinolyl), 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀릴, 퓨리닐 (puriny), 프테리디닐 (pteridiny), 카바졸릴 (carbazolyl), 크산테닐 (xanthy), 또는 벤조퀴놀릴을 포함한다.
- <62> "C₁-C₆-알킬 헤테로아릴"은 메틸 푸릴 등을 포함하는, C₁-C₆-알킬 치환기를 갖는 헤테로아릴기를 의미한다.
- <63> "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬"은 푸릴 메틸 등을 포함하는, 헤테로아릴 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <64> "C₂-C₆-알케닐 (alkenyl)"은 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 지니며, 적어도 1 또는 2개의 알케닐 불포화 부위 (site)를 갖는 알케닐기를 의미한다. 알케닐기는 에테닐 (ethenyl)(-CH=CH₂), n-2-프로페닐 (알릴 (allyl), -CH₂CH=CH₂) 등을 포함하는 것이 바람직하다.
- <65> "C₂-C₆-알케닐 아릴"은 비닐 페닐 (vinyl phenyl) 등을 포함하는, C₂-C₆-알케닐 치환기를 갖는 아릴기를 의미한다.
- <66> "아릴 C₂-C₆-알케닐"은 페닐 비닐 등을 포함하는, 아릴 치환기를 갖는 C₂-C₆-알케닐기를 의미한다.
- <67> "C₂-C₆-알케닐 헤테로아릴"은 비닐 피리딘 등을 포함하는, C₂-C₆-알케닐 치환기를 갖는 헤테로아릴기를 의미한다.
- <68> "헤테로아릴 C₂-C₆-알케닐"은 피리디닐 비닐 등을 포함하는, 헤테로아릴 치환기를 갖는 C₂-C₆-알케닐기를 의미한다.

- <69> "C₂-C₆-알키닐 (alkynyl)"은 바람직하게는 2 내지 6개의 탄소 원자를 지니며, 적어도 1 또는 2개의 알키닐 불포화 부위를 갖는, 바람직하게는 에티닐 (-C≡CH), 프로파길 (propargyl)(-CH₂C≡CH) 등을 포함하는 알키닐기를 의미한다.
- <70> "C₃-C₈-시클로알킬 (cycloalkyl)"은 단 하나의 고리 [예를 들어, 시클로헥실(cyclohexyl) 또는 다중 축합 고리들 [예를 들어, 노르보닐 (norbornyl)]을 갖는 3 내지 8개의 탄소 원자의 포화 카르보시클릭기를 의미한다. C₃-C₈-시클로알킬은 시클로펜틸 (cyclopentyl), 시클로헥실, 노르보닐 등을 포함한다.
- <71> "헤테로시클로알킬"은 상기 정의에 따른, C₃-C₈-시클로알킬기를 의미하는데, 여기서 최대 3개의 탄소 원자가 O, S, NR, R로 구성되는 군으로부터 선택된 헤테로원자 (heteroatom)로 치환되며, 여기서 R은 수소 또는 메틸로 정의된다. 헤테로시클로알킬은 피롤리딘 (pyrrolidine), 피페리딘 (piperidine), 피페라진 (piperazine), 모르폴린 (morpholine), 테트라하이드로푸란 (tetrahydrofuran) 등을 포함한다.
- <72> "C₁-C₆-알킬 시클로알킬"은 메틸 시클로펜틸 등을 포함하는, C₁-C₆-알킬 치환기를 갖는 C₃-C₈-시클로알킬기를 의미한다.
- <73> "시클로알킬 C₁-C₆-알킬"은 3-시클로펜틸 프로필 등을 포함하는, C₃-C₈-시클로알킬 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <74> "C₁-C₆-알킬 헤테로시클로알킬"은 1-메틸피페라진 등을 포함하는, C₁-C₆-알킬 치환기를 갖는 헤테로시클로알킬기를 의미한다.
- <75> "헤테로시클로알킬 C₁-C₆-알킬"은 4-메틸 피페리딘 등을 포함하는, 헤테로시클로알킬 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <76> "카르복시 (carboxy)"는 -C(O)OH기를 의미한다.
- <77> "카르복시 C₁-C₆-알킬"은 2-카르복시에틸 등을 포함하는, 카르복시 치환기를 갖는 C₆-알킬기를 의미한다.
- <78> "아실"은 -C(O)R기를 의미하는데, 여기서 R은 "C₁-C₁₂-알킬", 바람직하게는 "C₁-C₆-알킬", "아릴", "헤테로아릴", "C₃-C₈-시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴 C₁-C₆-알킬", "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬", "C₃-C₈-시클로알킬 C₁-C₆-알킬" 또는 "헤테로시클로알킬 C₁-C₆-알킬"을 포함한다.
- <79> "아실 C₁-C₆-알킬"은 아세틸, 2-아세틸에틸 (acetylethyl) 등을 포함하는, 아실 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <80> "아실 아릴"은 2-아세틸페닐 (acetylphenyl) 등을 포함하는, 아실 치환기를 갖는 아릴기를 의미한다.
- <81> "아실옥시 (acyloxy)"는 -OC(O)R기를 의미하는데, 여기서 R은 H, "C₁-C₆-알킬", "C₂-C₆-알케닐", "C₂-C₆-알키닐", "C₃-C₈-시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C₁-C₆-알킬", 또는 "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬", "아릴 C₂-C₆-알케닐", "헤테로아릴 C₂-C₆-알케닐", "아릴 C₂-C₆-알키닐", "헤테로아릴 C₂-C₆-알키닐", "시클로알킬 C₁-C₆-알킬", "헤테로시클로알킬 C₁-C₆-알킬"을 포함한다.
- <82> "아실옥시 C₁-C₆-알킬"은 프로피온산 (propionic acid) 에틸 에스테르 등을 포함하는, 아실옥시 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <83> "알콕시 (alkoxy)"는 -OR기를 의미하는데, 여기서 R은 "C₁-C₆-알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C₁-C₆-알킬", 또는 "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬"을 포함한다. 바람직한 알콕시기는 예를 들어, 메톡시 (methoxy), 에톡시 (ethoxy), 페녹시 (phenoxy) 등을 포함한다.
- <84> "알콕시 C₁-C₆-알킬"은 메톡시, 메톡시에틸 등을 포함하는, C₆-알킬 치환기를 갖는 알콕시기를 의미한다.
- <85> "알콕시카르보닐 (alkoxycarbonyl)"은 -C(O)OR기를 의미하는데, 여기서 R은 H, "C₁-C₆-알킬", "아릴", "헤테로

아릴", "아릴 C₁-C₆-알킬", 또는 "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬", 또는 "헤테로알킬"을 포함한다.

- <86> "알콕시카르보닐 C₁-C₆-알킬"은 2-(벤질옥시카르보닐(benzyloxycarbonyl))에틸 등을 포함하는, 알콕시카르보닐 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬을 의미한다.
- <87> "아미노카르보닐 (aminocarbonyl)"은 -C(O)NRR'기를 의미하는데, 여기서 각각의 R, R'는 독립적으로, 수소, "C₁-C₆-알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C₁-C₆-알킬", 또는 "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬"을 포함하며, N-페닐 폼아미드 (formamide)를 포함한다.
- <88> "아미노카르보닐 C₁-C₆-알킬"은 2-(디메틸아미노카르보닐)에틸, N-에틸 아세트아미드 (acetamide), N,N-디에틸-아세트아미드 등을 포함하는, 아미노카르보닐 치환기를 가지는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <89> "아실아미노"는 -NRC(O)R'기를 의미하는데, 여기서 각각의 R, R'는 독립적으로 수소, "C₁-C₆-알킬", "C₂-C₆-알케닐", "C₂-C₆-알키닐", "C₃-C₈-시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C₁-C₆-알킬" 또는 "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬", "아릴 C₂-C₆-알케닐", "헤테로아릴 C₂-C₆-알케닐", "아릴 C₂-C₆-알키닐", "헤테로아릴 C₂-C₆-알키닐", "시클로알킬 C₁-C₆-알킬", "헤테로시클로알킬 C₁-C₆-알킬"이다.
- <90> "아실아미노 C₁-C₆-알킬"은 2-(프로피오닐아미노(propionylamino))에틸 등을 포함하는, 아실아미노 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <91> "우레이도 (ureido)"는 -NRC(O)NR'R"기를 의미하는데, 여기서 각각의 R, R', R"는 독립적으로 수소, "C₁-C₆-알킬", "C₂-C₆-알케닐", "C₂-C₆-알키닐", "C₃-C₈-시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C₁-C₆-알킬" 또는 "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬", "아릴 C₂-C₆-알케닐", "헤테로아릴 C₂-C₆-알케닐", "아릴 C₂-C₆-알키닐", "헤테로아릴 C₂-C₆-알키닐", "시클로알킬 C₁-C₆-알킬", "헤테로시클로알킬 C₁-C₆-알킬"이며, 여기서 R'과 R"는 그것들이 부착되는 질소 원자와 함께 3 내지 8원자 (membered)의 헤테로시클로알킬 고리를 선택적으로 형성할 수 있다.
- <92> "우레이도 C₁-C₆-알킬"은 2-(N'-메틸우레이도)에틸 등을 포함하는, 우레이도 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <93> "카바메이트 (carbamate)"는 -NRC(O)OR'기를 의미하는데, 여기서 각각의 R, R'는 독립적으로 수소, "C₁-C₆-알킬", "C₂-C₆-알케닐", "C₂-C₆-알키닐", "C₃-C₈-시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "C₁-C₆-알킬 아릴" 또는 "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬", "아릴 C₂-C₆-알케닐", "헤테로아릴 C₂-C₆-알케닐", "아릴 C₂-C₆-알키닐", "헤테로아릴 C₂-C₆-알키닐", "시클로알킬 C₁-C₆-알킬", "헤테로시클로알킬 C₁-C₆-알킬"이다.
- <94> "아미노"는 -NRR'기를 의미하는데, 여기서 각각의 R, R'는 독립적으로 수소, "C₁-C₆-알킬", "아릴", "헤테로아릴", "C₁-C₆-알킬 아릴", "C₁-C₆-알킬 헤테로아릴", "시클로알킬", "헤테로시클로알킬"이며, 여기서 R과 R'는 그것들이 부착되는 질소 원자와 함께 3 내지 8원자의 헤테로시클로알킬 고리를 선택적으로 형성할 수 있다.
- <95> "아미노 C₁-C₆-알킬"은 2-(1-피롤리디닐)에틸, 디에틸아미노 메틸 등을 포함하는, 아미노 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <96> "암모늄"은 -N⁺RR'R" 양전하기를 의미하는데, 여기서 각각의 R, R', R"는 독립적으로 "C₁-C₆-알킬", "C₁-C₆-알킬 아릴", "C₁-C₆-알킬 헤테로아릴", "시클로알킬", "헤테로시클로알킬"이며, 여기서 R과 R'는 그것들이 부착되는 질소 원자와 함께 3 내지 8원자의 헤테로시클로알킬 고리를 선택적으로 형성할 수 있다.
- <97> "암모늄 C₁-C₆-알킬"은 1-에틸피롤리디늄 (ethylpyrrolidinium) 등을 포함하는, 암모늄 치환기를 갖는 C₁-C₆-알킬기를 의미한다.
- <98> "할로겐 (halogen)"은 플루오로 (fluoro), 클로로 (chloro), 브로모 (bromo) 및 요오드 (iodo) 원자를 의미한다.

다.

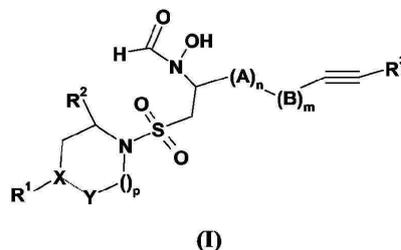
- <99> "술포닐옥시 (sulfonyloxy)"는 $-OSO_2-R$ 기를 의미하는데, 여기서 R은 H, " C_1-C_6 -알킬", 할로겐으로 치환된 " C_1-C_6 -알킬", 예를 들어 $-OSO_2-CF_3$ 기, " C_2-C_6 -알케닐", " C_2-C_6 -알키닐", " C_3-C_8 -시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 -알킬" 또는 "헤테로아릴 C_1-C_6 -알킬", "아릴 C_2-C_6 -알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알케닐", "아릴 C_2-C_6 -알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알키닐", "시클로알킬 C_1-C_6 -알킬", "헤테로시클로알킬 C_1-C_6 -알킬"로부터 선택된 것이다.
- <100> "술포닐옥시 C_1-C_6 -알킬"은 2-(메틸술포닐옥시)에틸 등을 포함하는, 술포닐옥시 치환기를 갖는 C_1-C_6 -알킬기를 의미한다.
- <101> "술포닐"은 " $-SO_2-R$ "기를 의미하는데, 여기서 R은 H, "아릴", "헤테로아릴", " C_1-C_6 -알킬", 할로겐으로 치환된 " C_1-C_6 -알킬", 예를 들어 $-SO_2-CF_3$ 기, " C_2-C_6 -알케닐", " C_2-C_6 -알키닐", " C_3-C_8 -시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 -알킬", 또는 "헤테로아릴 C_1-C_6 -알킬", "아릴 C_2-C_6 -알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알케닐", "아릴 C_2-C_6 -알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알키닐", "시클로알킬 C_1-C_6 -알킬", "헤테로시클로알킬 C_1-C_6 -알킬"로부터 선택된 것이다.
- <102> "술포닐 C_1-C_6 -알킬"은 2-(메틸술포닐)에틸 등을 포함하는, 술포닐 치환기를 갖는 C_1-C_6 -알킬기를 의미한다.
- <103> "술피닐 (sulfinyl)"은 " $-S(O)-R$ "기를 의미하는데, 여기서 R은 H, " C_1-C_6 -알킬", 할로겐으로 치환된 " C_1-C_6 -알킬", 예를 들어 $-SO-CF_3$ 기, " C_2-C_6 -알케닐", " C_2-C_6 -알키닐", " C_3-C_8 -시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 -알킬" 또는 "헤테로아릴 C_1-C_6 -알킬", "아릴 C_2-C_6 -알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알케닐", "아릴 C_2-C_6 -알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알키닐", "시클로알킬 C_1-C_6 -알킬", "헤테로시클로알킬 C_1-C_6 -알킬"로부터 선택된 것이다.
- <104> "술피닐 C_1-C_6 -알킬"은 2-(메틸술피닐)에틸 등을 포함하는, 술피닐 치환기를 갖는 C_1-C_6 -알킬기를 의미한다.
- <105> "술파닐 (sulfonyl)"은 " $-S-R$ "기를 의미하는데, 여기서 R은 H, " C_1-C_6 -알킬", 할로겐으로 치환된 " C_1-C_6 -알킬", 예를 들어 $-SO-CF_3$ 기, " C_2-C_6 -알케닐", " C_2-C_6 -알키닐", " C_3-C_8 -시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 -알킬" 또는 "헤테로아릴 C_1-C_6 -알킬", "아릴 C_2-C_6 -알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알케닐", "아릴 C_2-C_6 -알키닐", "알키닐헤테로아릴 C_2-C_6 ", "시클로알킬 C_1-C_6 -알킬", "헤테로시클로알킬 C_1-C_6 -알킬"을 포함한다. 술파닐기는 메틸술파닐, 에틸술파닐 등을 포함하는 것이 바람직하다.
- <106> "술파닐 C_1-C_6 -알킬"은 2-(에틸술파닐)에틸 등을 포함하는, 술파닐 치환기를 갖는 C_1-C_6 -알킬기를 의미한다.
- <107> "술포닐아미노 (sulfonylamino)"는 " $-NRSO_2-R'$ "기를 의미하는데, 여기서 각각의 R, R'는 독립적으로 수소, " C_1-C_6 -알킬", " C_2-C_6 -알케닐", " C_2-C_6 -알키닐", " C_3-C_8 -시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 -알킬", 또는 "헤테로아릴 C_1-C_6 -알킬", "아릴 C_2-C_6 -알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알케닐", "아릴 C_2-C_6 -알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알키닐", "시클로알킬 C_1-C_6 -알킬", "헤테로시클로알킬 C_1-C_6 -알킬"을 포함한다.
- <108> "술포닐아미노 C_1-C_6 -알킬"은 2-(에틸술포닐아미노)에틸 등을 포함하는, 술포닐아미노 치환기를 갖는 C_1-C_6 -알킬기를 의미한다.
- <109> "아미노술포닐 (aminosulfonyl)"은 " $-SO_2-NRR'$ "기를 의미하는데, 여기서 각각의 R, R'는 독립적으로 수소, " C_1-C_6 -알킬", " C_2-C_6 -알케닐", " C_2-C_6 -알키닐", " C_3-C_8 -시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴", "헤테로아릴", "아릴 C_1-C_6 -알킬" 또는 "헤테로아릴 C_1-C_6 -알킬", "아릴 C_2-C_6 -알케닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알케닐", "아릴 C_2-C_6 -알키닐", "헤테로아릴 C_2-C_6 -알킬", "시클로알킬 C_1-C_6 -알킬", "헤테로시클로알킬 C_1-C_6 -알킬"을 포함한다.
- <110> "아미노술포닐 C_1-C_6 -알킬"은 2-(시클로헥실아미노술포닐)에틸 등을 포함하는, 아미노술포닐 치환기를 갖는 C_1-

C₆-알킬기를 의미한다.

- <111> "치환된 또는 비치환된": 개별적인 치환기의 정의로 한정되지 않는 한, "알케닐", "알킬닐", "아릴", "헤테로아릴", "시클로알킬", "헤테로시클로알킬" 등과 같은 상기 설정된 기능기는 다음으로 구성되는 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다: "C₁-C₆-알킬", "C₂-C₆-알케닐", "C₂-C₆-알킬닐", "시클로알킬", "헤테로시클로알킬", "아릴 C₁-C₆-알킬", "헤테로아릴 C₁-C₆-알킬", "시클로알킬 C₁-C₆-알킬", "헤테로시클로알킬 C₁-C₆-알킬", "아미노", "암모늄", "아실", "아실옥시", "아실아미노", "아미노카르보닐", "알콕시카르보닐", "우레이도", "아릴", "카바메이트", "헤테로아릴", "술피닐", "술포닐", "알콕시", "술폜", "할로젠", "카르복시", "트리할로메틸 (trihalomethyl), 시아노 (cyano), 하이드록시 (hydroxy), 메르캡토 (mercapto), 니트로 (nitro) 등.
- <112> "약학적으로 허용가능한 염 (salt) 또는 복합체"는 화학식 (I)의 아래에 기재된 화합물의 염 또는 복합체를 의미한다. 그러한 염의 예는 알칼리금속 (나트륨, 칼륨, 리튬), 알칼리토금속 (alkaline earth metal)[예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘]으로 구성되는 군으로부터 선택된 것과 같은 금속 양이온 (cation)의 탄산염 (carbonate) 또는 중탄산염 (bicarbonate), 수산화물 (hydroxide)과 같은 유기 또는 무기 염기, 또는 유기 일차, 이차 또는 삼차 알킬 아민과 화학식 (I)의 화합물의 반응에 의해 형성되는 염기 부가 염을 포함하지만, 이에 한정된 것은 아니다. 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, N-Me-D-글루카민, N,N'-bis(페닐메틸)-1,2-에탄디아민 (ethanediamine), 트로메타민 (tromethamine), 에탄올아민 (ethanolamine), 디에탄올아민, 에틸렌디아민 (ethylenediamine), N-메틸모르폴린, 프로카인, 피페리딘, 피페라진 등에서 유래된 아민 염은 본 발명의 범위 내에서 포함된다.
- <113> 그러한 염은 또한 무기산 (inorganic acid)[예를 들어, 염산 (hydrochloric acid), 브롬화수소산 (hydrobromic acid), 황산 (sulfuric acid), 인산 (phosphoric acid), 질산 (nitric acid) 등]으로 형성되는 산 부가 염, 및 아세트산 (acetic acid), 옥살산 (oxalic acid), 타르타르산 (tartaric acid), 호박산 (succinic acid), 말산 (malic acid), 푸마르산 (fumaric acid), 말레산 (maleic acid), 아스코르브산 (ascorbic acid), 벤조산 (benzoic acid), 탄닌산 (tannic acid), 파모산 (pamoic acid), 알긴산 (alginic acid), 폴리글루타미산 (polyglutamic acid), 나프탈렌 술폰산 (naphthalene sulfonic acid), 나프탈렌 디술폰산 (naphthalene disulfonic acid), 및 폴리-갈락투론산 (poly-galacturonic acid)과 같은 유기산 (organic acid)으로 형성된 염을 포함하지만, 이에 한정된 것은 아니다.
- <114> "약학적 활성 유도체"는, 수용자에게 투여함으로써, 여기서 밝혀진 활성을 직접적으로 또는 간접적으로 제공할 수 있는 어느 화합물을 의미한다. 상기 용어 "간접적으로"는 또한 내인성 (endogenous) 효소 또는 대사 (metabolism)를 통한 약물의 활성 형태로 변환될 수도 있는 전구약물 (prodrug)를 포함한다. 상기 전구약물은 활성 약물 화합물 그 자체 및 화학적 차폐기 (masking group)로 구성된다.
- <115> "거울상 이성질체 수율 (enantiomeric excess (ee))은 비대칭 합성, 즉, 비라세믹 (non-racemic) 개시 물질 (starting material) 및 /또는 시약 (reagent)이 관련된 합성 또는 적어도 하나의 거울상 이성질체 선택 단계를 포함하는 합성으로 얻고 분리될 수 있는 생성물을 의미하며, 그것에 의해 적어도 약 52% ee 정도로 하나의 거울상 이성질체의 잉여물이 생성된다.
- <116> "인터페론 (interferon)" 또는 "IFN"은 여기서 사용된 대로, 예를 들어 상기 "배경 기술"에서 언급된 IFNs의 어떤 유형도 포함하는, 본 특허 문헌에서 정의된 그러한 분자를 포함하고자 한다. 특히, IFN- α , IFN- β 및 IFN- γ 는 상기 정의에 포함된다. IFN- β 는 본 발명에 따라 바람직한 IFN이다. 본 발명에 따른 적당한 IFN- β 는 시판되는, 예를 들어, 레비프(Rebif)[®][세로노 (Serono)], 아보넥스(Avonex)[®][비오젠 (Biogen)] 또는 베타페론 (Betaferon)[®][쉐링 (Schering)]과 같은 것이다.
- <117> 용어 "인터페론-베타 (IFN-beta 또는 IFN- β)"는 여기서 사용된 대로, 생물학적 유체로부터 분리되어 얻어지거나, 또는 원핵 세포 (prokaryotic) 또는 진핵 (eukaryotic) 숙주 세포 (host cell)로부터 DNA 재조합 기술로 얻어진 것으로서, 특히 인간 유래의 섬유모세포 (fibroblast) 인터페론뿐만 아니라, 그것의 염, 기능성 유도체, 변형체, 유사체(analog) 및 활성 분절 (fragment)을 포함하는 것을 의미한다. IFN-베타가 재조합형 인터페론 베타-1a를 의미하는 것이 바람직하다.
- <118> 본 발명에 따른 적당한 IFN- β 는 시판되는, 예를 들어 레비프[®] (세로노), 아보넥스[®] (비오젠) 또는 베타페론[®] (쉐링)과 같은 것이다. 인간 유래의 인터페론을 사용하는 것은 또한 본 발명에 따라 바람직하다. 상기 용어

"인터페론"은 여기서 사용된 대로, 그것의 염, 기능성 유도체, 변형체, 유사체 및 활성 분절을 포함하는 것이다.

- <119> 레비프® (재조합형 인터페론-β)은 다발성 경화증 (MS)에 대한 인터페론 치료에 있어 최신식 개발 약품으로서, 치료의 상당한 진전을 보인다. 레비프®은 포유류 세포주로부터 생성된 인터페론 (IFN)-베타 1a이다. 매주 세 번씩 인터페론 베타-1a를 피하로 투여하는 것이 재발-이장성 다발성 경화증 (Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)) 치료에 효능이 있는 것으로 밝혀졌다. 인터페론 베타-1a는 재발의 중증도와 재발률을 감소시켜면서, 그리고 MRI로 측정된 대로, 상기 질환의 활동력 및 존재량을 줄임으로서 MS의 장기간의 진행에 있어 긍정적인 효과를 가질 수 있다.
- <120> 본 발명에 따른 재발-이장성 MS 치료를 위한 IFN-β의 투여량은 사용된 IFN-β의 유형에 따라 다르다.
- <121> 본 발명에 따라서, IFN가 상표, 베타세론 (Betaseron)®으로 시판되는, 대장균 (E. Coli)에서 생성된 재조합형 IFN-β 1b일 때, 그것을 일인당 투여량 약 250μg에서 300μg 또는 8 MIU에서 9.6 MIU 만큼 이틀에 한 번씩 피하로 투여하는 것이 바람직할 수도 있을 것이다.
- <122> 본 발명에 따라서, IFN가 상표, 아보넥스®로 시판되는, 중국 햄스터 난소 세포 (Chinese Hamster Ovary cells (CHO cells))에서 생성된 재조합형 IFN-β 1a일 때, 그것을 일인당 투여량 약 30μg에서 33μg 또는 6 MIU에서 6.6 MIU 만큼 매주 한 번씩 근육내로 투여하는 것이 바람직할 수도 있을 것이다.
- <123> 본 발명에 따라서, IFN가 상표, 레비프®로 시판되는, 중국 햄스터 난소 세포 (CHO cells)에서 생성된 재조합형 IFN-β 1a일 때, 그것을 일인당 투여량 약 22μg에서 44μg 또는 6 MIU에서 12 MIU 만큼 매주 세 번씩 피하로 투여하는 것이 바람직할 수도 있을 것이다.
- <124> 본 발명에 따른 화합물은 또한 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 화학식 (I)의 약학적으로 허용가능한 바람직한 염은 다음과 같은 약학적으로 허용가능한 산 (acid)으로 형성된 산 부가 염이다: 하이드로클로라이드 (hydrochloride), 하이드로브로마이드 (hydrobromide), 황페이트 (sulfate) 또는 비황페이트 (bisulfate), 포스페이트 (phosphate) 또는 하이드로젠 포스페이트, 아세테이트, 벤조에이트 (benzoate), 숙시네이트 (succinate), 푸마레이트 (fumarate), 말레에이트 (maleate), 락테이트 (lactate), 시트레이트 (citrate), 타르트레이트 (tartrate), 글루코네이트 (gluconate), 메탄술포네이트 (methansulfonate), 벤젠술포네이트 (benzenesulfonate), 및 para-톨루엔술포네이트 (toluenesulfonate) 염.
- <125> 본 발명의 화합물이 MMP-2 및/또는 MMP-9, 바람직하게는 MMP-12를 포함하는, 젤라티나제 및 엘라스타제와 같은 매트릭스 메탈로프로테아제의 조절자인 것이 이제 밝혀졌다. 상기 매트릭스 메탈로프로테아제 효소가 본 발명의 화합물에 의해 억제된다면, 상기 억제된 MMP(s)는 그것의 효소적, 생물학적 및/또는 약리적 효과를 발휘할 수 없다. 따라서, 본 발명의 상기 화합물은 자가면역성 질환 및/또는 염증성 질환, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 뇌졸중, 암, 조기분만, 호흡기 질환 및 섬유증의 치료 및 예방에 유용하다.
- <126> 일 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체, 거울상체 (enantiomer), 부분입체이성질체 (diastereomer), 그것의 라세미체 (racemate) 형으로서 그것의 선택적 활성 형뿐만 아니라, 그것의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



- <127>
- <128> 여기서:
- <129> A는 gem-디메틸을 포함하는 -CRR⁴₅이며;
- <130> B는 메틸에닐 (methylene)을 포함하는 -CR^{4'}R^{5'}이며;

- <131> R¹은 페닐, 할로게노 (halogeno) 페닐 [예를 들어, 4-플루오로페닐 (fluorophenyl), 2-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로페닐], 알콕시페닐 [예를 들어, 4-((페닐메틸)옥시)페닐, 4-메톡시페닐, 2-메톡시페닐, 3-메톡시페닐, 4-(페닐옥시)페닐, 4-(에틸옥시)페닐, 3,4-디메톡시페닐], 선택적으로 치환된 C₁-C₆ 알킬 페닐 (예를 들어, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-메틸페닐) 및 선택적으로 치환된 bi-페닐 (예를 들어, 4-비페닐-4-일)과 같은 선택적으로 치환된 페닐을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴; 피리디닐 (예를 들어, 피리딘-2-일), 선택적으로 치환된 C₁-C₆-알킬 피리디닐 (예를 들어, 5-트리플루오로메틸피리딘-2-일) 및 할로게노 피리디닐 (예를 들어, 5-클로로피리딘-2-일, 5-브로모피리딘-2-일), 선택적으로 치환된 피리미디닐 (예를 들어, 피리미딘-2-일), 선택적으로 치환된 벤조디옥솔 (benzodioxol)[예를 들어, 1,3-벤조디옥솔-5-일]과 같은 선택적으로 치환된 피리디닐을 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 선택적으로 치환된 C₃-C₈-시클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 것이며;
- <132> R²는 H; 메틸을 포함하는, 선택적으로 치환된 C₁-C₆-알킬; 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알케닐 및 선택적으로 치환된 C₂-C₆ 알키닐로부터 선택된 것이며;
- <133> R³은 H; -Si(C₁-C₆-알킬)₃; 4-디에틸아미노메틸을 포함하는 선택적으로 치환된 C₁-C₆-알킬; 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸을 포함하는 선택적으로 치환된 C₁-C₆-알킬; 페닐, 할로젠 페닐 (4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐), 알콕시페닐 (예를 들어, 3-메톡시페닐)과 같은 선택적으로 치환된 페닐, 옥사디아졸 페닐 (예를 들어, 1,2,4-옥사디아졸-3-일 페닐)과 같은 선택적으로 치환된 헤테로아릴 페닐을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴; 피리디닐 (예를 들어, 피리딘-3-일)과 같은 선택적으로 치환된 피리디닐, 선택적으로 치환된 벤조디옥솔 (benzodioxol)[예를 들어, 1,3-벤조디옥솔-5-일], 선택적으로 치환된 퀴놀리닐 (예를 들어, 3-퀴놀린-3-일)을 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴; 페닐 메틸과 같은 아릴 메틸을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴 C₁-C₆-알킬; 선택적으로 치환된 헤테로아릴 C₁-C₆-알킬; 선택적으로 치환된 C₃-C₈-시클로알킬 C₁-C₆-알킬; 모르폴리노메틸 (morpholinomethyl)[예를 들어, 모르폴리노-4-일메틸] 및 피롤리디닐메틸 (예를 들어, 피롤리딘-1-일메틸)을 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 C₁-C₆-알킬; 선택적으로 치환된 C₃-C₈-시클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬로부터 선택된 것이며;
- <134> R⁴, R⁵, R^{4'} 및 R^{5'}는 H; 할로젠; 메틸을 포함하는 선택적으로 치환된 C₁-C₆-알킬; 선택적으로 치환된 C₂-C₆-알케닐 및 선택적으로 치환된 C₂-C₆-알키닐로부터 선택된 것이며;
- <135> X는 C, CH 및 N으로부터 선택된 것이며;
- <136> Y는 CH 및 CH₂로부터 선택된 것이고; 기 -X " " Y-는 -C=CH-, -CH-CH-, 및 -N-CH₂로부터 선택된 것이며;
- <137> m은 0, 1 및 2로부터 선택된 것이고; n은 0 및 1로부터 선택된 것이며;
- <138> p는 1 및 2로부터 선택된 것이다.
- <139> 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 R¹은 4-플루오로페닐, 4-벤질옥시페닐, 4-메톡시페닐, 2-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 3-클로로 페닐, 4-((페닐메틸)옥시)페닐, 4-메톡시페닐, 2-메톡시 페닐, 3-메톡시페닐, 4-(페닐옥시)페닐, 4-(에틸옥시)페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-트리플루오로메틸페닐, 4-메틸페닐 및 4-비페닐-4-일과 같은 선택적으로 치환된 페닐을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴이다.
- <140> 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 R¹은 피리딘-2-일, 5-트리플루오로메틸피리딘-2-일, 5-클로로피리딘-2-일, 5-브로모피리딘-2-일과 같은 선택적으로 치환된 피리디닐을 포함하며; 피리미딘-2-일과 같은 선택적으로 치환된 피리미디닐 및 1,3-벤조디옥솔-5-일과 같은 선택적으로 치환된 벤조디옥솔을 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.
- <141> 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 R²는 H이다.
- <142> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 R³은 페닐, 3-메톡시페닐, 4-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 2-플루오로페닐, 1,2,4-옥사디아졸-3-일 페닐을 포함하는 선택적으로 치환된

아릴 및 피리딘-3-일과 같은 선택적으로 치환된 피리디닐을 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로아릴을 포함하며; 1,3-벤조디옥솔-5-일과 같은 선택적으로 치환된 벤조디옥솔을 포함하며; 3-퀴놀린-3-일과 같은 선택적으로 치환된 퀴놀리닐 및 1,3-벤조디옥솔-5-일과 같은 선택적으로 치환된 벤조디옥솔릴 (benzodioxolyl)을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴로부터 선택된다.

- <143> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 R^3 은 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸을 포함하는 선택적으로 치환된 C_1 - C_6 -알킬; 4-페닐 메틸을 포함하는 선택적으로 치환된 아릴 C_1 - C_6 -알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 C_1 - C_6 -알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 C_1 - C_6 -알킬; 선택적으로 치환된 C_3 - C_8 -시클로알킬 C_1 - C_6 -알킬; 및 모르폴리노-4-일메틸과 같은 모르폴리노메틸 및 피롤리딘-1-일메틸과 같은 피롤리딘메틸을 포함하는 선택적으로 치환된 헤테로시클로알킬 C_6 -알킬로부터 선택된다.
- <144> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 R^3 은 H이다.
- <145> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 R^3 은 디에틸 아미노 메틸을 포함하는 선택적으로 치환된 아미노 C_6 -알킬이다.
- <146> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 R^3 은 $-Si(CH_3)_3$ 이다.
- <147> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 Y는 OH이다.
- <148> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 X는 CH이고 Y는 OH이다.
- <149> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 X는 N이고 Y는 OH이다.
- <150> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 A는 gem-디메틸이다.
- <151> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 B는 메틸이다.
- <152> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 n은 0이다.
- <153> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 m은 0이다.
- <154> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 n은 1이다.
- <155> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 m은 1이다.
- <156> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 n 및 m은 1이다.
- <157> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 p는 1이다.
- <158> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 유도체를 제공하는데, 여기서 p는 2이다.
- <159> 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰일 아미노 시클릭 유도체를 제공하는데, 여기서 R^1 은 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 것이며; R^2 는 H 또는 메틸이며; Y는 CH_2 이며; X, A, B, n, m, p 및 R^3 은 상술한 바와 같다.
- <160> 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰일 아미노 시클릭 유도체를 제공하는데, 여기서 R^1 은 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 것이며; R^2 는 H 또는 메틸이며; Y는 CH_2 이며; p는 1이며; X, A, B, n, m 및 R^3 은 상술한 바와 같다.
- <161> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰일 아미노 시클릭 유도체를 제공하는데, 여기서 R^1 은 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 것이며; R^2 는 H 또는 메틸이며; X는 N이며; Y는 CH_2 이며; p는 2이며; A, B, n, m 및 R^3 은 상술한 바와 같다.

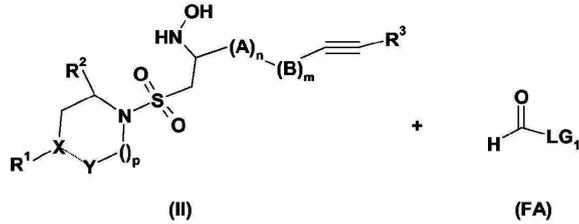
- <162> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체를 제공하는데, 여기서 R¹은 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 것이며; R²는 H 또는 메틸이며; A는 C(CH₃)₂이며; B는 CH₂이며; n 및 m은 1이며; X, Y, B, p 및 R³은 상술한 바와 같다.
- <163> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체를 제공하는데, 여기서 R¹은 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 것이며; R²는 H이며; X는 N이며; Y는 CH₂이며; n 및 m은 0이며; p는 1이며; R³은 상술한 바와 같다.
- <164> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체를 제공하는데, 여기서 R¹은 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 것이며; R²는 H이며; X는 N이며; Y는 CH₂이며; n 및 m은 0이며; p는 1이며; R³은 선택적으로 치환된 C₁-C₆-알킬; 선택적으로 치환된 아릴 C₁-C₆-알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴 C-C₆-알킬로부터 선택된 것이다.
- <165> 또 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체를 제공하는데, 여기서 R¹은 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 것이며; R²는 H이며; X는 N이며; Y는 CH₂이며; n 및 m은 0이며; p는 1이며; R³은 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로부터 선택된 것이다.
- <166> 본 발명에 따른 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체는 특히 다음의 군으로부터 선택된 것들을 포함한다:
- <167> 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드;
- <168> 1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-3-(트리메틸실릴 (trimethylsilyl))-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드;
- <169> 하이드록시[1-({[4-피리딘-2-일피페라진-1-일]술폰닐}메틸)-3-(트리메틸실릴)프로프(prop)-2-인 (yn)-1-일]포름아미드;
- <170> 1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-3-페닐-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드;
- <171> 1-[(4-[4-(벤질옥시)페닐]-1-피페라지닐]술폰닐)메틸]-2-옥티닐 (octynyl)(하이드록시)포름아미드;
- <172> 1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-4-페닐-2-부티닐(하이드록시)포름아미드;
- <173> 1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-옥티닐(하이드록시)포름아미드;
- <174> 1-({[4-(4-플루오르페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-3-(3-피리디닐)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드;
- <175> 하이드록시[1-({[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-3-(3-피리디닐)-2-프로피닐]포름아미드;
- <176> 하이드록시[3-(3-메톡시페닐)-1-({[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-프로피닐]포름아미드;
- <177> 4-(디에틸아미노)-1-({[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술폰닐}메틸)-2-부티닐(하이드록시)포름아미드;
- <178> 하이드록시(1-({[4-피리딘-2-일피페라진-1-일]술폰닐}메틸)프로프-2-인-1-일)포름아미드;
- <179> 하이드록시{1-[(4-[4-(메틸옥시)페닐]피페라진-1-일]술폰닐)메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일}포름아미드;
- <180> 하이드록시(1-({[4-피리딘-2-일피페라진-1-일]술폰닐}메틸)헥스 (hex)-2-인-1-일)포름아미드;
- <181> [1-({[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)옥트 (oct)-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <182> 하이드록시(1-({[4-피리딘-2-일피페라진-1-일]술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일)포름아미드;
- <183> 하이드록시{1-[(4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;

- <184> [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <185> 하이드록시{1-[(4-(4-(메틸옥시)페닐)피페리딘-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <186> {1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐)메틸)-3-[3-(메틸옥시)페닐]프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;
- <187> [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)헥스-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <188> [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐)메틸)-3-퀴놀린-3-일프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <189> [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]술폰닐)메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <190> 하이드록시(3-페닐-1-[(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐]메틸)프로프-2-인-1-일}포름아미드;
- <191> 하이드록시{3-페닐-1-[(4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일]술폰닐)메틸]프로프-2-인-1-일}포름아미드;
- <192> 하이드록시{1-[(4-(4-(메틸옥시)페닐)피페라진-1-일]술폰닐)메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일}포름아미드;
- <193> {1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐)메틸)-3-[4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;
- <194> 하이드록시{1-[(4-[4-(메틸옥시)페닐]피페라진-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <195> (1-[(4-비페닐 (biphenyl)-4-일피페라진-1-일]술폰닐)메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일)하이드록시포름아미드;
- <196> [1-({[4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <197> 하이드록시(1-[(4-피리미딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐]메틸)옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <198> 하이드록시(1-[(4-페닐피페라진-1-일)술폰닐]메틸)옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <199> [1-({[4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일]술폰닐)메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <200> 하이드록시{1-[(4-[2-(메틸옥시)페닐]피페라진-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <201> 하이드록시{1-[(4-[3-(메틸옥시)페닐]피페라진-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <202> [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐)메틸)-2,2-디메틸-5-페닐펜트 (phenylpent)-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <203> {4-(디에틸아미노)-1-[(4-[4-(메틸옥시)페닐]피페리딘-1-일]술폰닐)메틸]부트(but)-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;
- <204> 하이드록시{1-[(4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <205> 하이드록시{1-[(4-[4-(페닐옥시)페닐]피페라진-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <206> [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술폰닐)메틸)헵트 (hept)-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <207> {3-(2-플루오로페닐)-1-[(4-[4-(메틸옥시)페닐]피페리딘-1-일]술폰닐)메틸]프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;
- <208> {3-(4-플루오로페닐)-1-[(4-[4-(메틸옥시)페닐]피페리딘-1-일]술폰닐)메틸]프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;
- <209> [1-({[4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-일]술폰닐)메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <210> 하이드록시[1-({[4-(4-메틸페닐)피페리딘-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;
- <211> {3-(3-플루오로페닐)-1-[(4-[4-(메틸옥시)페닐]피페리딘-1-일]술폰닐)메틸]프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;
- <212> 하이드록시{1-[(4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판 (diazepan)-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드;

- <213> {1-[(4-[4-(에틸옥시)페닐]피페라진-1-일)술폰닐]메틸}옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <214> [1-({4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-일}술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <215> [1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸)-4-모르폴린-4-일부트 (ylbut)-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <216> [1-({4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <217> [1-({4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피페라진-1-일}술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <218> 하이드록시{1-[(4-[3-(메틸옥시)페닐]피페라진-1-일}술폰닐)메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일}포름아미드;
- <219> 하이드록시[1-({4-(4-메틸페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일]포름아미드;
- <220> [1-({4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <221> {1-[(4-[4-(에틸옥시)페닐]피페라진-1-일}술폰닐)메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드;
- <222> [1-({4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-일}술폰닐)메틸)-2,2-디메틸-5-페닐헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <223> {2,2-디메틸-5-페닐-1-[(4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일}술폰닐)메틸]헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <224> [1-({4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일}술폰닐)메틸]헥스-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <225> {1-[(4-[4-(에틸옥시)페닐]피페라진-1-일}술폰닐)메틸]-2,2-디메틸-5-페닐헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <226> [1-({4-(3,4-디메톡시페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <227> [1-({4-(4-에틸옥시페닐)-1,4-디아제판-1-일}술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <228> [1-({(2R)-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-일}술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <229> [1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸)-2,2-디메틸헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <230> [1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸)-4-피롤리딘-1-일부트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <231> [1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸)-2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-인-1-일]하이드록시포름아미드;
- <232> [1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술폰닐)메틸)-2,2-디메틸헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드.
- <233> 본 발명의 또 다른 실시예에서, 본 발명은 약물로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 술폰닐 아미노 시클릭 유도체를 제공한다.
- <234> 본 발명의 또 다른 실시예에서, 본 발명은 본 발명에 따른 술폰닐 아미노 시클릭 유도체 및 그것의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <235> 본 발명의 또 다른 실시예에서, 본 발명은 다발성 경화증, 염증성 장 질환 및 류마티스 관절염을 포함하는 자가면역성 질환 및 염증성 질환; 뇌졸중, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 암, 조기분만, 폐기종을 포함하는 호흡기 질환, 만성폐쇄폐 질환 (COPD); 및 간 및 폐, 췌장낭 (pancreatic) 섬유증 및 간 섬유증을 포함하는 섬유증으로부터 선택된 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약물 제조에 있어, 화학식 (I)의 유도체의 용도를 제공한다.
- <236> 본 발명의 또 다른 실시예에서, 본 발명은 매트릭스 메탈로프로테나아제 활성의 조정, 특히 억제제를 위한 화학식 (I)의 유도체의 용도를 제공한다. 특히, 본 발명에 따른 용도를 제공하는데, 여기서 상기 매트릭스 메탈로프로테나아제는 MMP-2, MMP-9 및 MMP-12로부터 선택된다. 본 발명에 따른 화합물이 메탈로프로테나아제 MMP-1보다 MMP-12에 대한 선택적 억제제인 것이 바람직하다.
- <237> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 그것이 필요한 환자에게 화학식 (I)의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하는데, 여기서 상기 질환은 다발성 경화증, 염증성 장 질환 및 류마티스 관절염을 포함하는 자가면역성 질환 및 염증성 질환; 뇌졸중, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 암, 조기분만, 폐기종을 포함하는 호흡기 질환, 만성폐쇄폐 질환 (COPD); 및 간 및 폐, 췌장낭 섬유증 및 간 섬유증을 포함하는

섬유증으로부터 선택된다.

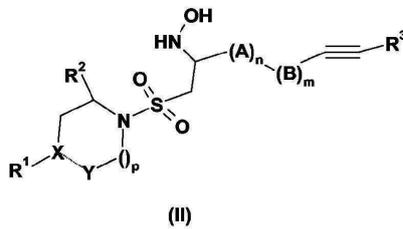
<238> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (FA)의 포르밀화제 (formylating agent)와 화학식 (II)의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:



<239>

<240> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상술한 바와 같으며; LG₁은 OH, -OAc, -O-Piv, -OCH₂CN, -OCH₂-CF₃, -O-페닐 및 OPfp로부터 선택된 기이다.

<241> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (II)의 화합물을 제공한다:



<242>

<243> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상술한 바와 같다.

<244> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 다음의 군으로부터 선택된 화학식 (II)의 화합물을 제공한다:

<245> N-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-([4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸]-2-프로피닐]하이드록실아민;

<246> 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록실아민)-4-(트리메틸실릴)-3-부티닐]술포닐)피페라진;

<247> 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(트리메틸실릴)-3-부티닐]술포닐)-4-(2-피리디닐)피페라진;

<248> 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-4-페닐-3-부티닐]술포닐)피페라진;

<249> 1-[4-(벤질옥시)페닐]-4-([2-(하이드록시아미노)-3-노니닐(nonyl)]술포닐)피페라진;

<250> 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-5-페닐-3-펜티닐]술포닐)피페라진;

<251> 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-3-노니닐]술포닐)피페라진;

<252> 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-피리디닐)-3-부티닐]술포닐)피페라진;

<253> 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-피리디닐)-3-부티닐]술포닐)-4-(4-메톡시페닐)피페라진;

<254> 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-메톡시페닐)-3-부티닐]술포닐)-4-(4-메톡시페닐)피페라진;

<255> N,N-디에틸-4-(하이드록시아미노)-5-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)-2-펜틴-1-아민;

<256> 1-([2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일]술포닐)-4-피리딘-2-일피페라진;

<257> 1-([2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일]술포닐)-4-(4-메톡시페닐)피페라진;

<258> 1-([2-(하이드록시아미노)헵트-3-인-1-일]술포닐)-4-피리딘-2-일피페라진;

<259> 1-(2-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)논(non)-3-인-1-일]술포닐)피페라진;

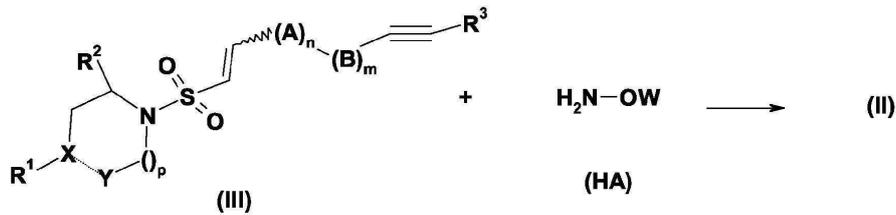
<260> 1-([2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일]술포닐)-4-피리딘-2-일피페라진;

<261> 1-([2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일]술포닐)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;

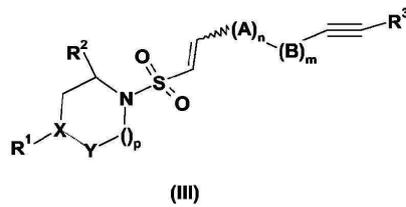
<262> 4-(4-플루오로페닐)-1-([2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일]술포닐)피페라진;

- <263> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
- <264> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-(3-메톡시페닐)부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <265> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)헵트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <266> 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
- <267> 3-[4-{{4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}-3-(하이드록시아미노)부트-1-인-1-일]퀴놀린;
- <268> 4-(4-플루오로페닐)-1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}피페리딘;
- <269> 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}-4-피리딘-2-일피페라진;
- <270> 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- <271> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-하이드록시아미노)-4-[4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <272> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- <273> 1-비페닐-4-일-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <274> 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <275> 2-(4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진-1-일)피리미딘;
- <276> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-페닐피페라진;
- <277> 1-(4-클로로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <278> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(2-메톡시페닐)피페라진;
- <279> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(3-메톡시페닐)피페라진;
- <280> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <281> N,N-디에틸-4-(하이드록시아미노)-5-{{4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일}술포닐}펜트-2-인-1-아민;
- <282> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진;
- <283> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-페녹시페닐)피페라진;
- <284> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)옥트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <285> 1-{{4-(2-플루오로페닐)-2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- <286> 1-{{4-(4-플루오로페닐)-2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진;
- <287> 4-(4-클로로페닐)-1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페리딘;
- <288> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메틸페닐)피페리딘;
- <289> 1-{{4-(3-플루오로페닐)-2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
- <290> 1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판;
- <291> 1-(4-에톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <292> 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <293> 4-[5-{{4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}-4-(하이드록시아미노)펜트-2-인-1-일]모르폴린;
- <294> 1-(3-클로로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <295> 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <296> 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(3-메톡시페닐)피페라진;
- <297> 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메틸페닐)피페리딘;

- <298> 1-(4-클로로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <299> 1-(4-에톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-페닐부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <300> 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <301> 1-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
- <302> 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-{{2-(하이드록시아미노)헵트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <303> 1-(4-에톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <304> 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <305> 1-(4-에톡시페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-1,4-디아제판;
- <306> (2R)-4-(4-플루오로페닐)-1-{{2-(하이드록시아미노)논-3-인-1-일}술포닐}-2-메틸피페라진;
- <307> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <308> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-5-피롤리딘-1-일헵트-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <309> 4-[7-{{4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}-6-(하이드록시아미노)-5,5-디메틸헵트-2-인-1-일]모르폴린;
- <310> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸옥트-5-인-1-일}술포닐}피페라진.
- <311> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (HA)의 하이드록실아민 또는 하이드록실아민 유도체와 화학식 (III)의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 화학식 (I) 또는 (II)의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:



- <312>
- <313> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상술한 바와 같고; W는 H, 벤질, TMS, TBDMS 및 THP로부터 선택된 것이다.
- <314> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (III)의 화합물을 제공한다:

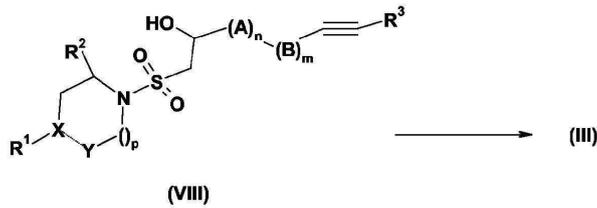


- <315>
- <316> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상술한 바와 같다.
- <317> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 다음의 군으로부터 선택된 화학식 (III)의 화합물을 제공한다:
- <318> 1-{{(1E)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-부텐 (buten)-3-이닐 (ynyl)}술포닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진;
- <319> 1-{{(1Z)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-부텐-3-이닐}술포닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진;
- <320> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;
- <321> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{(1Z)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;
- <322> 1-(2-피리디닐)-4-{{(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;
- <323> 1-(2-피리디닐)-4-{{(1Z)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진;

- <324> 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1E)-4-페닐-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <325> 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1Z)-4-페닐-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <326> 벤질 4-{4-[(1E)-1-노넨 (nonen)-3-이닐술포닐]-1-피페라지닐}페닐 에테르;
- <327> 벤질 4-{4-[(1Z)-1-노넨-3-이닐술포닐]-1-피페라지닐}페닐 에테르;
- <328> 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1E)-5-페닐-1-펜텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <329> 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1Z)-5-페닐-1-펜텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <330> 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1E)-1-노넨-3-이닐술포닐]피페라진;
- <331> 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1Z)-1-노넨-3-이닐술포닐]피페라진;
- <332> 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1E)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <333> 1-(4-플루오로페닐)-4-{[(1Z)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <334> 1-(4-메톡시페닐)-4-{[(1E)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <335> 1-(4-메톡시페닐)-4-{[(1Z)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <336> 1-(4-메톡시페닐)-4-{[(1E)-4-(3-메톡시페닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <337> 1-(4-메톡시페닐)-4-{[(1Z)-4-(3-메톡시페닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진;
- <338> N,N-디에틸-N-((4E)-5-{[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐}-4-펜텐-2-이닐)아민;
- <339> N,N-디에틸-N-((4Z)-5-{[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐}-4-펜텐-2-이닐)아민;
- <340> 1-[(1E)-부트-1-엔 (en)-3-인-1-일술포닐]-4-피리딘-2-일피페라진;
- <341> 1-[(1Z)-부트-1-엔-3-인-1-일술포닐]-4-피리딘-2-일피페라진;
- <342> 4-(4-메톡시페닐)-1-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페리딘;
- <343> 1-[-헵트-1-엔-3-인-1-일술포닐]-4-피리딘-2-일피페라진;
- <344> 1-(2-플루오로페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술포닐]피페라진;
- <345> 1-[-논-1-엔-3-인-1-일술포닐]-4-피리딘-2-일피페라진;
- <346> 1-[-논-1-엔-3-인-1-일술포닐]-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
- <347> 4-(4-플루오로페닐)-1-[-논-1-엔-3-인-1-일술포닐]피페리딘;
- <348> 4-(4-메톡시페닐)-1-[-논-1-엔-3-인-1-일술포닐]피페리딘;
- <349> 1-(4-플루오로페닐)-4-{-4-(3-메톡시페닐)부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <350> 1-(4-플루오로페닐)-4-[-헵트-1-엔-3-인-1-일술포닐]피페라진;
- <351> 1-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
- <352> 3-(3E)-4-{[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}부트-3-엔-1-인-1-일}퀴놀린;
- <353> 4-(4-플루오로페닐)-1-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페리딘;
- <354> 1-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}-4-피리딘-2-일피페라진;
- <355> 1-(4-메톡시페닐)-4-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <356> 1-(4-플루오로페닐)-4-{-4-[4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <357> 1-(4-메톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술포닐]피페라진;
- <358> 1-비페닐-4-일-4-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <359> 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일술포닐]피페라진;

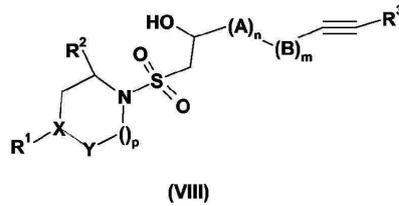
- <360> 2-{4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진-1-일}피리미딘;
- <361> 1-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}-4-페닐피페라진;
- <362> 1-(4-클로로페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <363> 1-(2-메톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <364> 1-(3-메톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <365> 1-{-3,3-디메틸-6-페닐헥스-1-엔-5-인-1-일}술포닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진;
- <366> N,N-디에틸-5-{-4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일}술포닐}헵트-4-엔-2-인-1-아민;
- <367> 1-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진;
- <368> 1-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}-4-(4-페녹시페닐 (phenoxyphenyl))피페라진;
- <369> 1-(4-플루오로페닐)-4-[-옥트-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <370> 1-{-4-(2-플루오로페닐)부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
- <371> 1-{-4-(4-플루오로페닐)부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
- <372> 4-(4-클로로페닐)-1-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페리딘;
- <373> 4-(4-메틸페닐)-1-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페리딘;
- <374> 1-{-4-(3-플루오로페닐)부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페리딘;
- <375> 1-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판;
- <376> 1-(4-에톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <377> 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <378> 4-(-5-{-4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}헵트-4-엔-2-인-1-일)모르폴린;
- <379> 1-(3-클로로페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <380> 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <381> 1-(3-메톡시페닐)-4-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <382> 4-(4-메틸페닐)-1-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <383> 1-(4-클로로페닐)-4-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <384> 1-(4-에톡시페닐)-4-{-4-페닐부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <385> 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-{-3,3-디메틸-6-페닐헥스-1-엔-5-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <386> 1-{-3,3-디메틸-6-페닐헥스-1-엔-5-인-1-일}술포닐}-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진;
- <387> 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-[-헵트-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <388> 1-{-3,3-디메틸-6-페닐헥스-1-엔-5-인-1-일}술포닐}-4-(4-에톡시페닐)피페라진;
- <389> 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <390> 1-(4-에톡시페닐)-4-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}-1,4-디아제판;
- <391> (2R)-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1-[-논-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진;
- <392> 1-{-3,3-디메틸헥스-1-엔-5-인-1-일}술포닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진;
- <393> 1-(4-플루오로페닐)-4-{-5-피롤리딘-1-일}헵트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진;
- <394> 4-(7-{-4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐}-5,5-디메틸헵트-6-엔-2-인-1-일)모르폴린;
- <395> 1-{-3,3-디메틸옥트-1-엔-5-인-1-일}술포닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진.

<396> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 MsCl, TMSCl, DBU, HCl와 같은 시약과 화학식 (VIII)의 화합물을 반응시키는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 화학식 (I), (II) 또는 (III)의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:



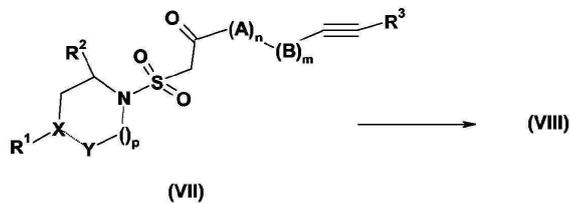
<397> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상술한 바와 같다.

<399> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VIII)에 따른 화합물을 제공한다:



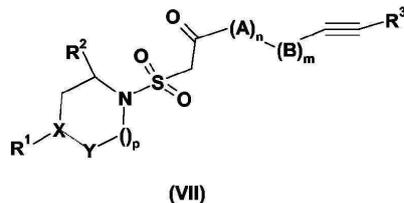
<400> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상술한 바와 같다.

<402> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 MeOH 또는 EtOH와 같은 알코올 용매 NaBH₄ 와 같은 환원 물질의 존재 하에서 화학식 (VII)의 화합물의 케톤 (ketone)기를 환원시키는 단계를 포함하는, 본 발명에 따른 화학식 (I), (II), (III), 또는 (VIII)의 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:



<403> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상술한 바와 같다.

<405> 또 다른 실시예에서, 본 발명은 화학식 (VII)에 따른 화합물을 제공한다:



<406> 여기서, A, B, R¹, R², R³, X, Y, m, n 및 p는 상술한 바와 같다.

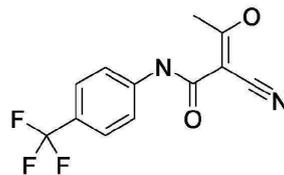
<408> 본 발명의 화합물은 어드밴스드 케미스트리 디벨롭먼트사 [Advanced Chemistry Development Inc., ACD/Labs (7.06 발매)]의 "ACD/Name" 프로그램에서 사용된 기준에 따라 명명되었다.

<409> 화학식 (I)의 화합물은 자가면역성 질환, 염증성 질환, 심장혈관 질환, 퇴행성신경 질환, 뇌졸중, 암, 조기분만, 다발성 경화증, 관절염, 폐기종, 만성폐쇄폐 질환, 간 및 폐 섬유증을 포함하는 호흡기 질환 및 섬유증의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

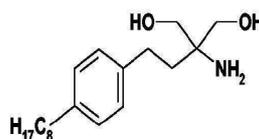
<410> 본 발명에 따른 화합물은 또한 그들의 약학적으로 허용가능한 염뿐만 아니라, 그들의 호변이성질체 (tautomer), 기하이성질체 (geometrical isomer), 거울상체, 부분입체이성질체 및 라세미체 형로서 선택적 활성형을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 술페이트

또는 비술페이트, 포스페이트 또는 하이드로겐 포스페이트, 아세테이트, 벤조에이트, 숙시네이트, 푸마레이트, 말레이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 글루코네이트, 메탄술포네이트, 벤젠술포네이트, 및 para-톨루엔술포네이트 염과 같은 약학적으로 허용가능한 산으로 형성된 산 부가 염인 것이 바람직하다.

- <411> 본 발명에서 예시된 유도체는 다음의 일반적 방법 및 절차를 이용하여 손쉽게 이용가능한 개시 물질로부터 제조될 수도 있을 것이다. 일반적인 또는 바람직한 실험 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 시약의 몰 (mole), 용매 등.)이 주어지지만, 다른 실험 조건 또한 달리 언급되지 않는 한, 사용될 수도 있다는 것이 인지될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특별한 반응 물질 또는 용매에 따라 달라질 수도 있지만, 그러한 조건은 통상의 최적화의 절차를 사용하여, 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- <412> 본 발명의 화합물이 약학적으로 사용된다면, 일반적으로 약학 조성물 형태로 투여된다. 따라서, 본 발명의 화합물 및 그것의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 또한 본 발명의 범위 내에 있다. 당업자는, 약학 조성물을 제형화하기에 적합한 그러한 담체, 희석제 또는 부형제 화합물을 다양하게 인식하고 있다.
- <413> 또 다른 실시예에서, 본 발명의 화합물은 자가면역성 질환, 특히 다발성 경화증과 같은 탈수초성 질환 (demyelinating disease) 치료에 단독으로 또는 자가면역성 질환 치료에 유용한 공가교제 (co-agent)와 함께 사용될 수 있으며, 여기서 상기 공가교제는 예를 들어, 다음의 화합물로부터 선택된 것이다:
- <414> (a) 인터페론 (Interferon), 예를 들어, 페그화 (pegylated) 또는 비페그화 인터페론, 예를 들어 피하, 근육내, 또는 경구로 투여되는, 바람직하게는 인터페론 베타;
- <415> (b) 글라티라머 (Glatiramer), 예를 들어 아세테이트형의 글라티라머;
- <416> (c) 선택적으로 항증식성 (antiproliferative)/항종양성 (antineoplastic) 활성을 지닌 면역억제제, 예를 들어 미토산트론 (mitoxantrone), 메토틱렉세이트 (methotrexate), 아자티오프린 (azathioprine), 시클로포스파미드 (cyclophosphamide) 또는 스테로이드 (steroid), 예를 들어 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone), 프레드니손 (prednisone) 또는 덱사메타손 (dexamethasone), 또는 스테로이드-분비제, 예를 들어 ACTH;
- <417> (d) 아데노신 디아미나제 (adenosine deaminase) 억제제, 예를 들어 클라드리빈 (Cladribine);
- <418> (e) VCAM-1 발현 억제제 또는 그것의 리간드 길항제 (antagonist), 예를 들어 $\alpha 4 / \beta 1$ 인테그린 VLA-4 및/또는 알파-4-베타-7 인테그린의 길항제, 예를 들어 나탈리주마브(natalizumab)[ANTEGREN].
- <419> 항염증제 (anti-inflammatory)[특히 다발성 경화증과 같은 탈수초성 질환에 대해]와 같은 다른 공가교제가 아래에 기술된다:
- <420> 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W002/080897호에 기재된 테리플루노미드 (Terifflunomide)이다.

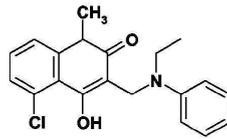


- <421>
- <422> 또 다른 항염증제는 유럽 특허 제EP-727406호, 국제 공개공보 제W02004/028251호 및 제W02004/02851호에 기재된 핑골리모드 (Fingolimod)이다.



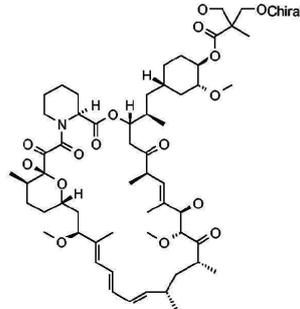
<423>

<424> 또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W099/55678호에 기재된 라퀴니모드 (Laquinimod)이다.



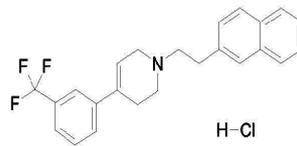
<425>

<426> 또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W002/28866호에 기재된 텐시로리무스 (Tensirolimus)이다.



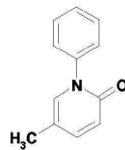
<427>

<428> 또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W098/48802호에 기재된 살리프로덴 (Xaliproden)이다.



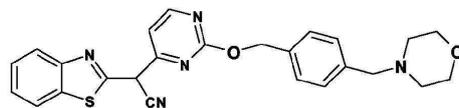
<429>

<430> 또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W003/068230호에 기재된 데스카르 피르페니돈 (Deskar Pirfenidone)이다.



<431>

<432> 또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W001/47920호에 기재된 하기 벤조티아졸 (benzothiazole) 유도체이다.

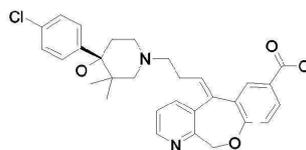


<433>

<434> 또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W003/070711호에 기재된 하이드록삼산 (hydroxamic acid) 유도체 중 하나이다.

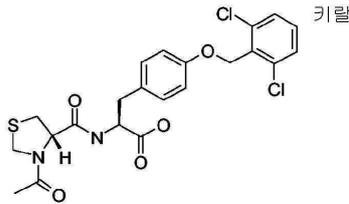
<435>

또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W02004/043965호에 기재된 MLN3897이다.



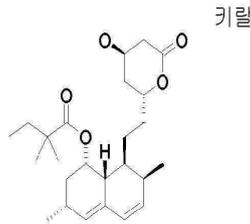
<436>

<437> 또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W099/67230호에 기재된 CDP323이다.



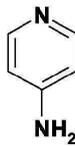
<438>

<439> 또 다른 항염증제는 국제 공개공보 제W001/45698호에 기재된 심바스타틴 (Simvastatin)이다.



<440>

<441> 또 다른 항염증제는 미국 특허 제5,540,938호에 기재된 팜프리딘 (Fampridine)이다.



<442>

<443> 본 발명의 화합물은 종래에 이용된 항원보강제 (adjuvant), 담체, 희석제 또는 부형제와 함께, 약학 조성물 형태 및 그것의 단위 투여량 형태로 사용될 수도 있을 것이며, 그러한 형태는 경구용 정제 (tablet) 또는 충전된 캡슐 (capsule)과 같은 고체 형태, 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르 (elixir), 또는 동일한 것으로 충전된 캡슐과 같은 액체 형태, 또는 비경구용 (피하 투여를 포함) 멸균주사용 용액 형태이다. 그러한 약학 조성물 및 그것의 단위 투여량 형태는 부가 활성 화합물 또는 성분 (principle)과 함께 또는 그것들 없이 종래 비율로 구성 성분들을 포함할 수도 있으며, 그러한 단위 투여량 형태는 이용되도록 의도된 일일 투여량 범위와 동일한 양의 활성 성분의 어느 적합한 유효량을 포함할 수도 있을 것이다.

<444> 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물은 약학 기술에서 잘 알려져 있는 방법으로 제조될 수 있으며, 적어도 하나의 활성 화합물을 포함한다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 약학적 유효량으로 투여된다. 실제로 투여되는 상기 화합물의 양은 일반적으로, 치료될 조건, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 연령, 체중, 및 환자 개개인의 반응, 환자 증상의 중증도 등을 포함하는 관련된 정황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

<445> 본 발명의 약학 조성물은 경구, 직장 (rectal), 경피 (transdermal), 피하, 정맥내 (intravenous), 근육내 (intramuscular) 및 비강내 (intranasal)를 포함하는 다양한 경로로 투여될 수 있다. 경구 투여용 조성물은 벌크 (bulk) 액상 용액 또는 현탁액, 또는 벌크 분말 형태를 취할 수 있다. 하지만 더 일반적으로 상기 조성물을 정확하게 투여하는 것을 용이하게 하기 위하여 단위 투여량 형태로 나타낸다. 용어 "단위 투여량 형태"는 인간 대상자 및 다른 포유류에 대한 단일 투여량으로서 적합하게 물리적으로 분리시킨 단위 형태를 의미하는데, 각각의 단위 형태는 적합한 약학 부형제와 관련하여 바람직한 치료 효과를 얻도록 계산된 소정의 양의 활성 물질을 포함한다. 일반적인 단위 투여량 형태는 액체 조성물의 사전에 충전된 또는 측정된 앰플 (ampoule) 또는 시린지 (syringe), 또는 고체 조성물의 알약, 정제, 캡슐을 포함한다. 그러한 조성물에서, 본 발명의 유도체는 일반적으로 최소 성분 약 0.1 내지 50 중량% 또는 바람직하게는 1 내지 40 중량%이며, 나머지는 다양한 매개체 또는 담체 그리고 바람직한 투여 형태를 형성하는데 유용한 보조물이다.

<446> 경구 투여에 적합한 액체 형태는 완충제 (buffer), 현탁액 및 분배제, 착색제 (colorant), 향미제 (flavor) 등의 적합한 수성 (aqueous) 또는 비수성 (nonaqueous) 매개체를 포함할 수도 있을 것이다. 고체 형태는, 예를 들어 다음의 성분 또는 비슷한 성질을 지닌 화합물을 포함할 수도 있을 것이다: 미정질 셀룰로오스 (microcrystalline cellulose), 검 트라가칸트 (gum tragacanth) 또는 젤라틴 (gelatine); 전분 (starch) 또는

락토스 (lactose)와 같은 부형제; 알긴산 (alginic acid), 프리모겔 (Primogel), 또는 옥수수전분 (corn starch)과 같은 붕괴제 (disintegrating agent); 스테아린산 마그네슘 (magnesium stearate)과 같은 윤활제 (lubricant); 콜로이드성 이산화규소 (colloidal silicon dioxide)와 같은 유동화제 (glidant); 슈크로스 (sucrose) 또는 사카린 (saccharin)과 같은 감미제 (sweetening agent); 또는 박하 (peppermint), 메틸 살리실산염 (salicylate), 또는 오렌지 향과 같은 향미제.

<447> 주사 가능 조성물은 일반적으로 주사 가능 무균 식염수 또는 포스페이트-완충 식염수 또는 당염자에게 알려져 있는 다른 주사 가능 담체에 바탕을 둔다. 위에서 언급했듯이, 그러한 조성물의 화학식 (I)의 술포닐 아미노 시클릭 유도체는 일반적으로 0.05 내지 10 중량%의 범위의 최소 성분이며, 나머지는 상기 주사 가능 담체 등이다.

<448> 위에서 설명한 경구 투여용 성분 또는 주사 가능 조성물은 단지 대표적인 것이다. 본 발명의 화합물은 또한 지효성 (sustained release) 형태로 또는 지효성 약물 전달 시스템으로 투여될 수 있다. 공정 기술뿐만 아니라 다른 물질들 등이, 여기서 참조문으로 통합된 레밍톤의 약학 과학 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania (예를 들어 5부)]에 기재되어 있다.

<449> **본 발명의 화합물 합성:**

<450> 화학식 (I)의 새로운 유도체는 용액-상 (phase) 및 고체-상 화학 실험 방법 또는 혼합 용액 및 고체 상 실험 방법 둘 다를 사용하여, 몇 가지 합성 접근으로 손쉽게 이용가능한 개시 물질로부터 제조될 수 있다. 그것의 합성 경로 예는 아래 설명될 것이다.

<451> 다음의 약자는 아래 정의를 각각 의미한다:

<452> aq (aqueous: 수성), h (hour: 시간), g (gram: 그램), L (liter: 리터), mg (milligram: 밀리그램), MHz (Megahertz: 메가헤르츠), min. (minute: 분), mm (millimeter: 밀리미터), mmol (millimole: 밀리몰), mM (millimolar: 밀리몰라), m.p. (melting point: 녹는점), eq. (equivalent: 당량), mL (milliliter: 밀리리터), μ L (microliter: 마이크로리터), ACN (acetonitrile: 아세토니트릴), BINAP [2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene: 2,2'-bis(디페닐포스포노)-1,1'-비나프탈렌], Boc (tert-Butoxycarbonyl: tert-부톡시카르보닐), BuLi (Butyl Lithium: 부틸 리튬), CDCl₃ (deuterated chloroform: 중수소화 클로로포름), CD₃OD (Deuterated methanol: 중수소화 메탄올), c-Hex (Cyclohexane: 시클로헥산), DBU (1,5-diazabicyclo(5,4,0)undec-5-ene: 1,5-디아자비시클로(5,4,0)운데스-5-엔), DCC (dicyclohexyl carbodiimide: 디시클로헥실 카르보다이미드), DCM (Dichloromethane: 디클로로메탄), DEA (diethylamine: 디에틸아민), DEAD (Diethyl azodicarboxylate: 디에틸 아조디카르복실레이트), DIC (Diisopropyl carbodiimide: 디이소프로필 카르보 다이미드), DIEA (Diisopropylethylamine: 디이소프로필에틸아민), DMF (Dimethylformamide: 디메틸포름아미드), DMSO (Dimethyl sulfoxide: 디메틸 술폭사이드), DMSO-d₆ (Deuterated dimethylsulfoxide: 중수소화 디메틸술폭사이드), EDC [1-(3-(Dimethyl-amino-propyl)-3-ethylcarbodiimide: 1-(3-디메틸-아미노-프로필)-3-에틸카르보다이미드], EtOAc (Ethyl acetate: 에틸 아세테이트), ESI (Electro-spray ionization : 전기-분무 이온화), Et₂O (Diethyl ether: 디에틸 에테르), EtOH (Ethanol: 에탄올), FA (Formic acid: 포름산), Fmoc (9-Fluorenyl methoxycarbonyl: 9-플루오레닐 메톡시카르보닐), HATU (Dimethylamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-methylene]-dimethyl-ammonium hexafluorophosphate: (디메틸아미노-([1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)-메틸렌)-디메틸-암모늄헥사플루오로포스페이트), HPLC (High Performance Liquid Chromatography: 고성능 액체 크로마토그래피), i-PrOH (2-propanol: 2-프로판올), LC (Liquid Chromatography: 액체 크로마토그래피), LDA (Lithium diisopropyl amide: 리튬 디이소프로필 아미드), LiHMDS (Lithium Hexa methyl: 리튬 헥사 메틸), MeOH (Methanol: 메탄올), MS (mass spectrometry: 질량 분광법), MsCl (Mesylchloride: 메실클로라이드), MTBE (Methyl tert-butyl ether: 메틸 tert-부틸 에테르), MW (micro-wave irradiation: 마이크로파 방사선조사), NMM (N-methyl morpholine: N-메틸 모르폴린), NMR (Nuclear Magnetic Resonance: 핵자기공명), OMs (O-mesy1: O-메실), O-Piv (O-Pivaloyl: O-피바로일), OPfp (O-pentafluorophenol: O-펜타플루오로페놀), OTs (O-Tosyl: O-토실), rt (room temperature: 실온), SPE (solid phase extraction: 고체상 추출), TBDMS (tert-Butyldimethylsilyl: tert-부틸디메틸실릴), TBTU (2-(1-H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluonium tetrafluoro borate: 2-(1-H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로미움 테트라플루오로 보레이트), TEA (Triethylamine: 트리에틸아민), TFA (Trifluoroacetic acid: 트리플루오로아세트 산), THF (Tetrahydrofuran: 테트라하이드로푸란), THP (Tetrahydropyranyl: 테트라하이드로피라닐), TLC (Thin Layer Chromatography: 얇은 막 크로마토그

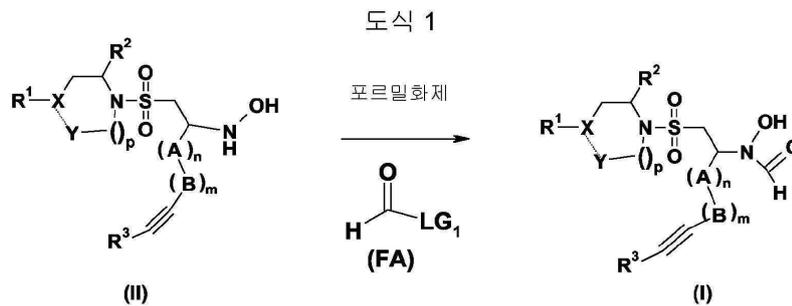
래피), TMAD (N,N,N',N'-tetramethyl azodicarboxamid: N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드), TMS (Trimethylsilyl: 트리메틸실릴), TMSCl (Trimethylsilyl chloride: 트리메틸실릴 클로라이드), TsCl (Tosyl chloride: 토실 클로라이드), UV (Ultraviolet: 자외선), Z (Benzyloxycarbonyl: 벤질옥시카르보닐).

<453> **합성 입문:**

<454> 일반적으로, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)[여기서, R¹, R², R³, X, Y, A, B, n 및 m은 상술한 바와 같다.]의 화합물 포르밀화(formylation)에 의해 얻어질 수도 있다 (하기 도식 1).

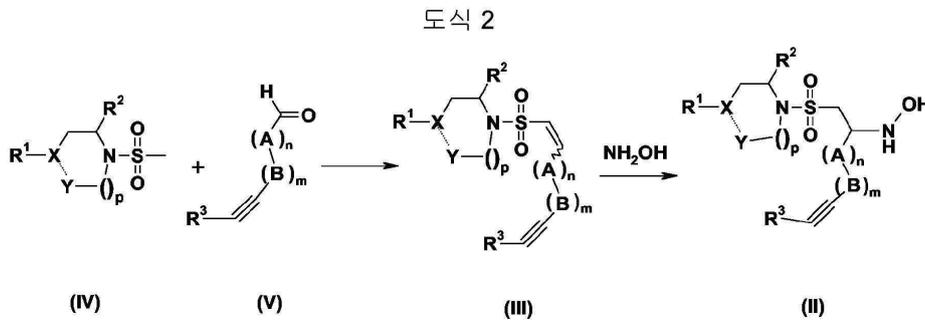
<455> 그러한 포르밀화의 일반적 방법 예가 아래 기재돼 있으며, 화학식 (FA)[여기서, LG₁은 OH, -OAc, -O-Piv, -OCH₂CN, -OCH₂-CF₃, -O-페닐 및 OPfp로부터 선택된 기이다]의 포르밀화제와 같은 당업자에게 잘 알려져 있는 포르밀화제를 사용한다.

<456> 예를 들어 포르밀화제는 무수 초산(acetic anhydride)과 포름산을 반응시켜 얻을 수도 있을 것이다.



<457>

<458> 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 바람직한 방법은 화학식 (III)[여기서, R¹, R², R³, X, Y, A, B, n, m, 및 p는 상술한 바와 같다.]의 화합물을 온도 0°C에서 100°C 사이에서 THF와 같은 적합한 용매에서 하이드록실아민(hydroxylamine)과 반응시키는 것으로 이루어진다 (하기 도식 2).

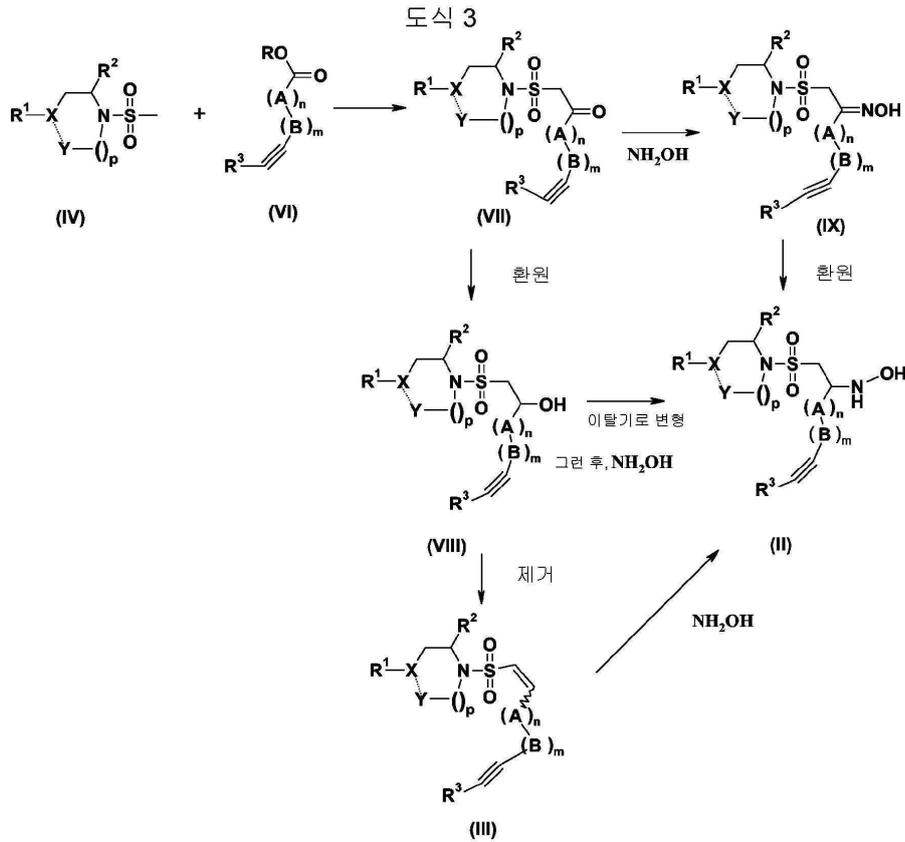


<459>

<460> 화학식 (III)의 화합물을 화학식 (IV)[여기서, R¹, R², X, 및 Y는 상술한 바와 같다.]의 술폰아미드(sulfonamide)와, 화학식 (V)[여기서, R³, A, B, n, m 및 p는 상술한 바와 같다.]의 알데히드(aldehyde)를 반응시켜 얻을 수도 있을 것이다. 바람직한 조건은 이에 한정되지 않지만, LiHMDS, LDA, 또는 BuLi와 같은 염기(base)로 화학식 (IV)의 술폰아미드 금속화와, 뒤이어 상기 금속화된 술폰아미드와 화학식 (V)의 알데히드 및 ClPO(OEt)₂와 같은 클로로포스페이트(chlorophosphate)를 THF와 같은 적합한 용매에서 반응시키는 것과 관계가 있다. 다른 조건은 염기로 화학식 (IV)의 술폰아미드 금속화한 후 바로 TMSCl, MsCl 또는 TsCl와 같은 첨가제의 존재 하에서 또는 그것 없이 화학식 (V)의 알데히드와 상기 금속화된 술폰아미드를 반응시키는 것과 관련이 있다.

<461> 화학식 (II)의 화합물 제조를 위한 대안적인 경로는, 초기에 화학식 (VI)[여기서, R은 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₈ 시클로알킬 또는 벤질이며, R³, A, B, n 및 m은 상술한 바와 같다.]의 에스테르와, 위에서 기재된 대로 처음 금속화된, 화학식 (IV)의 술폰아미드를 반응시켜, 화학식 (VII)[여기서, R¹, R², R³, X, Y, A, B, n, m, 및 p는

상술한 바와 같다.]의 케톤 (ketone)을 유발하는 것이다 (하기 도식 3).



<462>

<463>

화학식 (II)의 화합물은 DCM과 같은 적합한 용매에서 하이드록시아민과 화학식 (VII)의 케톤을 반응시킨 후, 화학식 (IX)[여기서, R¹, R², R³, X, Y, A, B, n, m, 및 p는 상술한 바와 같다.]의 형성된 옥심 (oxime)을 화학선택적 환원시켜 얻어질 수 있다. 이러한 변형을 위한 바람직한 환원제는 예를 들어, NaBH₃CN일 수도 있을 것이다.

<464>

대안적으로, 화학식 (VII)의 케톤은 환원제 (예를 들어, MeOH 또는 EtOH와 같은 알코올 용매에서 NaBH₄)의 존재 하에서 화학식 (VIII)[여기서, R¹, R², R³, X, Y, A, B, n, m, 및 p는 상술한 바와 같다.]의 알코올로 화학선택적으로 환원된 것일 수도 있을 것이다 (상기 도식 3).

<465>

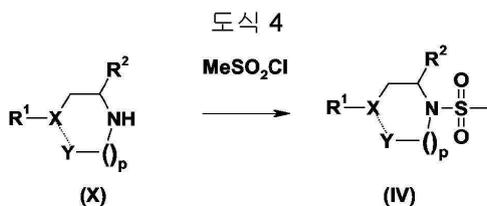
화학식 (VIII)의 알코올의 알코올기는 MsCl, TMSCl 또는 TsCl의 존재 하에서 또는 NaOH, DBU, DIEA와 같은 염기와의 반응에 의해 제거되어, 화학식 (III)의 알켄 (alkene)을 제공할 수 있다. 그때, 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)[여기서, R¹, R², R³, X, Y, A, B, n, m, 및 p는 상술한 바와 같다.]의 알켄과 하이드록시아민을 온도 0°C 및 100°C 사이에서 THF와 같은 적합한 용매에서 반응시켜 얻을 수도 있을 것이다 (상기 도식 3).

<466>

화학식 (II)의 화합물 제조를 위한 보완적 경로는, 당업자에게 잘 알려져 있는 조건 하에서, 화학식 (VIII)의 알코올의 하이드록시기를 OMs, OTs, Cl, Br 또는 I와 같은 이탈기 (leaving group)로 변형시키고, 이어서 하이드록시아민으로 그것을 치환하여 얻어질 수 있다. 이와 비슷하게, 화학식 (VIII)의 알코올은 DEAD, TMAD와 같은 디아조디카르복실 (diazodicarboxylic) 유도체 및 하이드록실아민 또는 하이드록실아민 유도체 (예를 들어, BocO-NHBoc, ZO-NHZ, 여기서 Z는 벤질옥시 카르보닐)의 존재 하에서, 포스핀 (phosphine)[예를 들어, PPh₃, P(nBu)₃]과 반응될 수 있다.

<467>

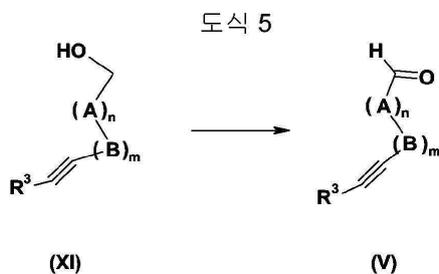
화학식 (IV)의 중간체는 화학식 (X)[여기서, X, Y, R¹, R², 및 p는 상술한 바와 같다.]의 화합물을 당업자에게 잘 알려져 있는 조건 하에서 메실 클로라이드로와 반응시켜 제조된다 (하기 도식 4).



<468>

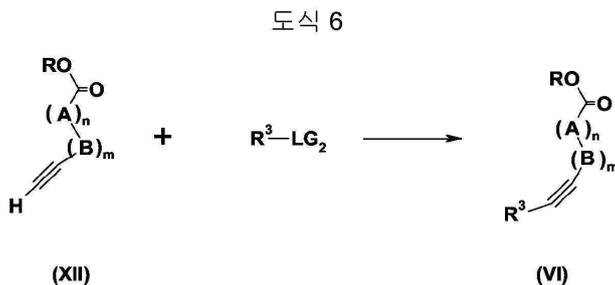
<469> 화학식 (X)의 중간체는 시판되는 것이나 또는 당업자에게 잘 알려져 있는 조건을 사용하여 제조될 수도 있을 것이다. 예를 들어, X가 탄소 원자인 화학식 (X)의 중간체를 우스트로우 외 (Wustrow et al., Synthesis, 1991, 993)에 의해 기재된 절차에 따라 제조할 수도 있을 것이다. X가 질소 원자인 화학식 (X)의 중간체를 브레너 외 (Brenner et al., Tetrahedron, 2002, 58(34), 6913-6924) 또는 테트라헤드론 레터스 (Tetrahedron Letters, 1996, 37(26), 4463-4466)에 의해 기재된 절차에 따라 제조할 수도 있을 것이다.

<470> 화학식 (V)의 중간체는 시판되는 것이나 또는 당업자에게 잘 알려져 있는 방법 및 조건에 의해 얻어진 것일 수 있다. 화학식 (V)의 중간체를 얻는 하나의 바람직한 방법은 화학식 (XI)[여기서, A, B, m, n, 및 R³은 상술한 바와 같다.]의 알코올을 당업자에게 잘 알려져 있는 산화조건 [예를 들어, m 및 n이 0일 때, 데스-마틴 (Dess Martin) 시약 또는 MnO₂]을 사용하여, 산화시키는 것으로 이루어진다 (하기 도식5).



<471>

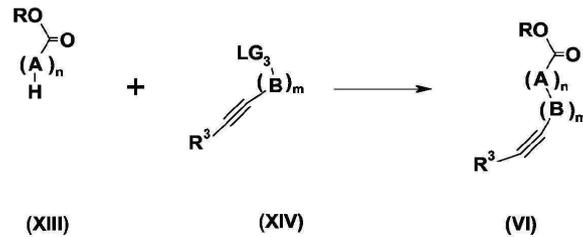
<472> 화학식 (VI)의 중간체는 시판되는 것이나 당업자에게 잘 알려져 있는 방법 및 조건에 의해 얻어진 것일 수 있다. 화학식 (VI)[여기서, 적어도 m 또는 n은 0이 아니고, R³은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다]의 중간체를 얻는 하나의 바람직한 방법은, 화학식 (XII)[여기서, A, B, n 및 m은 상술한 바와 같고, R은 C₁-C₆ 알킬 또는 시클로알킬 또는 벤질임]의 화합물을 R³-LG₂(여기서, R³은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고, LG₂는 Pd(0) 촉매제의 존재 하에서 할로젠 또는 -OSO₂CF이다.)와 반응시키는 것으로 이루어진다 (하기 도식 6).



<473>

<474> 화학식 (VI)[여기서, n과 m은 1이다]의 중간체를 얻는 다른 바람직한 방법은 화학식 (XIII)[여기서, A 및 R은 상술한 바와 같고, n은 1이다]의 화합물과 화학식 (XIV)[여기서, LG₃은 OMs, OTs, Cl, Br 또는 I와 같은 이탈기이고, m은 1이고 R³ 및 B는 상술한 바와 같다.]의 화합물을 반응시키는 것으로 이루어진다. 바람직한 조건은 THF와 같은 적합한 용매에서 이에 한정되지는 않으나, LiHMDS, LDA 또는 BuLi와 같은 염기로 중간체 (XIII)를 금속화시키는 것과 관련이 있다 (하기 도식 7).

도식 7



<475>

<476>

다른 일반적인 방법에 따라, 화학식 (I)의 화합물을 당업자에게 잘 알려져 있는 적합한 호환 기술을 이용하여, 화학식 (I)의 대체 화합물로 전환시킬 수 있다.

<477>

화학식 (I)의 화합물과 화학식 (II) 및 (VIII)의 전구체 (precursor)는 적어도 하나의 키랄 중심 (chiral center)을 포함하며, 그들의 대응 라세미체 (racemate)뿐만 아니라, 이것의 모든 각각의 광학 활성 형태 및 혼합물이 본 발명의 개별적 그리고 구체적 실시예로서 개시되어 있다. 상기 도식, 특히 도식 1 및 2에 개요된 방법은 추가 키랄 중심이 존재하는 경우에는, 라세미체 형 또는 부분입체이성질체의 혼합으로서 화학식 (I)의 화합물과 화학식 (II) 및 (VIII)의 전구체를 제공한다. 순수 입체이성질체 (stereoisomer)는, 키랄 HPLC에 의한 이성질체 (isomer) 분리 또는 편리한 광학 활성 보조 종을 갖는 부분입체이성질체 유도체의 형성, 이어지는 보조종의 분리 및 분해를 포함하는 당업자에게 잘 알려져 있는 절차를 사용하여 상기 혼합물로부터 얻을 수 있다 [참조: Basha et al., 1994, J. Org. Chem., 59, 6103-6106].

<478>

다음에서, 본 발명은 일부 실시예로 설명될 것이나, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 구성되어서는 안 된다.

<479>

다음의 시판되는 시약/수지가 사용되었다:

<480>

프로파르길 (propargyl) 알코올[플루카(Fluka)사], 망간(IV) 옥사이드 (manganese(IV) oxide) 또는 MnO₂ [알드리치 (Aldrich)사], 4-디에틸아미노-2-부탄-1-올 (ol)[알드리치사], 3-(3-메톡시페닐)프로프-2-인-1-올[GFS 사], 2-브로모피리미딘[알드리치사], 구리(I)요오드 (iodide) 또는 CuI[알드리치사], 2,2-디메틸부트-3-이노산 (ynoic acid) 벤질에스테르[베타파마 (Betapharma)사], 1-(4-플루오로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드[알드리치사], 메탄 술폰닐 클로라이드[플루카사], 1-(2-피리딜)피페라진[알드리치사], 1-[4-(벤질옥시)페닐]피페라진 하이드로클로라이드[엠카캡 (EmkaChem)사], 1-(4-메톡시페닐) 피페라진[체스 (Chess)사], 리튬비스 (lithiumbis)(트리메틸실릴)아מיד[알드리치사], 디에틸클로로 포스페이트[알드리치사], 하이드록실아민[알드리치사], 무수 초산[플루카사], 포름산[플루카사], 3-트리메틸실릴프로피날[ABCR사], 페닐프로피오알데히드[플루카사], 2-옥타날 (octynal)[알드리치사], 에틸 이소부티레이트[알드리치사], 4-(4-메톡시페닐)피페리딘[아스타테크 (Astatech)사], 1-(4-트리플루오로메틸페닐)피페라진[엠카캡사], 4-(4-플루오로페닐)피페리딘.HCl[아스타테크사], 1-(비페닐-4-일)피페라진[아폴로 (Apollo)사], 1-(2-피리미딜)피페라진[엠카캡사], 1-(4-클로로페닐)피페라진[아크로스 (Acros)사], 1-(3-메톡시페닐)-피페라진[체스사], 1-[5-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일]피페라진[메이브리지 (Maybridge)사], 1-[4-트리플루오로메틸]피리미딘-2-일]-1,4-디아제판[아크로스사], 4-(4-클로로페닐)피페리딘[아스타테크사], 4-(4-메틸페닐)피페리딘[아스타테크사], 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판[플루오로캡 (Fluorochem)사], 1-(4-에톡시페닐)피페라진[엠카캡사], 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진[J&W 팜랩 (Pharmlab)사], 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피페라진[플루오로캡사], 1-(3,4-디메톡시페닐)-피페라진 하이드로클로라이드[플루오로캡사], 1-브로모에톡시벤젠[알드리치사], 1,4-디아제판[알드리치사], 1-브로모-4-플루오로벤젠[알드리치사], (R)-2-메틸피페라진[아스타테크사], 부티라데히드 (Butyraldehyde)[알드리치사], 2-헥신-1-올[알드리치사], 3-퀴놀린-3-일-프로프-2-인-1-올[캠브리지 (Chembridge)사], 3-하이드록시프로프-1-이닐]벤조니트릴[메이브리지사], 1-(메틸술폰닐)-4-페닐피페라진[암빈터 (Ambinter)사], 1-(2-플루오로페닐)-4-(메틸술폰닐)피페라진[암빈터사], 1-(4-클로로페닐)-4-(메틸술폰닐)피페라진[암빈터사], 1-(2-메톡시페닐)-4-(메틸술폰닐)피페라진[암빈터사], 4-디에틸아미노-2-부틸-1-올[알드리치사], 2-헵틴-1-올[알드리치사], 3-(3-플루오로페닐)프로-2-인-1-올[아폴로사], 1-(3-클로로페닐)-4-(메틸술폰닐)피페라진[암빈터사].

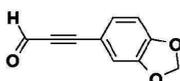
<481>

아래에 기재된 실시예에서 제공된 HPLC 데이터를 다음과 같이 얻었다. HPLC 컬럼 (column): H₂O의 0.1% TFA에서 CH₃CN의 0.07% TFA까지 8분간 구배 (gradient), 2mL/min의 흐름 속도로 워터스 크테라 (Waters Xterra)® MS

C₈ 컬럼 50mm x 4.6mm.

<482> 제조용 HPLC을 다음과 같이 얻었다: 워터스 크테라® Prep MS C₈ 10 μ m 컬럼 300mm x 30min; UV 검출 (254nm 및 220nm); 흐름 속도: 30mL/min. 아래에 기재된 실시예에서 제공된 MS 데이터를 다음과 같이 얻었다: 질량 스펙트럼: LC/MS 워터스 ZMD (ESI). GC/MS를 다음과 같이 얻었다: 애질런트 (Agilent) 6890 가스 크로마토그래프; 컬럼: DB-1 HS, 10m x 0.1mm I.D. x 0.1 μ m; 운반 가스: 50 $^{\circ}$ C (0.6mL/min)에서 45cm/sec로 헬륨 (Helium); 일정한 흐름 모드; 오븐: 50 $^{\circ}$ C 1분; 50 $^{\circ}$ C/min 내지 330 $^{\circ}$ C, 5분간 유지. 주사기: 250 $^{\circ}$ C, 0.2 μ L. 검출기: 애질런트 5973 MSD; 325 $^{\circ}$ C에서 전달 선 (line), EI SIM. 아래에 기재된 실시예에서 제공된 ¹H-NMR 데이터를 브루커 (Bruker) DPX-300 MHz NMR 기계로 얻었다. 마이크로파 방사선조사 하의 실험을, 전력 300W에서 엠리스 옵티마이저 (Emrys Optimizer)[(구) 퍼스날 케미스트리 (Personal Chemistry)인, 바이오타게 (Biotage)사]를 사용하여 수행하였다.

<483> **중간체 A1:** 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-프로피날

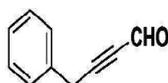


중간체 A1

<484>

<485> 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)프로프-2-인-1-올 [Nugent et al., 1987, J. Am. Chem. Soc., 109, 2788에 기재된 대로 획득, 242mg, 1.37mmol]의 무수 DCM(12mL) 용액에 MnO₂(2.70g, 31.1mmol)을 2시간 동안 나누어 적하하였다. 상기 획득된 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 셀라이트 (Celite) 상 (bed)에서 여과시키고, 상기 여과물을 감압 (reduced pressure) 하에 증발시켜, 상기 목적 화합물의 123mg (51%)을 갈색 고체로 얻었다. HPLC, Rt: 2.76min (순도: 98.9%). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.37(s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 2H).

<486> **중간체 A2:** 페닐-2-부티날

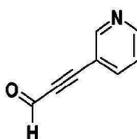


중간체 A2

<487>

<488> 4-페닐-부틴-1-올 [Bull. Soc. Chim. Fr, 1954, 816에 기재된 대로 획득, 550mg; 3.76mmol]의 DCM (10mL)에서 용해시키고, MnO₂ (1.64g; 18.8mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 교반하고, 상기 반응을 TLC (요오드로 염색, EtOAc/c-Hex 10/90)로 모니터하였다. MnO₂를 규칙적으로 첨가하였다 (1.64g; 18.8mmol; 세 번). MnO₂를 셀라이트 상에서 여과하여 제거하였다. 상기 셀라이트를 DCM으로 세척한 후, 상기 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 상기 조물질을 실리카 (silica)[구배 EtOAc/c-Hex 5:95 내지 30:70] 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 오렌지색 오일 (orange oil)(60mg, 수율 11%)로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.22 (s, 1H), 7.26 (m, 5H), 3.80 (s, 2H).

<489> **중간체 A3:** 3-(3-피리디닐)-2-프로피날

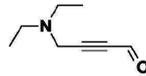


중간체 A3

<490>

<491> 아르곤 (argon) 하에 3-(3-피리디닐)-2-프로핀-1-올 [J. Org. Chem. 1998, 63, 1109-1118에 기재된 대로 획득, 250mg, 1.88mmol]의 무수 DCM (10ml) 용액에 MnO₂ (3.66g, 42mmol)를 1.5시간 동안 나누어 적하하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 후 상기 반응 혼합물을 실리카겔 컬럼 상부에 붓고 cHex/EtOAc(2:1 그런 다음 1:1)로 용리 (elute)시켜, 상기 목적 화합물의 43mg (17%)을 노란색 분말로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.46 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 8.0, 2.1, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.0, 5.0, 0.8 Hz, 1H).

<492> **중간체 A4:** 4-(디에틸아미노)-2-부티날

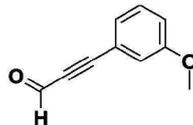


중간체 A4

<493>

<494> 4-디에틸아미노-2-부틴-1-올 (1.00g, 7.08mmol)의 무수 DCM (60mL) 용액에 MnO₂ (20g, 230mmol)를 1시간 동안 나누어 적하하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반한 후, 셀라이트 상에서 여과시켰다. 상기 여과물을 감압 하에 증발시켜, 상기 목적 화합물의 352mg (36%)을 오렌지색 오일 (352mg, 수율 36%)로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.22 (s, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.58 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

<495> **중간체 A5:** 3-(3-메톡시페닐)-2-프로피날



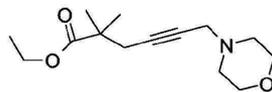
중간체 A5

<496>

<497> 아르곤 하의 3-(3-메톡시페닐)프로프-2-인-1-올 (500mg, 3.08mmol)의 무수 DCM (20ml) 용액에 MnO₂ (7.8g, 90mmol)를 2시간 동안 나누어 적하하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 그런 후, 상기 반응 혼합물을 여과하고 상기 용매를 감압 하에 제거하였다. 상기 조물질을 실리카겔 (cHex:EtOAc, 구배 9:1 내지 4:1) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물의 122mg (25%)을 노란색 오일로 얻었다. HPLC, Rt: 2.9min (순도: 99.9%). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.43 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 7.7 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.6, 1.4 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.3, 2.6, 1.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

<498> **중간체 A6:** 2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-이날

<499> 단계 a) 에틸 2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-이노에이트 (ynoate)의 형성



<500>

<501> 에틸 이소부티레이트 (isobutyrate)(530 μl; 4.08mmol)의 THF (5mL) 용액에 리튬 bis(트리메틸실릴)아미드 (7.30mL; THF에서 1.00M 용액; 7.30mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 냉각조 (cooling bath)로부터 제거하고 30분 동안 교반하였다. 그런 후, 4-(4-클로로부트-2-인-1-일)모르폴린 하이드로클로라이드 [Gomez et al., 1997 Tetrahedron, 53(50), 17201-17210에 기재된 대로 제조; 714mg; 3.40mmol]의 -78℃로 유지된 THF (5mL) 현탁액으로 캐눌러삽입 (cannulated)하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각조에 남겨두고 실온까지 가온시켰다. 3시간 후, 그것을 물로 종결 (quench)시키고, EtOAc로 두 번 추출하였다. 수집된 유기 상 (phase)을 식염수 (brine)로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조하여, 여과한 후 농축하였다. 상기 조물질을 실리카 (구배 DCM:MeOH 100:0 내지 90:10) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 무색의 오일 (600mg, 수율

70%)로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d6) δ : 4.11 (qd, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.31 (t, J = 2.1 Hz, 0.6H), 3.25 (m, 1.4H), 2.52 (m, 4H), 2.43 (t, J = 2.3 Hz, 2H), 1.25 (s, 6H), 1.23 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

<502> 단계 b) 2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-인-1-올의 형성



<503>

<504> 0°C에서 에틸 2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-이노에이트 (380mg; 1.50mmol)의 THF (5mL) 용액에 LiAlH₄ (2.25mL; THF에서 1.00M 용액; 2.25mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 0°C에서 교반하고, 물 (80 μL), 80 μL NaOH 15% (80 μL) 및 물 (3 x 80 μL)로 종결시켰다. 그런 다음, 그렇게 획득된 현탁액을 셀라이트 패드 (pad)를 통해 여과시키고, EtOAc로 여러 번 헹구었다. 상기 여과물을 감압 하에 농축하여, 상기 목적 화합물의 302mg를 오렌지색 오일 (307mg, 수율 97%)로 얻었다. GC/MS, m/z: 211, Rt:4.13min.

<505> 단계 c) 2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-이날 (A6)의 형성

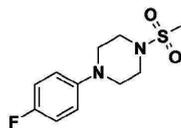


중간체 A6

<506>

<507> -78°C에서 옥살릴 (oxalyl) 클로라이드 (152 μl; 1.74mmol)의 DCM (4mL) 용액에 DMSO (237 μl; 3.34mmol)의 DCM (2mL) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을, 5분 동안 교반한 후, 2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-인-1-올 (307mg; 1.45mmol)의 DCM (2mL) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 15분간 -78°C에서 다시 교반하고, TEA (1.05mL)을 첨가하였다. 그런 다음, 실온까지 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 유기 상을 NaHCO₃의 포화 용액과 식염수로 세척하였다. 마그네슘 술페이트으로 건조하고, 여과한 후 농축시켜, 상기 목적 화합물을 무색의 오일 (303mg, 정량)로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 9.51 (s, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 1.14 (s, 6H).

<508> 중간체 B1: 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진

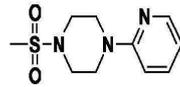


중간체 B1

<509>

<510> 1-(4-플루오로페닐)피페라진 디하이드로클로라이드 (2.53g; 10.0mmol; 1.0eq.)의 무수 DCM (50mL) 현탁액에 TEA (3.33g; 33.0mmol; 3.3eq.)를 첨가하고, 상기 혼합물을 0°C에서 냉각하였다. 메탄술포닐 클로라이드 (1.26g; 11.0mmol; 1.1eq.)의 DCM (11mL) 1N 용액을 적하하였다. 0°C에서 20분 후에, 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 상기 수집된 유기 층 (layer)을 NaHCO₃ 수성 포화 용액, 물, 식염수로 세척한 후, MgSO₄로 건조하고, 여과한 후 증발시켜, 흰색의 분말을 얻었다. EtOAc로부터 결정화하여 흰색의 고체 (1.98g, 수율 76%)를 얻었다. HPLC, Rt: 2.3min (순도: 100%). ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.08-6.83 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.85 (s, 3H).

<511> **중간체 B2:** 1-(메틸술포닐)-4-(2-피리디닐)피페라진

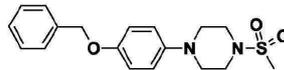


중간체 B2

<512>

<513> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(2-피리디닐)피페라진 (3.59g, 22mmol, 1.0 eq.)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (3.14g, 수율 65%)로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 8.22 (d, 4.3Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.71 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 2.82 (s, 3H).

<514> **중간체 B3:** 1-[4-(벤질옥시)페닐]-4-(메틸술포닐)피페라진

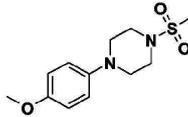


중간체 B3

<515>

<516> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-[4-(벤질옥시)페닐]피페라진 하이드로클로라이드(2.0g, 6.56mmol, 1 eq.)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (1.85g, 수율 82%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.2min (순도: 99.8%). LC/MS, M^+ (ESI): 347.1, M^- (ESI): 345.0.

<517> **중간체 B4:** 1-(4-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진

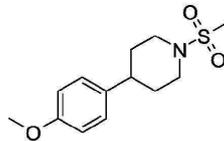


중간체 B4

<518>

<519> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-메톡시페닐)피페라진 (1920mg, 10.0mmol)으로부터 시작하였으며, 희색이 도는 흰색 분말 (2180mg, 수율 81%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.2min (순도: 99.8%). LC/MS, M^+ (ESI): 271.1. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.91 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 3.77 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.82 (s, 3H).

<520> **중간체 B5:** 4-(4-메톡시페닐)-1-(메틸술포닐)피페리딘

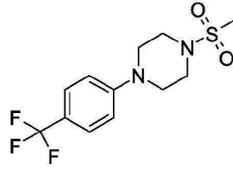


중간체 B5

<521>

<522> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-메톡시페닐)피페리딘 (2.0g)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (2.2g, 수율 78.11%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.04min (순도: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 270.1.

<523> **중간체 B6:** 1-(메틸술폨닐)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진



중간체 B6

<524>

<525> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-트리플루오로메틸페닐)피페라진 (2.3g)으로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (2.34g, 수율 76%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.56min (순도: 99.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 309.1.

<526> **중간체 B7:** 4-(4-플루오로페닐)-1-(메틸술폨닐)피페리딘

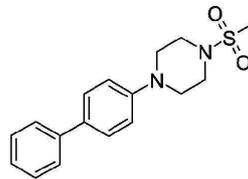


중간체 B7

<527>

<528> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-플루오로페닐)피페리딘 HCl (2.15g)으로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (1.79g, 수율 70%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.18min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 258.1.

<529> **중간체 B8:** 1-[1,1'-비페닐]-4-일-4-(메틸술폨닐)피페라진

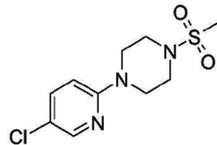


중간체 B8

<530>

<531> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(비페닐-4-일)피페라진 (1.79g)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (2.12g, 수율 89%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.60min (순도: 99.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 317.2.

<532> **중간체 B9:** 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-(메틸술폨닐)피페라진

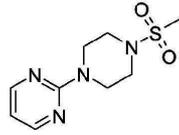


중간체 B9

<533>

<534> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(5-클로로-2-피리디닐)피페라진 [Swanson et al., 2005, Journal of Medicinal Chemistry, 48(6), 1857-1872에 기재된 대로 제조, 395mg, 2mmol]으로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (379mg, 수율 69%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.60min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 276.2.

<535> **중간체 B10:** 2-[4-(메틸술포닐)피페라진-1-일]피리미딘

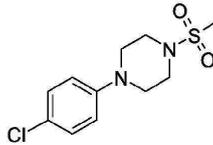


중간체 B10

<536>

<537> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(2-피리미딜)피페라진 (2.10g)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (2.49g, 수율 80%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.14min (순도: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 243.3.

<538> **중간체 B11:** 1-(4-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진

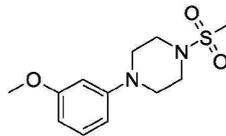


중간체 B11

<539>

<540> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-클로로페닐)피페라진 (1.97g, 10mmol)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (2.08g, 수율 75%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.02min (순도: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 275.2.

<541> **중간체 B12:** 1-(3-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진

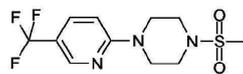


중간체 B12

<542>

<543> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(3-메톡시페닐)피페라진 (2.27g)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (2.58g, 수율 81%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.13min (순도: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 271.3.

<544> **중간체 B13:** 1-(메틸술포닐)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진

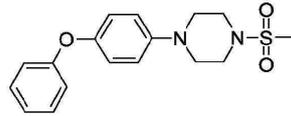


중간체 B13

<545>

<546> 질소 하에서 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]피페라진 (23g, 0.099mol)과 TEA (42mL, 0.298mol)의 0°C에서 유지된 건조 디클로로메탄 (400mL) 용액에 메탄술포닐클로라이드 (12.6g, 0.109mol)을 20분간 걸쳐 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 희석시켰다. 상기 유기 층을 분리하고, 식염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과하여 농축시켰다. 상기 조생성물을 석유에테르: EtOAc (9:1)로부터 재결정화하여, 상기 목적 화합물을 고체 (27g, 수율 98%)로 얻었다. TLC: R_f = 0.75 (클로로포름: MeOH; 9:1). 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 2.82 (3H, s), 3.32 (4H, m), 3.79 (4H, m), 6.68 (1H, d, J = 9Hz), 7.68 (1H, d, J = 9Hz), 8.42 (1H, s).

<547> **중간체 B14:** 1-(메틸술폰닐)-4-(4-페녹시페닐)피페라진

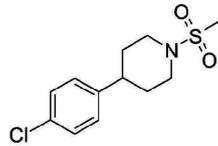


중간체 B14

<548>

<549> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-페녹시페닐)피페라진 [Kiritsy et al., 1978, in Journal of Medicinal Chemistry, 21(12), 1301-1307에 기재된 대로 제조; 1.0g; 3.93mmol]으로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (1.16g, 수율 89%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.38min (순도: 99.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 333.1, M-(ESI): 331.2.

<550> **중간체 B15:** 4-(4-클로로페닐)-1-(메틸술폰닐)피페리딘

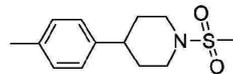


중간체 B15

<551>

<552> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-클로로페닐)피페리딘 (700mg; 3.02mmol)으로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (473mg, 수율 57%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.80min (순도: 97.5%). LC/MS, M⁺(ESI): 274.1.

<553> **중간체 B16:** 4-(4-메틸페닐)-1-(메틸술폰닐)피페리딘

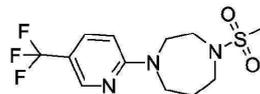


중간체 B16

<554>

<555> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-메틸페닐)피페리딘 (700mg; 3.02mmol)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (769mg, 수율 53%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.69min (순도: 97.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 254.1.

<556> **중간체 B17:** 1-(메틸술폰닐)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판

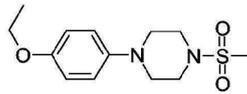


중간체 B17

<557>

<558> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판 (500mg; 2.04mmol)으로부터 시작하였으며, 회색이 도는 흰색 분말 (472mg, 수율 72%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.09min (순도: 99%). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 8.39 (brs, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.08 (m, 2H).

<559> **중간체 B18:** 1-(4-에톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진

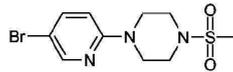


중간체 B18

<560>

<561> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-에톡시페닐)피페라진 (2.0g; 9.7mmol)으로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (2.55g, 수율 92%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.74min (순도: 99.5%). LC/MS, M⁺(ESI): 285.1.

<562> **중간체 B19:** 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-(메틸술포닐)피페라진

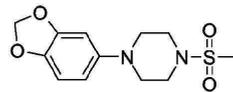


중간체 B19

<563>

<564> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진 (28g; 0.116mmol)으로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (29g, 수율 78%)로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.82 (3H, s), 3.33 (4H, t), 3.67 (4H, t), 6.59 (1H, d, J = 9Hz), 7.58-7.59 (1H, m), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz).

<565> **중간체 B20:** 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(메틸술포닐)피페라진

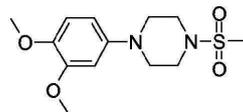


중간체 B20

<566>

<567> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피페라진 (638mg; 3.09mmol)으로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (527mg, 수율 60%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.63min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 285.1.

<568> **중간체 B21:** 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진



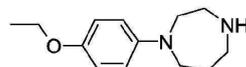
중간체 B21

<569>

<570> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(3,4-디메톡시페닐)-피페라진 하이드로클로라이드 (2.0g; 7.73mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (1.89g, 수율 81%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.58min (순도: 99.6%). LC/MS, M⁺(ESI): 301.1.

<571> **중간체 B22:** 1-(4-에톡시페닐)-4-(메틸술포닐)-1,4-디아제판

<572> 단계 a) 1-(4-에톡시페닐)-1,4-디아제판 디하이드로클로라이드의 형성

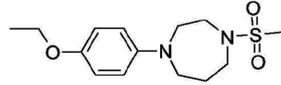


<573>

<574> 호모피페라진 (2.74g), 4-브로모페네톨 (bromophenetole)(5.0g)과 나트륨 tert-부톡사이드 (butoxide)(3.6g)의 용액을 무수 톨루엔 (50ml)으로 준비하였다. 아르곤을 5분 동안 상기 용액으로 거품을 일게 한 후, Pd (OAc)₂

(280mg)과 (+/-)-BINAP (620mg)를 첨가하고, 상기 혼합물을 15시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜, 짙은 갈색 고체로 얻었으며, 이를 DCM에 용해시키고 실리카에 흡착시켰다. 실리카 섬광 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여, 모(parent) 화합물을 노란색 오일로 얻었다. Et₂O의 1M HCl 용액을 과잉 첨가하여 디하이드로클로라이드 염을 Et₂O에서 침전시켜, 상기 목적 화합물의 1.06g (15%)을 베이지색 분말로 얻었다. LC/MS, M⁺(ESI): 221.2.

<575> 단계 b) 1-(4-에톡시페닐)-4-(메틸술포닐)-1,4-디아제판의 형성



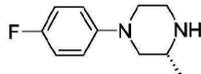
중간체 B22

<576>

<577> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-에톡시페닐)-1,4-디아제판 디하이드로클로라이드 (250mg; 0.85mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 분말 (141mg, 수율 55%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.59min (순도: 94.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 299.2.

<578> **중간체 B23:** (2R)-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1-(메틸술포닐)피페라진

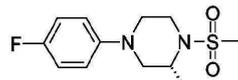
<579> 단계 a) (3R)-1-(4-플루오로페닐)-3-메틸피페라진의 형성



<580>

<581> 질소 하에서 1-브로모-4-플루오로벤젠 (5.0g, 0.0285mol), (R)-2-메틸피페라진 (3.15g, 0.0313mol)과 나트륨-tert-부톡사이드 (4g, 0.042mol)의 건조 톨루엔 용액에 Pd (OAc)₂ (0.25g, 0.0011mol)과 BINAP (0.75g, 0.0012mol)를 차례로 첨가하였다. 그런 후, 상기 반응 혼합물을 18시간 동안 환류시키고 실온까지 냉각하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과시켜 농축하였다. 상기 조물질을 실리카 크로마토그래피 (클로로포름: MeOH, 8:2)로 정제하여, 상기 목적 화합물을 액체 (2.5g, 수율 46%)로 얻었다. TLC: R_f = 0.25 (클로로포름/MeOH: 9/1).

<582> 단계 b) (2R)-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸-1-(메틸술포닐)피페라진의 형성



중간체 B23

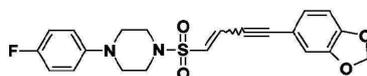
<583>

<584> 상기 목적 화합물을 중간체 B1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-(3R)-메틸피페라진 (500mg; 2.57mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 고체 (458mg, 수율 65%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.85min (순도: 99.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 273.1.

실시예

<585> **실시예 1: 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-([4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드 (1)**

<586> 단계 a) 1-([(1E)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-부텐-3-이닐]술포닐)-4-(4-플루오로페닐)피페라진 및 1-([(1Z)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-부텐-3-이닐]술포닐)-4-(4-플루오로페닐)피페라진 혼합물의 형성

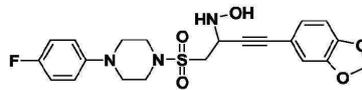


<587>

<588> 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1, 175mg; 0.68mmol)의 THF (5mL) 용액에 리튬 비스 (트

리메틸실릴)아미드 (1.49mL; 톨루엔의 1.00M 용액; 1.49mmol)를 불활성 (inert) 대기 하에 -78℃에서 천천히 첨가하였다. 그런 후, 상기 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 그런 다음, 디에틸클로로포스페이트 (98 μl; 0.68mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 더 교반하였다. 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-프로피날 (중간체 A1, 124mg; 0.71mmol)의 THF (1mL) 용액을 캐놀러삽입하고, 상기 혼합물을 실온까지 가온시키고, 18시간 동안 교반하였다. 포화 수성 염화 암모늄 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 식염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조하고, 여과시켜 농축하였다. 실리카 (EtOAc: c-Hex, 10:90 내지 30:70) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물 (E 이성질체 171 mg 및 Z 이성질체 23mg, 총 수율 69%)을 얻었다. E 이성질체: HPLC, Rt: 4.56min (순도: 93.0%). LC/MS, M⁺(ESI): 415.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.79-7.00 (m, 6H), 6.78 (dd, J = 11.5, 3.6 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.19 (m, 4H); Z-이성질체: HPLC, Rt: 4.33min (순도: 96.6%). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.08 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 6.83-6.93 (m, 5H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.42 (AB, Δ = 41 Hz, J = 11 Hz, 2H), 5.98 (s, 2H), 3.43 (m, 4H), 3.16 (m, 4H).

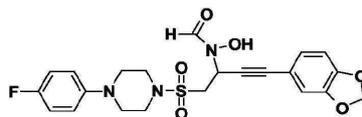
<589> 단계 b) N-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐}메틸)-2-프로피닐]하이드록시아민의 형성



<590>

<591> 1{[(1E)-4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-부텐-3-이닐]술포닐}-4-(4-플루오로페닐)피페라진 (171mg; 0.41mmol)을 THF (6mL)로 용해시키고, 하이드록실아민 (0.070mL; 11.87mmol)의 50% 수성 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5시간 동안 60℃에서 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 잔여물을 DCM으로 용해시키고 식염수로 세척하였다. 유기 층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과한 후 농축시켜, 흰색 거품의 148mg을 얻었다. 실리카겔 (EtOAc: c-Hex, 50:50) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 흰색 거품 (150mg, 수율 81%)으로 얻었다. HPLC, Rt: 3.39min (순도: 83.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 448.1. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.85-6.94 (m, 6H), 6.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.49 (dd, J = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 14.1, 7.9 Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 3.30 (dd, J = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 3.16 (m, 4H).

<592> 단계 c) 3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐}메틸)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드의 형성



(1)

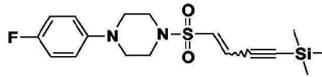
<593>

<594> 무수 초산 (1.00mL; 10.59mmol)을 0℃에서 포름산 (5mL)에 적하하고, 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그런 후, 상기 용액 1mL을 N-[3-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐}메틸)-2-프로피닐]하이드록시아민 (150.0mg; 0.34mmol)의 THF (3mL)과 포름산 (0.7mL) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 하룻밤 동안 교반하였다. 그런 다음, 상기 반응 혼합물을 증발시켜 건조시키고, 잔여물을 MeOH로 용해시키고, 3시간 동안 60℃에서 가열하였다. 상기 용액을 실온까지 냉각시키고, 그로 인해 얻어진 침전물을 여과하였다. 그것을 EtOAc로 재용해시키고, 펜탄 (pentane)에서 다시 침전시킨 후, 여과하고 감압 하에 건조시켜, 상기 목적 화합물 (1)(80mg, 수율 50%)을 흰색 고체로 얻었다. HPLC, Rt: 3.58 min (순도: 96.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 476.3, M⁻(ESI): 474.3. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 9.55 (s, 0.5H), 9.12 (s, 0.5H), 8.1 (m, 1H), 6.90-7.09 (m, 7H), 6.05 (s, 2H), 4.81 (s, 0.5H), 4.61 (s, 0.5H), 3.62 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.14 (m, 4H).

<595> **실시예 2: 1-({[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐}메틸)-3-(트리메틸실릴)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드 (2)**

<596> 단계 a) 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐]술포닐피페라진 및 1-(4-플루오로페

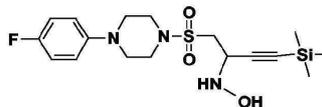
닐)-4-{{(1Z)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진 혼합물의 형성



<597>

<598> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1, 258mg, 1.0mmol, 1.0 eq.) 및 3-트리메틸실릴프로피날 (132mg, 1.05mmol, 1.05 eq.)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (240mg, 수율 65%)로 얻었다. HPLC, Rt: 5.03 min (순도: 99.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 367.1. ¹H NMR (CDC₁₃) δ: 7.07-6.86 (m, 4H), 6.60 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.21 (m, 4H), 0.26 (s, 9H).

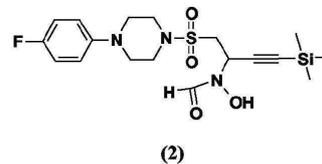
<599> 단계 b) 1-(4-플루오로페닐)-4-{{[2-(하이드록시아미노)-4-(트리메틸실릴)-3-부티닐]술포닐}피페라진의 형성



<600>

<601> 상기 목적 화합물 (2)를 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-{{(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진 (240mg, 0.65mmol, 1.0 eq.)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (161mg, 수율 62%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.89 min (순도: 96.0%). LC/MS, M⁺(ESI): 400.1. ¹H NMR (CDC₁₃) δ: 7.13-6.84 (m, 4H), 5.35 (brs, 2H), 4.35 dd (J: 4.35 Hz, J = 8.23 Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.26 (m, 1H), 3.21 (m, 4H), 0.22 (s, 9H).

<602> 단계 c) 1-((4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸)-3-(트리메틸실릴)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드의 형성

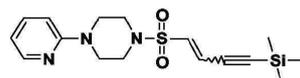


<603>

<604> 상기 목적 화합물 (2)를 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-{{[2-(하이드록시아민)-4-(트리메틸실릴)-3-부티닐]술포닐}피페라진 (40mg, 0.1mmol, 1.0 eq.)으로부터 시작하였으며, 무색의 오일로 얻었다. HPLC, Rt: 3.80 min (순도: 61.3%). LC/MS, M⁺(ESI): 428.0.

<605> **실시예 3: 하이드록시[1-((4-(2-피리디닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸)-3-(트리메틸실릴)-2-프로피닐]포름아미드 (3)**

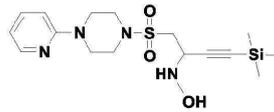
<606> 단계 a) 1-(2-피리디닐)-4-{{(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진 및 1-(2-피리디닐)-4-{{(1Z)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐]술포닐}피페라진 혼합물의 형성



<607>

<608> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(메틸술포닐)-4-(2-피리디닐)피페라진 (중간체 B2, 1291mg, 5.0mmol, 1.0 eq.) 및 3-트리메틸실릴프로피날 (1325mg, 10.5mmol, 1.05 eq.)로부터 시작하였으며, 갈색 분말 (1901mg, 수율 54%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.11 min (순도: 97.6%). LC/MS, M⁺(ESI): 350.2. ¹H NMR (CDC₁₃) δ: 8.23 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.76-6.62 (m, 2H), 6.61-6.55 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 4H), 3.35-3.36 (m, 4H), 0.25 (s, 9H).

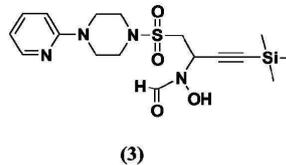
<609> 단계 b) 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(트리메틸실릴)-3-부티닐]술포닐)-4-(2-피리디닐)피페라진의 형성



<610>

<611> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(2-피리디닐)-4-([(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐]술포닐)피페라진 (349mg, 1.0mmol, 1.0 eq.)으로부터 시작하였으며, 무색의 오일 (306mg, 수율 80%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.08 min (순도: 94.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 383.3. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.22 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.76 (brs, 1H), 6.66 (m, 2H), 5.62 (brs, 1H), 4.35-4.22 (m, 1H), 3.73-3.52 (m, 5H), 3.49-3.34 (m, 4H), 3.29-3.15 (m, 1H), 0.16 (s, 9H).

<612> 단계 c) 하이드록시[1-([4-(2-피리디닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸]-3-(트리메틸실리)-2-프로피닐]포름아미드의 형성

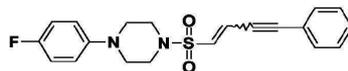


<613>

<614> 상기 목적 화합물 (3)을 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(트리메틸실릴)-3-부티닐]술포닐)-4-(2-피리디닐)피페라진 (650mg, 1.61mmol, 1.0 eq.)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (192mg, 수율 57%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.33 min (순도: 98.2%). LC/MS, M⁺(ESI): 411.2.

<615> **실시예 4: 1-([4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸]-3-페닐-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드**

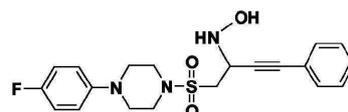
<616> 단계 a) 1-(4-플루오로페닐)-4-([(1E)-4-페닐-1-부텐-3-이닐]술포닐)피페라진 및 1-(4-플루오로페닐)-4-([(1Z)-4-페닐-1-부텐-3-이닐]술포닐)피페라진 혼합물의 형성



<617>

<618> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1, 1291mg, 5.0mmol, 1.0 eq.) 및 페닐프로프로피오알데히드 (phenylpropioaldehyde)(683mg, 5.25mmol, 1.05 eq.)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (820mg, 수율 44%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.71 min (순도: 98.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 371.1. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.35-7.08 (m, 5H), 6.83-6.53 (m, 5H), 6.38 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.15 (m, 4H), 2.97 (m, 4H).

<619> 단계 b) 1-(4-플루오로페닐)-4-([2-(하이드록시아미노)-4-페닐-3-부티닐]술포닐)피페라진의 형성

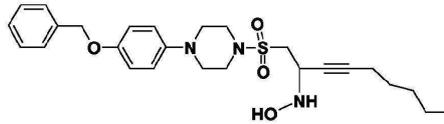


<620>

<621> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-([(1E)-4-페닐-1-부텐-3-이닐]술포닐)피페라진 (800mg, 2.16mmol, 1.0 eq.)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (665mg, 수율 76%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.51 min (순도: 98.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 404.1. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 7.62-7.51 (m, 2H), 7.50-7.31 (m, 3H), 7.16-6.90 (m, 4H), 5.81 (brs, 1H), 4.65 (dd, J = 4.5 Hz, J = 7.9 Hz,

1.45-1.15 (m, 6H), 0.90 (m, 3H).

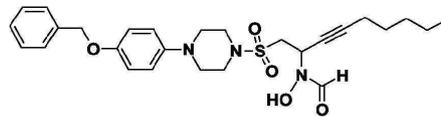
<632> 단계 b) 1-[4-(벤질옥시)페닐]-4-[[2-(하이드록시아미노)-3-노니닐]술포닐]피페라진의 형성



<633>

<634> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-[4-[(1E)-1-노텐-3-이닐술포닐]-1-피페라지닐]페닐 에테르 (238mg, 0.53mmol, 1 eq.)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (211mg, 수율 83%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.89 min (순도: 60.6%). LC/MS, M⁺(ESI): 486.3. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.44-7.27 (m, 5H), 6.95-6.83 (m, 4H), 5.36 (brs, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 3.60-3.43 (m, 5H), 3.16 (m, 5H), 2.20 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.45-1.24 (m, 4H), 0.89 (m, 3H).

<635> 단계 c) 1-[[4-[4-(벤질옥시)페닐]-1-피페라지닐]술포닐]메틸]-2-옥티닐(하이드록시)포름아미드의 형성



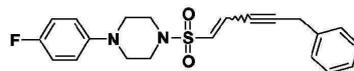
(5)

<636>

<637> 상기 목적 화합물 (5)를 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-[4-(벤질옥시)페닐]-4-[[2-(하이드록시아미노)-3-노니닐]술포닐]피페라진(160mg, 0.33mmol, 1.0 eq.)로부터 시작하였으며, 분홍색 고체 (70mg, 수율 41%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.15 min (순도: 93.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 514.4, M⁻(ESI): 512.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.41 (brs, 0.37H), 8.11 (brs, 0.63H), 7.45-7.27 (m, 5H), 6.96-6.83 (m, 4H), 5.55 (brs, 0.5H), 5.00 (brs, 2.5H), 3.80-3.56 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.65-1.43 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 4H), 0.88 (m, 3H).

<638> **실시예 6: 1-[[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐]메틸]-4-페닐-2-부티닐(하이드록시)포름아미드(6)**

<639> 단계 a) 1-(4-플루오로페닐)-4-[[1(E)-5-페닐-1-펜텐-3-이닐]술포닐]피페라진 및 1-(4-플루오로페닐)-4-[[1(Z)-5-페닐-1-펜텐-3-이닐]술포닐]피페라진 혼합물의 형성

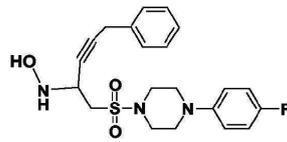


<640>

<641> 질소 대기 하에서 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1, 107.5mg; 0.42mmol)의 THF (10mL) 용액에 리튬비스(트리메틸실릴)아미드 (0.92mL; 톨루엔의 1M 용액; 0.92mmol)을 -78°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 -78°C에서 교반하였다. 그런 후, 디에틸글로로포스포네이트 (60 μl; 0.42mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 30분간 -78°C에서 교반하였다. 그런 다음, 4-페닐-2-부티날 (중간체 A2, 60mg; 0.42mmol)의 THF (3mL) 용액을 캐눌러삽입하고, 상기 혼합물을 1.5시간 동안 -78°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액으로 종결하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 식염수로 세척하고, 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과하여 농축시켰다. 상기 조물질 (190mg)을 실리카 (EtOAc/c-Hex 10-90, 그런 후 20:80) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물 (E 이성질체 133mg 및 Z 이성질체 28mg, 총 수율 98%)을 얻었다. E-이성질체: HPLC, Rt: 4.68min (순도: 94.6%). LC/MS, M⁺(ESI): 385.2, M⁻(ESI): 383.2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30 (m, 5H), 6.81-6.89 (m, 4H), 6.63 (dt, J = 15.3, 2.2 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.15 (m, 4H); Z-이성질체: HPLC, Rt: 4.41min (순도: 76%). LC/MS, M⁺(ESI): 385.2, M⁻(ESI): 383.2 ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.35 (m, 5H), 6.99 (m, 4H), 6.36 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H),

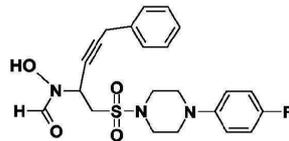
3.42 (m, 4H), 3.13 (m, 4H).

<642> 단계 b) 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-5-페닐-3-펜티닐}술포닐}피페라진의 형성



<643>
 <644> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{(1E)-5-페닐-1-펜텐-3-이닐}술포닐}피페라진 (155mg; 0.40mmol)의 THF (8mL) 용액에 하이드록시아민 (0.71mL; 12.1mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 60℃에서 가열하였다. 그런 후, 그것을 EtOAc로 희석하고, 식염수와 세척하고, 마그네슘 술포이트으로 건조한 후, 여과시켜 농축시킨다. 상기 조물질 (135mg)을 실리카 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물 (50mg, 수율 30%)을 얻었다. HPLC, Rt: 3.84 min (순도: 94.5%). LC/MS, M⁺(ESI): 418.3, M⁻(ESI): 416.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.22-7.31 (m, 5H), 7.01 (m, 4H), 4.33 (m, 1H), 3.62 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.53-3.60 (m, 5H), 3.20-3.27 (m, 5H). ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.30 (m, 5H), 6.95 (m, 4H), 6.32 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.07 (dt, J = 16.1, 7.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.91 (m, 4H).

<645> 단계 d) 1-{{[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐}술포닐}메틸}-2-옥티닐(하이드록시)포름아미드의 형성

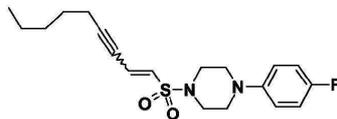


(6)

<646>
 <647> 상기 목적 화합물 (6)을 실시예 1, 단계 d)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-5-페닐-3-펜티닐}술포닐}피페라진 (50mg, 0.12mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 오일 (40mg, 수율 75%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.72 min (순도: 85.2%). LC/MS, M⁺(ESI): 446.3, M⁻(ESI): 444.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.44 (brs, 0.4H), 8.10 (brs, 0.6H), 7.36-7.20 (m, 5H), 7.05-6.85 (m, 4H), 5.62 (brs, 0.5H), 5.10 (brs, 0.5H), 3.62 (s, 2H), 3.55-3.25 (m, 5H), 3.15 (brs, 5H),

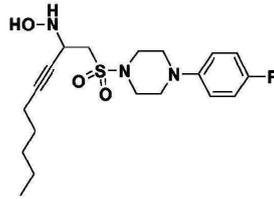
<648> **실시예 7: 1-{{[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐}술포닐}메틸}-2-옥티닐(하이드록시)포름아미드**

<649> 단계 a) 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1E)-1-노넨-3-이닐술포닐]피페라진 및 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1Z)-1-노넨-3-이닐술포닐]피페라진 혼합물의 형성



<650>
 <651> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1, 258mg, 1.0mmol) 및 2-옥티날 (130mg, 1.05mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 고체 (261mg, 수율 72%)로 얻었다. HPLC, Rt: 5.17 min (순도: 99.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 365.3, M⁻(ESI): 363.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.04-6.86 (m, 4H), 6.63 (m, 0.35H), 6.56 (m, 0.65H), 6.45 (s, 0.65H), 6.40 (s, 0.35H), 3.35 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 1.45-1.15 (m, 4H), 0.90 (m, 3H).

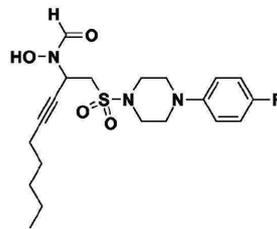
<652> 단계 b) 1-(4-플루오로페닐)-4-{[2-(하이드록시아미노)-3-노닐]술포닐}피페라진의 형성



<653>

<654> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1E)-1-노넨-3-이닐술포닐]피페라진 (264mg, 0.72mmol, 1.0eq.)으로부터 시작하였으며, 흰색 고체 (169mg, 수율 69%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.54 min (순도: 73.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 398.2, M⁻(ESI): 396.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 6.97 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.16 (m, 1H), 3.11 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 4H), 0.88 (m, 3H).

<655> 단계 c) 1-([4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸)-2-옥티닐(하이드록시)포름아미드의 형성



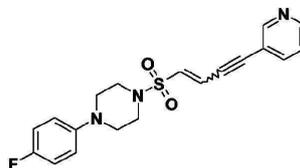
(7)

<656>

<657> 상기 목적 화합물 (7)을 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-([4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸)-2-옥티닐(하이드록시)포름아미드(162mg, 0.41mmol, 1.0eq.)으로부터 시작하였으며, 오렌지색 고체 (110mg, 수율 63%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.87 min (순도: 99.2%). LC/MS, M⁺(ESI): 426.3, M⁻(ESI): 424.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.41 (brs, 0.4H), 8.08 (brs, 0.6H), 6.97 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 5.55 (brs, 0.36H), 5.01 (brs, 0.64H), 3.82-3.55 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.14 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.89 (m, 3H).

<658> **실시예 8: 1-([4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸)-3-(3-피리디닐)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드 (8)**

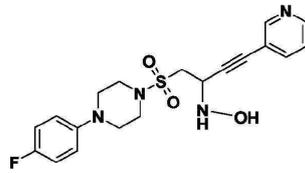
<659> 단계 a) 1-(4-플루오로페닐)-4-[[1E)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐]피페라진 및 1-(4-플루오로페닐)-4-[[1Z)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐]피페라진 혼합물의 형성



<660>

<661> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1, 75mg, 0.29mmol) 및 3-(3-피리디닐)-2-프로피날 (중간체 A3, 40mg, 0.30mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (40mg, 수율 37%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.1 min (순도: 94.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 372.2, M⁻(ESI): 370.0. ¹H NMR (CDCl₃) δ : 8.72 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 2H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.84 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.18 (m, 4H).

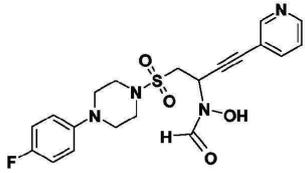
<662> 단계 b) 1-(4-플루오로페닐)-4-{[2-(하이드록시아미노)-4-(3-피리디닐)-3-부티닐]술포닐}피페라진의 형성



<663>

<664> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-[(1E)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐피페라진 (36mg, 0.1mmol)으로부터 시작하였으며, 옅은 노란색 분말 (15mg, 수율 38%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.9 min (순도: 94.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 405.2.

<665> 단계 c) 1-([4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸)-3-(3-피리디닐)-2-프로피닐(하이드록시)포름아미드의 형성



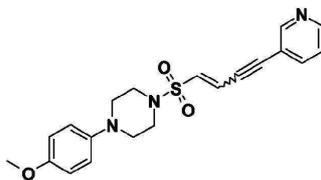
(8)

<666>

<667> 상기 목적 화합물 (8)을 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-[(2-(하이드록시아미노)-4-(3-피리디닐)-3-부티닐]술포닐피페라진 (15mg, 0.04mmol)으로부터 시작하였으며, 옅은 노란색 분말 (6.4mg, 수율 40%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.1 min (순도: 99.0%). LC/MS, M⁺(ESI): 433.3, M⁻(ESI): 431.1. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.66-8.44 (m, 2.6H), 8.15 (brs, 0.4H), 7.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.05-6.86 (m, 4H), 5.91 (brs, 0.6H), 5.31 (brs, 0.4H), 3.95-3.65 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 6H), 3.20 (m, 4H).

<668> **실시예 9: 하이드록시[1-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸]-3-(3-피리디닐)-2-프로피닐]포름아미드 (9)**

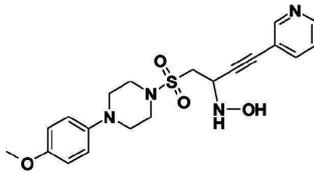
<669> 단계 a) 1-(4-메톡시페닐)-4-[(1E)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐피페라진 및 1-(4-메톡시페닐)-4-[(1Z)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐피페라진 혼합물의 형성



<670>

<671> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B4, 338mg, 1.25mmol) 및 3-(3-피리디닐)-2-프로피날 (중간체 A3, 246mg, 1.88mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (31mg, 수율 6.5%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.4 min (순도: 88.1%). LC/MS, M⁺(ESI): 384.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.72 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.04-6.85 (m, 4H), 6.81 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39 (m, 4H), 3.17 (m, 4H).

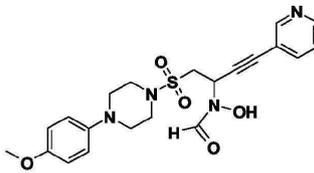
<672> 단계 b) 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-피리디닐)-3-부티닐]술포닐)-4-(4-메톡시페닐)피페라진의 형성



<673>

<674> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-메톡시페닐)-4-([(1E)-4-(3-피리디닐)-1-부텐-3-이닐]술포닐)피페라진 (27mg, 0.07mmol) 으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (15mg, 수율 51%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.5 min (순도: 97.1%). LC/MS, M⁺(ESI): 417.3. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.71 (brs, 1H), 8.55 (bard, J = 4.7 Hz, 1H), 7.75 (brd, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.34 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.17 (m, 4H).

<675> 단계 c) 하이드록시[1-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸]-3-(3-피리디닐)-2-프로피닐]포름아미드의 형성



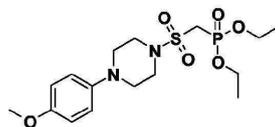
(9)

<676>

<677> 상기 목적 화합물 (9)를 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-([2-(하이드록시아미노)-4-(3-피리디닐)-3-부티닐]술포닐)-4-(4-메톡시 페닐)피페라진 (15mg, 0.04mmol) 으로부터 시작하였으며, 옅은 노란색 분말 (11mg, 수율 70%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.6 min (순도: 99.2%). LC/MS, M⁺(ESI): 445.3., M⁻(ESI): 443.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.64 (brs, 1H), 8.60-8.44 (m, 1.6H), 8.15 (brs, 0.4H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 6.83 (m, 2H), 5.93 (brs, 0.6H), 5.13 (brs, 0.4H), 4.00-3.65 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.49 (m, 6H), 3.16 (m, 4H).

<678> **실시예 10: 하이드록시[3-(3-메톡시페닐)-1-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸]-2-프로피닐]포름아미드 (10)**

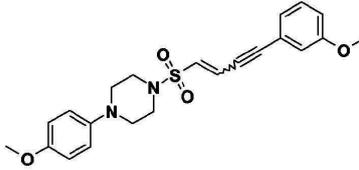
<679> 단계 a) {[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐}메틸포스포네이트의 형성



<680>

<681> 1-(4-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B4, 338mg; 1.25mmol)의 무수 THF (10mL) 용액에 리튬비스(트리메틸실릴)아미드의 톨루엔 (2.75mL, 2.75mmol)의 1M 용액을 불활성 대기 하에 -20℃에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분 동안 -20℃에서 교반하였다. 그런 후, 디에틸클로로포스페이트 (180 μl; 1.25mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 4시간 동안 -20℃에서 교반하였다. NH₄Cl의 포화 수성 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 EtOA (2x)로 추출하였다. 상기 유기 층을 NaHCO₃의 포화 수성 용액으로 세척하였다. 상기 수집된 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 상기 용매를 감압 하에 제거하였다. 실리카 (cHex: EtOAc, 구배 80:20 내지 0.:100) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물 255mg (50%)을 노란색 분말로 얻었다. HPLC, Rt: 2.2 min (순도: 99.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 407.3, M⁻(ESI): 405.2. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.87 (m, 4H), 4.26 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.53 (s, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.16 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

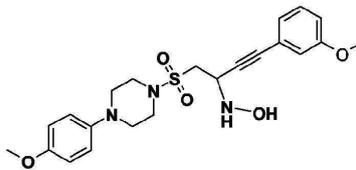
<682> 단계 b) 1-(4-메톡시페닐)-4-{{(1E)-4-(3-메톡시페닐)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진 및 1-(4-메톡시페닐)-4-{{(1Z)-4-(3-메톡시페닐)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진 혼합물의 형성



<683>

<684> {[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐}술포닐}메틸포스포네이트(250mg, 0.62mmol)의 무수 THF (5mL) 용액에 리튬비스(트리메틸실릴)아미드의 톨루엔 (0.74mL, 0.74mmol)의 1M 용액을 불활성 대기 하에 -10℃에서 첨가하였다. 15분 후, 3-(3-메톡시페닐)-2-프로피날 (117mg, 0.74mmol, 중간체 A5)의 무수 THF (0.7mL) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 12시간 동안 -10℃에서 교반하였다. NH₄Cl의 포화 수성 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 상기 유기 층을 NaHCO₃의 포화 수성 용액으로 세척하였다. 상기 수집된 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 상기 용매를 감압 하에 제거하였다. 실리카 (cHex: EtOAc 구배 80:20 내지 50:50) 섬광 크로마토그래피로 정제하여 상기 목적 화합물의 172mg (67%)을 흰색 분말로 얻었다. HPLC, Rt: 4.1 min (순도: 99.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 413.3. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.29 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.02-6.85 (m, 6H), 6.83 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (m, 4H), 3.18 (m, 4H).

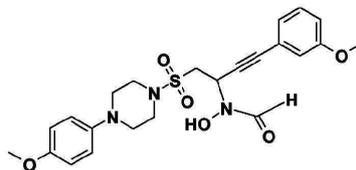
<685> 단계 c) 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-(3-메톡시페닐)-3-부티닐}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진의 형성



<686>

<687> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-메톡시페닐)-4-{{(1E)-4-(3-메톡시페닐)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진 (91mg, 0.22mmol)으로부터 시작하였으며, 흰색 거품 (126mg, 수율 71%)으로 얻었다. HPLC, Rt: 2.9 min (순도: 99.1%). LC/MS, M⁺(ESI): 446.4. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 7.21 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.99-6.85 (m, 6H), 5.91 (brs, 1H), 5.08 (brs, 1H), 4.54 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.66 (dd, J = 14.3, 8.3 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.35 (dd, J = 14.3, 4.2 Hz, 1H), 3.16 (m, 4H).

<688> 단계 d) 하이드록시[3-(3-메톡시페닐)-1-({[4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐}술포닐}메틸)-2-프로피닐]포름아미드의 형성

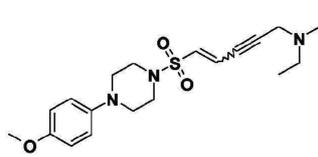


<689>

<690> 상기 목적 화합물 (10)을 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-{{2-(하이드록시아미노)-4-(3-메톡시페닐)-3-부티닐}술포닐}-4-(4-메톡시페닐)피페라진(123mg, 0.8mmol, 1eq.)으로부터 시작하였으며, 분홍색 거품 (131mg, 수율 95%)으로 얻었다. HPLC, Rt: 3.0 min (순도: 99.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 474.3. M⁻(ESI): 472.1. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.47 (brs, 0.4H), 8.17 (brs, 0.6H), 7.22 (t, 1H, J = 8.1 Hz), 7.03 (m, 1H), 6.98-6.81 (m, 6H), 5.81 (brs, 0.5H), 5.28 (brs, 0.5H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.47 (m, 4H), 3.14 (m, 4H).

<691> **실시예 11: 4-(디에틸아미노)-1-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)-2-부티닐(하이드록시)포름아미드 (11)**

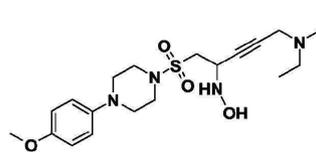
<692> 단계 a) N,N-디에틸-N-((4E)-5-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)-4-펜텐-2-이닐)아민 및 N,N-디에틸-N-((4Z)-5-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)-4-펜텐-2-이닐)아민 혼합물의 형성



<693>

<694> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B4, 450mg, 1.66mmol) 및 4-(디에틸아미노)-2-부티날 (중간체 A4, 347mg, 2.5mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (391mg, 수율 60%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.0 min (순도: 93.3%). LC/MS, M⁺(ESI): 392.3. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.94-6.84 (m, 4H), 6.63 (dt, J = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.63 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.58 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.10 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

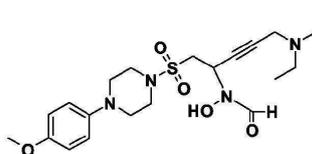
<695> 단계 b) N,N-디에틸-4-(하이드록시아미노)-5-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)-2-펜틴-1-아민의 형성



<696>

<697> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 N,N-디에틸-N-((4E)-5-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)-4-펜텐-2-이닐)아민 (391mg, 1mmol, 1eq.) 으로부터 시작하였으며, 노란색 오일 (165mg, 수율 39%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.50 min (순도: 53.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 425.3. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 6.95-6.81 (m, 4H), 4.33 (m, 1H), 3.76 (brs, 3H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 5H), 3.18-3.05 (m, 4H), 2.53 (q, 4H, J = 7.1 Hz), 1.05 (t, 6H, J = 7.1 Hz).

<698> 단계 c) 4-(디에틸아미노)-1-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)메틸)-2-부티닐(하이드록시)포름아미드의 형성



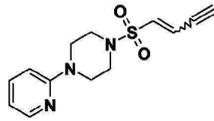
(11)

<699>

<700> 상기 목적 화합물 (11)을 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 N,N-디에틸-N-(하이드록시아미노)-5-([4-(4-메톡시페닐)-1-피페라지닐]술포닐)-2-펜틴-1-아민 (163mg, 0.38mmol) 으로부터 시작하였으며, 옅은 노란색 거품 (70mg, 수율 40%)으로 얻었다. HPLC, Rt: 1.5 min (순도: 99.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 453.3. M⁻(ESI): 451.2. ¹H NMR (CD₃OD) δ: 8.34 (brs, 0.5H), 8.19 (brs, 0.5H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 5.70 (brs, 0.5H), 5.38 (brs, 0.5H), 3.80 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

<701> **실시예 12: 하이드록시(1-([4-피리딘-2-일피페라진-1-일]술포닐)메틸)프로프-2-인-1-일)포름아미드(12)**

<702> 단계 a) 1-[(1E)-부트-1-엔-3-인-1-일술포닐]-4-피리딘-2-일피페라진 및 1-[(1Z)-부트-1-엔-3-인-1-일술포닐]-4-피리딘-2-일피페라진 혼합물의 형성



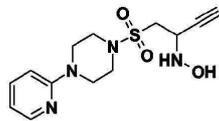
<703>

<704>

1-(2-피리디닐)-4-{(1E)-4-(트리메틸실릴)-1-부텐-3-이닐}술포닐}피페라진[실시예 3, 단계 a)에 기재된 대로 제조; 174.8mg; 0.50mmol; 1.0eq.]의 THF (4mL) 용액에 -20℃에서 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (fluoride)(0.75mL; 0.75mmol; 1.50eq.) 1N 용액을 첨가하였다. 1시간 후, NH₄Cl의 포화 수성 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 상기 수집된 유기 층을 물, 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조한 후, 여과하고 증발시켜, 갈색 오일을 얻었다. 실리카겔 (EtOAc/c-Hex 40/60)로 정제하여 상기 목적 화합물을 무색의 오일 (30mg, 21%)로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃) δ: 8.01 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.50-6.21 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 3.05 (m, 4H).

<705>

단계 b) 1-{{2-(하이드록시아미노)부트-3-인-1-일}술포닐}-4-피리딘-2-일피페라진의 형성



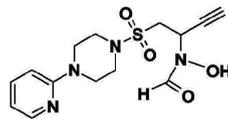
<706>

<707>

1-[(1E)-1-부텐-3-이닐술포닐]-4-(2-피리디닐)피페라진 (30mg; 0.11mmol; 1.00eq.)의 THF (3mL) 용액에 하이드록시아민 (50%; 0.10mL; 1.62mmol; 15.0eq.)의 수성 용액을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 4시간 동안 60℃에서 교반하였다. 상기 용매를 증발시키고 (로타바프 (rotavap)를 통해 오일을 얻음), 실리카겔 (50/50 내지 70/30 AcOEt-c-Hex)로 정제하여, 무색의 오일 (15mg, 수율 44%)을 얻었다. LC/MS, M⁺(ESI): 311.1, M⁻(ESI): 309.0.

<708>

단계 c) 하이드록시(1-{{4-(4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술포닐}메틸}프로프-2-인-1-일)포름아미드의 형성



(12)

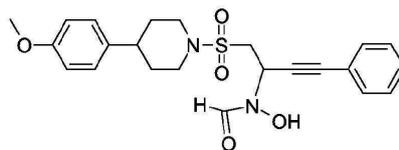
<709>

<710>

무수 초산 (25mg; 0.24mmol; 5.0eq.)을 냉각된 (0℃) 포름산 (111mg; 2.42mmol; 50.0eq.)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 1-{{2-(하이드록시아미노)-3-부티닐}술포닐}-4-(2-피리디닐)피페라진 (15mg; 0.05mmol; 1.0eq)의 THF의 1M 용액을 첨가하였다. 4시간 후, 상기 용매를 증발시키고, 상기 조 생성물을 실리카겔 (80/20 EtOAc/c-Hex)로 정제하여, 상기 목적 화합물 (12)을 무색의 오일 (2.3mg, 수율 14%)로 얻었다. LC/MS, M⁺(ESI): 339.2, M⁻(ESI): 337.1.

<711>

실시예 13: 하이드록시[1-{{4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일}술포닐}메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일]포름아미드 (13)



(13)

<712>

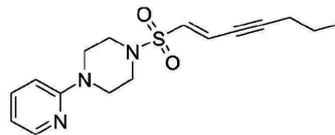
<713>

4-(4-메톡시페닐)-1-(메틸술포닐)피페리딘 (중간체 B5; 100mg, 0.37mmol) 용액을 무수 THF (3mL)으로 준비하고, 0℃에서 냉각시켰다. LiHMDS (THF에서 1M, 0.8mL, 0.82mmol) 용액을 적하하였다. 5분 후, 디에틸클

로로포스페이트 (54 μ L, 0.37mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 3-페닐프로피온알데히드 (phenylpropionaldehyde)(55 μ l, 0.45mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 40분간 실온에서 교반하였다. 그런 후, NH₂OH (0.33ml)의 50% 수성 용액을 첨가하고, 상기 이상성 (biphasic) 혼합물을 2.5시간 동안 60°C에서 가열하였다. 식염수 (5mL)를 첨가하고, 상기 층을 분리하였다. 상기 수성 층을 EtOAc(2 x 10mL)로 추출하였다. 상기 유기 층을 수집하고, 건조 (MgSO₄)시킨 후, 상기 용매를 감압 하에 제거하여, 노란색 오일을 얻었다. 포름산 (1.05mL)과 무수 초산 (260mL)의 혼합물을 30분 동안 0°C에서 교반한 후, 상기 이전 오일의 무수 THF (2mL) 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 잔여물을 MeOH (4mL)로 흡수하고 30분 동안 60°C에서 가열하였다. 상기 혼합물을 감압 하에 증발시켜, 노란색 오일로 얻고, EtOAc(5mL)에 용해시키고 NaHCO₃ (5mL)의 포화 수성 용액으로 세척하였다. 상기 수성 층을 EtOAc (2 x 5mL)로 추출하였다. 상기 유기 층을 수집하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 상기 용매를 감압 하에 제거하였다. 실리카 겔 (구배 cHex: EtOAc 2:1 내지 1:2) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 오렌지색 거품 (53mg, 수율 32%)으로 얻었다. HPLC, Rt: 4.0min (순도: 96.3%). LC/MS, M⁺(ESI): 443.3, M⁻(ESI): 441.1.

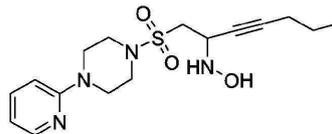
<714> 실시예 14: 하이드록시(1-((4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐)메틸)헥스-2-인-1-일)포름아미드(14)

<715> 단계 a) 1-((1E)-헵트-1-엔-3-인-1-일술폰닐)-4-피리딘-2-일피페라진의 형성



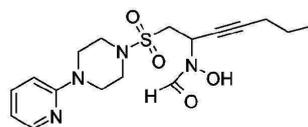
<716>
<717> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(메틸술폰닐)-4-(2-피리딘)피페라진 (중간체 B2, 502mg, 2.08mmol) 및 부티르알데히드 (butyraldehyde)(200mg; 2.08mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (246mg, 수율 37%)으로 얻었다. HPLC, Rt: 2.48 min (순도: 98.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 320.3, M⁻(ESI): 318.3. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.16 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 6.67 (m, 2H), 6.56 (dt, J = 15.3, 2.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.23 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.32 (td, J = 7.0, 2.1 Hz, 2H), 1.55 (sx, J = 7.2 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

<718> 단계 b) 1-((2-(하이드록시아미노)헵트-3-인-1-일)술폰닐)-4-피리딘-2-일피페라진의 형성



<719>
<720> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-((1E)-헵트-1-엔-3-인-1-일술폰닐)-4-피리딘-2-일피페라진 (246mg, 0.77mmol)으로부터 시작하였으며, 무색의 오일 (158mg, 수율 58%)으로 얻었다. HPLC, Rt: 1.21 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 353.3. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.16 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.65 (m, 2H), 5.5 (brs, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 14.1, 7.7 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.15 (dd, J = 14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.12 (td, J = 7.1, 2.1 Hz, 2H), 1.47 (sx, J = 7.3 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

<721> 단계 c) 하이드록시(1-((4-피리딘-2-일피페라진-1-일)술폰닐)메틸)헥스-2-인-1-일)포름아미드의 형성



(14)

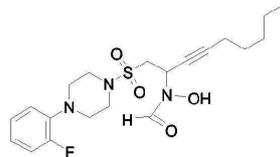
<722>

<723>

1-[[2-(하이드록시마이노)헵트-3-인-1-일]술포닐]-4-피리딘-2-일피페라진(157mg; 0.45mmol)의 THF (5mL) 용액에 아세틸 포르메이트 [Koller et al., 1983, Helvetica Chimica Acta, 66(8), 2760-8에 의해 기재된 대로 제조, 200mg]의 THF (2mL) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 5시간 동안 실온에서 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 상기 조물질을 실리카 (EtOAc:c-Hex, 구매 50:50 내지 100:0) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 흰색 거품 (90mg, 수율 53%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.04 min (순도: 97.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 381.3, M⁻(ESI): 379.2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.39 (brs, 0.4H), 8.18 (m, 1H), 8.08 (brs, 0.6H), 7.48 (m, 1H), 6.66 (m, 2H), 5.53 (brs, 0.4H), 5.01 (brs, 0.6H), 3.63 (m, 5H), 3.36 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.49 (sx, J = 7.2 Hz, 2H), 0.93 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

<724>

실시예 15: [1-((4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일)술포닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드(15)



(15)

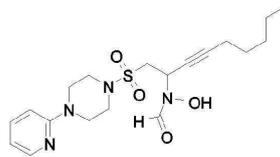
<725>

<726>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(2-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (300mg, 1.16mmol) 및 1-옥티날 (0.17ml, 1.22mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 오일 (102mg, 수율 20%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.12 min (순도: 99.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 426.3, M⁻(ESI): 424.2.

<727>

실시예 16: 하이드록시(1-((4-(피리딘-2-일)피페라진-1-일)술포닐)메틸)옥트-2-인-1-일]포름아미드(16)



(16)

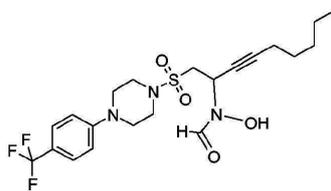
<728>

<729>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(메틸술포닐)-4-(2-피리디닐)피페라진 (중간체 B2; 300mg; 1.24mmol) 및 2-옥티날 (0.19ml, 1.31mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 오일 (104mg, 수율 20%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.35 min (순도: 95.2%). LC/MS, M⁺(ESI): 409.3, M⁻(ESI): 407.1.

<730>

실시예 17: 하이드록시-N-(1-((4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일)술포닐)메틸)옥트-2-인-1-일]포름아미드 (17)



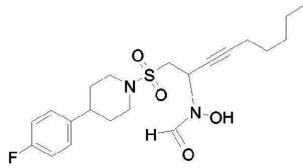
(17)

<731>

<732>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(메틸술포닐)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진 (중간체 B6; 300mg; 0.97mmol) 및 2-옥티날 (0.15ml, 1.02mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 고체 (124mg, 수율 26%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.50 min (순도: 99.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 476.2.

<733> **실시예 18: [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]-N-하이드록시포름아미드(18)**

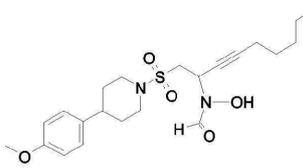


(18)

<734>

<735> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-플루오로페닐)-1-(메틸술포닐)피페리딘 (중간체 B7; 300mg; 1.17mmol) 및 2-옥티날 (0.17ml, 1.22mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 고체 (35mg, 수율 7%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.31 min (순도: 98.2%). LC/MS, M⁺(ESI): 425.3, M⁻(ESI): 423.1.

<736> **실시예 19: 하이드록시[1-({[4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]포름아미드(19)**



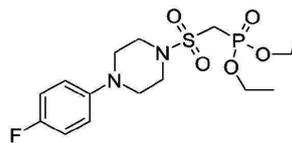
(19)

<737>

<738> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-메톡시페닐)-1-(메틸술포닐)피페리딘 (중간체 B5; 300mg; 1.11mmol) 및 2-옥티날 (0.17ml, 1.17mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 고체 (54mg, 수율 11%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.24 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 437.3, M⁻(ESI): 435.2.

<739> **실시예 20: [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-3-(3-메틸옥시페닐)프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (20)**

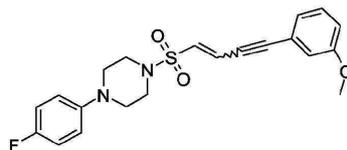
<740> 단계 a) ({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)포스포네이트의 형성



<741>

<742> 상기 목적 화합물을 실시예 10에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (10.3mg; 40.0mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (11.0mg, 수율 70%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.88 min (순도: 98.9%).

<743> 단계 b) 1-(4-플루오로페닐)-4-{{[(1E)-4-(3-메틸옥시페닐)부트-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진} 및 1-(4-플루오로페닐)-4-{{[(1Z)-4-(3-메틸옥시페닐)부트-1-엔-3-인-1-일]술포닐}피페라진 혼합물의 형성

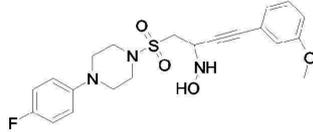


<744>

<745> ({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)포스포네이트 (404mg; 1.02mmol), 3-메톡시페닐프로파르길알코올 (methoxyphenylpropargylalcohol)(중간체 A5; 249mg; 1.54mmol), MnO₂ (890mg; 10.2mmol), 수산화 리튬 (hydroxide) 리튬 (74mg; 3.1mmol) 및 분자체 (molecular sieves)(4A, 150mg)의 THF (5mL) 현탁액을 2500초 동안 150°C에서 MW 하에 가열하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 행구었다. 상기 여

과물을 감압 하에 농축하고, 실리카 (EtOAc:c-Hex, 5:95) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 갈색-오렌지색 고체 (335mg, 수율 82%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.60 min (순도: 93.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 401.2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 7.23 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.83-6.95 (m, 6H), 6.80 (d, J = 15.3 Hz, 0.95H), 6.60 (d, J = 15.3 Hz, 0.95H), 6.46 (AB, J = 11.1, 33.5 Hz, 0.1H), 3.80 (s, 2.85H), 3.78 (s, 0.15H), 3.35 (m, 4H), 3.17 (m, 4H).

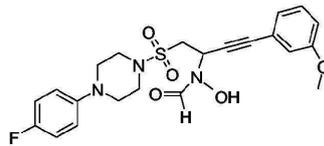
<746> 단계 c) 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-(3-메톡시페닐)부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진의 형성



<747>

<748> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-{{4-(3-메톡시페닐)부트-1-엔-3-인-1-일}술포닐}피페라진 (335mg; 0.84mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 오일 (349mg, 수율 96%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.47 min (순도: 75%). LC/MS, M⁺(ESI): 434.2.

<749> 단계 d) [1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐)메틸]-3-(3-메틸옥시페닐)프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드의 형성

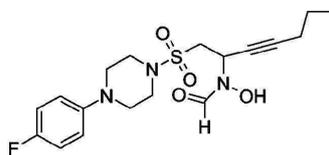


(20)

<750>

<751> 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-4-(3-메톡시페닐)부트-3-인-1-일}술포닐}피페라진 (349mg; 0.81mmol) 및 아세틸 포르메이트 [Koller et al., 1983, 상기 8에 기재된 대로 제조; THF의 1.39 M 용액 0.58mL ; 0.81mmol] 용액을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. THF를 감압 하에 제거하고, MeOH로 치환하였다. 상기 용액을 1시간 동안 60°C에서 가열하고, 감압 하에 농축하였다. 상기 조물질을 실리카 (EtOAc:c-Hex 60:40 내지 100:0) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 오렌지색 오일 (90mg, 수율 24%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.69 min (순도: 99.3%). LC/MS, M⁺(ESI): 462.3. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 8.45 (brs, 0.4H), 8.13 (brs, 0.6H), 7.19 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 7H), 5.80 (brs, 0.4H), 5.25 (brs, 0.6H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (brs, 1H), 3.44 (m, 6H), 3.14 (m, 4H).

<752> **실시예 21: [1-({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐)메틸]헥스-2-인-1-일]하이드록시포름아미드(21)**



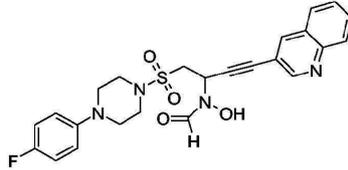
(21)

<753>

<754> 디에틸 (({4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일}술포닐)메틸)포스포네이트[실시예 20, 단계 a)에 기재된 대로 제조; 428mg; 1.09mmol], 2-헥신-1-올 (179 μl; 1.63mmol), MnO₂ (948mg; 10.9mmol), 리튬 하이드록시드 (78mg; 3.3mmol) 및 분자체 (4A, 150mg)의 THF (5mL) 현탁액을 2500초 동안 150°C에서 MW 하에 가열하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 헹구었다. 상기 여과물을 감압 하에 농축시키고, THF (4mL)로 재용해시켰다. 하이드록실아민 (1.8mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 60°C에서 가열하였다. THF를 감압 하에 제거하고, 잔여물을 EtOAc로 용해시키고, 포화 NH₄Cl 및 식염수로 세척하였다. 그런 후, 유기 상을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과한 후 농축하여, 무색의 오일 396mg을 얻었다. 포르밀화를 실시예 20, 단계

b)에 기재된 절차에 따라 수행하였다. 상기 목적 화합물을 흰색 고체 (125mg, 수율 29%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.25 min (순도: 98.4%). LC/MS, M⁺(ESI): 398.2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.40 (brs, 0.4H), 8.07 (brs, 0.6H), 6.87-6.99 (m, 4H), 5.52 (brs, 0.4H), 5.02 (brs, 0.6H), 3.13-3.80 (m, 11H), 2.17 (m, 2H), 1.52 (sx, J = 7.2 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

<755> **실시예 22:** [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-3-퀴놀린-3-일프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (22)

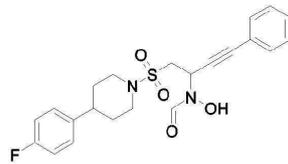


(22)

<756>

<757> 상기 목적 화합물을 실시예 21에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 ({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)포스포네이트 (399mg, 1.01mmol) 및 3-퀴놀린-3-일-프로프-2-인-1-올 (278mg; 1.52mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (110mg, 수율 32%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.08 min (순도: 98.6%). LC/MS, M⁺(ESI): 483.3. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.89 (s, 1H), 8.55 (s, 0.6H), 8.12 (s, 0.4H), 7.77 (m, 2H), 7.77 (m, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H), 5.95 (brs, 0.6H), 5.35 (brs, 0.4H), 3.75 (m, 1H), 3.52 (m, 6H), 3.19 (m, 4H).

<758> **실시예 23:** [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페리딘-1-일]술포닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (23)

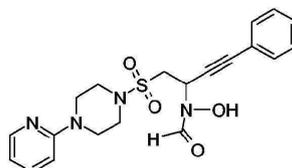


(23)

<759>

<760> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-플루오로페닐)-1-(메틸술포닐)피페리딘 (중간체 B7; 386mg, 1.5mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (235mg; 1.8mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (228mg, 수율 35%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.06 min (순도: 99.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 431.3, M⁻(ESI): 429.1.

<761> **실시예 24:** 하이드록시 (3-페닐-1-({[4-피리딘-2-일피페라진-1-일]술포닐}메틸)프로프-2-인-1-일)포름아미드 (24)



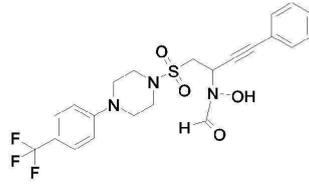
(24)

<762>

<763> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(2-피리디닐)-1-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B2; 362mg, 1.5mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (235mg; 1.8mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (66mg, 수율 11%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.93 min (순도: 97.5%). LC/MS, M⁺(ESI): 415.2, M⁻(ESI): 413.1.

<764> **실시예** 25:
하이드록시[3-페닐-1-({[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일]술포닐}메틸)프로프-2-인-1-일]포름아미드

(25)



(25)

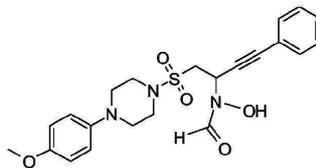
<765>

<766>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(2-피리디닐)-1-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B6; 462mg, 1.5mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (235mg; 1.8mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (209mg, 수율 29%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.27 min (순도: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 482.2.

<767>

실시예 26: 하이드록시[1-({[4-(4-메틸옥시페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일]포름아미드 (26)



(26)

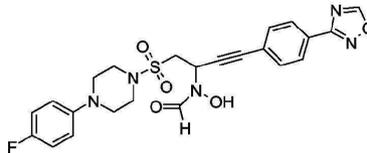
<768>

<769>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B4; 405mg, 1.5mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (235mg; 1.8mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (75mg, 수율 11%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.88 min (순도: 99.26%). LC/MS, M^+ (ESI): 444.3, M^- (ESI): 442.1.

<770>

실시예 27: {1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-3-[4-(1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]프로프-2-인-1-일}하이드록시포름아미드 (27)



(27)

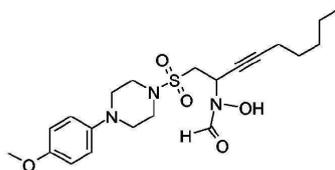
<771>

<772>

상기 목적 화합물을 실시예 21에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 디에틸({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)포스포네이트 [실시예 21, 단계 a)에 기재된 대로 제조; 468mg; 1.19mmol] 및 3-하이드록시프로프-1-이닐벤조니트릴 (279mg, 1.78mmol)로부터 시작하였으며, 노란색 거품 (84mg, 수율 14%)으로 얻었다. HPLC, Rt: 3.57 min (순도: 94.7%). LC/MS, M^+ (ESI): 500.2, M^- (ESI): 498.1. 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 8.76 (s, 1H), 8.47 (brs, 0.4H), 8.16 (brs, 0.6H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85-6.99 (m, 4H), 5.85 (brs, 0.4H), 5.28 (brs, 0.6H), 3.4-3.9 (m, 7H), 3.20 (m, 4H).

<773>

실시예 28: 하이드록시[1-({[4-(4-메틸옥시페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]포름아미드(28)

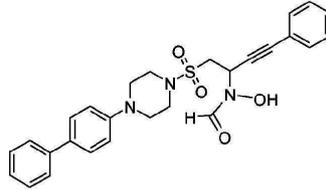


(28)

<774>

<775> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-메톡시페닐)-4-(메틸술폰닐)피페라진 (중간체 B4; 300mg, 1.11mmol) 및 2-옥티날 (0.17mg; 1.17mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 고체 (77mg, 수율 16%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.25 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 438.3, M-(ESI): 436.1.

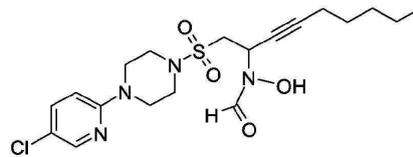
<776> **실시예 29:** (1-([4-(4-비페닐-4-일피페라진-1-일)술폰닐]메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일)하이드록시포름아미드 (29)



(29)

<777> <778> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-[1,1'-비페닐]-4-일-4-(메틸술폰닐)피페라진 (중간체 B8; 475mg, 1.5mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (235mg, 1.8mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (39mg, 수율 11%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.32 min (순도: 87.4%). LC/MS, M⁺(ESI): 490.2, M-(ESI): 488.0.

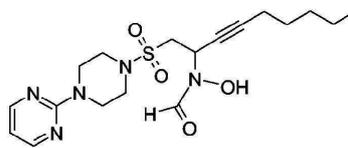
<779> **실시예 30:** [1-([4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]술폰닐)메틸]옥트-2-인-1-일)하이드록시포름아미드 (30)



(30)

<780> <781> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-(메틸술폰닐)피페라진 (중간체 B9; 379mg, 1.37mmol) 및 2-옥티날 (0.17mg, 1.20mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (248mg, 수율 41%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.16 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 443.2, M-(ESI): 441.0.

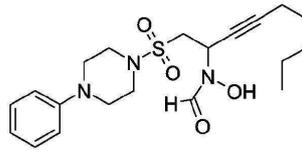
<782> **실시예 31:** 하이드록시(1-([4-피리미딘-2-일피페라진-1-일]술폰닐)메틸)옥트-2-인-1-일)포름아미드(31)



(31)

<783> <784> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 2-[4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일]피리미딘 (중간체 B10; 400mg, 1.65mmol) 및 2-옥티날 (0.28mg, 1.98mmol)로부터 시작하였으며, 분홍색 분말 (155mg, 수율 23%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.11 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 410.3, M-(ESI): 408.1.

<785> **실시예 32: 하이드록시(1-((4-페닐피페라진-1-일)술포닐)메틸)옥트-2-인-1-일]포름아미드(32)**

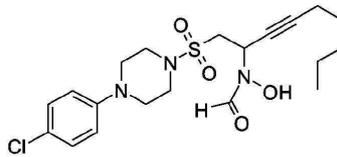


(32)

<786>

<787> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(메틸술포닐)-4-페닐피페라진 (400mg, 1.66mmol) 및 2-옥티날 (0.29mg, 2.0mmol)로부터 시작하였으며, 회색이 도는 흰색 분말 (258mg, 수율 38%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.72 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 408.3, M⁻(ESI): 406.2.

<788> **실시예 33: [1-((4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일)술포닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드(33)**

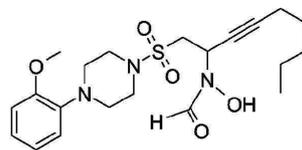


(33)

<789>

<790> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B11, 400mg, 1.46mmol) 및 2-옥티날 (0.25mL; 1.75mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 분말 (192mg, 수율 30%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.26 min (순도: 99.5%). LC/MS, M⁺(ESI): 442.2, M⁻(ESI): 440.1.

<791> **실시예 34: 하이드록시[1-((4-(2-메톡시페닐)피페라진-1-일)술포닐)메틸]옥트-2-인-1-일]포름아미드(34)**

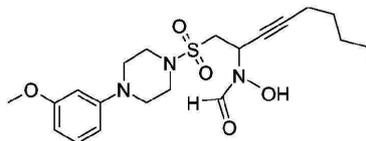


(34)

<792>

<793> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(2-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (400mg, 1.48mmol) 및 2-옥티날 (0.25mL; 1.75mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (159mg, 수율 25%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.30 min (순도: 98.25%). LC/MS, M⁺(ESI): 438.2, M⁻(ESI): 435.9.

<794> **실시예 35: 하이드록시[1-((4-(3-메톡시페닐)피페라진-1-일)술포닐)메틸]옥트-2-인-1-일]포름아미드(35)**



(35)

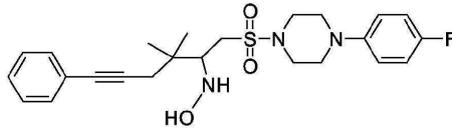
<795>

<796> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(3-메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B12; 500mg, 1.85mmol) 및 2-옥티날 (0.32mL; 2.22mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (451mg, 수율 56%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.85 min (순도: 99.0%). LC/MS, M⁺(ESI): 438.3, M⁻(ESI): 436.2.

<797> **실시예 36: [1-((4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일)술포닐)메틸]-2,2-디메틸-5-페닐헵트-4-인-1-일]하이드록시**

포름아미드 (36)

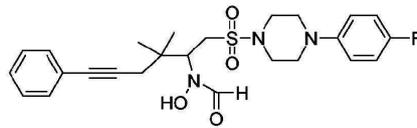
<798> 단계 a) 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진의 형성



<799>

<800> 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1; 600mg; 2.32mmol)의 THF (10mL) 용액에 리튬비스(트리메틸실릴)아미드 (THF에서 1.00M 용액 4.65mL; 4.65mmol)을 N₂ 하에 -78℃에서 첨가하였다. 30분 후, 디에틸 클로로포스페이트 (0.38mL; 2.56mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 -78℃에서 교반하였다. 2,2-디메틸-5-페닐펜트-4-이날 [Cosy et al., 1997, Journal of Organic Chemistry, 62(23), 7900-7901에 기재된 대로 제조, 432mg; 2.32mmol]의 THF (5mL)을 캐뉼러삽입하고, 상기 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 12시간 동안 교반하였다. 그런 후, 하이드록실아민 (4.1mL; 70mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 3시간 동안 60℃에서 가열하였다. 마지막으로 그것을 감압 하에 농축시키고, EtOAc로 재용해시키고, NH₄Cl의 포화 용액 및 식염수로 세척한 후, 마그네슘 술페이트로 건조한 후, 여과시켜 농축하였다. 상기 조물질을 실리카 (EtOAc:c-Hex; 구배 20:80 내지 50:50) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 노란색 오일 (710mg, 수율 66%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.15 min (순도: 95.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 460.2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 7.37 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 14.2, 10.1 Hz, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.34 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 3.12 (m, 5H), 2.37 (AB, J = 15.9, Δ = 49.3 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H).

<801> 단계 b) [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-2,2-디메틸-5-페닐펜트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드의 형성



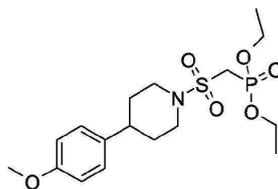
(36)

<802>

<803> 상기 목적 화합물 (36)을 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-{{2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸-6-페닐헥스-5-인-1-일}술포닐}피페라진 (710mg, 1.54mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (268mg, 수율 36%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.08 min (순도: 98.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 488.1, M⁻(ESI): 486.0. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.99 (s, 0.3H), 9.78 (s, 0.7H), 8.28 (s, 0.3H), 7.93 (s, 0.7H), 7.28-7.37 (m, 5H), 6.88-7.07 (m, 4H), 4.72 (d, J = 8.3 Hz, 0.3H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 0.7H), 3.48 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.41-2.47 (m, 2H), 1.05 (m, 6H).

<804> **실시예 37: [4-(디에틸아미노)-1-({[4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술포닐}메틸)부트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (37)**

<805> 단계 a) 디에틸({[4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술포닐}메틸)포스포네이트의 형성

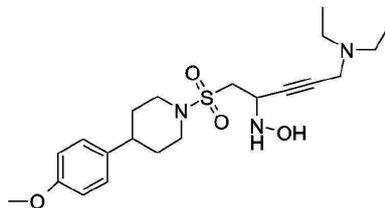


<806>

<807> 상기 목적 화합물을 실시예 10, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-메톡시페닐)-1-(메틸술포닐)피페리딘 (중간체 B4; 2.92g, 10.9mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (3.86g, 수율 88%)로 얻었다.

HPLC, Rt: 3.65 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 406.3, M⁻(ESI): 404.2. ¹H NMR (DMSO-d6) δ: 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.31-4.21 (m, 4H), 3.97 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.56 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

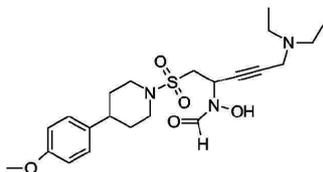
<808> 단계 b) N,N-디에틸-4-(하이드록시아미노)-5-([4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술포닐)펜트-2-인-1-아민의 형성



<809>

<810> 디에틸 ([4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술포닐)메틸)포스포네이트 (558mg; 1.38mmol), MnO₂ (1.2g, 13.8mmol), 리튬 하이드록사이드 (99mg; 4.13mmol), 분자체 (4A, 300mg) 및 4-디에틸아미노-2-부틸-1-올 (306.21 μl; 2.06mmol)의 THF (5mL) 현탁액을 2500초 동안 150°C에서 MW 하에 가열하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EtOAc로 행구었다. 상기 여과물을 감압 하에 농축시키고, THF (15mL)로 재용해시키고, 하이드록실아민 (2.44mL)을 첨가한 후, 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 60°C에서 가열하였다. 상기 용매를 감압 하에 제거하고, 잔여물을 EtOAc로 용해시키고, NH₄Cl의 포화 용액 및 식염수로 세척하였다. 상기 유기 상을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과한 후 농축시켰다. 상기 조물질 (524mg)을 실리카 (DCM:MeOH:NH₄OH 90:10:0.1) 섬광 크로마토그래피로 정제하여, 상기 목적 화합물을 갈색 오일 (97mg, 수율 17%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.50 min (순도: 80%). LC/MS, M⁺(ESI): 424.0. ¹H NMR (DMSO-d6) δ: 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 13.9, 8.3 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 13.9, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.56 (qd, J = 7.2 Hz, 4H), 2.53 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 6H).

<811> 단계 c) [4-(디에틸아미노)-1-([4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술포닐)메틸)부트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드의 형성

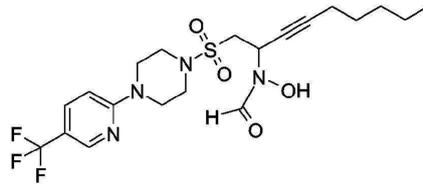


(37)

<812>

<813> 상기 목적 화합물 (37)을 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 N,N-디에틸-4-(하이드록시아미노)-5-([4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술포닐)펜트-2-인-1-아민 (97mg, 0.23mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 오일 (64mg, 수율 49%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.58 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 452.2, M⁻(ESI): 450.1. ¹H NMR (DMSO-d6) δ: 11.80 (brs, 1H), 8.6 (brs, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.67 (m, 0.6H), 5.10 (brs, 0.2H), 4.50 (brs, 0.2H), 3.87-4.00 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.20-4.42 (m, 6H), 2.86 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.72-1.87 (m, 4H), 1.34 (m, 6H).

<814> **실시예 38: 하이드록시{1-([4-[5-트리플루오로메틸]피리딘-2-일]피페라진-1-일]술포닐)메틸}옥트-2-인-1-일}포름아미드 (38)**



(38)

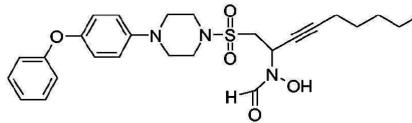
<815>

<816>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-메탄술포닐-4-(5-트리플루오로메틸피리딘-2-일)피페라진 (유도체 B13; 500mg; 1.62mmol) 및 2-옥타날 (0.28mL; 1.94mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (124mg, 수율 16%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.29 min (순도: 96.7%). LC/MS, M^+ (ESI): 477.4, M^- (ESI): 475.2.

<817>

실시예 39: 하이드록시[1-({[4-(4-페녹시페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]포름아미드(39)



(39)

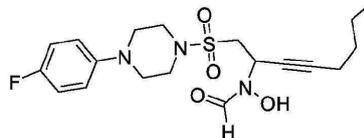
<818>

<819>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(메틸술포닐)-4-(4-페녹시페닐)피페라진 (유도체 B14; 500mg; 1.50mmol) 및 2-옥타날 (0.26mL; 1.80mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (273mg, 수율 36%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.58 min (순도: 99.7%). LC/MS, M^+ (ESI): 500.3, M^- (ESI): 498.2.

<820>

실시예 40: [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)헵트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드(40)



(40)

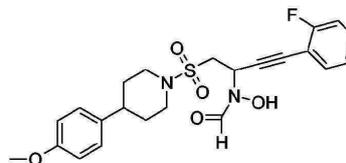
<821>

<822>

상기 목적 화합물을 실시예 20에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 디에틸 ({{[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)포스포네이트 [실시예 21, 단계 a)에 기재된 대로 제조; 534mg; 1.35mmol] 및 2-헵틴-1-올 (228mg; 2.03mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 고체 (372mg, 수율 67%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.60 min (순도: 97.4%). LC/MS, M^+ (ESI): 412.2, M^- (ESI): 410.2. 1H NMR (DMSO-d6) δ : 10.22 (brs, 0.5H), 9.84 (brs, 0.5H), 8.12 (brs, 1H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 9.2, 4.7 Hz, 2H), 5.40 (brs, 0.5H), 5.18 (brs, 0.5H), 3.38-3.54 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.13 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.30-1.45 (m, 4H), 0.84 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

<823>

실시예 41: [3-(2-플루오로페닐)-1-({[4-메톡시페닐]피페리딘-1-일]술포닐}메틸)프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (41)



(41)

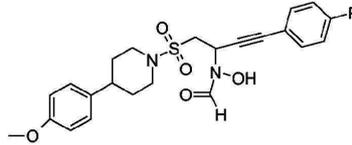
<824>

<825>

상기 목적 화합물을 실시예 21에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 디에틸 ({{[4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술포닐}메틸)포스포네이트 [실시예 37, 단계 a)에 기재된 대로 제조; 345mg; 0.85mmol] 및 3-(2-플루오로페

닐)프로-2-인-1-올 (192mg; 1.28mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 고체 (169mg, 수율 43%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.99 min (순도: 99.9%). LC/MS, M^+ (ESI): 461.3, M^- (ESI): 459.1. 1H NMR (DMSO-d6) δ : 10.42 (brs, 0.5H), 10.0 (brs, 0.5H), 8.30 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.56 (m, 1H), 3.61-3.94 (m, 7H), 2.97 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.79 (brd, J = 11.3 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H).

<826> **실시예 42: [3-(4-플루오로페닐)-1-({[4-(4-메틸옥시페닐)피페리딘-1-일]술폰닐}메틸)프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (42)**

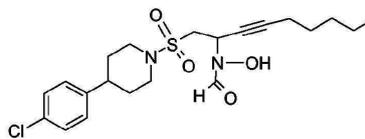


(42)

<827>

<828> 상기 목적 화합물 (42)를 실시예 21에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 디에틸 ({[4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일]술폰닐}메틸)포스포네이트 [실시예 37, 단계 a)에 기재된 대로 제조; 359mg; 0.89mmol] 및 3-(4-플루오로페닐)프로-2-인-1-올 (199mg; 1.33mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 고체 (153mg, 수율 37%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.03 min (순도: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 461.4, M^- (ESI): 459.2. 1H NMR (DMSO-d6) δ : 10.44 (brs, 0.5H), 9.99 (brs, 0.5H), 8.18 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.66 (brs, 0.5H), 5.48 (brs, 0.5H), 3.59-3.94 (m, 7H), 2.92 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.79 (brd, J = 11.3 Hz, 2H), 1.61 (m, 2H).

<829> **실시예 43: [1-({[4-(4-클로로페닐)피페리딘-1-일]술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드(43)**

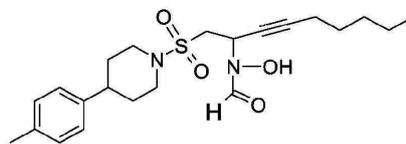


(43)

<830>

<831> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-클로로페닐)-1-(메틸술폰닐)피페리딘 (중간체 B15; 458mg; 1.67mmol) 및 2-옥티날 (0.29mL; 2.01mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (162mg, 수율 22%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.68 min (순도: 94.0%). LC/MS, M^+ (ESI): 441.3 M^- (ESI): 439.2.

<832> **실시예 44: 하이드록시[1-({[4-(4-메틸페닐)피페리딘-1-일]술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일]포름아미드(44)**

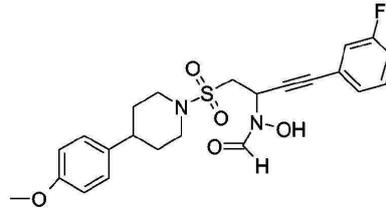


(44)

<833>

<834> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-메틸페닐)-1-(메틸술폰닐)피페리딘 (중간체 B16; 423mg; 1.67mmol) 및 2-옥티날 (0.29mL; 2.01mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (246mg, 수율 35%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.64 min (순도: 97.6%). LC/MS, M^+ (ESI): 421.4 M^- (ESI): 419.2.

<835> **실시예 45: [3-(3-플루오로페닐)-1-({[4-(4-메틸옥시페닐)피페리딘-1-일]술폰닐}메틸)프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (45)**



(45)

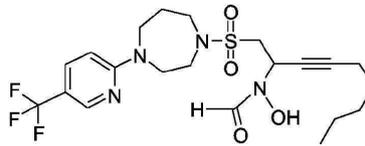
<836>

<837>

상기 목적 화합물을 실시예 21에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 디에틸 ({{4-(4-메톡시페닐)피페리딘-1-일}술폰닐}메틸)포스포네이트 [실시예 37, 단계 a)에 기재된 대로 제조; 330mg; 0.81mmol] 및 3-(3-플루오로페닐)프로-2-인-1-올 (183mg; 1.22mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (25mg, 수율 7%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.04 min (순도: 99.6%). LC/MS, M⁺(ESI): 461.3 M⁻(ESI): 459.2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.46 (brs, 0.5H), 9.96 (brs, 0.5H), 8.18-8.31 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.26-7.33 (m, 3H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.68 (brs, 0.5H), 5.50 (brs, 0.5H), 3.61-4.03 (m, 7H), 2.92 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

<838>

실시예 46: 하이드록시-1-[[4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제판-1-일]술폰닐}메틸]옥트-2-인-1-일}포름아미드 (46)



(46)

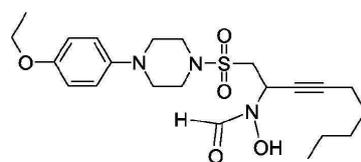
<839>

<840>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(메틸술폰닐)-4-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]-1,4-디아제펜(중간체 B17; 441mg; 1.36mmol) 및 2-옥티날 (203mg; 1.64mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (216mg, 수율 33%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.86 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 491.4 M⁻(ESI): 489.1.

<841>

실시예 47: [1-({4-(4-에틸옥시페닐)피페라진-1-일}술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드(47)



(47)

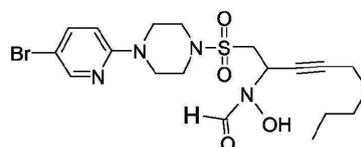
<842>

<843>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-에톡시페닐)-4-(메틸술폰닐)피페라진 (중간체 B 18; 426mg; 1.5mmol) 및 2-옥티날 (225mg; 1.8mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (135mg, 수율 20%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.58 min (순도: 98.4%). LC/MS, M⁺(ESI): 452.3, M⁻(ESI): 450.3.

<844>

실시예 48: [1-({4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-일}술폰닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (48)

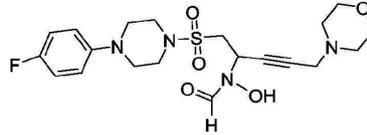


(48)

<845>

<846> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(5-브로모-피리딘-2-일)-4-(메탄술포닐)피페라진 (중간체 B19; 400mg; 1.25mmol) 및 2-옥티날 (186mg; 1.5mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (258mg, 수율 41%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.85 min (순도: 99.3%). LC/MS, M^+ (ESI): 488.9, M^- (ESI): 487.9.

<847> **실시예 49: [1-([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸]-4-모르폴린-4-일부트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (49)**

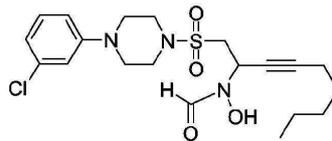


(49)

<848>

<849> 상기 목적 화합물을 실시예 20에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 디에틸 ([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸)포스포네이트 [실시예 21, 단계 a)에 기재된 대로 제조; 558mg; 1.41mmol] 및 4-모르폴린-4-일부트-2-인-1-올 (329mg; 2.12mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (67mg, 수율 58%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.91 min (순도: 100%). LC/MS, M^+ (ESI): 455.3. 1H NMR (DMSO-d6) δ : 10.35 (brs, 5H), 9.95 (brs, 5H), 8.15 (m, 1H), 6.95-7.09 (m, 4H), 5.45 (brs, 5H), 5.30 (brs, 5H), 3.40-3.60 (m, 6H), 3.27 (m, 6H), 3.14 (m, 4H), 2.43 (m, 4H).

<850> **실시예 50: [1-([4-(3-클로로페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (50)**

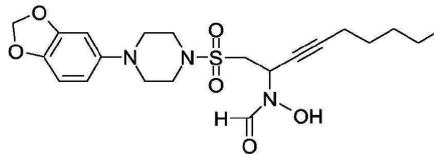


(50)

<851>

<852> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(3-클로로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (500mg; 1.8mmol) 및 2-옥티날 (270mg; 2.2mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (346mg, 수율 51%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.48 min (순도: 99.9%). LC/MS, M^+ (ESI): 442.1, M^- (ESI): 439.8.

<853> **실시예 51: [1-([4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)피페라진-1-일]술포닐)메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (51)**

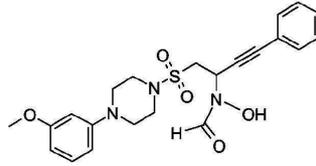


(51)

<854>

<855> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B20, 500mg; 1.76mmol) 및 2-옥티날 (0.30mL; 2.11mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (184mg, 수율 23%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.78 min (순도: 99.9%). LC/MS, M^+ (ESI): 452.3, M^- (ESI): 450.1.

<856> **실시예 52: 하이드록시[1-([4-(3-메틸옥시페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸]-3-페닐프로프-2-인-1-일]포름아미드 (52)**



(52)

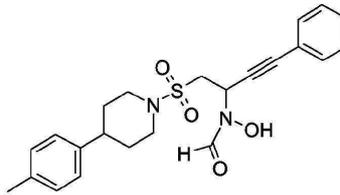
<857>

<858>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(3-메톡시페닐)-4-(메틸술폰닐)피페라진 (중간체 B12, 500mg; 1.85mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (0.27mL; 2.22mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (379mg, 수율 46%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.72 min (순도: 97.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 444.4, M⁻(ESI): 442.2.

<859>

실시예 53: 하이드록시[1-({[4-(4-메틸페닐)피페리딘-1-일]술폰닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일]포름아미드 (53)



(53)

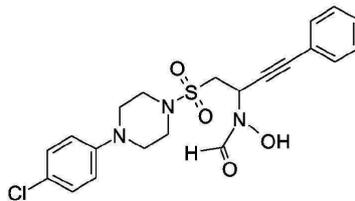
<860>

<861>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-(4-메틸페닐)-1-(메틸술폰닐)피페리딘 (중간체 B16, 340mg; 1.34mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (0.20mL; 1.61mmol)로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (252mg, 수율 44%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.20 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 427.4, M⁻(ESI): 425.3.

<862>

실시예 54: [1-({[4-(4-클로로페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (54)



(54)

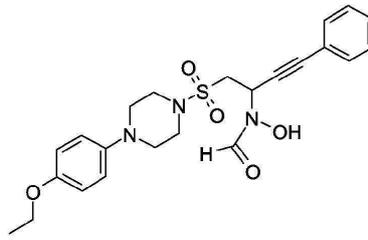
<863>

<864>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-클로로페닐)-4-(메틸술폰닐)피페라진 (중간체 B11, 500mg; 1.82mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (0.27mL; 2.18mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 고체 (445mg, 수율 55%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.20 min (순도: 99.4%). LC/MS, M⁺(ESI): 448.3, M⁻(ESI): 446.2.

<865>

실시예 55: [1-({[4-(4-에틸옥시페닐)피페라진-1-일]술폰닐}메틸)-3-페닐프로프-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (55)



(55)

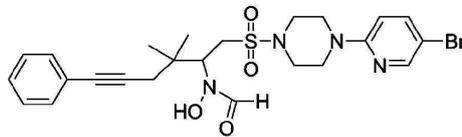
<866>

<867>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-에톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B18, 500mg; 1.76mmol) 및 페닐프로피온알데히드 (0.26mL; 2.11mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 고체 (265mg, 수율 32%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.22 min (순도: 99.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 458.4, M⁻(ESI): 456.3.

<868>

실시예 56: [1-({[4-(5-브로모피리딘-2-일)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-2,2-디메틸-5-페닐펜트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드 (56)



(56)

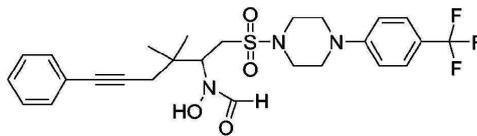
<869>

<870>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(5-브로모피리딘-2-일)-4-메탄술포닐 피페라진 (중간체 B19, 512mg; 1.60mmol) 및 2,2-디메틸-5-페닐펜트-4-이날 [Cossy et al., 1997, 상기에 기재된 대로 제조, 298mg; 1.60mmol]로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (149mg, 수율 17%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.94 min (순도: 96.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 551.2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.98 (s, 0.4H), 9.78 (s, 0.6H), 8.29 (s, 0.4H), 8.19 (m, 1H), 7.95 (s, 0.6H), 7.71 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 6.85 (m, 1H), 4.73 (d, J = 7.9 Hz, 0.4H), 4.04 (d, J = 8.7 Hz, 0.6H), 3.57 (m, 4H), 3.39-3.53 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.42-2.52 (m, 2H), 1.05 (m, 6H).

<871>

실시예 57: {2,2-디메틸-5-페닐-1-[(4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진-1-일)술포닐]메틸}펜트-4-인-1-일}하이드록시포름아미드 (57)



(57)

<872>

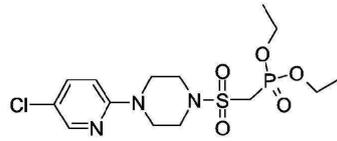
<873>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(메틸술포닐)-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]피페라진 (중간체 B6, 511mg; 1.66mmol) 및 2,2-디메틸-5-페닐펜트-4-이날 [Cossy et al., 1997, 상기에 기재된 대로 제조, 309mg; 1.66mmol]로부터 시작하였으며, 베이지색 분말 (220mg, 수율 25%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.58 min (순도: 92.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 538.5, M⁻(ESI): 536.4. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.99 (s, 0.3H), 9.79 (s, 0.7H), 8.30 (s, 0.3H), 7.95 (s, 0.7H), 7.50 (m, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H), 7.00-7.08 (m, 2H), 4.76 (d, J = 8.7 Hz, 0.3H), 4.06 (d, J = 8.7 Hz, 0.7H), 3.26-3.55 (m, 10H), 2.37-2.52 (m, 2H), 1.06 (m, 6H).

<874>

실시예 58 [1-({[4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일]술포닐}메틸)헥스-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (58)

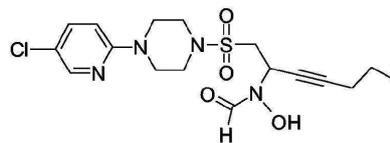
<875> 단계 a) 디에틸(4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일)술포닐메틸포스포네이트의 형성



<876>

<877> 상기 목적 화합물을 실시예 10, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(5-클로로피리딘-2-일)-4-메탄술포닐피페라진 (중간체 B9, 2.63g; 9.54mmol) 으로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (2.4g, 수율 61%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.58 min (순도: 91.9%). LC/MS, M⁺(ESI): 412.1, M⁻(ESI): 410.1. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 3.51 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 3.42 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

<878> 단계 b) [1-(4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일)술포닐메틸]헥스-2-인-1-일]하이드록시포름아미드의 형성

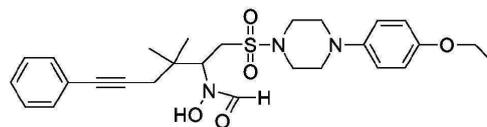


(58)

<879>

<880> 상기 목적 화합물 (58)을 실시예 21에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 디에틸(4-(5-클로로피리딘-2-일)피페라진-1-일)술포닐메틸포스포네이트(485mg; 1.18mmol) 및 2-헥신-1-올 (195 μl; 1.77mmol)로부터 시작하였다. 하이드로클로라이드 염을, 상기 목적 화합물 EtOAc 용액에 Et₂O/HCl를 첨가하여 얻었다. 상기 침전물을 여과시켜, 상기 화합물을 갈색 분말 (228mg, 수율 43%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.78 min (순도: 93.0%). LC/MS, M⁺(ESI): 415.3, M⁻(ESI): 413.1. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.3 (brs, 1H), 8.15 (brs, 1H), 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.12-5.60 (brm, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.16-3.41 (m, 6H), 2.13 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), CHN 분석: [C₁₇H₂₃N₄O₄ClS-HCl] 계산값: C 45.24%, H 5.36%, N 12.41%; 실측값: C 45.04%, H 5.59%, N 12.40%.

<881> **실시예 59: [1-(4-(4-에틸옥시페닐)피페라진-1-일)술포닐메틸]-2,2-디메틸-5-페닐펜트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드 (59)**

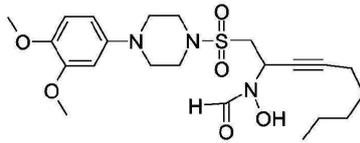


(59)

<882>

<883> 상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-에톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B18, 457mg; 1.61mmol) 및 2,2-디메틸-5-페닐펜트-4-이날 [Cossy et al., 1997, 상기에 기재된 대로 제조, 299mg; 1.61mmol]로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (40mg, 수율 4%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.63 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 514.5, M⁻(ESI): 512.3. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.96 (brs, 1H), 8.30 (s, 0.3H), 7.95 (s, 0.7H), 7.31-7.40 (m, 5H), 6.80-6.90 (m, 4H), 4.30 (brs, 2H), 3.94 (d, J = 6.9 Hz, 0.3H), 4.05 (d, J = 7.9 Hz, 0.7H), 4.73 (qd, J = 9.0 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.32 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.48-2.51 (m, 2H), 1.28 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.07 (m, 6H).

<884> **실시예 60: [1-(4-(3,4-디메틸옥시페닐)피페라진-1-일)술포닐메틸]옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (60)**



(60)

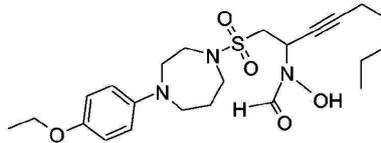
<885>

<886>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B21, 450mg; 1.50mmol) 및 2-옥티날 (0.26mL; 1.81mmol)로부터 시작하였으며, 분홍색 분말 (110mg, 수율 13%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.14 min (순도: 99.6%). LC/MS, M⁺(ESI): 468.4, M⁻(ESI): 466.3.

<887>

실시예 61: [1-({[4-(4-에틸옥시페닐)-1,4-디아제판-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (61)



(61)

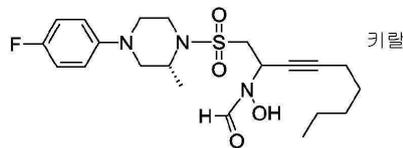
<888>

<889>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-에톡시페닐)-4-(메틸술포닐)-1,4-디아제판 (중간체 B22, 141mg; 0.47mmol) 및 2-옥티날 (0.08mL; 0.57mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 분말 (24mg, 수율 11%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.36 min (순도: 76.4%). LC/MS, M⁺(ESI): 466.5, M⁻(ESI): 464.4.

<890>

실시예 62: [1-({(2R)-4-(4-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-일]술포닐}메틸)옥트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (62)



(62)

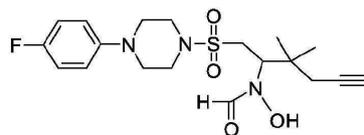
<891>

<892>

상기 목적 화합물을 실시예 13에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 (2R)-4-(플루오로페닐)-2-메틸-1-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B23; 460mg; 1.69mmol) 및 2-옥티날 (0.29mL; 2.03mmol)로부터 시작하였으며, 오렌지색 분말 (282mg, 수율 38%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.45 min (순도: 99.4%). LC/MS, M⁺(ESI): 440.4, M⁻(ESI): 438.3.

<893>

실시예 63: [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-2,2-디메틸헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드 (63)



(63)

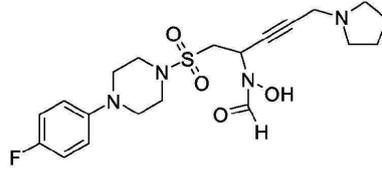
<894>

<895>

상기 목적 화합물을 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1; 411mg; 1.59mmol) 및 2,2-디메틸헵트-4-이날 [Rigby et al., 2004, J. Org. Chem., 69(20), 6751-6760에 기재된 대로 제조, 175mg; 1.59mmol]로부터 시작하였으며, 노란색 분말 (24mg, 수율 4%)로

얻었다. HPLC, Rt: 3.00 min (순도: 100%). LC/MS, M⁺(ESI): 412.3, M⁻(ESI): 410.3. ¹H NMR (DMSO-d6) δ : 8.33 (s, 0.2H), 7.89 (s, 0.8H), 6.76-7.12 (m, 4H), 4.65 (brd, 0.2H), 4.20 (d, J = 8.7 Hz, 0.8H), 3.56 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 0.95 (m, 6H).

<896> **실시예 64: [1-([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸]-4-피롤리딘-1-일부트-2-인-1-일]하이드록시포름아미드 (64)**

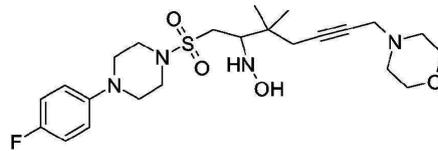


(64)

<897>
<898> 상기 목적 화합물을 실시예 21에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 디에틸 ([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸)포스포네이트 [실시예 21, 단계 a)에 기재된 대로 제조, 351mg; 0.89mmol] 및 4-피롤리딘-1-일부트-2-인-1-올 [Bieber et al., 2004, Tetrahedron Letters, 45(45); 8281-8283에 기재된 대로 제조, 186mg; 1.34mmol]로부터 시작하였으며, 오렌지색 오일 (9mg, 수율 2%)로 얻었다. HPLC, Rt: 1.87 min (순도: 91.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 439.5.

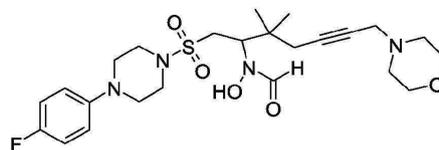
<899> **실시예 65: [1-([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸]-2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-인-1-일]하이드록시포름아미드 (65)**

<900> 단계 a) 4-[7-([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)-6-(하이드록시아미노)-5,5-디메틸헵트-2-인-1-일]모르폴린의 형성



<901>
<902> 상기 목적 화합물을 실시예 36, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1, 380mg; 1.45mmol) 및 2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-이날 (중간체 A6, 303mg)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (250mg, 수율 36%)로 얻었다. HPLC, Rt: 2.20 min (순도: 98.2%). LC/MS, M⁺(ESI): 483.6.

<903> 단계 b) [1-([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸]-2,2-디메틸-6-모르폴린-4-일헥스-4-인-1-일]하이드록시포름아미드의 형성

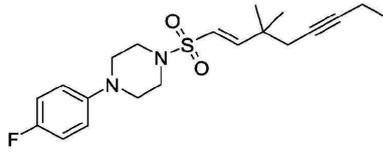


(65)

<904>
<905> 상기 목적 화합물 (65)를 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 4-[7-([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)-6-(하이드록시아미노)-5,5-디메틸헵트-2-인-1-일]모르폴린 (250mg; 0.52mmol)으로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (100mg, 수율 38%)로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d6) δ : HPLC, Rt: 2.34 min (순도: 93.8%). LC/MS, M⁺(ESI): 511.4, M⁻(ESI): 509.3.

<906> **실시예 66: [1-([4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐)메틸]-2,2-디메틸헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드 (66)**

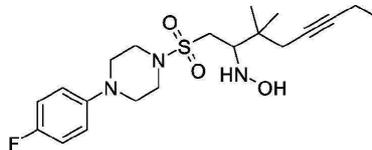
<907> 단계 a) 1-({(1E)-3,3-디메틸옥트-1-엔-5-인-1-일}술포닐)-4-(4-플루오로페닐)피페라진의 형성



<908>

<909> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 a)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-(메틸술포닐)피페라진 (중간체 B1, 855mg; 3.31mmol) 및 2,2-디메틸-헵트-4-이날 (457mg; 3.31mmol)로부터 시작하였으며, 흰색 분말 (764mg, 수율 61%)로 얻었다. HPLC, Rt: 4.75 min (순도: 97.7%). LC/MS, M⁺(ESI): 379.4. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 6.97-6.82 (m, 4H), 6.74 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.26 (m, 4H), 3.15 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.01-2.16 (m, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

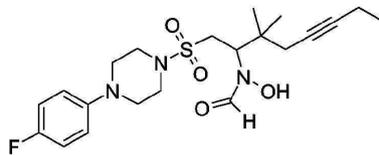
<910> 단계 b) 1-(4-플루오로페닐)-4-{[2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸옥트-5-인-1-일]술포닐}피페라진의 형성



<911>

<912> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 b)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-({(1E)-3,3-디메틸옥트-1-엔-5-인-1-일}술포닐)-4-(4-플루오로페닐)피페라진 (760mg; 2.01mmol)으로부터 시작하였으며, 베이지색 오일 (836mg, 정량)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.49 min (순도: 95.0%). LC/MS, M⁺(ESI): 412.4.

<913> 단계 c) [1-({[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]술포닐}메틸)-2,2-디메틸헵트-4-인-1-일]하이드록시포름아미드의 형성



(66)

<914>

<915> 상기 목적 화합물을 실시예 1, 단계 c)에 기재된 절차에 따라 제조하는데, 다만 1-(4-플루오로페닐)-4-{[2-(하이드록시아미노)-3,3-디메틸옥트-5-인-1-일]술포닐}피페라진 (836mg; 2.03mmol)으로부터 시작하였으며, 흰색 고체 (241mg, 수율 27%)로 얻었다. HPLC, Rt: 3.82 min (순도: 93.6%). LC/MS, M⁺(ESI): 440.6, M⁻(ESI): 438.5. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.93 (s, 0.3H), 9.71 (s, 0.7H), 8.26 (s, 0.3H), 8.26 (s, 0.7H), 6.95-7.90 (m, 4H), 4.60 (d, J = 9.0 Hz, 0.3H), 3.96 (d, J = 8.7 Hz, 0.7H), 3.35-3.98 (m, 6H), 3.15 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 1.04 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (m, 6H).

<916> 더 일반적인 방법에 따라, 화학식 (I)의 화합물 및 그것의 화학식 (II) 내지 (XII)의 전구체를, 당업자에게 잘 알려져 있는 적합한 상호전환 기술을 사용해, 화학식 (I)의 대체 화합물로 각각 전환시킬 수 있다.

<917> 만일 상기 세트의 일반적인 합성 방법이 화학식 (I)의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 화합물 합성을 위해 필요한 중간체를 얻기에 적절하지 않다면, 당업자에게 알려져 있는 적합한 제조 방법이 사용되어야만 한다. 일반적으로, 화학식 (I)의 어느 개별적 화합물의 합성 경로는 분자 각각의 특이적 치환기 및 필요한 중간체의 즉각적인 이용성에 달려있을 것이며; 다시 한번, 그러한 요인들은 당업자에 의해 인식되어지는 것이다. 모든 보호 및 탈보호 방법에 대해서는 다음을 참조: "보호기 (Protecting Groups)" [Philip J. Kocienski, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994] 및 "유기 합성에서 보호기 (Protective Groups in Organic Synthesis)" [Theodora W. Greene and Peter G. M. Wuts, Wiley interscience, 3rd Edition 1999]. 당업자는, 상

기 분자에 대한 잠재적인 반응 가능성이 차단되거나 보호되어, 그 결과 상기 반응의 수율 증가 및/또는 부 반응을 피하려고 할 때, 어떤 반응이 가장 잘 수행되는지 알 수 있다. 보호기 모이어티의 예는 상술한 필립 J. 코시엔스키 (Philip J. Kocienski, 1994 상술됨) 및 그린 외 (Greene et al., 1999, 상술됨)에 의해 발견된 것일 수도 있을 것이다. 특정 반응을 위한 보호기의 필요성 및 선택은 당업자에게 알려져 있고, 보호될 기능기 (하이드록시, 아미노, 카르복시 등)의 본질, 상기 치환기가 상기 반응 조건의 일부인 분자의 안정성 및 구조에 달려 있다.

<918> 본 발명의 화합물을 적절한 용매의 증발로부터의 결정화에 의해 용매 분자와 관련하여 분리시킬 수 있다. 염기 중심 (center)을 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 종래 방법으로 제조할 수도 있을 것이다. 예를 들어, 유리 염기 (free base) 용액을 순수한 또는 적합한 용매에서 적합한 산으로 처리하고, 얻어진 염을 여과 또는 반응 용매를 진공 하에서 증발시켜 분리한다. 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염을, 적합한 염기로 화학식 (I)의 화합물 용액을 처리하여 유사한 방법으로 얻을 수도 있을 것이다. 두 가지 유형의 염을 이온-교환 수지 기술을 사용하여 형성하거나 상호전환할 수 있을 것이다.

<919> 다음에서, 본 발명은 예시의 수단으로 설명하나, 이는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 구성되서는 안 된다.

<920> **생물학적 분석:**

<921> 본 발명의 상기 화합물은 다음의 분석에 포함될 수도 있을 것이다.

<922> **실시예 67: 효소 억제 분석**

<923> 본 발명의 화합물을 MMP-1, MMP-2, MMP-9 및 MMP-12의 억제제로서 그들의 활성을 평가하기 위해 테스트하였다.

<924> MMP-9 분석 방법

<925> 본 발명의 화합물을, 쿠마린-표지 (coumarin-labeled) 펩티드 기질, (7-메톡시쿠마린-4-일)아세틸-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-디니트로페닐]-L-2,3 디아미노프로피오닐)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR) [Knight et al., 1992, FEBS Lett., 263-266]를 사용하는 방법으로 92kDa 젤라티나제 (MMP-9)에 대한 억제 활성을 테스트하였다.

<926> 원액 (stock solution)을 다음에 따라 구성하였다: 분석 버퍼 (buffer): 100mM NaCl, 10mM CaCl₂, 및 0.05% Brij 35를 포함하는 100mM Tris-HCl pH 7.6.

<927> 기질: 0.4mM McaPLGLDpaAR (바켄 (Bachem)사)(0.437mg/ml) 원액의 100%

<928> DMSO 용액 (-20°C에서 저장). 분석 버퍼로 8 μM까지 희석

<929> 효소: 분석 버퍼로 적절히 희석된 재조합형 인간 92kDa 젤라티나제 (MMP-9; APMA (4-아미노페닐 머큐릭 아세테이트)-필요시 활성화됨).

<930> 테스트 화합물을, 처음에 100% DMSO의 10mM 화합물 용액으로 준비한 후, 100% DMSO로 1mM까지 희석한 다음, 96-웰 마이크로티터 플레이트 (96-well microtitre plate) 분석 농도 범위의 100 μM (컬럼 1) 내지 5.1nM (컬럼 10)인 컬럼 1-10을 걸쳐 100% DMSO로 연속해서 3배 희석시켰다.

<931> 상기 분석을 96-웰 마이크로티터 플레이트로 웰-당 총 부피 100 μL로 수행하였다. 활성화 효소 (20 μL)와 분석 버퍼 20 μL를 차례로 웰에 첨가하였다. 그런 다음, 적절한 농도의 DMSO 10 μL로 용해된 테스트 화합물과 McaPLGLDpaAR (분석 버퍼로 DMSO 원액을 희석시켜 제조, 8 μM) 50 μL를 차례로 첨가하였다. 테스트 화합물의 10 농도를 보여주는 각각을 2번 검사하였다. 대조구 (control) 웰은 효소나 테스트 화합물이 없는 것이다. 상기 반응을 2시간 동안 37°C에서 배양하였다. 405nm에서 형광 (fluorescence)을, 상기 반응을 중단하지 않고, 320nm 여기 (excitation)를 사용하여, SLT 플루오스타 (Fluostar) 형광측정기 [SL T Labinstruments GmbH, Grodig, Austria]로 즉시 측정하였다.

<932> 상기 테스트 화합물의 효능을 억제제의 10가지 농도로 발생된 투여량 반응 곡선으로부터 결정하였다. IC₅₀ (효소 활성의 50% 감소를 얻기 위해 필요한 화합물 농도)를 방정식, $Y = a + ((b - a)/(1 + (c/X)^d))$ 에 데이터를 입력 하여. (Y = 특정 투여량으로 얻은 억제력; X = nM의 투여량; a = 최소 y 또는 0% 억제; b = 최대 y 또는 100% 억제; c = IC₅₀; d = 기울기. 상기 결과는 하나의 상징적 숫자로 반올림하였다.

<933> MMP-12 분석 방법

<934> 본 발명의 화합물을, 쿠마린-표지 펩티드 기질, (7-메톡시쿠마린-4-일)아세틸-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-디니트로페닐]-L-2,3-디아미노프로피오닐)-Ala-Arg-NH₂ (McaPLGLDpaAR)[Knight et al., 1992, 상술됨]를 사용하는 방법으로 메탈로엘라스타제 (MMP-12)에 대한 억제 활성을 테스트하였다. 이 분석을 위한 방법은 위의 MMP-9 분석에 기재된 대로이다.

<935> MMP-1 분석 방법

<936> 본 발명의 화합물을, 쿠마린-표지 펩티드 기질, (7-메톡시쿠마린-4-일)아세틸-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-디니트로페닐]-L-2,3-디아미노프로피오닐)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR)[Knight et al., 1992, 상술됨]를 사용하는 방법으로 콜라게나제 (MMP-1)에 대한 억제 활성을 테스트하였다. 이 분석을 위한 방법은 위의 MMP-9 분석에 기재된 대로이다.

<937> MMP-2 분석 방법

<938> 본 발명의 화합물을, 쿠마린-표지 펩티드 기질, (7-메톡시쿠마린-4-일)아세틸-Pro-Leu-Gly-Leu-(3-[2,4-디니트로페닐]-L-2,3-디아미노프로피오닐)-Ala-Arg-NH₂ (Mca PLGLDpaAR)[Knight et al., 1992, 상술됨]를 사용하는 방법으로 젤라티나제 B(MMP-2)에 대한 억제 활성을 테스트하였다. 이 분석을 위한 방법은 위의 MMP-9 분석에 기재된 대로이다.

<939> 상기 결과를 IC₅₀ (효소 활성의 50% 감소를 얻기 위해 필요한 화합물 농도)으로 나타내고 아래 표 1에 기재한다.

【표 1】

<940> 서로 다른 MMPs에 대한 IC₅₀

실시예	MMP-1	MMP-12
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
실시예 1	> 5000	46
실시예 4	> 5000	58
실시예 6	> 5000	21
실시예 7	> 5000	20
실시예 9	> 5000	48
실시예 10	> 5000	33
실시예 19	> 5000	18
실시예 27	> 5000	95
실시예 36	> 5000	20
실시예 37	> 5000	6
실시예 61	> 5000	24
실시예 64	> 5000	40

<941> **실시예 68: 림프구의 IL-2-유발 복막 (peritoneal) 점증 (recruitment)**

<942> IL-2의 복막내 투여로 인해 림프구가 복막강 안으로 이동한다. 이것이 염증 기간 동안 일어나는 세포 이동에 대한 모델이다.

<943> **실험 방법**

<944> C3H/HEN 생쥐 (Elevage Janvier, France)에게 IL-2 [세로노 제약 연구소(Serono Pharmaceutical Research Institute), 식염수 20μg/kg]을 복막내로 주입하였다.

<945> 본 발명의 화합물을 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스 (carboxymethylcellulose (CMC)/0.25% 트윈 (tween)-20으로 현탁시키고, IL-2 투여 15분 전에 피하 또는 경구 (10ml/kg)로 투여하였다.

<946> IL-2 투여 24시간 후, 복막 백혈구를 5ml 포스페이트 완충 식염수 (PBS)-1mM EDTA (+4℃)로 상기 복막강을 3회 연속 세척하여 모았다. 상기 현탁액을 원심분리하였다 (+4℃에서 1700g x 10 min). 그 결과 얻어진 펠릿

(pellet)을 1ml PBS-1mM EDTA로 현탁시켰다.

<947> 림프구를, 베크만/쿨터 계수기 (Beckman/Coulter counter)를 사용하여 확인하고 측정하였다.

<948> **실험 설계**

<949> 상기 동물을 6개의 그룹 (6개의 생쥐)으로 나누었다.

<950> 1 그룹: (기저선) 0.5% CMC/0.25% 트윈-20 (본 발명의 화합물의 매개체) 및 식염수 (IL-2의 매개체) 투여;

<951> 2 그룹: (대조구 IL-2) 0.5% CMC/0.25% 트윈-20 투여 및 IL-2 주사;

<952> 3 그룹: 실험군 (본 발명의 화합물 투여량 1), 본 발명의 화합물 투여 및 IL-2 주사;

<953> 4 그룹: 실험군 (본 발명의 화합물 투여량 2), 본 발명의 화합물 투여 및 IL-2 주사;

<954> 5 그룹: 실험군 (본 발명의 화합물 투여량 3), 본 발명의 화합물 투여 및 IL-2 주사;

<955> 6 그룹: 참조군, 참조 화합물 덱사메타손 (dexamethasone) 투여 및 IL-2 주사.

<956> **계산**

<957> 림프구 점증 (lymphocyte recruitment) 억제를 다음과 같이 계산하였다:

<958> % 억제 = $1 - \frac{(LyX - Ly1)}{(Ly2 - Ly1)} \times 100\%$

<959>

<960> 여기서, Ly1 = 1 그룹의 림프구 수 ($E3/\mu l$), Ly2 = 2 그룹의 림프구 수 ($E3/\mu l$), LyX = X 그룹 (3-5)의 림프구 수 ($E3/\mu l$).

<961> ED₅₀ (억제 활성의 50% 감소를 얻기 위해 필요한 화합물 농도)를 계산하고 아래 표 2에 기재하였다.

【표 2】

<962> 림프구 모델의 IL-2-유발 복막 점증의 ED₅₀

실시예	ED ₅₀ (mg/kg)	경로
실시예 1	0.8	경구
실시예 7	2	경구

<963> **실시예 68: 만성폐쇄폐 질환 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)모델**

<964> 본 발명에 따른 화합물의 담배 연기-유발 COPD를 억제하는 능력에 대해 평가할 수 있다.

<965> 암컷 AJ 생쥐 (Harlan, 17-25g)를, 5개 그룹, 각각 깨끗한 챔버 (chamber)에서 11일 연속으로 매일 담배 연기 (CS)에 노출시킨다. 치료에 앞서, 노출 6일째 및 12일째에 생쥐의 체중을 잰다. 상기 담배 연기 (CS)를 미 켄터 키대학 담배연구소 (the Institute of Tobacco Research, University of Kentucky, USA)로부터 구입한 1R1 담배를 사용하여 생성시키고, 100ml/min 흐름 속도에서 상기 챔버로 유입되게 하였다.

<966> 매일 높은 수준으로 담배 연기 (CS)에 반복적인 노출로 인해 야기될 수 있는 잠재적 문제 어느 것이라도 최소화 하기 위하여, TS에 대한 상기 생쥐의 노출을 시간이 경과함에 따라 점점 증가시켜, 5일째에서 11일째까지 최대 담배 개수를 6개로 하였다 (대략 48분간 노출).

<967> 생쥐의 sham 그룹을 또한 대조구 (CS에 비노출)로서 같은 시간 동안 매일 공기에 노출시켰다.

<968> **치료**

<969> 본 발명의 화합물을 매개체로서 0.5% 카르복시메틸셀룰로오스 Na 염[CMC, 시그마 (Sigma) 참조 C-4888]를 준비 한다.

<970> 생쥐에게, 공기 또는 CS 노출 1시간 전에 그리고 상기 노출 중지 6시간 이후에, 투여량 5ml/kg을 위관영양법 (gavage)으로 매일 두 번씩 경구 투여한다.

- <971> 삼 생쥐 (n = 10)에게 매개체를 투여하고, 매일 최대 50분씩 공기에 노출시킨다. 상기 대조군 (n = 10)에게 매개체를 투여하고 CS (매일 최대 담배 6개)에 노출시킨다. 추가 군을 CS (매일 최대 담배 6개)에 노출시키고 상기 테스트 화합물 또는 상기 참조 화합물 중의 하나로 치료한다.
- <972> **기관지폐포 세척 (Bronchoalveolar lavage) 및 사이토스핀 (Cytospin) 분석**
- <973> 최종 CS 노출 24시간 후, 기관지폐포 세척을 다음과 같이 수행하였다:
- <974> 기관 (trachea)을 심부 마취 (펜토바르비톤나트륨 (sodium pentobarbitone)) 하에 절개하고, 대략 8mm으로 짧아진 포트렉스 (Portex) 나일론 정맥내 캐뉼러를 사용하여 캐뉼러삽입한다. 10 units/ml 헤파린 (0.4ml)을 포함하는 포스페이트 완충 식염수 (PBS, Gibco)를 천천히 주입하고 3번 중단한다. 세척액을 에펜도르프 (Eppendorf) 관에 넣고, 이후의 측정에 앞서 얼음 위에서 유지한다. 그런 후, 세척액을 원심분리시켜 세포로부터 분리한다. 상기 상청액을 제거하고, 이후의 분석을 위해 냉동시킨다. 상기 세포 펠릿을 PBS로 재현탁시키고, 총 세포 수를 혈구계수기 (haemocytometer)를 사용하여, 현미경 아래서 염색된 (stained) 알리쿼트 (aliquot)(Turks stain)를 세어 산출하였다.
- <975> 그런 다음, 차별적인 세포 수를 다음과 같이 산출하였다: 상기 잔여 세포 펠릿을 ml 당 약 105 세포까지 희석한다. 용량 500 μ l를 사이토스핀 (cytospin) 슬라이드 깔때기에 넣고, 800rpm에서 8분간 원심분리시켰다. 상기 슬라이드를 공기에서 건조하고, 구매자 지시에 따라, '키웍-디프' (Kwik-Diff) 용액 (Shandon)을 사용하여 염색한다. 슬라이드를 건조시키고, 뚜껑을 제거한 다음, 차별적인 세포 수를 광학 현미경을 이용하여 산출하였다. 최대 400개의 세포가 각각의 슬라이드에서 산출되었다. 세포를 표준 형태계측 (morphometric) 기술을 사용하여 식별하였다.
- <976> **통계적 분석**
- <977> 평균 +/- S.D.를 각각의 실험군에 대해 산출한다.
- <978> 결과를 일원 변량 분석 (ANOVA)과, 뒤이어 다중 비교를 위한 본페로니 (Bonferroni) 보정을 사용하여 분석한다. 통계적 유의도는 $p < 0.05$ 로 고려된다.
- <979> **실시예 69: 실험적 알레르기성 뇌척수염 (Encephalomyelitis)(EAE) 모델**
- <980> 다발성 경화증에 걸린 생쥐 모델에 대한 본 발명에 따른 화합물의 활성을 평가할 수 있다.
- <981> **동물**
- <982> C57BL/6Ncr1BR 암컷 생쥐를 사용한다. 생쥐를 스테인레스 스틸 먹이 공급기 (stainless steel feeder)가 장착된 와이어 케이지 (wire cage)(cm 32x14x13h)에 가두고, 표준 규정식 (4RF21, Charles River, Italy)과 임의대로 물을 제공한다. 7일째 되는 날부터, 매일 젖은 펠릿을 케이지 바닥에 깔아준다. 플라스틱 병을 자동 물 시스템 외에 추가로 사용한다.
- <983> **실험 절차**
- <984> 생쥐에 결핵균 (Mycobacterium tuberculosis) 0.5mg을 포함하는, 200 μ g MOG₃₅₋₅₅ 펩티드 (Neosystem, Strasbourg, France)의 프로인트 완전 아주번트 (Complete Freund's Adjuvant)[CFA, Difco, Detroit, U.S.A.] 용액으로 구성되는 에멀전 0.2ml를 생쥐의 왼쪽 옆구리를 통해 피하주사해 면역시킨다 (day = 0). 그런 후 즉시, 완충제 400 μ L (0.5M NaCl, 0.017% Triton X-100, 0.015 M Tris, pH=7.5)에 용해된 500ng의 백일해 독소 (pertussis toxin)[List Biological Lab., Campbell, CA, U.S.A.]를 생쥐에 등전위주사 (isoelectric injection)한다. 이틀째 되는 날, 상기 생쥐에 백일해 독소 500ng를 2차로 주사한다.
- <985> 7일째 되는 날, 상기 생쥐에, 오른쪽 옆구리에 피하주사로 CFA의 200 μ g MOG₃₅₋₅₅ 펩티드를 2차로 투여한다. 대략 8-10일째 되는 날부터 이 절차에 따라, 상기 생쥐의 꼬리에서부터 앞다리까지 마비가 진행된다.
- <986> 상기 생쥐 각각의 몸무게를 재고, 다음의 점수-시스템 (1)에 따라 매겨지는 마비 진행에 대해 검사한다.
- <987> 0 = 질환에 대한 징후 없음
- <988> 0.5 = 꼬리 부분 마비
- <989> 1 = 꼬리 마비

- <990> 1.5 = 꼬리 마비 + 한쪽 뒷다리 부분 마비
- <991> 2 = 꼬리 마비 + 양쪽 뒷다리 무력 (weakness) 또는 부분 마비
- <992> 2.5 = 꼬리 마비 + 뒷다리 부분 마비 (낮아진 골반)
- <993> 3 = 꼬리 마비 + 뒷다리 완전 마비
- <994> 3.5 = 꼬리 마비 + 뒷다리 마비 + 실금 (incontinence)
- <995> 4 = 꼬리 마비 + 뒷다리 마비 + 앞다리 무력 또는 부분 마비
- <996> 5 = 빈사 상태 (moribund) 또는 사망
- <997> 치료를 눈치 못 챌 시술자가 각각의 치료 그룹의 사망률과 임상 징후를 매일 모니터한다.
- <998> 7일째 되는 날부터 매일 모든 그룹에 화합물, 그들의 매개체, 또는 참조 화합물로 치료하며, 15일 또는 21일 동안 그 치료를 연속해서 계속한다.
- <999> **조직병리학적 (Histopathological) 검사**
- <1000> 치료 기간 말에, 각각의 생쥐를 펜타바르비탈 나트륨으로 마취시키고, 좌심실을 통해 4%의 파라포름알데히드 (paraformaldehyde)를 쏟아부어 경심막 (transcardially)으로 고정한다. 그런 후, 고정된 척수를 조심스럽게 절개한다.
- <1001> 척수 조각을 파라핀 블록 (paraffin block) 안에 넣는다. 절단하고, 염증에 대해 헤마톡실린 (hematoxylin), 에 오신 (eosin) 및 CD45로 염색, 탈수초 및 축삭 소실 (axonal loss) 검사를 위해 Kluver-PAS [룩솔 패스트 블루 (Luxol fast blue) + 과요오드산쉬프 (Periodic Acid Schiff) 염색], 그리고 비엘코와스키 염색 (Bielchowski's staining)으로 염색한다.
- <1002> 상기 척수에서, 모든 조각의 총 면적을 그리드 (grid) 당 배율 0.4 x 0.4mm 배율로 10 x 10 그리드 교차 지점으로 각각의 생쥐에 대해 측정한다. 혈관주위 (perivascular) 염증성 침윤물 (infiltrate)을, 각각의 생쥐에 대한 전체 값을 얻기 위해, 각각의 조각에서 산출하고, mm² 당 침윤물의 수로 값을 구한다. 탈수초 및 축삭 소실 면적을 그리드 당 배율 0.1 x 0.1 mm로 10 x 10 그리드 교차 지점으로 각각의 생쥐에 대해 측정하고, 상기 조각의 총 면적에 대한 총 탈수초 면적을 %로 나타낸다.
- <1003> **데이터 평가 및 통계 분석**
- <1004> 임상 및 조직병리학적 관찰 결과를 각각의 치료 그룹의 평균 (±SEM) 점수로 나타낸다. 상기 실험 약물-치료된 그룹에서 얻어진 값을 양성 대조군의 값과 비교한다. 임상 점수와 관련해, 그룹들 사이 차이점의 유의도를 일원 (one-way) ANOVA로 분석하고, 이어서 피셔 검사 (Fisher test)에 의한 유의도 (p<0.05)를 분석한다.
- <1005> 혈관주위 염증성 침윤물의 존재에 대한 그룹들 사이의 차이점, 상기 척수의 탈수초 및 축삭 손실 면적, 그리고 몸무게 데이터를 일원 ANOVA로 분석하고, 이어서 피셔 검사로 유의도 (p<0.05)를 분석한다.
- <1006> **실시예 70: 약학 제제 제조**
- <1007> 다음의 제제들은, 본 발명에 제한되지 않는, 본 발명의 대표적인 약학 조성물을 예시한다.
- <1008> 제제 1 - 정제
- <1009> 본 발명의 화합물을 중량 비율 약 1:2로 건조 젤라틴 결합체와 건조 분말로서 혼합한다. 스테아린산 마그네슘 소량을 윤활제로서 첨가한다. 상기 혼합물을 정제기에서 240-270mg 정제 (정제 당 활성 술폰닐 아미노 시클릭 유도체 80-90mg)로 형성한다.
- <1010> 제제 2 - 캡슐
- <1011> 본 발명의 화합물을 중량 비율 약 1:1로 전분 (starch) 희석제와 건조 분말로 혼합한다. 상기 혼합물을 250mg 캡슐 (캡슐 당 활성 술폰닐 아미노 시클릭 유도체 125mg)안에 채운다.
- <1012> 제제 3 - 액체
- <1013> 본 발명의 화합물 (1250mg), 슈크로스 (1.75g) 및 산탄검 (xanthan gum)(4mg)을 혼합하고, 제 10 메시 (mesh) 미국 표준체로 거른 다음, 사전에 준비한 미정질 셀룰로오스 및 카르복시메틸 나트륨 셀룰로오스 (11:89, 50mg)

수용액과 혼합한다. 벤조산 나트륨 (10mg), 향미제, 및 착색제를 물로 희석하여 교반하며 첨가한다. 그런 후, 충분한 물을 첨가하여, 총 중량 5mL을 생산한다.

<1014> 제제 4 - 정제

<1015> 본 발명의 화합물을 중량 비율 약 1:2로 건조 젤라틴 결합체와 건조 분말로 혼합한다. 스테아린산 마그네슘 소량을 윤활제로서 첨가한다. 상기 혼합물을 정제기에서 450-900mg 정제 (활성 술폰닐 아미노 시클릭 유도체 150-300mg)로 형성한다.

<1016> 제제 5 - 주사제

<1017> 본 발명의 화합물을, 농도 약 5mg/ml까지 완충 무균 식염수 주사 가능 수성 배지로 용해한다.