

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 2월 2일 (02.02.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/018750 A1

(51) 국제특허분류:

C07C 233/07 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 211/06 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2016/008069

(22) 국제출원일: 2016년 7월 23일 (23.07.2016)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2015-0105097 2015년 7월 24일 (24.07.2015) KR
10-2016-0093762 2016년 7월 22일 (22.07.2016) KR

(71) 출원인: 동국대학교 산학협력단 (DONGGUK UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 04620 서울시 중구 필동로 1길 30, Seoul (KR). 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 최용석 (CHOI, Yongseok); 10323 경기도 고양시 일산동구 위시티 4로 45, 409-1604, Gyeonggi-do

(KR). 김재홍 (KIM, Jae-Hong); 17084 경기도 용인시 기흥구 탑실로 152, 209 동 802호, Gyeonggi-do (KR). 이경 (LEE, Kyeong); 10326 경기도 고양시 일산동구 동국로 32, Gyeonggi-do (KR). 한효경 (HAN, Hyo-Kyung); 06005 서울시 강남구 압구정로 29길 69, 202 동 705호, Seoul (KR). 위준동 (WEI, Jun Dong); 07420 서울시 영등포구 도림천로 15길 9, 201호, Seoul (KR). 권진선 (KWON, Jinsun); 13623 경기도 성남시 분당구 무지개로 144, 506 동 403호, Gyeonggi-do (KR). 구자일 (GOO, Ja-Il); 01191 서울시 강북구 숲샘로 159, 104 동 605호, Seoul (KR).

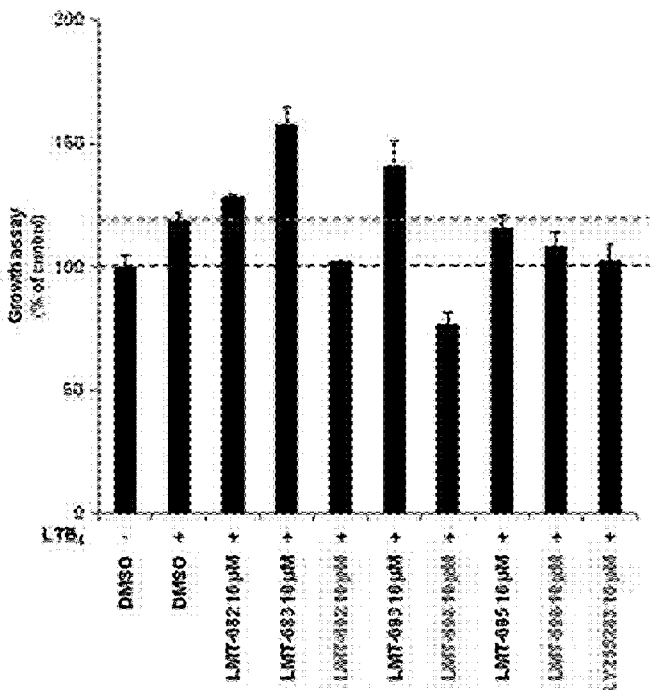
(74) 대리인: 이명진 (LEE, Myoung-Jin); 06180 서울시 강남구 영동대로 85길 28, 6층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL COMPOUND HAVING BLT INHIBITORY ACTIVITY AND COMPOSITION, FOR PREVENTING OR TREATING INFLAMMATORY DISEASES, COMPRISING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭 : BLT 저해 활성을 갖는 신규 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물





(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

명세서

발명의 명칭: BLT 저해 활성을 갖는 신규 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 신규 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 염증반응은 생체나 조직에 물리적 작용이나 화학적 물질, 세균 감염, 면역학적 자극 등이 가해질 때, 이에 대해 방어할 수 있도록 다양한 작용기전을 통해 활성화되는 인체의 면역 시스템 중 하나이다. 다만, 이와 같은 염증반응이 지속되면 오히려 점막 손상을 촉진하게 되며, 이에 따라 발적, 발열, 종창, 동통, 기능장애 등으로 인한 류마티스 관절염, 동맥경화증, 위염, 천식 등의 염증성 질환을 유발하는 것을 알려져 있다. 이러한, 염증반응은 시간의 경과에 따라 급성염증과 만성염증으로 구분되며, 급성염증은 염증반응이 수 일 내지 수 주간 지속되고, 홍반, 발열, 통증, 부종과 같은 증상을 야기하는 반면, 만성염증은 장기간 염증상태가 지속되는 것으로 때로는 수 년 내지 수십 년에 걸쳐 나타나며, 단핵세포의 침윤, 섬유모세포 및 모세혈관의 증식, 결합조직의 증가로 인한 섬유화, 조직의 파괴 등의 조직학적 변화를 수반한다.
- [3] 구체적으로, 생체 내 염증성 자극이 가해지면, 국소적으로 히스타민(histamine), 브레디키닌 (bradykinin), 프로스타글란딘 (prostaglandins), 산화질소(nitric oxide, NO), 각종 전염증성 사이토카인 (pro-inflammatory cytokines) 등이 합성, 분비되며, 이들은 혈관 확장 뿐 아니라 홍반, 발열, 통증, 부종을 유발시킨다. 특히, 체내 염증 과정에서 인터페론-감마 (interferon- γ , INF- γ), 종양괴사인자-알파 (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 인터루킨-1 (interleukin-1, IL-1), 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6) 등의 사이토카인과 같은 일반적인 면역 인자들 외에도 산화질소 (NO) 및 프로스타글란딘 E2 (prostaglandin E2, PGE2)이 주요 염증 유발 물질로 잘 알려져 있다.
- [4] 종래 염증 반응의 종결은 염증을 시작하는 물질들의 수준이 감소하면 자연적이고 수동적으로 일어나는 현상이라고 알려져 왔으나, Serhan 등이 lipoxin, resovin, protectin 류 등을 발견하여 이들에 의해 염증의 시작에 관여하는 프로스타글란딘 (prostaglandin)류처럼 염증의 종결이 능동적으로 촉진된다는 것을 발견하였다. 예를 들어, Resolvin E1은 통증에 효과적이며, RvE1는 염증의 종결을 유도하여 알레르기 염증 질환의 치료에 효과가 있다는 점이 보고된 바 있다. 또한, 만성 염증 질환에서 이러한 염증 종결을 능동적으로 촉진하는

인자들 즉, lipoxin A4, 아스피린에 의해 유도되는 lipoxin의 수준이 천식 환자 및 죽상동맥경화 환자에서 낮게 관찰됨이 보고된 바 있다.

- [5] 이에, 염증의 종결을 유도하는 신규 물질을 발굴하여, 염증 종결 이상과 관련된 질환을 치료하고자 하는 시도가 다양하게 진행되고 있으나 (한국공개특허 10-2015-0011875), lipoxin, resovin 등에 속한다고 알려진 화합물은 그 구조에 여러 개의 이중결합이 포함되어 있어 대사적으로 불안정하여 생체에서 빠르게 분해되는 등의 단점을 가지고 있으며, 물질을 대량생산하여 약으로 개발하기에는 다소 어려워, 약물성에 큰 문제점을 가지고 있다.
- [6] 한편, 류코트리엔 (Leukotriene B₄; LTB₄)은 급성 및 만성염증을 매개하는 5-리폭시제나제 경로에 의해 아라키돈산(AA)으로부터 합성되는 염증성 리피드 매개체 군이다. LTB₄는 BLT1과 BLT2의 두 가지 형태의 수용체들에 결합함으로써 생물학적 영향을 주는 것으로 알려져 있다. BLT2(Leukotriene B₄ receptor 2)는 GPCR(G protein-coupled receptor) 군 중 하나로 LTB₄에 대해 낮은 친화력을 갖는 수용체이며, 5-리폭시제나제 의존성 경로를 통해 유도된 아라키돈산(AA)의 리피드 매개체이다.
- [7] 이에, 본 발명자들은 상기와 같은 종래의 문제점을 해결하기 위하여, 보다 효과적인 염증의 종결을 유도하는 물질을 개발하기 위한 연구를 계속하던 중, BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 제조하였으며, 상기 화합물을 포함하는 염증성 질환 치료제를 최초로 고안하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명자들은 BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물의 염증성 질환 치료 효과를 확인하고 이에 기초하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- [9] 이에, 본 발명의 목적은 BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [10] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [11] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [12] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [13] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 화합물은 *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트; *N*-페닐-*N*

- (3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*
- (3-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*
- (3-(4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*
- (3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*
- (3-(4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*
- (3-(4-(4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-아이소부틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-페닐-*N*
- (3-(4-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-시아노피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *tert*-부틸 4-(4-(3-*N*
- (3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트; *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*-(3-플루오로페닐)-*N*
- (3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *tert*-부틸 4-(4-(3-*N*
- (4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트; *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*-(4-플루오로페닐)-*N*
- (3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*
- (3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-페닐-*N*
- (3-(4-(피페리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N,N*
- 다이에틸-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤즈아마이드; *N*-페닐-*N*
- (3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*
- (3-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*
- (3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *tert*-부틸-4-(3-(3-*N*
- (4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트; *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*-(4-플루오로페닐)-*N*
- (3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*
- (3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; 2-(4-(3-*N*
- 페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산; *tert*-부틸 4-(5-(3-((*N*
- 페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)피콜리노일)피페라진-1-카복실레이트; *N*

-페닐-N-(3-(6-(피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아마이드; N-(3-(6-아이소프로필피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아마이드; N,N-다이에틸-4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드; N,N-다이에틸-4-(3-(N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드; N-(3-(4-(N,N-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-N-페닐펜타아마이드; N-(3-(4-(N-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-N-페닐펜타아마이드; tert-부틸 4-(3-(N-페닐펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤조에이트; 4-(3-(N-페닐펜타아미도)프로-1-핀-1-일)벤조익산; N-에틸-4-(3-(N-페닐펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드; N-(2-(다이에틸아미노)에틸)-4-(3-(N-페닐펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드; 에틸 2-(4-(3-(N-페닐펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세테이트; 2-(4-(3-(N-페닐펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세트산; 메틸 2-(4-(3-(N-페닐펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로파노에이트; 2-(4-(3-(N-페닐펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로피오닉산; 2-(4-(3-(N-3-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산; 및 2-(4-(3-(N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [14] 본 발명은 상기 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [15] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 염증성 질환은 천식, 죽상경화증, 암, 피부가려움증, 류마티스 관절염 및 염증성 장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [16] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 조성물은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 활성을 저해시킬 수 있다.
- [17] 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 질환의 치료방법을 제공한다.
- [18] 본 발명은 상기 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물의 염증성 질환의 치료용도를 제공한다.

발명의 효과

- [19] 본 발명은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 및 이를 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명자들은 종래의 염증성 질환 치료 물질의 문제점인 생체 내 불안정성 및 대량 생산의 어려움을 해소하기 위하여 BTL2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 규명하였으며, 상기 화합물의 우수한 암세포 사멸 증진 및 전이 억제 효과, 주화성 억제 효과, 및 항 천식 효과 등을 실험적으로 확인하였는바, 염증성

질환을 치료하기 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [20] 도 1a 내지 도 1e는 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2)에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 성장 억제 효과를 확인한 결과이다.
- [21] 도 2a 및 도 2b는 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells)에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 세포의 주화성 억제 효과 및 IC₅₀ (50% 억제 농도)를 확인한 결과이다.
- [22] 도 3a 및 도 3b는 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells) 또는 BLT1이 발현된 세포 (CHO-BLT1)에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 세포의 주화성 억제 효과를 확인한 결과이다.
- [23] 도 4a 및 도 4b는 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells)에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 LTB₄와 BLT2 결합 저해 효과를 확인한 결과이다.
- [24] 도 5a 및 도 5b는 MDA-MB-231 세포 또는 MDA-MB-435 세포에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 활성 산소의 생성 억제효과를 확인한 결과이다.
- [25] 도 6a 및 도 6b는 MDA-MB-231 세포 또는 MDA-MB-435 세포에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 IL-8 (interleukin-8) 발현량 억제효과를 확인한 결과이다.
- [26] 도 7a 및 도 7b는 MDA-MB-231 세포 또는 MDA-MB-435 세포에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 암세포 침투 억제효과를 확인한 결과이다.
- [27] 도 8, 도 9a 및 도 9b는 본 발명의 화합물 처리에 의한 암세포 전이 억제효과를 확인한 결과이다.
- [28] 도 10은 중증 천식이 유도된 마우스에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 기도 과민성 감소 효과를 확인한 결과이다.
- [29] 도 11은 중증 천식이 유도된 마우스에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 IL-4 (interleukin-4) 생성 감소 효과를 확인한 결과이다.
- [30] 도 12는 천식이 유도된 마우스에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 기도 과민성 감소 효과를 확인한 결과이다.
- [31] 도 13a 내지 도 13c는 천식이 유도된 마우스에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 마우스 복강에서 유입된 전체 세포와 호중구가 감소됨을 확인한 결과이다.
- [32] 도 14a 및 도 14b는 천식이 유도된 마우스에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 마우스 복강에서 유입된 전체 세포와 호중구가 감소됨을 확인한 결과이다.
- ### 발명의 실시를 위한 최선의 형태
- [33] 본 발명자들은, 실시예에서 제조한 신규 화합물을 처리한 경우, BLT2 발현 세포의 성장을 현저히 억제시킬 수 있다는 점에 기반하여 상기 화합물의 암세포 사멸 증진, 암세포 전이 억제, BLT2 의존적인 주화성 저해 및 항천식 효과 등을 구체적으로 확인하고, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.
- [34]

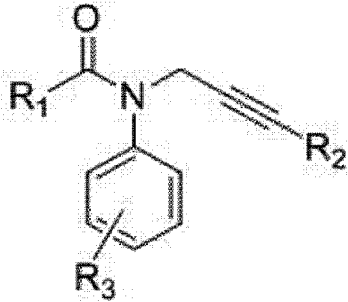
[35] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.

[36]

[37] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[38] [화학식 1]

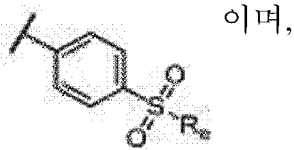
[39]



[40] 상기 화학식 1에서,

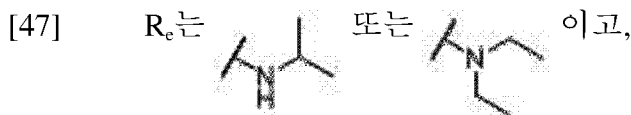
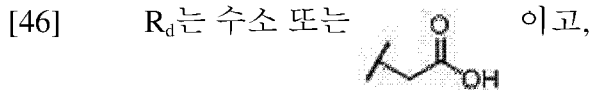
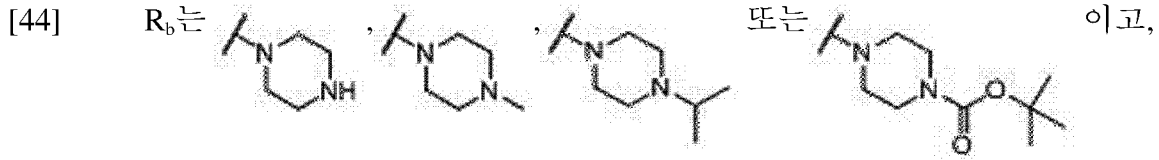
[41] R₁은 C₁-C₁₀의 알킬이고,

[42] R₂는 또는



[43] R₄는 또는

하이드록시이고,



[48] R₃는 수소 또는 플루오르일 수 있다.

[49] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예는 하기와 같다:

- [50] *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트; *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-아이소부틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-페닐-*N*-(3-(4-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*-(3-(4-(4-시아노피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드; *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트; *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드; *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드;

tert-부틸 4-(4-(3-(*N*-
 -(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트;
N-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미
 드; *N*-(4-플루오로페닐)-*N*
 -(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미드; *N*
 -(3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아미드; *N*-페닐-*N*
 -(3-(4-(피페리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미드; *N,N*
 -다이에틸-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤즈아미드; *N*-페닐-*N*
 -(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미드; *N*
 -(3-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아미드; *N*
 -(3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아
 미드; *tert*-부틸-4-(3-(3-(*N*-
 -(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트;
N-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미
 드; *N*-(4-플루오로페닐)-*N*
 -(3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미드; *N*
 -(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아미드; 2-(4-(3-(*N*-
 -페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산; *tert*-부틸 4-(5-(3-(*N*-
 -페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)피콜리노일)피페라진-1-카복실레이트; *N*
 -페닐-*N*-(3-(6-(피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아미드;
N-(3-(6-아이소프로필피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아
 미드; *N,N*-다이에틸-4-(3-(*N*-
 -(3-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미드; *N,N*
 -다이에틸-4-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미드;
N-(3-(4-(*N,N*-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜타아미드; *N*
 -(3-(4-(*N*-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜타아미드; *tert*
 -부틸 4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤조에이트; 4-(3-(*N*-
 -페닐펜탄아미도)프로-1-핀-1-일)벤조익산; *N*-에틸-4-(3-(*N*-
 -페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미드; *N*
 -(2-(다이에틸아미노)에틸)-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아
 미드; 에틸 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세테이트;
 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세트산; 메틸
 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로피오네이트;
 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로피오닉산; 2-(4-(3-(
N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산; 및 2-(4-(3-(*N*-
 -(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산.

[51] 본 발명에서 사용되는 "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제점 또는 합병증 없이 이득/위험 비가

합리적이어서 대상체 (예: 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 건전한 의학적 판단의 범주 이내인 화합물 또는 조성물을 의미한다.

[52] 본 발명에서 사용되는 용어 "염"은 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

[53] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1 내지 4로 표시되는 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.

[54] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수도 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염 (예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.

[55] 본 발명의 일실시예에서는 BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 제조하였으며 (실시예 1 내지 46 참조), 상기 신규 화합물 처리에 의한 BLT2 발현 세포의 성장 억제를 확인하였다 (실험예 2 참조). 또한, BLT2 발현 세포의 주화성을 억제시킬 수 있음을 확인하였다 (실험예 3 참조). 또한, 상기 화합물을 이용하여 LTB₄와 BLT2 결합 저해효과를 확인하였고 (실험예 4 참조), 세포 내

활성 산소 억제, IL-8 발현 억제, 암세포 침투 억제 및 암세포의 전이 억제를 확인하였으며 (실험예 5 참조), 천식이 유도된 마우스에서, 기도 과민성 감소, IL-4 생성 억제 및 마우스 복강으로의 면역세포 유입 억제 효과를 구체적으로 확인하였는바 (실험예 6 참조) 염증성 질환 약학적 조성물로 매우 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.

- [56] 이에, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [57] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 염증성 질환을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [58] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 염증성 질환에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [59] 본 발명에서, 염증성 질환은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2)의 과발현에 기인한 질병으로, 천식, 죽상경화증, 암, 피부가려움증, 류마티스 관절염 및 염증성 장 질환에서 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이로써 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 예시한 상기 질환 외에도, 당업계에 알려져 있는 BLT2-연관된 염증성 질환은 모두 본 발명의 화학식 1의 구조를 갖는 화합물로 예방 또는 치료할 수 있는 염증성 질환에 포함되는 것으로 본다. 한 구체적인 예에서, 상기 암은 BLT2 또는 종양 유전자 Ras의 과발현에 의해 유발된 임의의 암일 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 암은 방광암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 뇌종양, 피부암 및 간암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으며, 이로써 제한되는 것은 아니다.
- [60] 본 발명에서, BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2)는 GPCR(G protein-coupled receptor) 군 중 하나로 LTB₄(Leukotriene B4; LTB₄)에 대해 낮은 친화력을 갖는 수용체로서, 본 발명의 조성물은 BLT2에 의한 세포 성장을 억제함으로써, 염증성 질환을 예방 또는 치료할 수 있다. 보다 구체적으로 BLT2 활성화로 유도된 ROS의 생성을 저해하여 LTB₄-유도된 주화성을 저해할 수 있다.
- [61] 본 발명에서 사용되는 용어, "저해"는 유전자의 전사, mRNA 프로세싱, 번역, 전좌 및 성숙 중 임의의 단계를 저해하거나, 단백질과 단백질간의 결합, 단백질의 활성화 또는 이를 통한 신호전달의 저해를 의미한다.
- [62] 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 이때, 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산

마그네슘 및 미네랄 오일등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[63] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.

[64] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[65] 구체적으로 본 발명의 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1kg 당 0.001 내지 150mg, 바람직하게는 0.01내지 100mg을 매일 또는 격일 투여하거나, 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감 될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[66] 또한, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 질환의 치료방법을 제공한다. 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[67] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[68] [실시예]

[69] 실시예 1. *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate) (LMT-693)의 제조

[70] 단계 1 : *N*-페닐펜탄아미드(*N*-phenylpentanamide)의 제조

[71] 아닐린 (aniline)(0.98 ml, 10.74 mmol)을 다이클로로메탄(20 ml)에 녹인 후

얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민 (3.00 ml, 21.48 mmol)을 가한 뒤 5분 동안 교반하였다. 같은 온도에서 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(2.60 ml, 21.48 mmol)를 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 상기 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=10:1)로 정제하여 *N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (1.88 g, 99% 수율).

[72]

[73] 단계 2 : *tert*-부틸 4-(4-브로모벤조일)피페라진-1-카복실레이트(*tert*-butyl 4-(4-bromobenzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[74] 4-브로모벤조산 (4-bromobenzoic acid)(901 mg, 4.48 mmol)과 *tert*-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl piperazine-1-carboxylate)(1.00 g, 5.37 mmol)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF)(15 ml)에 녹인 후, 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 HATU(1-[Bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexafluorophosphate)(2.04 g, 5.37 mmol)와 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민(DIPEA)(2.34 ml, 13.44 mmol)을 가하고, 상온에서 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=2:1)로 정제하여 *tert*-부틸 4-(4-브로모벤조일)피페라진-1-카복실레이트(*tert*-butyl 4-(4-bromobenzoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다 (1.56 g, 94% 수율).

[75]

[76] 단계 3 : *tert*-부틸 4-(4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(*tert*-butyl 4-(4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[77] 상기 단계 2에서 수득한 *tert*-부틸 4-(4-브로모벤조일)피페라진-1-카복실레이트(1.00 g, 2.71 mmol)와 프로파길 알코올 (propagyl alcohol)(0.32 ml, 5.42 mmol)을 트리에틸아민 (12 ml)에 녹인 후, 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드 (190 mg, 0.271 mmol)와 요오드화 구리 (I)(52 mg, 0.271 mmol)를 가하고 60 °C에서 가열, 환류하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔

컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=2:1)로 정제하여 *tert*-부틸 4-(4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다 (850 mg, 91% 수율).

[78]

[79] 단계 4 : *tert*-부틸 4-(4-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(*tert*-butyl 4-(4-(3-(methylsulfonyloxy)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[80] 상기 단계 3에서 수득한 *tert*-부틸 4-(4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (600 mg, 1.74 mmol)를 다이클로로메탄 (8 ml)에 녹인 후 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민(0.36 ml, 2.61 mmol)을 가한 뒤 5분 동안 교반하였다. 같은 온도에서 메탄설포닐 클로라이드(0.15 ml, 1.92 mmol)를 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 상기 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=2:1)로 정제하여 *tert*-부틸 4-(4-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(4-(3-(methylsulfonyloxy)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다(662 mg, 90% 수율).

[81]

[82] 단계 5 : *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(*tert*-butyl 4-(4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[83] 상기 단계 1에서 수득한 *N*-페닐펜탄아미드 (185 mg, 1.04 mmol)와 나트륨 하이드라이드 (NaH)(75 mg, 3.12 mmol)를 얼음에서 냉각시킨 후, 테트라하이드로퓨란 (THF)(8 ml)을 넣고 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 상기 단계 4에서 수득한 *tert*-부틸 4-(4-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (662 mg, 1.57 mmol)를 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 상기 혼합물을 상온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Hex:EA=4:1)로 정제하여 최종 생성물인 *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를

수득하였다(382 mg, 73% 수율).

[84] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.40-7.20(9H, m), 4.65(2H, s), 3.62-3.32(8H, br), 2.02-1.97(2H, t), 1.52-1.48(2H, m), 1.40(9H, s), 1.19-1.12(2H, m), 0.76-0.72(3H, t).

[85]

[86] 실시예 2. *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-phenyl-*N*-(3-(4-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-694)의 제조

[87] 상기 실시예 1에서 수득한 *tert*-부틸 4-(4-(3(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (754 mg, 1.50 mmol)를 아세트나이트릴 (15 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 다이옥산 (dioxane)과 혼합한 하이드로클로라이드 (4N)(3.73 ml)를 가하고, 같은 온도에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH=50:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드(*N*-phenyl-*N*-(3-(4-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다 (363 mg, 60% 수율).

[88] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.48-7.30(9H, m), 4.73(2H, s), 3.73-3.39(4H, br), 2.97-2.86(4H, br), 2.09-2.06(2H, t), 1.60-1.54(2H, m), 1.25-1.19(2H, m), 0.83-0.80(3H, t).

[89]

[90] 실시예 3. *N*-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-692)의 제조

[91] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (33.3 mg, 0.072 mmol)와 수산화칼륨 (KOH)(9.09 mg, 0.108 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF)(1 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 아이오도메탄 (iodomethane)(9 μl, 0.144 mmol)을 가한 후, 같은 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH=20:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-(3-(4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (6 mg, 20% 수율).

[92] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.40-7.21(9H, m), 4.65(2H, s), 3.71-3.34(4H, br),

2.41-2.25(4H, br), 2.25(3H, s), 2.02-1.99(2H, t), 1.54-1.46(2H, m), 1.18-1.12(2H, m), 0.76-0.71(3H, t).

[93]

[94] 실시예 4. *N*-(3-(4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-Ethylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-695)의 제조

[95] 상기 실시예 3에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (24.8 mg, 0.061 mmol)와 수산화칼륨(8.62 mg, 0.154 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF)(1 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 아이오도에탄 (iodoethane)(20 μ l, 0.246 mmol)을 가하고, 같은 온도에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH = 20:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-(4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-(3-(4-(4-Ethylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (17.9 mg, 68% 수율).

[96] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.40-7.20(9H, m), 4.65(2H,s), 3.73-3.35(4H,br), 2.44-2.31(6H,m), 2.03-1.99(2H,t), 1.54-1.46(2H,m), 1.20-1.13(2H,m), 1.05-1.01(3H,t), 0.78-0.73(3H,t).

[97]

[98] 실시예 5. *N*-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-696)의 제조

[99] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (106 mg, 0.263 mmol)와 탄산수소나트륨 (27 mg, 0.316 mmol)을 얼음에서 냉각시킨 후, *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF)(2 ml)를 넣고 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 2-아이오도프로판 (2-iodopropane)(30 μ l, 0.316 mmol)을 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 60°C에서 가열, 환류하여 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA:MeOH:TEA=12:12:1:0.1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-(3-(4-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-

N-phenylpentanamide)를 수득하였다 (66.8 mg, 57% 수율).

[100] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.47-7.30(9H, m), 4.73(2H, s), 3.78-3.40(4H, br), 2.75-2.72(1H, m), 2.59-2.44(4H, br), 2.09-2.06(2H, t), 1.59-1.56(2H, m), 1.25-1.20(2H, m), 1.06-1.04(6H, d), 0.83-0.80(3H, t).

[101]

[102] 실시예 6. *N*-(3-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-827)의 제조

[103] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*

-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (56 mg, 0.139 mmol)와 탄산칼륨 (77 mg, 0.556 mmol)을 아세트나이트릴 (3 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 2-브로모에탄올

(2-bromoethanol)(99 μl, 1.39 mmol)을 가하고, 60°C에서 가열, 환류하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 여과하여 고체를 제거한 후, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH=50:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*

-(3-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-(3-(4-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (52 mg, 84% 수율).

[104] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.48-7.30(9H, m), 4.73(2H, s), 3.79(2H, br), 3.66-3.64(2H, t), 3.43(2H, br), 2.60-2.46(7H, br), 2.10-2.07(2H, t), 1.59-1.56(2H, m), 1.25-1.22(2H, m), 0.83-0.80(3H, t).

[105]

[106] 실시예 7. *N*-(3-(4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-828)의 제조

[107] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*

-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (50 mg, 0.124 mmol)와 탄산칼륨(51 mg, 0.372 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF)(2 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에

사이클로프로필메틸 브로마이드 (15 μl, 0.145 mmol)를 가하고, 80°C에서 가열, 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 여과하여 고체를 제거한 후, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH=50:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*

-(3-(4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-(3-(4-(4-(cyclopropylmethyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다(16 mg, 28% 수율).

[108] ¹H NMR (CDCl₃,500MHz) δ 7.48-7.28(9H, m), 4.73(2H, s), 3.82-3.45(4H, br),

2.63-2.49(4H, br), 2.32-2.31(2H, d), 2.09-2.06(2H, t), 1.60-1.56(2H, m), 1.25-1.20(3H, m), 0.83-0.80(3H, t), 0.55-0.53(2H, m), 0.12-0.11(2H, m).

[109]

[110] 실시예 8. *N*-(3-(4-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-cyclohexylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-830)의 제조

[111] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*

-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (50 mg, 0.124 mmol)와 아이오도사이클로헥산 (19 μ l, 0.145 mmol)을 이용하여 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-(3-(4-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-cyclohexylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (20 mg, 33% 수율).

[112] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.48-7.31(9H, m), 4.73(2H, s), 3.77-3.39(4H, br), 2.63-2.49(4H, br), 2.31-2.28(1H, m), 2.09-2.06(2H, m), 1.91-1.79(4H, m), 1.65-1.54(3H, m), 1.28-1.16(6H, m), 1.13-1.08(1H, m), 0.83-0.80(3H, t).

[113]

[114] 실시예 9. *N*-(3-(4-(4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-(cyclohexylmethyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-831)의 제조

[115] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*

-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (50 mg, 0.124 mmol)와 브로모메틸사이클로헥산 (20 μ l, 0.145 mmol)을 이용하여 상기 실시예 7과 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-(3-(4-(4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-(cyclohexylmethyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (35 mg, 56% 수율).

[116] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.48-7.28(9H, m), 4.73(2H, s), 3.76-3.38(4H, br), 2.45-2.31(4H, br), 2.15-2.13(2H, m), 2.09-2.06(2H, m), 1.77-1.66(5H, m), 1.59-1.56(2H, m), 1.47-1.45(1H, m), 1.25-1.17(5H, m), 0.90-0.80(5H, t).

[117]

[118] 실시예 10. *N*-(3-(4-(4-아이소부틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-isobutylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-832)의 제조

[119] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*

-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (50 mg, 0.124 mmol)와 1-아이오도-2-메틸프로판 (17 μ l, 0.145 mmol)을 이용하여 상기 실시예

7과 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-
-(3-(4-(4-아이소부틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-isobutylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다(34 mg, 60% 수율).

[120] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.47-7.28(9H, m), 4.73(2H, s), 3.76-3.39(4H, br), 2.46-2.32(4H, br), 2.11-2.07(4H, m), 1.79-1.76(1H, m), 1.59-1.56(2H, m), 1.25-1.20(2H, m), 0.91-0.89(6H, d), 0.83-0.80(3H, t).

[121]

[122] 실시예 11. *N*-페닐-*N*-(3-(4-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-phenyl-*N*-(3-(4-(4-(prop-2-ynyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-833)의 제조

[123] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (50 mg, 0.124 mmol)와 탄산칼륨 (51 mg, 0.372 mmol)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF)(2 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 프로파길 브로마이드 (12 μl, 0.145 mmol)를 가하고, 상온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과하여 고체를 제거한 후, 감압 하에 농축한 뒤, 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH=100:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-페닐-*N*-(3-(4-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-phenyl-*N*-(3-(4-(4-(prop-2-ynyl)piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다(28 mg, 51% 수율).

[124] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.48-7.28(9H, m), 4.73(2H, s), 3.82-3.44(4H, br), 3.36(2H, s), 2.65-2.51(4H, br), 2.30(1H, s), 2.10-2.07(2H, m), 1.60-1.54(2H, m), 1.26-1.19(2H, m), 0.83-0.80(3H, t).

[125]

[126] 실시예 12. *N*-(3-(4-(4-시아노피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-cyanopiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-829)의 제조

[127] 상기 실시예 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (50 mg, 0.124 mmol)와 트리메틸실릴 시아나이드 (49 μl, 0.372 mmol)를 아세트나이트릴 (2 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 나트륨 하이포클로라이트 (43 μl, 0.620 mmol)를 가하고, 80°C 에서 가열, 환류하여 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 여과하여 고체를 제거한 후, 감압 하에 농축하였다. 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔

컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH=200:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-(4-(4-시아노피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(4-cyanopiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다(11 mg, 21% 수율).

[128] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.48-7.30(9H, m), 4.73(2H, s), 3.81-3.26(8H, br), 2.09-2.06(2H, t), 1.60-1.54(2H, m), 1.25-1.19(2H, m), 0.83-0.80(3H, t).

[129]

[130] 실시예 13. *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(4-(3-(*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate) (LMT-884)의 제조

[131] 단계 1: *N*-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)pentanamide)의 제조

[132] 3-플루오로아닐린(3-fluoroaniline)(0.87 ml, 9.00 mmol)과 발레로일 클로라이드(valeroyl chloride)(2.18 ml, 18.00 mmol)를 이용하여 *N*-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)pentanamide)를 수득하였다(1.74 g, 99% 수율).

[133]

[134] 단계 2: *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(4-(3-(*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[135] 상기 단계 1에서 수득한 *N*-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (101 mg, 0.519 mmol)와 상기 실시예 1의 단계 4에서 수득한 *tert*-부틸 4-(4-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (329 mg, 0.779 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 5와 동일한 방법으로 최종 생성물인 *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(4-(3-(*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다 (197 mg, 73% 수율).

[136] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.44-7.32(5H, m), 7.12-7.06(3H, m), 4.72(2H, s), 3.73-3.38(8H, br), 2.10-2.07(2H, t), 1.59-1.57(2H, m), 1.47(9H, s), 1.23-1.20(2H, m), 0.83-0.80(3H, t).

[137]

[138] 실시예 14. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-(3-(4-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-885)의 제조

[139] 상기 실시예 13에서 수득한 *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*

- (3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (200 mg, 0.383 mmol)를 이용하여 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*

- (3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-(3-(4-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다 (94 mg, 58% 수율).

[140] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.45-7.32(5H, m), 7.15-7.07(3H, m), 4.72(2H, s), 3.75-3.37(4H, br), 2.94-2.80(4H, br), 2.10-2.07(2H, t), 1.89(1H, br), 1.60-1.57(2H, m), 1.25-1.24(2H, m), 0.84-0.82(3H, t).

[141]

[142] 실시예 15. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*

- (3-(4-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-886)의 제조

[143] 상기 실시예 14에서 수득한 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*

- (3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (46 mg, 0.109 mmol)와 2-아이오도프로판 (2-iodopropane)(0.375 ml, 3.77 mmol)을 이용하여 최종 생성물인 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*

- (3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드(*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-(3-(4-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다 (20 mg, 40% 수율).

[144] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.44-7.32(5H, m), 7.15-7.06(3H, m), 4.72(2H, s), 3.78-3.41(4H, br), 2.75-2.72(1H, m), 2.59-2.45(4H, br), 2.11-2.09(2H, t), 1.60-1.57(2H, m), 1.25-1.22(2H, m), 1.06-1.05(6H, d), 0.85-0.82(3H, t).

[145]

[146] 실시예 16. *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(*tert*-butyl 4-(4-(3-(*N*

- (4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate) (LMT-839)의 제조

[147] 단계 1 : *N*-(4-플루오로페닐)펜탄아마이드(*N*-(4-fluorophenyl)pentanamide)의 제조

[148] 4-플루오로아닐린 (4-fluoroaniline)(85 μl, 0.90 mmol)과 발레로일 클로라이드(valeroyl chloride)(0.22 ml, 1.80 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 *N*-(4-플루오로페닐)펜탄아마이드(*N*-(4-fluorophenyl)pentanamide)를 수득하였다 (174 mg, 99% 수율).

[149]

[150] 단계 2 : *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(4-(3-(*N*

- [151] -(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조
 상기 단계 1에서 수득한 *N*-(4-플루오로페닐)펜탄아마이드(1.17 g, 6.00 mmol)와
 상기 실시예 1의 단계 4에서 수득한 *tert*-부틸
 4-(4-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (3.80
 g, 8.99 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 5와 동일한 방법으로 최종
 생성물인 *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-
 -(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(*t*
ert-butyl 4-(4-(3-(*N*-
 -(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를
 수득하였다 (2.28 g, 73% 수율).
- [152] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.39-7.29(6H, m), 7.17-7.14(2H, m), 4.71(2H, s),
 3.73-3.38(8H, br), 2.07-2.04(2H, t), 1.60-1.54(2H, m), 1.47(9H, s), 1.25-1.19(2H, m),
 0.84-0.81(3H, t).
- [153]
- [154] 실시예 17. *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프
 -2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-(4-fluorophenyl)-*N*-(3-(4-(piperazine
 -1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-840)의 제조
- [155] 상기 실시예 16에서 수득한 *tert*-부틸 4-(4-(3-(*N*-
 -(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트
 (2.28 g, 4.37 mmol)를 이용하여 상기 실시예 12와 동일한 방법으로 최종
 생성물인 *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-
 -(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드(*N*-(4-fluorophenyl)-
N-(3-(4-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다
 (1.06 g, 58% 수율).
- [156] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.38-7.30(6H, m), 7.17-7.15(2H, m), 4.71(2H, s),
 3.77-3.40(4H, br), 2.96-2.79(5H, br), 2.06-2.03(2H, t), 1.57-1.54(2H, m),
 1.25-1.22(2H, m), 0.84-0.82(3H, t).
- [157]
- [158] 실시예 18. *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐
)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-(4-fluorophenyl)-*N*-
 -(3-(4-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-
 841)의 제조
- [159] 상기 실시예 17에서 수득한 *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-
 -(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (1.06 g, 2.51
 mmol)와 2-아이오도프로판 (2-iodopropane)(0.375 ml, 3.77 mmol)을 이용하여
 상기 실시예 15와 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-
 -(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드(*N*-(
 4-fluorophenyl)-*N*-(3-(4-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentan

amide)를 수득하였다 (465 mg, 40% 수율).

[160] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.37-7.28(6H, m), 7.17-7.13(2H, m), 4.71(2H, s), 3.78-3.40(4H, br), 2.75-2.72(1H, m), 2.59-2.45(4H, br), 2.07-2.04(2H, t), 1.58-1.55(2H, m), 1.25-1.21(2H, m), 1.06-1.04(6H, d), 0.84-0.81(3H, t).

[161]

[162] 실시예 19. *N*-(3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-682)의 제조

[163] 단계 1 : (4-브로모페닐)(몰폴리노)메타논
((4-bromophenyl)(morpholino)methanone)

[164] 4-브로모벤조산(4-bromobenzoic acid) (340 mg, 1.70 mmol)과 몰폴린 (0.18 ml, 2.04 mmol)을 이용하여 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 (4-브로모페닐)(몰폴리노)메타논 ((4-bromophenyl)(morpholino)methanone)을 수득하였다 (455 mg, 수율 99%).

[165]

[166] 단계 2 : (4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)페닐)(몰폴리노)메타논
((4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)phenyl)(morpholino)methanone)의 제조

[167] 상기 단계 1에서 수득한 (4-브로모페닐)(몰폴리노)메타논 (455 mg, 1.68 mmol)과 프로파길 알코올 (propagyl alcohol)(0.196 ml, 3.36 mmol)을 이용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 (4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)페닐)(몰폴리노)메타논((4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)phenyl)(morpholino)methanone)을 수득하였다(371 mg, 수율 90%).

[168]

[169] 단계 3 : 3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트
(3-(4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)의 제조

[170] 상기 단계 2에서 수득한 (4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)페닐)(몰폴리노)메타논 (371 mg, 1.51 mmol)과 메탄설포닐 클로라이드 (0.128 ml, 1.66 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트(3-(4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)를 수득하였다 (391 mg, 수율 80%).

[171]

[172] 단계 4 : *N*-(3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-
(3-(4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조

[173] 상기 실시예 1의 단계 1에서 수득한 *N*-페닐펜탄아마이드(143 mg, 0.81 mmol)와 상기 단계 3에서 수득한 3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트(391 mg, 1.21 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 5와 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-(3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*

- 페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(morpholine-4-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (371 mg, 수율 90%).
- [174] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.28(m, 9H), 4.73(s, 2H), 3.74-3.66(br, 6 H), 3.43(br, 2H), 2.08(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.81(t, 3H).
- [175]
- [176] 실시예 20. *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-phenyl-*N*-(3-(4-(piperidine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-683)의 제조
- [177] 단계 1 : (4-브로모페닐)(피페리딘-1-일)메타논((4-bromophenyl)(piperidin-1-yl)methanone))의 제조
- [178] 4-브로모벤조산 (4-bromobenzoic acid)(318 mg, 1.58 mmol)과 피페리딘 (piperidine)(0.21 ml, 1.90 mmol)을 이용하여 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 (4-브로모페닐)(피페리딘-1-일)메타논 ((4-bromophenyl)(piperidin-1-yl)methanone))을 수득하였다 (458.2 mg, 100% 수율).
- [179]
- [180] 단계 2 : (4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)페닐)피리딘-1-일)메타논 ((4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)phenyl)(piperidin-1-yl)methanone)의 제조
- [181] 상기 단계 1에서 수득한 (4-브로모페닐)(피페리딘-1-일)메타논 (458.2 mg, 1.71 mmol)과 프로파길 알코올 (propagyl alcohol)(0.199 ml, 3.42 mmol)을 이용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 (4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)페닐)피리딘-1-일)메타논 ((4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)phenyl)(piperidin-1-yl)methanone)을 수득하였다(374 mg, 수율 90%).
- [182]
- [183] 단계 3 : 3-(4-(피리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (3-(4-(piperidine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)의 제조
- [184] 상기 단계 2에서 수득한 (4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)페닐)피리딘-1-일)메타논 (374 mg, 1.54 mmol)과 메탄설포닐 클로라이드 (0.131 ml, 1.69 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 3-(4-(피리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (3-(4-(piperidine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)를 수득하였다 (396 mg, 수율 80%).
- [185]
- [186] 단계 4 : *N*-페닐-*N*-(3-(4-(피페리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드(*N*-phenyl-*N*-(3-(4-(piperidine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)의 제조
- [187] 상기 실시예 1의 단계 1에서 수득한 *N*-페닐펜탄아마이드 (146 mg, 0.82 mmol)와 상기 단계 3에서 수득한 3-(4-(피리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (396 mg, 1.23 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 5와

동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-페닐-*N*-
-(3-(4-(피페리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-phenyl-*N*-
-(3-(4-(piperidine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다 (50
mg, 15% 수율).

[188] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.40-7.13(9H, m), 4.65(2H, s, CH₂), 3.62-3.24(4H, br),
2.02-1.99(2H,t), 1.60(4H, br), 1.52-1.46(2H, m), 1.44 (2H, br), 1.20-1.08 (2H, m),
0.78-0.73(3H, t).

[189]

[190] 실시예 21. *N,N*-다이에틸-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤즈아마이드
(*N,N*-diethyl-4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)benzamide) (LMT-883)의 제조

[191] 단계 1 : 4-브로모-*N,N*-다이에틸벤즈아마이드(4-bromo-*N,N*-diethylbenzamide)의
제조

[192] 4-브로모벤조산(4-bromobenzoic acid)(800 mg, 3.98 mmol)과
다이에틸아민(diethylamine)(0.49 ml, 4.78 mmol)을 이용하여 상기 실시예 1의
단계 2와 동일한 방법으로 4-브로모-*N,N*-다이에틸벤즈아마이드 (4-bromo-*N,N*-
diethylbenzamide)를 수득하였다 (700 mg, 69% 수율).

[193]

[194] 단계 2 : *N,N*-다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤즈아마이드(*N,N*-
diethyl-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzamide)의 제조

[195] 상기 단계 1에서 수득한 4-브로모-*N,N*-다이에틸벤즈아마이드 (700 mg, 2.73
mmol)와 프로파길 알코올 (propagyl alcohol)(0.32 ml, 5.47 mmol)을 이용하여 상기
실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 *N,N*-
다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤즈아마이드(*N,N*-diethyl-4-(3-hydroxy
prop-1-ynyl)benzamide)를 수득하였다 (425 mg, 67% 수율).

[196]

[197] 단계 3 : 3-(4-(다이에틸카바모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트
(3-(4-(diethylcarbamoyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)의 제조

[198] 상기 단계 2에서 수득한 *N,N*-
다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤즈아마이드 (425 mg, 1.84 mmol)와
메탄설포닐 클로라이드 (0.16 ml, 2.02 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계
4와 동일한 방법으로 3-(4-(다이에틸카바모일)페닐)프로프-2-이닐
메탄설포네이트 (3-(4-(diethylcarbamoyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)를
수득하였다(483 mg, 85% 수율).

[199]

[200] 단계 4 : *N,N*-다이에틸-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤즈아마이드(*N*-
diethyl-4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)benzamide)의 제조

[201] 상기 실시예 1의 단계 1에서 수득한 *N*-페닐펜탄아마이드 (94 mg, 0.530
mmol)와 상기 단계 3에서 수득한 수득한

3-(4-(다이에틸카바모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트(246 mg, 0.795 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 5와 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N,N*-다이에틸-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤즈아마이드 (*N,N*-diethyl-4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)benzamide)를 수득하였다 (81 mg, 39% 수율).

[202] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.48-7.30(9H, m), 4.73(2H, s), 3.53-3.23(4H, br), 2.10-2.07(2H, t), 1.59-1.57(2H, m), 1.23-1.10(8H, m), 0.83-0.80(3H, t).

[203]

[204] 실시예 22. *N*-페닐-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-phenyl-*N*-(3-(3-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-837)의 제조

[205] 단계 1 : tert-부틸 4-(3-브로모벤조일)피페라진-1-카복실레이트(tert-butyl 4-(3-bromobenzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[206] 3-브로모벤조산 (3-bromobenzoic acid)(1.50 g, 7.46 mmol)과 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (tert-butyl piperazine-1-carboxylate)(1.67 g, 8.95 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 tert-부틸 4-(3-브로모벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (tert-butyl 4-(3-bromobenzoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다 (2.75 g, 99% 수율).

[207]

[208] 단계 2 : tert-부틸 4-(3-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(tert-butyl 4-(3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[209] 상기 단계 1에서 수득한 tert-부틸 4-(3-브로모벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (2.75 g, 7.45 mmol)와 프로파길 알코올 (propagyl alcohol)(0.87 ml, 14.89 mmol)을 이용하여 상기 실시예 1의 단계 3과 동일한 방법으로 tert-부틸 4-(3-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (tert-butyl 4-(3-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다 (2.32 g, 90% 수율).

[210]

[211] 단계 3 : tert-부틸 4-(3-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (tert-butyl 4-(3-(3-(methylsulfonyloxy)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[212] 상기 단계 2에서 수득한 tert-부틸 4-(3-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (2.32 g, 6.75 mmol)와 메탄설포닐 클로라이드 (0.58 ml, 7.42 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 4와 동일한 방법으로 tert-부틸 4-(3-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (tert-butyl 4-(3-(3-(methylsulfonyloxy)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를

수득하였다 (1.78 g, 63% 수율).

[213]

[214] 단계 4 : tert-부틸 4-(3-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(tert-butyl 4-(3-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)의 제조

[215] 상기 실시예 1의 단계 1에서 수득한 N-페닐펜탄아미드 (275 mg, 1.55 mmol)와 상기 단계 3에서 수득한 tert-부틸 4-(3-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (982 mg, 2.33 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 5와 동일한 방법으로 최종 생성물인 tert-부틸 4-(3-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트(tert-butyl 4-(3-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다 (323 mg, 70% 수율).

[216]

[217] 단계 5: N-페닐-N-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미드 (N-phenyl-N-(3-(3-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-837)의 제조

[218] 상기 단계 4에서 수득한 tert-부틸 4-(3-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (323 mg, 0.62 mmol)를 이용하여 상기 실시예 2과 동일한 방법으로 최종 생성물인 N-페닐-N-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미드(N-phenyl-N-(3-(3-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다 (152mg, 58% 수율).

[219] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.45-7.26(9H, m), 4.69(2H, s), 3.75-3.36(4H, br), 2.94-2.80(4H, br), 2.59(1H, br), 2.07-2.04(2H, t), 1.56-1.53(2H, m), 1.22-1.18(2H, m), 0.80-0.77(3H, t).

[220]

[221] 실시예 23. N-(3-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-N-페닐펜탄아미드(N-(3-(3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-N-phenylpentanamide) (LMT-838)의 제조

[222] 상기 실시예 22에서 수득한 N-페닐-N-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아미드 (50 mg, 0.124 mmol)와 포름알데하이드(37% in H₂O)(1.5ml)를 포름산(2.0 ml)에 녹인 후, 100°C에서 가열, 환류하여 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축한 뒤, 수산화나트륨 수용액(2.0 M)을 가하여 적정하였다. 이 후, 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH=20:1)로 정제하여 N

- (3-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-(3-(3-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다(24 mg, 46% 수율).
- [223] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.46-7.29(9H, m), 4.70(2H, s), 3.79-3.39(4H, br), 2.48-2.32(7H, br), 2.08-2.05(2H, t), 1.57-1.54(2H, m), 1.23-1.19(2H, m), 0.81-0.78(3H, t).
- [224]
- [225] 실시예 24. *N*-(3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(3-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-842)의 제조
- [226] 상기 실시예 22에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (152 mg, 0.36 mmol)와 2-아이오도프로판 (2-iodopropane)(90 μl, 0.90 mmol)을 이용하여 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-(3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(3-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (67 mg, 40% 수율).
- [227] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.47-7.29(9H, m), 4.71(2H, s), 3.79-3.40(4H, br), 2.78-2.75(1H, m), 2.60-2.46(4H, br), 2.09-2.06(2H, t), 1.58-1.55(2H, m), 1.24-1.20(2H, m), 1.07-1.05(6H, d), 0.82-0.79(3H, t).
- [228]
- [229] 실시예 25. *tert*-부틸-4-(3-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(3-(3-(*N*-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate) (LMT-887)의 제조
- [230] 상기 실시예 16의 단계 1에서 수득한 *N*-(4-플루오로페닐)펜탄아마이드 (275 mg, 1.41 mmol)와 상기 실시예 22의 단계 3에서 수득한 *tert*-부틸 4-(3-(3-(메틸설포닐옥시)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (894 mg, 2.12 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 5와 동일한 방법으로 최종 생성물인 *tert*-부틸-4-(3-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (*tert*-butyl 4-(3-(3-(*N*-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)benzoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다 (625 mg, 85% 수율).
- [231] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.33-7.20(6H, m), 7.09-7.06(2H, m), 4.62(2H, s), 3.66-3.31(8H, br), 2.00-1.97(2H, t), 1.52-1.49(2H, m), 1.47(9H, s), 1.18-1.13(2H, m), 0.76-0.73(3H, t).
- [232]

- [233] 실시예 26. *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-(4-fluorophenyl)-*N*-(3-(3-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-888)의 제조
- [234] 상기 실시예 25에서 수득한 *tert*-부틸-4-(3-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (762 mg, 1.46 mmol)를 이용하여 상기 실시예 2과 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-(4-fluorophenyl)-*N*-(3-(3-(piperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다 (356mg, 58% 수율).
- [235] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.39-7.29(6H, m), 7.17-7.14(2H, m), 4.70(2H, s), 3.77-3.39(4H, br), 2.98-2.85(4H, br), 2.08-2.05(2H, t), 1.60-1.54(2H, m), 1.25-1.19(2H, m), 0.84-0.81(3H, t).
- [236]
- [237] 실시예 27. *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-(4-fluorophenyl)-*N*-(3-(3-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)phenyl)prop-2-ynyl)pentanamide) (LMT-889)의 제조
- [238] 상기 실시예 26에서 수득한 *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (150 mg, 0.356 mmol)와 2-아이오도프로판 (2-iodopropane)(53 μl, 0.534 mmol)을 이용하여 상기 실시예 5와 동일한 방법으로 최종 생성물인 *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드를 수득하였다 (66 mg, 40% 수율).
- [239] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.37-7.29(6H, m), 7.16-7.13(2H, m), 4.70(2H, s), 3.79-3.39(4H, br), 2.75-2.73(1H, m), 2.59-2.45(4H, br), 2.07-2.04(2H, t), 1.58-1.55(2H, m), 1.25-1.21(2H, m), 1.06-1.05(6H, d), 0.84-0.81(3H, t).
- [240]
- [241] 실시예 28. *N*-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide) (LMT-890)의 제조
- [242] 단계 1 : *N*-(프로프-2-이닐)아닐린 (*N*-(prop-2-ynyl)aniline)의 제조
- [243] 아닐린 (2.94 ml, 32.21 mmol)과 탄산칼륨 (4.90 g, 35.43 mmol)을 아세트나이트릴 (40 ml)에 녹인 후, 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 프로파길 브로마이드 (propargyl bromide)(3.05 ml, 35.43 mmol)를 가하고, 상온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과하여 고체를 제거한 후, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Hex)로 정제하여 *N*-(프로프-2-이닐)아닐린(*N*-(prop-2-ynyl)aniline)를 수득하였다 (2.23 g, 53% 수율).

[244]

[245] 단계 2 : *N*-페닐-*N*-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드(*N*-phenyl-*N*-(prop-2-ynyl)pentanamide)의 제조

[246] 상기 단계 1에서 수득한 *N*-(프로프-2-이닐)아닐린 (828 mg, 6.31 mmol)과 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(1.53 ml, 12.62 mmol)를 이용하여 상기 실시예 1의 단계 1과 동일한 방법으로 *N*-페닐-*N*-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (*N*-phenyl-*N*-(prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다 (1.29 g, 95% 수율).

[247]

[248] 단계 3 : *N*-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-(3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조

[249] 상기 단계 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드(550 mg, 2.55 mmol)와 4-아이오도페놀 (4-iodophenol)(422 mg, 1.92 mmol)을 트리에틸아민(15 ml)에 녹인 후, 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(89 mg, 0.128 mmol)와 요오드화구리(I) (49 mg, 0.255 mmol)를 가하고 50°C에서 가열, 환류하여 5시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=10:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-(3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (590 mg, 75% 수율).

[250] ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.15(1H, br), 7.47-6.83(9H, m), 4.66(2H, s), 2.13-2.10(2H, t), 1.60-1.54(2H, m), 1.22-1.17(2H, m), 0.80-0.77(3H, t).

[251]

[252] 실시예 29. 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산 (2-(4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid) (LMT-891)의 제조

[253] 단계 1 : 에틸 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트 (ethyl 2-(4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetate)의 제조

[254] 상기 실시예 28에서 수득한 *N*-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (590 mg, 1.92 mmol)와 탄산칼륨 (796 mg, 5.76 mmol)을 아세트나이트릴(15 ml)에 녹인 후, 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 에틸 브로모아세테이트 (ethyl bromoacetate)(0.23 ml, 2.11 mmol)를 가하고, 상온에서 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과하여 고체를 제거한 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=10:1)로 정제하여 에틸 2-(4-(3-(*N*-

-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트 (ethyl 2-(4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetate)를 수득하였다 (530 mg, 70% 수율).

[255]

[256] 단계 2: 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산 (2-(4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid)의 제조

[257]

상기 단계 1에서 수득한 에틸 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트 (530 mg, 1.35 mmol)를 에탄올 (15 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 2*N* 수산화나트륨 (NaOH)(0.50 ml)을 가하고, 80°C에서 가열, 환류하여 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(CH₂Cl₂:MeOH=100:1)로 정제하여 최종 생성물인 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산(2-(4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid)을 수득하였다 (246 mg, 50% 수율).

[258]

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.47-6.78(9H, m), 4.68(2H, s), 4.58(2H, s), 2.11-2.08(2H, t), 1.58-1.53(2H, m), 1.23-1.18(2H, m), 0.81-0.78(3H, t).

[259]

[260]

실시예 30. *tert*-부틸 4-(5-(3-((*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)피콜리노일)피페라진-1-카복실레이트 (tert-butyl 4-(5-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)picolinoyl)piperazine-1-carboxylate) (LMT-834)의 제조

[261]

상기 실시예 28의 단계 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드와 *tert*-부틸 4-(5-브로모피콜리노일)피페라진-1-카복실레이트 (86 mg, 0.4 mmol)를 이용하여 실시예 28의 단계 3과 동일한 방법을 이용하여 최종 생성물인 *tert*-부틸 4-(5-(3-((*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)피콜리노일)피페라진-1-카복실레이트 (tert-butyl 4-(5-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)picolinoyl)piperazine-1-carboxylate)를 수득하였다 (36mg, 35% 수율).

[262]

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43(s, 1H), 7.64(dd, 1H), 7.54(dd, 1H), 7.36(dd, 3H), 7.18(m, 2H), 4.68(s, 2H), 3.69(br, 2H), 3.53-3.38(br, 6H), 2.01(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.39(s, 9H), 1.18(m, 2H), 0.73(t, 3H).

[263]

[264]

실시예 31. *N*-페닐-*N*-(3-(6-(피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아마이드 (*N*-phenyl-*N*-(3-(6-(piperazine-1-carbonyl)pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)pentanamide) (LMT-835)의 제조

[265]

상기 실시예 30에서 수득한 *tert*-부틸 4-(5-(3-((*N*-

-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)피콜리노일)피페라진-1-카복실레이트 (35 mg, 0.69 mmol)를 아세토나이트릴 (15 ml)에 녹인 후, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 다이옥산 (dioxane)과 혼합한 하이드로클로라이드 (4N)(3.73 ml)를 가하고, 같은 온도에서 1시간 30분 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂:MeOH=50:1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-페닐-*N*-(3-(6-(피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아미드 (N-phenyl-N-(3-(6-(piperazine-1-carbonyl)pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)pentanamide)를 수득하였다 (18 mg, 64% 수율).

[266] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.43(s, 1H), 7.66(dd, 1H), 7.49(dd, 1H), 7.36(dd, 3H), 7.21(m, 2H), 4.67(s, 2H), 3.70(br, 2H), 3.48(br, 2H), 2.90(br, 2H), 2.81(br, 2H), 2.01(m, 2H), 1.49(m, 2H), 1.17(m, 2H), 0.73(t, 3H).

[267]

[268] 실시예 32. *N*-(3-(6-아이소프로필피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아미드 (N-(3-(6-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)-N-phenylpentanamide) (LMT-836)의 제조

[269] 상기 실시예 31에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(3-(6-(피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아미드 (57.7 mg, 0.14 mmol)와 탄산수소나트륨 (27 mg, 0.316 mmol)을 얼음에서 냉각시킨 후, *N,N*-다이메틸포름아미드 (DMF)(2 ml)를 넣고 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 2-아이오도프로판 (2-iodopropane)(30 μl, 0.316 mmol)을 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 60°C에서 가열, 환류하여 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA:MeOH:TEA=12:12:1:0.1)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-(6-아이소프로필피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아미드 (N-(3-(6-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-3-yl)prop-2-yn-1-yl)-N-phenylpentanamide)를 수득하였다 (32.3 mg, 51% 수율).

[270] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44(s, 1H), 7.65(dd, 1H), 7.51(dd, 1H), 7.39(dd, 3H), 7.22(m, 2H), 4.68(s, 2H), 3.74(br, 2H), 3.52(br, 2H), 2.67(m, 1H), 2.55(br, 2H), 2.41(br, 2H), 2.02(m, 2H), 1.50(m, 2H), 1.15(m, 2H), 0.98(d, 6H), 0.74(t, 3H).

[271]

[272] 실시예 33. *N,N*-다이에틸-4-(3-(*N*-(3-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미드 (N,N-diethyl-4-(3-(N-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)의 제조(LMT-926)

- [273] 단계 1 : 4-브로모-N,N-다이에틸벤즈아미드 (4-bromo-N,N-diethylbenzamide)의 제조
- [274] 4-브로모벤조익산 (4-Bromobenzoic acid)(5.00g, 24.9 mmol)을 N,N-다이에틸포름아마이드(100.00 ml)에 녹인 후 다이아이소프로필아민 (13ml, 74.6 mmol)을 가하였다. 상기 혼합물에 1-하이드록시벤보트리아졸 하이드레이트(1-hydroxybenzotriazole hydrate)(7.15 mg, 37.30 mmol)와 1-에틸-3-(3-다이에틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드 (1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride) (5.04 mg, 37.30 mmol)을 가한 뒤 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 다이에틸아민 (diethylamine)(3.1ml, 37.3 mmol)을 가한 후, 상기 혼합물을 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=3:1)로 정제하여 4-브로모-N,N-다이에틸벤즈아미드 (4-bromo-N,N-diethylbenzamide)를 수득하였다 (5.70 g, 89% 수율).
- [275]
- [276] 단계 2 : N,N-다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤즈아미드 (N,N-diethyl-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzamide)의 제조
- [277] 상기 단계 1에서 수득한 4-브로모-N,N-다이에틸벤즈아미드(5.70 mg, 22.3 mmol)와 프로파질 알코올(propargyl alcohol)(2.60 ml, 44.5 mmol)을 트리에틸아민(100.00 ml)에 녹인 후, 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(1.60 mg, 2.23 mmol)와 요오드화 구리(I)(1.60 mg, 2.23 mmol)를 가하고 60°C에서 가열, 환류하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=1:1)로 정제하여 N,N-다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤즈아미드 (N,N-diethyl-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzamide)를 수득하였다(5.16 mg, 99.9% 수율).
- [278]
- [279] 단계 3 : 3-(4-(N,N-다이에틸카르바모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (3-(4-(diethylcarbamoyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl methanesulfonate)의 제조
- [280] N,N-다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤즈아미드 (5.16 mg, 22.3 mmol)을 다이클로로메탄(100 ml)에 녹인 후 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민(4.80 ml, 34.4 mmol)을 가한 뒤 5분 동안 교반하였다. 같은 온도에서 메탄설포닐클로라이드(Methanesulfonyl chloride)(1.95 ml, 25.2 mmol)를 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 상기 혼합물을 상온에서 30분 동안

교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=2:1)로 정제하여 3-(4-(N,N-다이에틸카르바모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트(3-(4-(diethylcarbamoyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl methanesulfonate)를 수득하였다(4.2 mg, 59% 수율).

[281]

[282] 단계 4 : N,N-다이에틸-4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드 (N,N-diethyl-4-(3-(N-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)의 제조

[283] N-(3-플루오로페닐)펜타아미드 (200mg, 1.02 mmol)을 테트라하이드로퓨란(10.00 ml)에 녹인 후 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 수소화나트륨(73 mg, 3.06 mmol)을 가한 뒤 1시간 동안 교반하였다. 같은 온도에서 상기 단계 3에서 수득한 3-(4-(N,N-다이에틸카르바모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (475mg, 1.54 mmol)을 가하고, 상기 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=2:1)로 정제하여 N,N-다이에틸-4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드(N,N-diethyl-4-(3-(N-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)를 수득하였다(291.7 mg, 70% 수율).

[284] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.43 (1H, t, J = 7.5 Hz and 15.0 Hz, aromatic), 7.33 (4H, m, aromatic), 7.09 (3H, m, aromatic), 4.71 (2H, s, CH₂), 3.53 (2H, s, CH₂), 3.23 (2H, s, CH₂), 2.10 (2H, m, CH₂), 1.59 (2H, m, CH₂), 1.24 (2H, m, CH₂), 1.10 (6H, m, (CH₃)₂), 0.83 (3H, t, J = 7.5 Hz and 15.0 Hz, CH₃).

[285]

[286] 실시예 34. N,N-다이에틸-4-(3-(N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드(N,N-diethyl-4-(3-(N-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)의 제조(LMT-927)

[287] N-(4-플루오로페닐)펜타아미드 (200mg, 1.02 mmol)과 3-(4-(N,N-다이에틸카르바모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트(3-(4-(diethylcarbamoyl)phenyl)prop-2-yn-1-yl methanesulfonate)을 이용하여 상기 실시예 33의 단계 4의 방법을 이용하여 N,N-다이에틸-4-(3-(N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드(N,N-diethyl-4-(3-(N-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)를

수득하였다(291.7 mg, 70% 수율).

[288] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.31 (2H, d, *J* = 3.5 Hz, aromatic), 7.29 (4H, d, *J* = 3.0 Hz, aromatic), 7.15 (2H, t, *J* = 8.5 Hz and 17.0 Hz, aromatic), 4.71 (2H, s, CH₂), 3.53 (2H, s, CH₂), 3.23 (2H, s, CH₂), 2.06 (2H, t, *J* = 7.5 Hz and 15.0 Hz, CH₂), 1.57 (2H, m, CH₂), 1.22 (2H, m, CH₂), 1.10 (6H, s, (CH₃)₂), 0.82 (3H, t, *J* = 7.5 Hz and 15.0 Hz, CH₃).

[289]

[290] 실시예 35. *N*-(3-(4-(*N,N*-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜타아마이드 (*N*-(3-(4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조(LMT-946)

[291] 단계 1 : 4-브로모-*N,N*-다이에틸벤젠설포나마이드 (4-bromo-*N,N*-diethylbenzenesulfonamide)의 제조

[292] 4-브로모벤젠설포닐 클로라이드(4-Bromobenzenesulfonyl chloride)(1.00g, 3.91 mmol)을 다이클로로메탄(30.00 ml)에 녹인 후 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 다이에틸아민(1.19 ml, 11.54 mmol)을 가한 뒤 5분 동안 교반하고, 얼음을 제거한 뒤, 상기 혼합물을 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=3:1)로 정제하여 4-브로모-*N,N*-다이에틸벤젠설포나마이드 (4-bromo-*N,N*-diethylbenzenesulfonamide)를 수득하였다 (1.10 g, 96% 수율).

[293] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.67 (4H, m), 3.23 (4H, q, *J* = 7.0 Hz), 1.13 (6H, t).

[294]

[295] 단계 2 : *N,N*-다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤젠설포나마이드 (*N,N*-diethyl-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzenesulfonamide)의 제조

[296] 상기 단계 1에서 수득한 4-브로모-*N,N*-다이에틸벤젠설포나마이드(500.00 mg, 1.71 mmol)와 프로파질 알코올(propagyl alcohol)(0.20 ml, 3.42 mmol)을 트리에틸아민(10.00 ml)에 녹인 후, 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(119.32 mg, 0.17 mmol)와 요오드화 구리(I)(32.37 mg, 0.17 mmol)를 가하고 60°C에서 가열, 환류하여 17시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=1:1)로 정제하여 *N,N*-다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤젠설포나마이드 (*N,N*-diethyl-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzenesulfonamide)를 수득하였다(286.00 mg,

63% 수율).

[297] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.66 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.44 (2H, s), 3.16 (4H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.05 (6H, t).

[298]

[299] 단계 3 : 3-(4-(*N,N*-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (3-(4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)의 제조

[300] 상기 단계 2에서 수득한 *N,N*

-다이에틸-4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)벤젠설포아마이드 (273.00 mg, 1.02 mmol)을 다이클로로메탄(10 ml)에 녹인 후 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민(0.21 ml, 1.53 mmol)을 가한 뒤 5분 동안 교반하였다. 같은 온도에서 메탄설포닐클로라이드(Methanesulfonyl chloride)(0.09 ml, 1.12 mmol)를 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 상기 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘(MgSO_4)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=2:1)로 정제하여 3-(4-(*N,N*-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (3-(4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)를 수득하였다(285.00 mg, 80% 수율).

[301] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ 7.73 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.05 (2H, s), 3.19 (4H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.12 (3H, s), 1.07 (6H, t).

[302]

[303] 단계 4 : 4-(3-브로모프로프-1-이닐)-*N,N*-다이에틸벤젠설포아마이드 (4-(3-bromoprop-1-ynyl)-*N,N*-diethylbenzenesulfonamide)의 제조

[304] 상기 단계 3에서 수득한 3-(4-(*N,N*-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (260.00 mg, 0.75 mmol)을

테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran)(20.00 ml)에 녹인 후 얼음에서 냉각시켰다. 같은 온도에서 상기 혼합물에 리튬브로마이드(Lithium bromide)(196.28 mg, 2.26 mmol)을 가한 뒤 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘(MgSO_4)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 필터로 정제하여 4-(3-브로모프로프-1-이닐)-*N,N*-다이에틸벤젠설포아마이드 (4-(3-bromoprop-1-ynyl)-*N,N*-diethylbenzenesulfonamide)를 수득하였다.(240.00 mg, 97 %)

[305]

[306] 단계 5 : *N,N*-다이에틸-4-(3-(페닐아미노)프로프-1-이닐)벤젠설포아마이드 (*N,N*-diethyl-4-(3-(phenylamino)prop-1-ynyl)benzenesulfonamide)의 제조

[307] 상기 단계 4에서 수득한 4-(3-브로모프로프-1-이닐)-*N,N*

-다이에틸벤젠설포아마이드(248.00mg, 0.75 mmol)와 포타시움카보네이트(Potassium carbonate)(93.98 mg, 0.68 mmol)를 아세토나이트릴(Acetonitrile)(15.00 ml)에 녹여 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 아닐린(aniline)(0.06ml, 0.68 mmol)을 가한 뒤 상온에서 9시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=2:1)로 정제하여 *N,N*-다이에틸-4-(3-(페닐아미노)프로프-1-이닐)벤젠설포아마이드 (*N,N*-diethyl-4-(3-(phenylamino)prop-1-ynyl)benzenesulfonamide)를 수득하였다(190.00 mg, 81% 수율).

[308] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.71 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.46 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.23 (2H, t), 6.80 (1H, t), 6.73(2H, d, *J* = 7.5 Hz), 4.15 (2H, s), 3.21 (4H, m), 1.10 (6H, t).

[309]

[310] 단계 6 : *N*-(3-(4-(*N,N*-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜타아마이드 (*N*-(3-(4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조

[311] 상기 단계 5에서 수득한 *N,N*-다이에틸-4-(3-(페닐아미노)프로프-1-이닐)벤젠설포아마이드 (174.00mg, 0.51 mmol)을 다이클로로메탄(15.00 ml)에 녹인 후 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민(0.14 ml, 1.02 mmol)을 가한 뒤 5분 동안 교반하였다. 같은 온도에서 발레로일 클로라이드(valeroyl chloride)(0.06 ml, 0.53 mmol)를 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 상기 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=2:1)로 정제하여 *N*-(3-(4-(*N,N*-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜타아마이드 (*N*-(3-(4-(*N,N*-diethylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다(153.00 mg, 70% 수율).

[312] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.74 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.51 (4H, m), 7.43 (3H, m), 4.73 (2H, s), 3.21 (4H, s), 2.11 (2H, t), 1.52 (2H, m), 1.21 (2H, m), 0.10 (6H, t), 0.80 (3H, t).

[313]

[314] 실시예 36. *N*-(3-(4-(*N*-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜타아마이드 (*N*-(3-(4-(*N*-isopropylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조(LMT-947)

[315] 단계 1 : 4-브로모-*N*-아이소프로필벤젠설포아마이드 (4-bromo-*N*

-isopropylbenzenesulfonamide)의 제조

[316] 4-브로모벤젠설포닐 클로라이드 (4-Bromobenzenesulfonyl chloride)(1.00g, 3.91 mmol)을 다이클로로메탄(10.00 ml)에 녹인 후 상기 혼합물에 아이소프로필아민(0.40 ml, 4.69 mmol)과 피리딘(0.41 ml, 5.09 mmol)을 가한 뒤 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=3:1)로 정제하여 4-브로모-*N*-아이소프로필벤젠설포나마이드 (4-bromo-*N*-isopropylbenzenesulfonamide)를 수득하였다. (730.00 mg, 67% 수율).

[317] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.76-7.64 (4H, m), 3.47 (1H, m), 1.09 (6H, d, *J* = 7.0 Hz).

[318]

[319] 단계 2 : 4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)-*N*-아이소프로필벤젠설포나마이드 (4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-*N*-isopropylbenzenesulfonamide)의 제조

[320] 상기 단계 1에서 수득한 4-브로모-*N*-아이소프로필벤젠설포나마이드(500.00 mg, 1.80 mmol)와 프로파질 알코올(propargyl alcohol)(0.21 ml, 3.59 mmol)을 이용하여 상기 실시예 35의 단계 2와 동일한 방법으로 4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)-*N*-아이소프로필벤젠설포나마이드 (4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)-*N*-isopropylbenzenesulfonamide)를 수득하였다(420.00 mg, 92% 수율).

[321] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.81 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 4.51 (2H, s), 3.44 (1H, m), 1.06 (6H, d, *J* = 6.5 Hz).

[322]

[323] 단계 3 : 3-(4-(*N*-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (3-(4-(*N*-isopropylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)의 제조

[324] 상기 단계 2에서 수득한 4-(3-하이드록시프로프-1-이닐)-*N*-아이소프로필벤젠설포나마이드 (410.00 mg, 1.62 mmol)와 메탄설포닐클로라이드(Methanesulfonyl chloride)(0.14 ml, 1.78 mmol)을 이용하여 상기 실시예 35의 단계 3와 동일한 방법으로 3-(4-(*N*-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (3-(4-(*N*-isopropylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl methanesulfonate)를 수득하였다(330.00 mg, 61 % 수율).

[325] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.86 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.59 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.10 (2H, s), 3.47 (1H, m) 3.17 (3H, s), 1.08 (6H, d, *J* = 6.5 Hz).

[326]

[327] 단계 4 : 4-(3-브로모프로프-1-이닐)-*N*-아이소프로필벤젠설포나마이드 (4-(3-bromoprop-1-ynyl)-*N*-isopropylbenzenesulfonamide)의 제조

- [328] 상기 단계 3에서 수득한 3-(4-(*N*-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐 메탄설포네이트 (210.00 mg, 0.63 mmol)와 리튬브로마이드(Lithium bromide)(165.00 mg, 1.90 mmol)을 이용하여 상기 실시예 35의 단계 4와 동일한 방법으로 4-(3-브로모프로프-1-이닐)-*N*-아이소프로필벤젠설포나마이드 (4-(3-bromoprop-1-ynyl)-*N*-isopropylbenzenesulfonamide)를 수득하였다(190.00 mg, 95% 수율).
- [329]
- [330] 단계 5 : *N*-아이소프로필-4-(3-(페닐아미노)프로프-1-이닐)벤젠설포나마이드 (*N*-isopropyl-4-(3-(phenylamino)prop-1-ynyl)benzenesulfonamide)의 제조
- [331] 상기 단계 4에서 수득한 4-(3-브로모프로프-1-이닐)-*N*-아이소프로필벤젠설포나마이드 (199.00 mg, 0.63 mmol)와 아닐린(aniline)(0.05 ml, 0.57 mmol)을 이용하여 상기 실시예 35의 단계 5와 동일한 방법으로 *N*-아이소프로필-4-(3-(페닐아미노)프로프-1-이닐)벤젠설포나마이드 (*N*-isopropyl-4-(3-(phenylamino)prop-1-ynyl)benzenesulfonamide)를 수득하였다(157 mg, 83 % 수율).
- [332] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.80 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.50 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.25 (2H, m), 6.82 (1H, t), 6.76 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.64 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 4.19 (2H, s), 3.45 (1H, m), 1.06 (6H, d, *J* = 6.0 Hz).
- [333]
- [334] 단계 6 : *N*-(3-(4-(*N*-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(*N*-isopropylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조
- [335] 상기 단계 2에서 수득한 *N*-아이소프로필-4-(3-(페닐아미노)프로프-1-이닐)벤젠설포나마이드(150.00 mg, 0.46 mmol)와 발레로일 클로라이드(valeroyl chloride)(0.06 ml, 0.48 mmol)을 이용하여 상기 실시예 35의 단계 6와 동일한 방법으로 *N*-(3-(4-(*N*-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-(3-(4-(*N*-isopropylsulfamoyl)phenyl)prop-2-ynyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다.(94.00 mg, 49.5 % 수율).
- [336] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.78 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.51-7.37 (7H, m), 4.72 (2H, s), 3.33 (1H, m), 2.10 (2H, t), 1.51 (2H, m), 1.19 (2H, m), 0.99 (6H, d, *J* = 6.5 Hz), 0.78 (3H, t)
- [337]
- [338] 실시예 37. *tert*-부틸 4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤조에이트(*tert*-butyl 4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoate)의 제조(LMT-1012)
- [339] 단계 1 : *N*-페닐펜탄아마이드(*N*-phenylpentanamide)의 제조
- [340] 아닐린(aniline)(10.00 ml, 107.40 mmol)을 다이클로로메탄(150 ml)에 녹인 후

얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합물에 트리에틸아민(30.00 ml, 214.80 mmol)을 가한 뒤 5분 동안 교반하였다. 같은 온도에서 발레로일 클로라이드(valeroyl chloride)(16.00 ml, 128.90 mmol)를 가하고, 얼음을 제거한 뒤, 상기 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=10:1)로 정제하여 *N*-페닐펜탄아마이드(*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다(19.1 g, 99.9% 수율).

[341] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.55 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 7.29 (2H, t, *J* = 7.5 Hz and 15.0 Hz, aromatic), 7.09 (1H, t, *J* = 7.0 Hz and 14.5 Hz, aromatic), 2.35 (2H, t, *J* = 8.0 Hz and 15.5 Hz, CH₂), 1.70 (2H, m, CH₂), 1.37 (2H, m, CH₂), 0.92 (3H, t, *J* = 7.0 Hz and 14.5 Hz, CH₃).

[342]

[343] 단계 2 : *N*-페닐-*N*-(프로-2인-1-일)펜탄아마이드(*N*-phenyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)pentanamide)의 제조

[344] 상기 단계 1에서 수득한 *N*-페닐펜탄아마이드(19.10 g, 107.40 mmol)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드(DMF)(100 ml)에 녹이고 반응계를 질소 치환한 후 수소화 나트륨(sodium hydride)(5.20 g, 214.80 mmol)을 영하에서 가한 후, 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 브로민화 프로파르길(propargyl bromide)(18.10 ml, 214.80 mmol)을 가하고, 영하에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액에 영하에서 물을 가한 후, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=9:1)로 정제하여 *N*-페닐-*N*-(프로-2인-1-일)펜탄아마이드(*N*-phenyl-*N*-(prop-2-yn-1-yl)pentanamide)(19.20 g, 83% 수율).

[345] ¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 7.42 (2H, m, aromatic), 7.37 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, aromatic), 7.26 (2H, m, aromatic), 4.47 (2H, d, *J* = 2.0 Hz, CH₂), 2.03 (2H, t, *J* = 7.0 Hz and 15.5 Hz, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 1.20 (2H, m, CH₂), 0.77 (3H, t, *J* = 7.5 Hz and 15 Hz, CH₃).

[346]

[347] 단계 3 : *tert*-부틸 4-아이도벤조에이트(*tert*-butyl 4-iodobenzoate)의 제조

[348] 4-요오도벤조산(4-iodobenzoic acid)(1.00 g, 4.00 mmol)에 염화 티오닐(thionyl chloride)(2.30 ml, 32.30 mmol)과 *N,N*-다이메틸포름아마이드(DMF)(15 ml)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드(DMF)(0.02 ml, 0.20mmol)를 가한 후, 반응계를 질소 치환한 후, 75°C로 가열 환류하여 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)(5ml)에 녹인 후

테트라하이드로퓨란에 녹인 포타슘 *tert*-부톡사이드 1몰 용액(potassium *tert*-butoxide 1M solution in THF)(4.5 ml)을 영하에서 천천히 가하고 같은 온도에서 반시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=9:1)로 정제하여 2-(트리메틸시릴)에틸 4-아이오도벤조에이트(2-(trimethylsilyl)ethyl 4-iodobenzoate)를 수득하였다(14.00 g, 99.9% 수율).

[349] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.77 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, aromatic), 7.69 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 1.59 (9H, s, (CH₃)₃).

[350]

[351] 단계 4 : *tert*-부틸 4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤조에이트(*tert*-butyl 4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoate)의 제조

[352] 상기 단계 3에서 수득한 *tert*-부틸 4-아이오도벤조에이트(4.90 g, 16.00 mmol)를 테트라하이드로퓨란(tetrahydrofuran)(30ml)에 녹인 용액에 상기 단계 2에서 수득한 *N*-페닐-*N*-(프로-2인-1-일)펜탄아마이드(2.30 g, 10.70 mmol)을 가하고 반응계를 질소 치환한 후 상온에서 5분간 교반했다. 상기 혼합물에 트리에틸아민(24 ml), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 다이클로라이드(75.00 mg, 0.10 mmol)와 요오드화 구리(I)(41.00 mg, 0.21 mmol)를 가하고 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 다이클로로메탄으로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=4:1)로 정제하여 *tert*-부틸 4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤조에이트(*tert*-butyl 4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoate) (3.30 g, 78.3% 수율).

[353] ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.88 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 7.45 (2H, m, aromatic), 7.39 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, aromatic), 7.35 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, aromatic), 7.30 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, aromatic), 4.72 (2H, s, CH₂), 2.07 (2H, t, *J* = 7.5 Hz and 15 Hz, CH₂), 1.56 (2H, m, CH₂), 1.51 (9H, s, (CH₃)₃), 1.22 (2H, m, CH₂), 0.80 (3H, t, 7.5 Hz and 15 Hz, CH₃).

[354]

[355] 실시예 38. 4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로-1-인-1-일)벤조익산 (4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoic acid)의 제조(LMT-1013)

[356] 상기 실시예 37에서 수득한 *tert*-부틸 4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤조에이트(*tert*-butyl 4-(3-(*N*-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoate)(2.00 g, 5.10 mmol)를 아세트나이트릴(48 ml)에 녹인 후, 영하에서 5분 동안 교반하였다. 상기 용액에

트리프로오로아세트산(trifluoroacetic acid)(12ml)를 천천히 가하고, 상온에서 48시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(HEX:EA=2:1)로 정제하여 4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로-1-핀-1-일)벤조익산(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoic acid)을 수득하였다(1.6 g, 95% 수율).

[357] ¹H-NMR (500 MHz, MeOD): δ 7.95 (2H, d, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.51 (2H, m, aromatic), 7.45 (1H, m, aromatic), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.39 (2H, d, J = 8.0 Hz, aromatic), 4.73 (2H, s, CH₂), 2.11 (2H, t, CH₃), 1.21 (2H, m, CH₂), 0.83 (3H, t, CH₃).

[358]

[359] 실시예 39. N-에틸-4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드(N-ethyl-4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)의 제조 (LMT-1017)

[360] 상기 실시예 38에서 수득한

4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로-1-핀-1-일)벤조익산(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoic acid)(80.00 mg, 0.24 mmol)를 N,N-다이메틸포름아마이드(DMF)(0.70 ml)에 녹이고 트리에틸아민(0.70 ml)에서 1시간 동안 교반시킨 에틸아민하이드로클로라이드(ethylamine hydrochloride)(29.20 mg, 0.36mmol)와 1-하이드록시벤보트리아졸 하이드레이트(1-hydroxybenzotriazole hydrate)(48.4 mg, 0.36 mmol)와 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)칼보다이아이드 하이드로클로라이드(1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride)(55.5 mg, 0.36 mmol)를 상기 용액에 가하고, 상온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=1:1)로 정제하여 N-에틸-4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드(N-ethyl-4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)를 수득하였다(56.8 mg, 66% 수율).

[361] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.39 (7H, m, aromatic), 4.72 (2H, s, CH₂), 3.49 (2H, t, J = 6.0 Hz and 13.0 Hz, CH₂), 2.08 (2H, t, J = 7.5 Hz and 15.0 Hz, CH₂), 1.57 (2H, m, CH₂), 1.23 (2H, m, CH₂), 0.81 (3H, t, J = 7.5 Hz and 14.5 Hz, CH₃).

[362]

[363] 실시예 40.

N-(2-(다이에틸아미노)에틸)-4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마

- 이드(N-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)의 제조(LMT-1016)
- [364] 상기 실시예 38에서 수득한 4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로-1-핀-1-일)벤조익산(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoic acid)(80.00 mg, 0.24 mmol)에 N,N-다이메틸에테인-1,2-다이아민(N,N-dimethylethane-1,2-diamine)(0.04 ml, 0.36 mmol)을 이용하여 실시예 39와 동일한 방법으로 N-(2-(다이에틸아미노)에틸)-4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미드(N-(2-(dimethylamino)ethyl)-4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamide)를 수득하였다(71.72 mg, 74% 수율).
- [365] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz, aromatic), 7.38 (7H, m, aromatic), 4.70 (2H, s, CH₂), 3.48 (2H, m, CH₂), 2.50 (2H, t, J = 6.0 Hz and 11.5 Hz, CH₂), 2.24 (6H, s, (CH₃)₂), 2.05 (2H, t, J = 7.5 Hz and 15.0 Hz, CH₂), 1.54 (2H, m, CH₂), 1.20 (2H, m, CH₂), 0.78 (3H, t, J = 7.0 Hz and 14.0 Hz, CH₃).
- [366]
- [367] 실시예 41. 에틸 2-(4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세테이트(ethyl 2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)acetate)의 제조 (LMT-1014)
- [368] 상기 실시예 38에서 수득한 4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로-1-핀-1-일)벤조익산(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoic acid)(150.00 mg, 0.45 mmol)에 글리신에틸에스터 하이드로클로라이드(glycineethyl ester hydrochloride)(93.70 mg, 0.67 mmol)을 이용하여 실시예 39와 동일한 방법으로 에틸 2-(4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세테이트(ethyl 2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)acetate)를 수득하였다(102.18 mg, 54% 수율).
- [369] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz, aromatic), 7.37 (7H, m, aromatic), 4.22 (4H, m, (CH₂)₂), 2.07 (2H, t, J = 7.5 Hz and 15.0 Hz, CH₂), 1.56 (2H, m, CH₂), 1.30 (5H, m, CH₃, CH₂), 1.22 (2H, m, CH₂), 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz and 14.5 Hz, CH₃).
- [370]
- [371] 실시예 42. 2-(4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세트산(2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)acetic acid)의 제조(LMT-1015)
- [372] 상기 실시예 41에서 수득한 에틸 2-(4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세테이트(ethyl 2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)acetate)(46.20 mg, 0.10 mmol)와 나트륨 하이드록사이드 2몰 수용액(0.07 ml, 0.14 mmol)을

메탄올(0.1ml)에 녹인 후 상온에서 30분간 교반하였다. 염산을 이용해서 반응액의 산성도를 높인 후 에틸아세테이트로 희석하고, 물과 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산 마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 헥센과 에틸아세테이트를 이용하여 재결정한 후 2-(4(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세트산(2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)acetic acid)를 수득하였다(20.80 mg, 53% 수율).

[373] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71 (2H, d, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.40 (7H, m, aromatic), 4.71 (2H, s, CH₂), 4.23 (2H, d, J = 5.0 Hz, CH₂), 2.10 (2H, t, J = 7.5 Hz and 15.5 Hz, CH₂), 1.56 (2H, m, CH₂), 1.22 (2H, m, CH₂), 0.80 (3H, t, J = 7.0 Hz and 14.5 Hz, CH₃).

[374]

[375] 실시예 43. 메틸 2-(4(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로파노에이트(methyl 2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)propanoate)의 제조 (LMT-1018)

[376] 상기 실시예 38에서 수득한

4-(3-(N-페닐펜탄아미도)프로-1-핀-1-일)벤조익산(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzoic acid)(100.00 mg, 0.30 mmol)에 L-알라닌메틸에스터 하이드로클로라이드(L-alaninemethylester hydrochloride)(83.70 mg, 0.60 mmol)을 이용하여 실시예 39와 동일한 방법으로 메틸 2-(4(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로파노에이트(methyl 2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)propanoate)를 수득하였다(110.00 mg, 42% 수율).

[377] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz, aromatic), 7.37 (7H, m, aromatic), 4.76 (1H, t, J = 7.5 Hz and 14.5 Hz CH), 4.71 (2H, s, CH₂), 3.76 (3H, s, CH₃), 2.06 (2H, t, J = 7.5 Hz and 15.5 Hz, CH₂), 1.53 (2H, m, CH₂), 1.50 (3H, d, J = 7.5 Hz, CH₃), 1.20 (2H, m, CH₂), 0.79 (3H, t, J = 7.5 Hz and 15.0 Hz, CH₃).

[378]

[379] 실시예 44. 2-(4(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로피오닉산(2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)propanoic acid)의 제조(LMT-1019)

[380] 상기 실시예 43에서 수득한 메틸

2-(4(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로파노에이트(methyl 2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)propanoate)(86.50 mg, 0.20 mmol)를 이용하여 2-(4(3-(N-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로피오닉산(2-(4-(3-(N-phenylpentanamido)prop-1-yn-1-yl)benzamido)propanoic acid)를

수득하였다(45.00 mg, 55% 수율).

[381] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz, aromatic), 7.40 (7H, m, aromatic), 4.76 (1H, t, J = 7.5 Hz and 14.5 Hz, CH), 4.72 (2H, s, CH₂), 2.10 (2H, t, J = 7.5 Hz and 15.5 Hz, CH₂), 1.57 (5H, m, CH₃, CH₂), 1.22 (2H, m, CH₂), 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz and 15.0 Hz, CH₃).

[382]

[383] 실시예 45. 2-(4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산(2-(4-(3-(N-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid)의 제조(LMT-1009)

[384] 단계 1 : N-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)pentanamide)의 제조

[385] 3-플루오로아닐린(3-fluoroaniline)(200.00 mg, 1.79 mmol)를 이용하여 실시예 37의 단계 1과 동일한 방법으로 N-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)pentanamide)를 수득하였다(349.00 mg, 99% 수율).

[386] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 8.10 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.20 (2H, m), 6.79 (1H, m), 2.36 (2H, t), 1.68 (2H, m), 1.36 (2H, m), 0.91 (3H, t)

[387]

[388] 단계 2 : N-(3-플루오로페틸)-N-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-(prop-2-ynyl)pentanamide)의 제조

[389] 상기 단계 1에서 수득한 N-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (400.00 mg, 2.05 mmol)와 포타시움하이드록사이드(Potassium hydroxide)(230.61 mg, 4.11 mmol), 테트라부틸암모늄아이오다이드(tetrabutyl ammonium Iodide)(37.87 mg, 0.20 mmol)을 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran)(20.00 ml)에 녹인 후 20분 동안 교반하였다. 같은 온도에서 상기 혼합물에 프로파질브로마이드(propargyl bromide)(0.19 ml, 2.30 mmol)을 가한 뒤 20시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 하에 농축하고 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(Hex:EA=10:1)로 정제하여 N-(3-플루오로페틸)-N-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-(prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다(450.00 mg, 94% 수율).

[390] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.42 (1H, m), 7.11 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.46 (2H, s), 2.07 (2H, t), 1.56 (2H, m), 1.22 (2H, m), 0.82 (3H, t)

[391]

[392] 단계 3 : N-(3-플루오로페닐)-N-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-(3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)의 제조

[393] 상기 단계 2에서 수득한 N-(3-플루오로페닐)-N-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (270.00 mg, 1.16 mmol)와 4-아이오도페놀(4-Iodophenol)(127.60 mg, 0.58 mmol)을 이용하여 N-(3-플루오로페닐)-N-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-(3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다(128.00 mg, 67.8% 수율).

[394] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.51 (1H, m), 7.21 (5H, m), 6.71 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (2H, s), 2.13 (2H, t), 1.54 (2H, m), 1.26 (2H, m), 0.82 (3H, t)

[395]

[396] 단계 4 : 에틸 2-(4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트 (ethyl 2-(4-(3-(N-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetate)의 제조

[397] 상기 단계 3에서 수득한

N-(3-플루오로페닐)-N-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (120.00mg, 0.37 mmol)와 포타시움카보네이트(Potassium carbonate)(153.41 mg, 1.11 mmol)를 에틸 2-(4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트 (ethyl 2-(4-(3-(N-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetate)를 수득하였다(113.00 mg, 74% 수율).

[398] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.42 (1H, m), 7.28 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (3H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.68 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.27 (2H, m), 2.05 (2H, t), 1.58 (2H, m), 1.26 (5H, m), 0.82 (3H, t)

[399]

[400]

[401] 단계 5 : 2-(4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산(2-(4-(3-(N-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid)의 제조

[402] 상기 단계 4에서 수득한 에틸

2-(4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트 (100.00 mg, 0.24 mmol)을 에탄올(Ethanol)(9.00 ml)에 녹인 후, 5분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 소듐하이드록사이드 2M (Sodium hydroxide 2M)(0.30 ml)를 가하고 80°C에서 가열, 환류하여 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 상온에서 냉각 후, 감압 하에 농축한 뒤, 얻어진 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 소금물로 세척하였다. 유기용매 층을 모아 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고 여과한 뒤, 감압 하에 농축하였다. 상기 농축액을 ODS 컬럼 크로마토그래피(MeOD:H₂O=2:1)로 정제하여 2-(4-(3-(N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산 (2-(4-(3-(N-(3-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid)를 를

수득하였다(15.00 mg, 16% 수율)

[403] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.52 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.24 (5H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.68 (2H, s), 4.66 (2H, s), 2.14 (2H, t), 1.55 (2H, m), 1.24 (2H, m), 0.83 (3H, t)

[404]

[405] 실시예 46. 2-(4-(3-(N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산(2-(4-(3-(N-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid)의 제조(LMT-1010)

[406] 단계 1 : N-(4-플루오로페닐)펜탄아마이드 (N-(4-fluorophenyl)pentanamide)의 제조

[407] 4-플루오로아닐린(4-fluoroaniline)(500.00 mg, 4.49 mmol)과 발레로일 클로라이드(valeroyl chloride)(1.10 ml, 8.99 mmol)을 이용하여 상기 실시예 37의 단계 1와 동일한 방법으로 N-(4-플루오로페닐)펜탄아마이드 (N-(4-fluorophenyl)pentanamide)를 수득하였다(870.00 mg, 99 % 수율).

[408] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.16(1H, br), 7.48-7.45(2H, m), 6.97-6.94(2H, m), 2.34-2.31(2H, t), 1.68-1.65(2H, m), 1.38-1.33(2H, m), 0.92-0.89(3H, t).

[409]

[410] 단계 2 : N-(4-플루오로페닐)-N-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (N-(4-fluorophenyl)-N-(prop-2-ynyl)pentanamide)의 제조

[411] 상기 단계 1에서 수득한 N-(4-플루오로페닐)펜탄아마이드 (500.00 mg, 2.56mmol)과 프로파질브로마이드(propargyl bromide) (0.24 ml, 2.81 mmol)을 이용하여 상기 실시예 45의 단계 2와 동일한 방법으로 N-(4-플루오로페닐)-N-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (N-(4-fluorophenyl)-N-(prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다(347.60 mg, 57 % 수율).

[412] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.27 (2H, m), 7.14 (2H, m), 4.46 (2H, s), 2.04 (2H, t), 1.55 (2H, m), 1.21 (2H, m), 0.81 (3H, t)

[413]

[414] 단계 3 : N-(4-플루오로페닐)-N-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (N-(4-fluorophenyl)-N-(3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)의 제조

[415] 상기 단계 3에서 수득한 N-(4-플루오로페닐)-N-(프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (300.00 mg, 1.29 mmol)과 4-아이오도페놀(4-Iodophenol)(140.80 mg, 0.64 mmol)을 이용하여 N-(4-플루오로페닐)-N-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드 (N-(4-fluorophenyl)-N-(3-(4-hydroxyphenyl)prop-2-ynyl)pentanamide)를 수득하였다(117.00 mg, 56 % 수율).

[416] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.22 (6H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 4.65 (2H, s),

2.06 (2H, t), 1.55 (2H, m), 1.21 (2H, m), 0.79 (3H, t)

[417]

[418] 단계 4 : ethyl 2-(4-(3-(N-(4-플로오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트 (ethyl 2-(4-(3-(N-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetate)의 제조

[419] 상기 단계 4에서 수득한

N-(4-플로오로페닐)-N-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드(110.0 mg, 0.34 mmol)와 에틸브로모아세테이트(Ethyl bromoacetate)(0.04 ml, 0.37 mmol)을 이용하여 상기 실시예 27의 단계 1과 동일한 방법으로 ethyl 2-(4-(3-(N-(4-플로오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트 (ethyl 2-(4-(3-(N-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetate)를 수득하였다(113.00 mg, 81 % 수율).

[420] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.21 (6H, m), 6.79 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.65 (2H, s), 4.59 (2H, s), 4.24 (2H, m), 2.01 (2H, t), 1.52 (2H, m), 1.21 (5H, m), 0.79 (3H, t)

[421]

[422] 단계 5 : 2-(4-(3-(N-(4-플로오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세틱산(2-(4-(3-(N-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid)의 제조

[423] 상기 단계 5에서 수득한 ethyl

2-(4-(3-(N-(4-플로오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세테이트(100.0 mg, 0.24 mmol)를 이용하여 상기 실시예 28의 단계 5와 동일한 방법으로 2-(4-(3-(N-(4-플로오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세틱산(2-(4-(3-(N-(4-fluorophenyl)pentanamido)prop-1-ynyl)phenoxy)acetic acid)를 수득하였다(25.00 mg, 27 % 수율).

[424] ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.41 (2H, m), 7.26 (4H, m), 6.88 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.66 (2H, s), 4.60 (2H, s), 2.10 (2H, t), 1.52 (2H, m), 1.23 (2H, m), 0.82 (3H, t)

[425]

[426] [실험예]

[427] 실험예 1. BLT2가 발현된 세포 또는 BLT2가 발현되지 않은 세포의 준비

[428] 본 실험을 위하여, BLT2가 발현되지 않은 세포 및 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells)를 하기와 같은 방법으로 준비하였다.

[429] CHO 세포는 한국세포주은행 (KCLB, 10061)으로부터 얻었으며, 이를 10%의 FBS (fetal bovine serum; Life technologies, Inc.), 페니실린 (50 units/mL) 및 antibiotic antimycotic solution (Life technologies, Inc.)이 포함된 RPMI 1640 medium (Invitrogen) 에서 37 °C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 상기 세포를 3일간 각각 Trypsin-EDTA를 사용하여 나누어 (splitting) 성장 단계로 유지시켰으며, PBS (phosphate-buffered saline; 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10 mM Na₂HPO₄, 2m MKH₂ PO₄)로 세척하고, 이 후 새로운 배지에 첨가하여 BLT2가 발현되지 않은 세포를

준비하였다.

- [430] 또한, 안정된 CHO/BLT2 클론 (stable CHO/BLT2 clones)의 제조를 위해, CHO-K1 세포를 HA-tagged human BLT2를 코딩하는 pcDNA3-long form BLT2로 형질전환하고, 0.4 mg/ml의 G418 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)로 선별하였다. BLT2 발현을 스크리닝하기 위해, 상기 선별된 클론을 인간-특이적 BLT2 프라이머를 사용하는 RT-PCR로 분석하였고, 대표적인 클론을 BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2)로 실험에 사용하였다.
- [431]
- [432] 실험에 2. BLT2가 발현된 세포에 대한 성장 억제효과 확인
- [433] 상기 실시예에서 제조한 화합물의 처리에 따른 세포 생존율을 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드 (MTT) 방법으로 측정하였다.
- [434] 보다 구체적으로, 상기 실험에 1에서 준비한 1×10^4 개의 BLT2가 발현되지 않은 세포 (CHO-pcDNA3.1 cells) 및 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells)를 96 mm 배양 접시 (culture dish)에 분주하고 24시간 동안 세포를 배양시켰다. 이 후, 배양액을 제거하고 무혈청 RPMI 배지를 첨가하였으며, 2시간 후, 상기 실시예에서 준비한 화합물 10 μ M, 대조군인 DMSO (화합물 용매) 10 μ M, 양성 대조군인 LY255283 ((1-[5-ethyl-2-hydroxy-4-[[6-methyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)heptyl]oxy]phenyl]-ethanone) (Cayman) 10 μ M을 각각의 세포에 1시간 전 처리하였다. 이 후, LTB₄ (300nM)를 처리한 후 24시간 동안 배양하였다. 20 μ L의 MTT 용액 (5 mg/mL, Sigma-Aldrich)을 각 웰에 가하고 습한 CO₂ 인큐베이터에서 37 °C, 4시간 동안 배양한 후, 상층액을 제거하고, 200 μ L의 DMSO를 각 웰에 가해 불용성 보라색 포마잔 결정을 용해시켰다. 550 nm에서의 흡광도를 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 이용하여 측정하였으며, 모든 측정은 3회 반복 수행하다.
- [435] 그 결과, 도 1a 내지 도 1e에 나타낸 바와 같이, BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2 cells)에 BLT2의 리간드인 LTB₄ (300nM)를 처리한 경우 (DMSO+), 에탄올을 처리한 경우 (DMSO-)와 비교하여, 세포 성장이 20%에서 35%까지 증가하였고, BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2)에서, 양성 대조군인 LY255283을 전 처리한 경우, 대조군인 DMSO를 처리한 경우와 비교하여 약 90%의 세포 성장을 나타냈으며, 상기 실시예의 화합물 처리에 따른 세포 성장 억제 효과를 확인하였다. 구체적으로, 본 발명의 화합물 (LMT-692, LMT-694, LMT-696, LMT-1013)을 10 μ M 전 처리한 경우, 대조군인 DMSO와 비교하여 각각 88.0%, 16.7%, 56.6%, 96.3%의 세포 성장을 나타내었는바, 성장 억제효과를 확인하였다. 이와 마찬가지로 LMT-837 (65%), LMT-841 (60%), LMT-842 (70%), LMT-883 (99%), LMT-886 (99%), LMT-1016 (99%), LMT-1018 (71.6%), LMT-1019 (99%)의 화합물에서도 성장 억제효과를 확인하였다.

[436] 상기 실험결과, 본 발명의 화합물 (LMT-692, LMT-696, LMT-837, LMT-841, LMT-842, LMT-883, LMT-886, LMT-1013, LMT-1016, LMT-1018, LMT-1019)은 BLT2로 유도된 세포 증식을 매우 우수한 효율로 억제할 수 있으며, 상기 화합물은 항암, 항천식 또는 다른 형태의 BLT2 관련 염증성 질환의 억제를 위한 치료제로 활용 가능한 약학적 성분 (BLT2-blocking pharmacological molecules)으로 이용될 수 있음을 의미한다.

[437]

[438] 실험예 3. LTB₄로 유도된 BLT2 의존적인 주화성 저해효과 확인

[439] 주화성 (Chemotactic motility)은 6.5-mm 직경의 폴리카보네이트 필터 (8- μ m의 공극 크기, Corning Costar)를 구비한 Transwell 챔버를 이용하여 분석하였다. 구체적으로, 필터의 아래쪽 표면을 37 °C에서 1시간 동안 무혈청 RPMI 1640 배지 중의 10 μ g/mL 파이브로넥틴으로 코팅하였다. 다양한 양의 LTB₄를 포함한 RPMI 1640 배지와 함께 건조, 코팅된 필터를 Transwell 챔버의 아래쪽 웰에 두고, 무혈청 RPMI 1640 배지에 BLT1 및 BLT2를 안정적으로 발현하는 CHO 세포를 최종적으로 2 × 10⁴cells/100 μ L로 윗쪽 웰에 로딩하여 실험하였다. 저해제들의 효과를 평가할 때 세포들은 분주 전 30분 동안 각각의 저해제로 전 처리하였다. 37°C, 5% CO₂에서 3시간 동안 배양한 후, 필터들을 메탄올로 3분 동안 고정시키고, 헤마톡실린 및 에오신으로 10분 동안 염색했다. 본 실험에서, 세포는 BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2 cells) 및 BLT1이 발현된 세포(CHO-BLT1)를 이용하였으며, 양성 대조군으로 각각 LY255283 및 U75302를, 비교 대조군으로 BLT2의 리간드인 LTB₄ (300 nM), BLT1의 리간드인 LTB₄ (10nM), LPA (lysophosphatidic acid; 100nM)를 이용하였다. 주화성은 광학 현미경 하에서 (배율, ×200), 필터의 아래쪽 측면 상의 세포를 계수함으로써 정량하였다. 각 분석에서 6개의 필드를 계수하였고, 각각의 샘플은 2회씩 분석하였으며, 상기 분석은 3회씩 반복 수행하였다.

[440] 그 결과, 도 2a 및 도 2b 및 하기 표 1에 나타낸 바와 같이, BLT2를 발현하는 세포(CHO-BLT2 cells)에서, 본 발명의 화합물 (LMT-692, LMT-696)의 농도가 증가함에 따라 (10⁻⁴, 10⁻³, 10⁻², 10⁻¹, 1, 10 및 10²), 무 혈청 조건 하에서 CHO-BLT2 세포의 주화성이 억제됨을 확인하였으며, LMT-692 및 LMT-696의 화합물의 IC₅₀ (50% 억제 농도)는 각각 7.566 μ M 및 2.003 μ M 이었다.

[441] [표1]

receptor	LTB ₄ , nM	IC ₅₀ , μ M	
		LMT-692	LMT-696
BLT2	300	7.566	2.003

[442] 또한, 하기 표 2에 나타낸 바와 같이, BLT2를 발현하는 세포(CHO-BLT2

cells)에서, 본 발명의 화합물 LMT-1013의 농도가 증가함에 따라, 무 혈청 조건 하에서 CHO-BLT2 세포의 주화성이 억제됨을 확인하였으며, LMT-1013 화합물의 IC₅₀ (50% 억제 농도)는 62.35 nM 이었다.

[443] 마찬가지로 BLT1을 발현하는 세포(CHO-BLT1 cells)에서, 본 발명의 화합물 LMT-1013의 농도가 증가함에 따라, 무 혈청 조건 하에서 CHO-BLT2 세포의 주화성이 억제됨을 확인하였으며, LMT-1013 화합물의 IC₅₀ (50% 억제 농도)는 10 μM 이상이였다.

[444] [표2]

Receptor	LTB ₄ , nM	IC ₅₀ , nM
		LMT-1013
BLT1	10	> 10 μM
BLT2	300	62.35

[445] 또한, 도 3a 및 도 3b에 나타낸 바와 같이, BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells)에 BLT2의 리간드인 LTB₄(300nM)를 처리한 경우 (DMSO+), 에탄올을 처리한 경우 (DMSO-)와 비교하여, 세포 주화성이 2.4배 증가 되었으며, 양성 대조군으로 사용된 LY255283를 전처리 (10μM)한 경우, 리간드인 LTB₄를 처리한 경우와 비교하여 대비 90%의 주화성을 나타냄을 확인하였다. 이와 마찬가지로 BLT1이 발현된 세포 (CHO-BLT1)에서, 리간드인 LTB₄(10nM)를 처리한 경우 (DMSO+), 에탄올을 처리한 경우 (DMSO-)와 비교하여, 세포 주화성이 2.2배 증가되었으며, 양성 대조군으로 사용된 U75302를 전처리 (10μM)한 경우, 리간드인 LTB₄를 처리한 경우와 비교하여 90%의 주화성을 나타냄을 확인하였다. 다만, 본 발명의 화합물 (LMT-692, LMT-694, LMT-696)의 경우, BLT2가 발현된 세포에 10 μM 전처리한 경우, 리간드인 LTB₄처리 (DMSO+)에 비해 주화성이 각각 66%, 90%, 70.3% 억제됨을 확인한 반면, BLT1이 발현된 세포(CHO-BLT1)에서는 리간드인 LTB₄처리 (DMSO+)에 비해 주화성이 억제되지 않음을 확인하였다.

[446] 상기 결과는, BLT2가 안정하게 발현되고 있는 세포 (CHO-BLT2)에서, 주화성 활성은 LTB₄ 자극에 의해 증가되며, 본 발명의 화합물 (LMT-692, LMT-696, LMT-1013)은 이러한 주화성을 현저히 저해시킬 수 있는바, LTB₄에 의해 유도된 BLT2-의존적 주화성을 저해시키기 위한 약학적 성분으로 이용될 수 있음을 의미한다.

[447]

[448] 실험예 4. LTB₄와 BLT2 결합 저해효과 확인

[449] LTB₄와 BLT2 결합 (ligand binding affinity) 저해는 동위원소 트리튬(H3)이

표기표 LTB₄([3H]LTB₄, ARC)(specific activity 160.0 Ci/mmol)를 사용하여 분석하였다. 실험방법은 CHO-BLT2 세포 2 × 10⁶ 개를 100 mm 배양접시에 깔고 48시간 동안 배양한 후 다음 과정을 진행한다. 수확한 세포를 균질기(homogenizer)로 1분씩 총 5회 사용하여 세포막의 단백질을 분리한다. 그 후 4°C에서 45,000 RPM으로 40 분간 원심분리를 진행하여 세포막의 단백질만 수확하고 이를 40 μg/45 μL 농도로 정량하였다. 동일하게 정량된 BLT2가 포함된 세포막 단백질에 각각 동일한 양의 [3H]LTB₄(5 nM)를 처리하고 농도별(10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ 및 10⁻⁵ M)로 화합물질을 처리하였을 때, 트리튬이 표기된 LTB₄와 BLT2의 결합 억제정도를 Hidex 300sL 액체섬광계수기를 사용하여 측정하였다.

[450] 그 결과, 도 4a 및 도 4b에 나타낸 바와 같이, BLT2를 발현하는 세포(CHO-BLT2 cells)에서, 본 발명의 화합물 (LMT-696 및 LMT-1013)의 농도가 증가함에 따라 (10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ 및 10⁻⁵) LTB₄와 BLT2의 결합이 억제됨을 확인하였으며, LMT-696 및 LMT-1013의 화합물의 IC₅₀ (50% 결합 억제 농도)는 각각 5.6 nM 및 30.74 nM이었다.

[451]

[452] 실험에 5. BLT2 억제를 통한 항암효과 확인

[453] 본 발명자들은 이전 연구에서 BLT2가 유방암 세포인 MDA-MB-231과 MDA-MB-453의 세포 내 활성산소 (ROS; reactive oxygen species)의 생성과 사이토카인인 IL-8 (interlukin-8)의 생성을 조절하여 결과적으로 암세포의 침투(invasion)와 전이(metastasis)가 조절됨을 보고한 바 있다. 따라서 유방암 세포인 MDA-MB-231과 MDA-MB-453 세포에서, 본 발명의 화합물 처리에 따른 세포 내 활성산소 생성 억제, 및 IL-8 발현 억제 등을 확인하고자 하였다.

[454] 5-1. 유방암 세포의 준비

[455] 유방암 세포인 MDA-MB-231 세포는 한국세포주은행 (Seoul, Korea)으로부터, MDA-MB-435 세포는 J.-H. Lee (Asan Medical Center, Seoul, Korea)로부터 얻었다. 이를 10%의 FBS(fetal bovine serum; Life technologies, Inc.), 1% 페니실린 (50 units/mL), 및 antibiotic antimycotic solution (Life technologies, Inc.)이 포함된 RPMI 1640 medium (Invitrogen)에서 37°C, 5% CO₂의 조건에서 배양하였다.

[456]

[457] 5-2. 세포 내 활성산소 생성 억제효과 확인

[458] 본 발명의 화합물 (LMT-696) 처리에 따른 세포 내 활성산소 (H₂O₂)를 DCF 형광의 함수로 측정하였다. 구체적으로, 활성산소 (ROS)의 측정 전 2 × 10⁵개의 세포를 60-mm 웰에서 키우고, FBS가 보충된 RPMI 1640 배지 중에서 24시간 동안 배양하였다. 본 발명의 화합물의 효과를 평가하기 위해, 세포들을 화합물 (LMT-696)로 각각 30분 동안 전 처리하였다. 세포 내 활성산소를 측정하기 위해, 세포들을 H₂O₂-민감성 형광물질인 H₂DCFDA

[MolecularProbes(Eugene,OR)](20μM)와 함께 37°C의 어둡고 습한 CO₂

인큐베이터 내에서 20분 동안 배양하였다. H₂DCFDA는 세포 내에서 DCF로

가수분해되어 세포 내에 존재하며, H_2O_2 의 존재하에서 높은 형광을 나타내는 DCF로 산화되는바, 이러한 성질을 이용하여 활성산소의 양을 측정하였다. 또한, 탐지기에서의 활성산소 생성의 확인을 위하여 세포는 트립신-EDTA를 이용하여 수확하고, 페놀레드가 함유되어 있지 않은 무혈청 RPMI 1640 중에 재현탁시켰다. DCF 형광도는 FACS Calibur flow cytometer (Becton Dickinson, NJ)를 이용하여 각각 488 및 530 nm의 여기 및 방출 파장으로 측정하였다.

[459] 그 결과, 도 5a 및 도 5b에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물 (LMT-696)을 처리한 경우, 유방암 세포인 MDA-MB-231 세포 및 MDA-MB-435 세포에서 활성산소의 생성이 유의적으로 억제됨을 확인하였다.

[460] 5-3. IL-8 발현 억제효과 확인

[461] 본 발명의 화합물 처리에 따른 IL-8의 발현을 확인하기 위해 세포에서 Easy Blue (Intron, Sungnam, Korea)로 모든 RNA를 분리하여 260 nm 흡광도에서 정량하였다. RNA (1.25 μ g)를 중합효소연쇄반응(PCR) 기법으로 역전사과정을 통해 cDNA로 합성하였다. IL-8와 glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)에 특이적으로 결합하는 프라이머를 사용하여 발현량을 확인하였다.

[462] 그 결과, 도 6a 및 도 6b에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물 (LMT-696)을 처리한 경우, 유방암 세포인 MDA-MB-231 세포 및 MDA-MB-435 세포에서 IL-8 발현량이 유의적으로 억제됨을 확인하였다.

[463] 5-4. 유방암 세포의 침투 억제효과 확인

[464] 본 발명의 화합물 처리에 따른 유방암 세포의 침투를 측정하는데 BioCoat Matrigel Invasion Chambers (BD Biosciences, Bedford, MA)를 사용하였다. 5×10^4 개의 유방암 세포를 trypsin-EDTA로 수확한 후, 0.5% 혈청의 포함된 RPMI 1640에 재현탁시키고, Matrigel inserts에 옮겼다. 5% 혈청이 포함된 RPMI 1640를 아래 chamber에 넣고 세포를 37 °C에서 36 시간 배양하였다. 각 필터들을 메탄올로 3분 동안 고정시키고, 헤마톡실린 및 에오신으로 10분 동안 염색했다. 암세포의 침투성은 광학 현미경 하에서(배율 $\times 200$), 필터의 아래쪽 측면 상의 세포수로 정량하였다. 각 분석마다 6개의 필드를 정량하였다. 각각의 샘플은 2회씩 분석하였으며, 상기분석은 3회씩 반복 수행하였다.

[465] 그 결과, 도 7a 및 도 7b에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물 (LMT-696)을 처리한 경우, 암세포 침투는 MDA-MB-231에서 70%, MDA-MB-435에서는 56% 억제됨을 확인하였다.

[466] 5-5. 유방암 세포의 전이 억제효과 확인

[467] 본 발명의 화합물 처리에 따른 유방암세포의 전이실험은 고려대학교 윤리위원회에 의해 승인되었으며, 본 실험에 사용된 모든 실험동물은 고려대학교 동물관리 및 사용위원회의 승인된 지침에 따라 수행하였다. 6주령 암컷 누드 마우스 (Charles River, Wilmington, MA)에 암세포를 주입하여 암세포 전이를 확인하였다. 유방암 세포에 본 발명의 화합물(LMT-696, 10 μ M), LY255283, U75302 및 DMSO를 24시간 전처리한 후 trypsin-EDTA로 수확하여

PBS에 재현탁시켜 zoletil (50 mg/kg)로 마취시킨 마우스에 복강주사로 2×10^6 유방암 세포를 주입하였다. 5일 후부터 매 5일 간격으로 3회 본 발명의 화합물 (LMT-696, 2.5 mg/kg), LY255283 (2.5 mg/kg), U75302 (0.25 mg/kg) 및 DMSO를 복강주사 하였다. 유방암세포를 주입한 시기로부터 15주 후 마우스를 해부하여 암세포 전이를 관찰하였다.

[468] 그 결과, 도 8, 도 9a 및 도 9b에 나타낸 바와 같이, 암세포(MDA-MB-231)의 전이는 대조군과 비교하여 본 발명의 화합물 (LMT-696)을 처리에 의해 40% 억제되었고, 양성 대조군인 LY255283를 처리에 의해 36% 억제된 반면, U75302 처리에 의해서는 암세포인 MDA-MB-231의 전이가 억제되지 않음을 확인하였다.

[469] 상기 결과는, 본 발명의 화합물 (LMT-696)은 암세포의 세포 내 활성산소와 IL-8 생성을 억제하고 결과적으로 암세포의 침투와 전이를 억제시킬 수 있는바, 우수한 항암효능을 가진 약학적 성분으로 이용될 수 있음을 의미한다.

[470]

[471] 실험예 6. BLT2 억제를 통한 항천식 효과 확인

[472] 천식의 초기 반응에서는 mast cell이 중요한 역할을 하며, 외부에서 allergen이 기도를 통해 체내에 들어오면 mast cell이 활성화되어 여러 가지 싸이토카인 (interlukin-4, interlukin-13)들을 분비하게 된다. 이러한 싸이토카인에 의해 염증세포들의 유입, 점액의 생성, 기도가 수축하는 등의 현상이 나타나게 된다. 본 발명자들은 항 천식효과를 확인하기 위해 7주령(18-20g)이 된 암컷 BALB/c 마우스를 오리엔트 (Seoungnam, Korea)로부터 공급받아 실험에 사용하였으며, 천식을 유도하였다. 1 및 14일에 암컷 C57BL/6 마우스에 보조제인 알루미늄 하이드로퍼 겔 (alum)(Pierce, Rockford, IL) 2.5 mg을 20 mg의 난백 알부민(OVA)에 포함시켜 복강 내 감작시켰다. 두 번의 초기 감작 후 21, 22 및 23일에 초음파 분무기를 사용하여 1% OVA를 마우스에 분사하였다. 본 발명의 화합물 (LMT-696)(5 mg/kg), LY255283 (5 mg/kg, Cayman) 또는 DMSO는 1% OVA를 분사하기 1 시간 전에 복강주사 하였다. 초기 감작 후 24일에 기도과민성 (AHR)를 측정하였고, 25일에 천식표현형인 염증성 싸이토카인 IL-4 발현 및 염증세포(호중구; neutrophil)의 유입을 관찰하기 위해 마우스를 해부하였다. LPS(Lipopolysaccharide)로 유도한 중증천식 동물모델은 0, 1, 2 및 7일에 Balb/c 마우스에 75 µg의 난백 알부민(OVA)과 1 mg의 LPS를 코에 넣어 감작시켰다. 14, 15, 21 및 22일에 50 µg의 난백 알부민(OVA)을 코에 넣어 challenge 시켰다. 본 발명의 화합물 (LMT-1013) (1, 3, 10, 30 mg/kg), montelukast (10 mg/kg, DRS) 또는 control buffer (10% DMA, 5% Tween 80, 85% saline)는 50 µg의 난백 알부민(OVA)을 코에 넣어 challenge하기 1 시간 전에 먹였다. 초기 감작 후 23일에 기도과민성 (AHR)을 측정하였고 24일에 중증천식표현형인 염증세포(호중구; neutrophil)의 유입을 관찰하기 위해 마우스를 해부하였다. 또한, 기도과민성 측정은 마우스에 기도수축제인 metacholine (조건에 따라 6.25

mg/ml ~ 50 mg/ml까지)을 투여한 후 수행하였다. 기도 수축제 투여는 초음파 분무기를 사용하여 3분 동안 챔버의 입구를 통해 분사하였다. 기도의 과민성은 enhanced pause를 천식현상의 지표로 사용하여 분석하였다. 기도세척액 세포 개수는 광학 현미경 하에서 (배율, x200), 세포를 계수함으로써 정량하였다. 각 분석에서 4개의 필드를 계수하였고, 각각의 샘플은 2회씩 분석하였으며, 상기 분석은 3회씩 반복 수행하였다.

- [473] 또한, 도 10 및 도 11에 나타낸 바와 같이, 양성 대조군인 LY255283을 10 μ M 전처리한 경우, 기도수축제 50 mg/ml를 투여한 중증천식이 유도된 마우스에서 기도과민성이 69.2% 감소되었으며, 마우스 복강에서 분리된 세포들의 IL-4 생성이 67.2% 감소됨을 확인하였다. 나아가, 본 발명의 화합물(LMT-696)을 10 μ M 전처리한 경우, 기도수축제 50 mg/ml를 투여한 중증천식이 유도된 마우스에서 기도 과민성이 70% 감소되었으며, 마우스 복강에서 분리된 세포들의 IL-4 생성이 70% 감소됨을 확인하였다.
- [474] 또한, 도 12에 나타낸 바와 같이, 천식이 유도된 마우스 (OVA+LPS)에서 천식이 유도 되지 않은 마우스 (Normal)에 비해 13배가량 기도 저항성이 증가되었으며, 본 발명의 화합물 (LMT-1013)을 1, 3, 10 및 30 mg/kg 전처리한 경우, 기도수축제 50 mg/ml를 투여한 마우스와 비교하여, 기도 과민성이 각각 48.6%, 52.9%, 83.2%, 87.3% 감소됨을 확인하였다. 반대로 비교 물질인 montelukast 10 mg/kg을 전처리한 경우, 기도수축제 50 mg/ml를 투여한 마우스와 비교하여, 기도 과민성이 64% 감소됨을 확인하였다.
- [475] 또한, 도 13a, 도 13b 및 도 13c에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물 (LMT-1013)을 1 및 10 mg/kg 전처리한 경우, 마우스 복강에서 유입된 전체 세포와 호중구가 감소됨을 확인하였고, 특히 면역세포인 호중구가 각각 51.6%, 90.3% 감소됨을 확인하였다.
- [476] 또한, 도 14a 및 도 14b에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물 (LMT-1013)을 1, 3, 10, 및 30 mg/kg 전처리한 경우, 마우스 복강에서 유입된 전체 세포와 호중구가 감소됨을 확인하였고, 특히 유입된 호중구가 각각 42.2%, 48.8%, 71.8%, 88.3% 감소됨을 확인하였다. 반대로 비교 물질인 montelukast 10 mg/kg을 전처리한 경우, 마우스 복강에서 유입된 면역세포인 호중구가 감소되지 않음을 확인하였다.
- [477] 상기 결과는, 본 발명의 화합물(LMT-696 및 LMT-1013)은 천식 동물모델에서 기도과민성을 억제하고 화합물(LMT-696)은 염증성 싸이토카인 IL-4 생성을 억제시키며 화합물(LMT-1013)은 복강으로의 면역세포의 유입을 억제시켜 결과적으로 천식의 증상을 완화시킬 수 있는바, 항천식 효과를 갖는 약학적 성분으로 이용될 수 있음을 의미한다.
- [478] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을

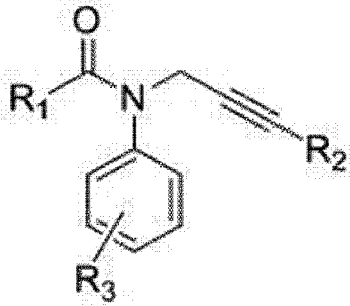
것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

산업상 이용가능성

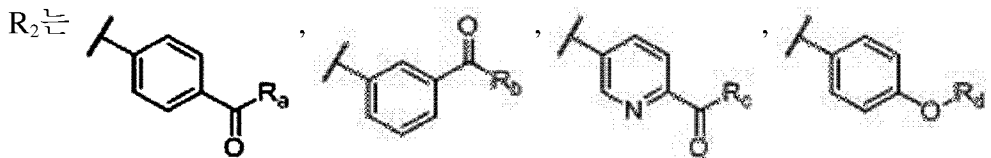
- [479] 본 발명은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 및 이를 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명자들은 종래의 염증성 질환 치료 물질의 문제점인 생체 내 불안정성 및 대량 생산의 어려움을 해소하기 위하여 BTL2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 규명하였으며, 상기 화합물의 우수한 암세포 사멸 증진 및 전이 억제 효과, 주화성 억제 효과, 및 항 천식 효과 등을 실험적으로 확인하였는바, 염증성 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:
[화학식 1]

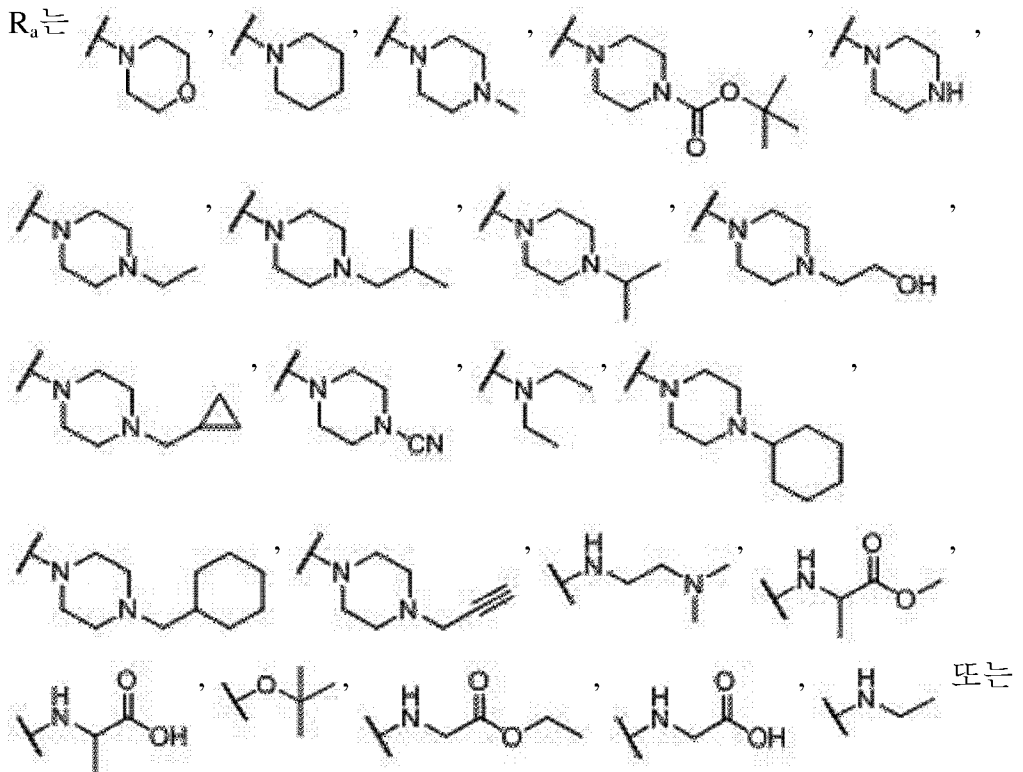


상기 화학식 1에서,
R1은 C1~C10의 알킬이고,

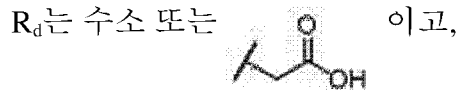
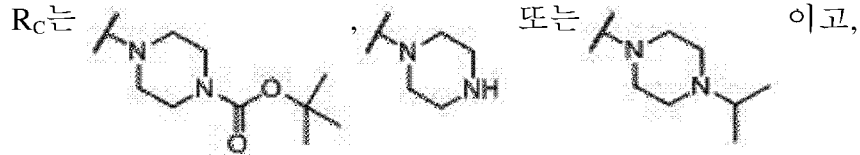
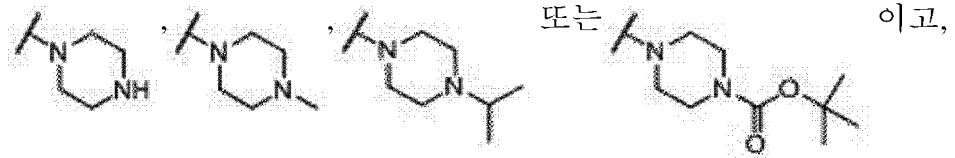


또는

이며,



하이드록시이고,



R₃는 수소 또는 플루오르이다.

[청구항 2]

제 1항에 있어서,
 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물들로 이루어진
 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1로 표시되는 화합물
 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

tert-부틸 4-(4-(3-(*N*

-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실레이트;

N-페닐-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드;

N-(3-(4-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마
 이드;

N-(3-(4-(4-에틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마
 이드;

N-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐
 펜탄아마이드;

N-(3-(4-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-
 페닐펜탄아마이드;

N-(3-(4-(4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-
N-페닐펜탄아마이드;

N-(3-(4-(4-사이클로헥실피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐
 펜탄아마이드;

N-(3-(4-(4-(사이클로헥실메틸)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-
 페닐펜탄아마이드;

N-(3-(4-(4-아이소부틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜
 탄아마이드;

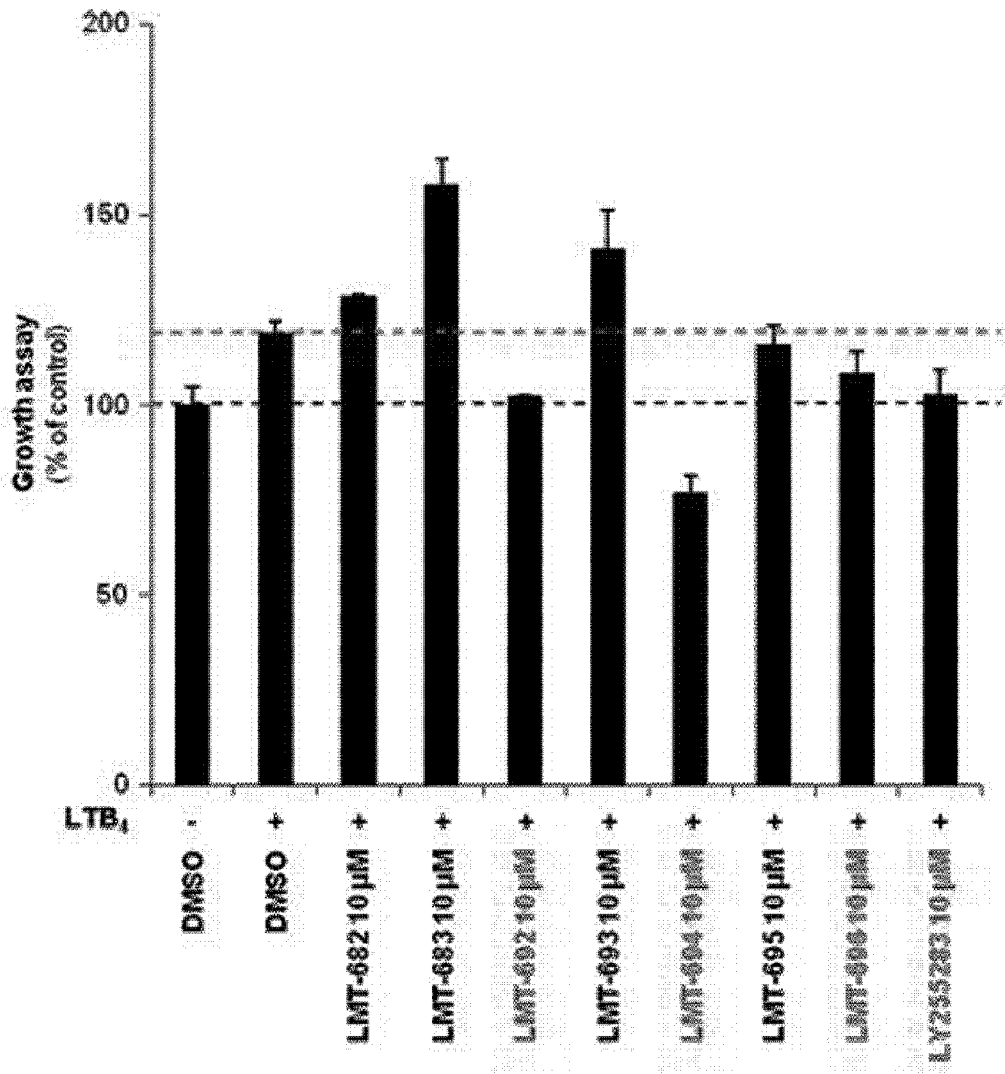
N-페닐-*N*-(3-(4-(4-(프로프-2-이닐)피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐

)펜탄아마이드;
N-(3-(4-(4-시아노피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아
 마이드;
tert-부틸 4-(4-(3(*N*
 -(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실
 레이트;
N-(3-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄
 아마이드;
N-(3-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프
 로프-2-이닐)펜탄아마이드;
tert-부틸 4-(4-(3(*N*
 -(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)피페라진-1-카복실
 레이트;
N-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄
 아마이드;
N-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(4-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프
 로프-2-이닐)펜탄아마이드;
N-(3-(4-(몰폴린-4-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드;
N-페닐-*N*-(3-(4-(피페리딘-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드;
N,N-다이에틸-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤즈아마이드;
N-페닐-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄아마이드;
N-(3-(3-(4-메틸피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마
 이드;
N-(3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐
 펜탄아마이드;
tert-부틸-4-(3-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)벤조일)
 피페라진-1-카복실레이트;
N-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(피페라진-1-카보닐)페닐)프로프-2-이닐)펜탄
 아마이드;
N-(4-플루오로페닐)-*N*-(3-(3-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)페닐)프
 로프-2-이닐)펜탄아마이드;
N-(3-(4-하이드록시페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜탄아마이드;
 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산;
tert-부틸 4-(5-(3((*N*
 -페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)피콜리노일)피페라진-1-카복실레이트
 ;
N-페닐-*N*-(3-(6-(피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아
 마이드;

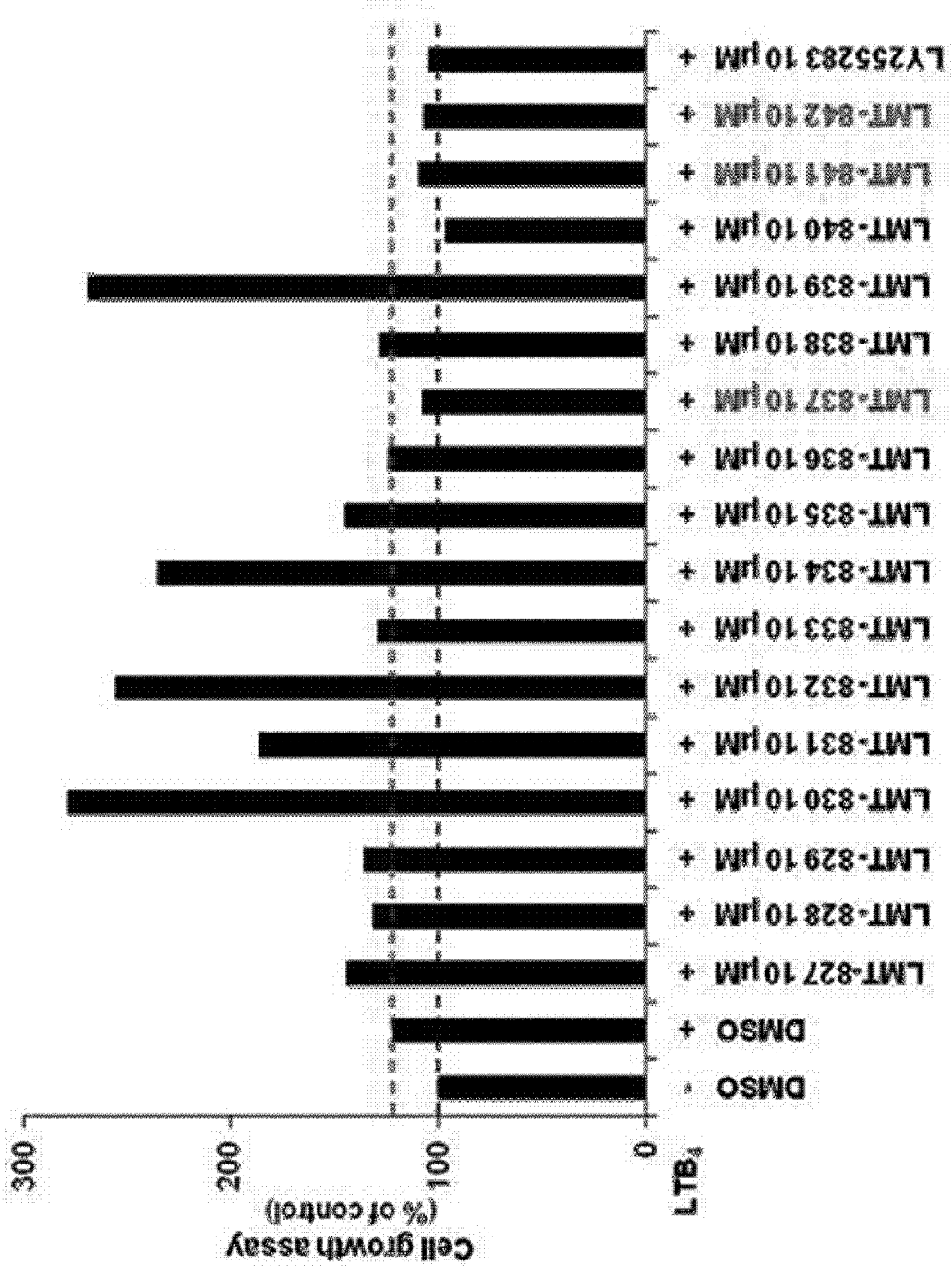
N-(3-(6-아이소프로필피페라진-1-카보닐)피리딘-3-일)프로프-2-인-1-일)펜탄아마이드;
N,N-다이에틸-4-(3-(*N*-(3-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드;
N,N-다이에틸-4-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜타아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드;
N-(3-(4-(*N,N*-다이에틸설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜타아마이드;
N-(3-(4-(*N*-아이소프로필설파모일)페닐)프로프-2-이닐)-*N*-페닐펜타아마이드;
tert-부틸 4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤조에이트;
4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로-1-핀-1-일)벤조익산;
N-에틸-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드;
N-(2-(다이에틸아미노)에틸)-4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아마이드;
에틸 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세테이트;
2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)아세틱산;
메틸 2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로피오에이트;
2-(4-(3-(*N*-페닐펜탄아미도)프로프-1-인-1-일)벤즈아미도)프로피오닉산;
2-(4-(3-(*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산;
및
2-(4-(3-(*N*-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)프로프-1-이닐)페녹시)아세트산.

- [청구항 3] 제 1항 또는 제 2항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제 3항에 있어서, 상기 염증성 질환은 천식, 죽상경화증, 암, 피부가려움증, 류마티스 관절염 및 염증성 장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 5] 제 3항에 있어서, 상기 조성물은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 활성을 저해시키는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 6] 제 1항 또는 제 2항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 7] 제 1항 또는 제 2항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 염증성 질환의 예방 또는 치료 용도.

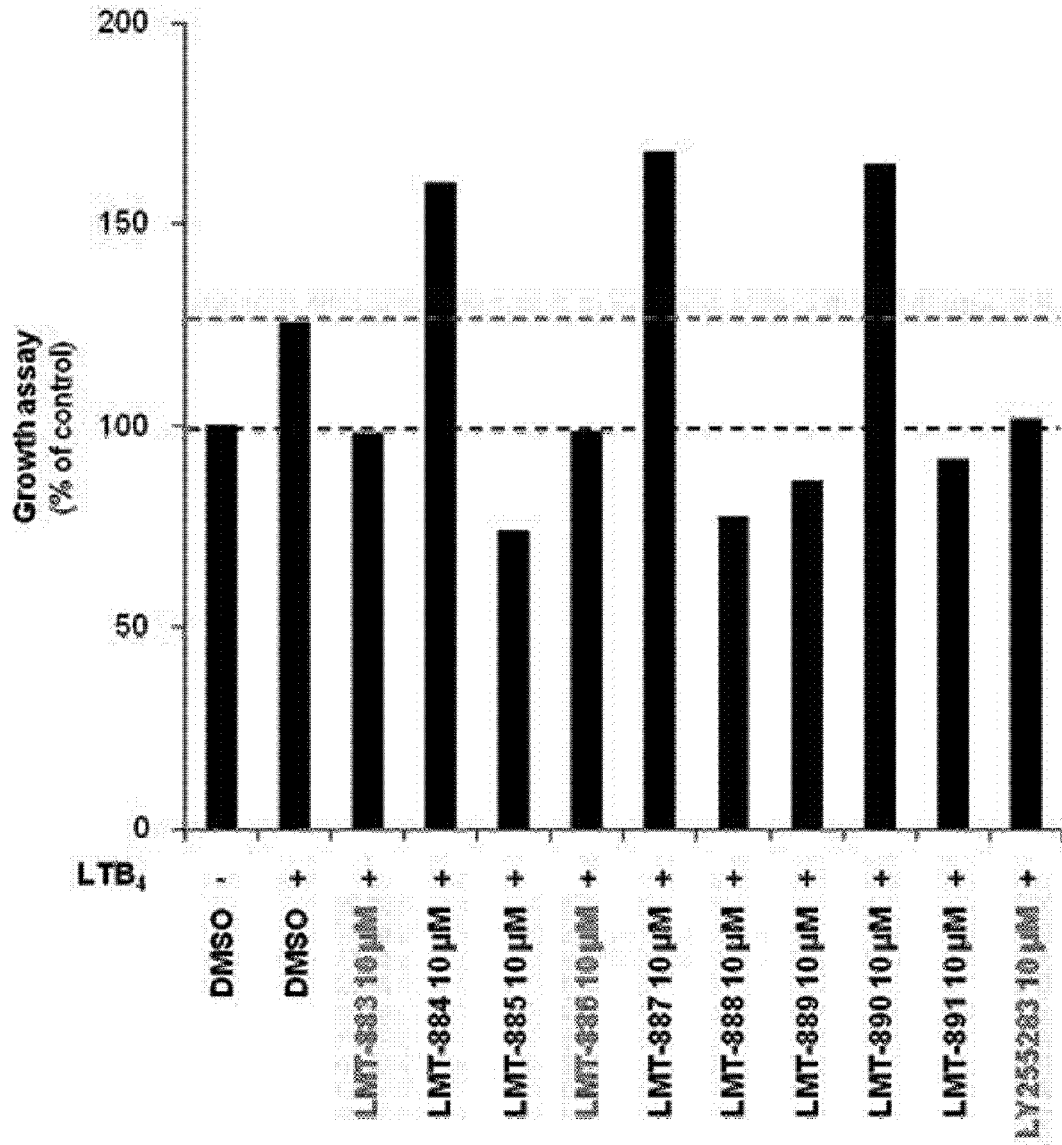
[도 1a]



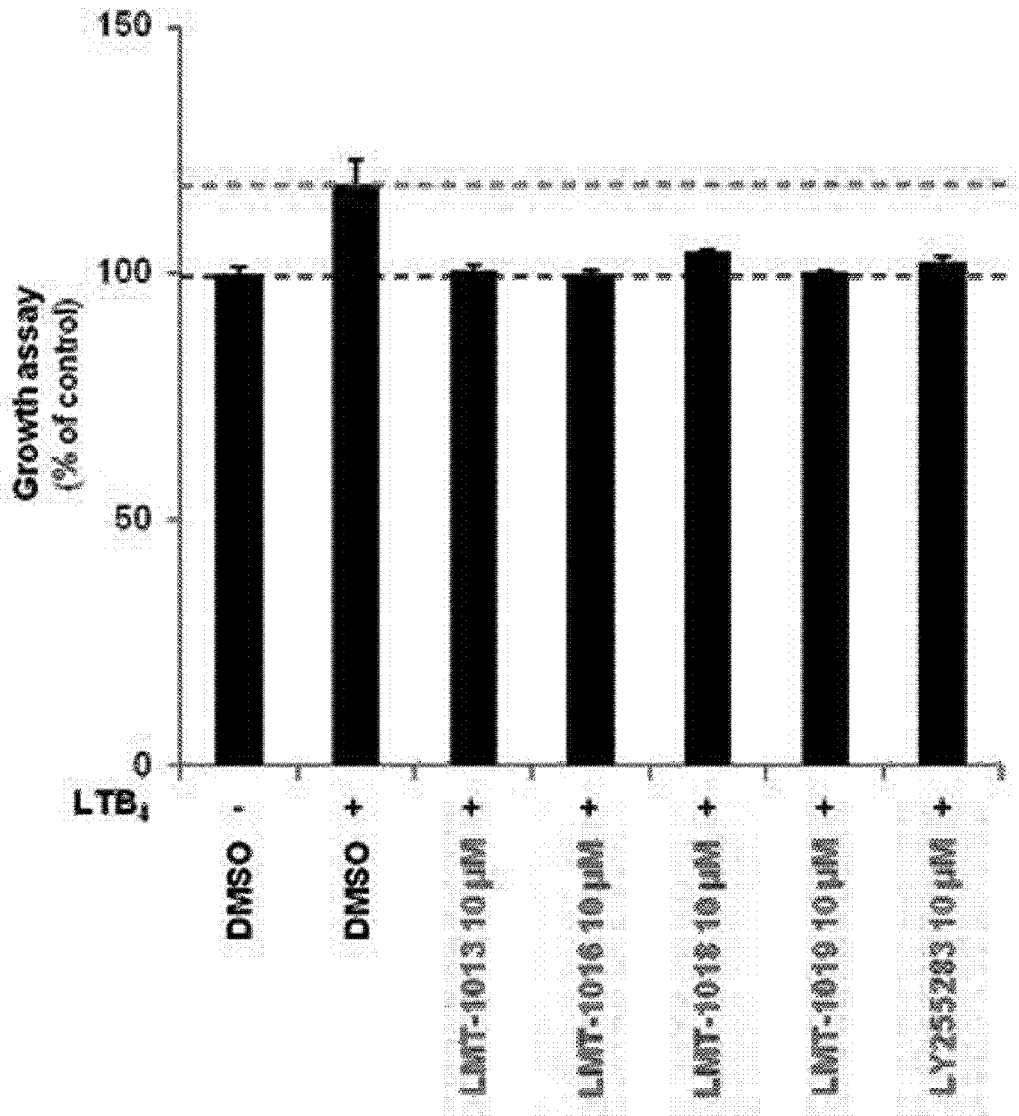
[도 1b]



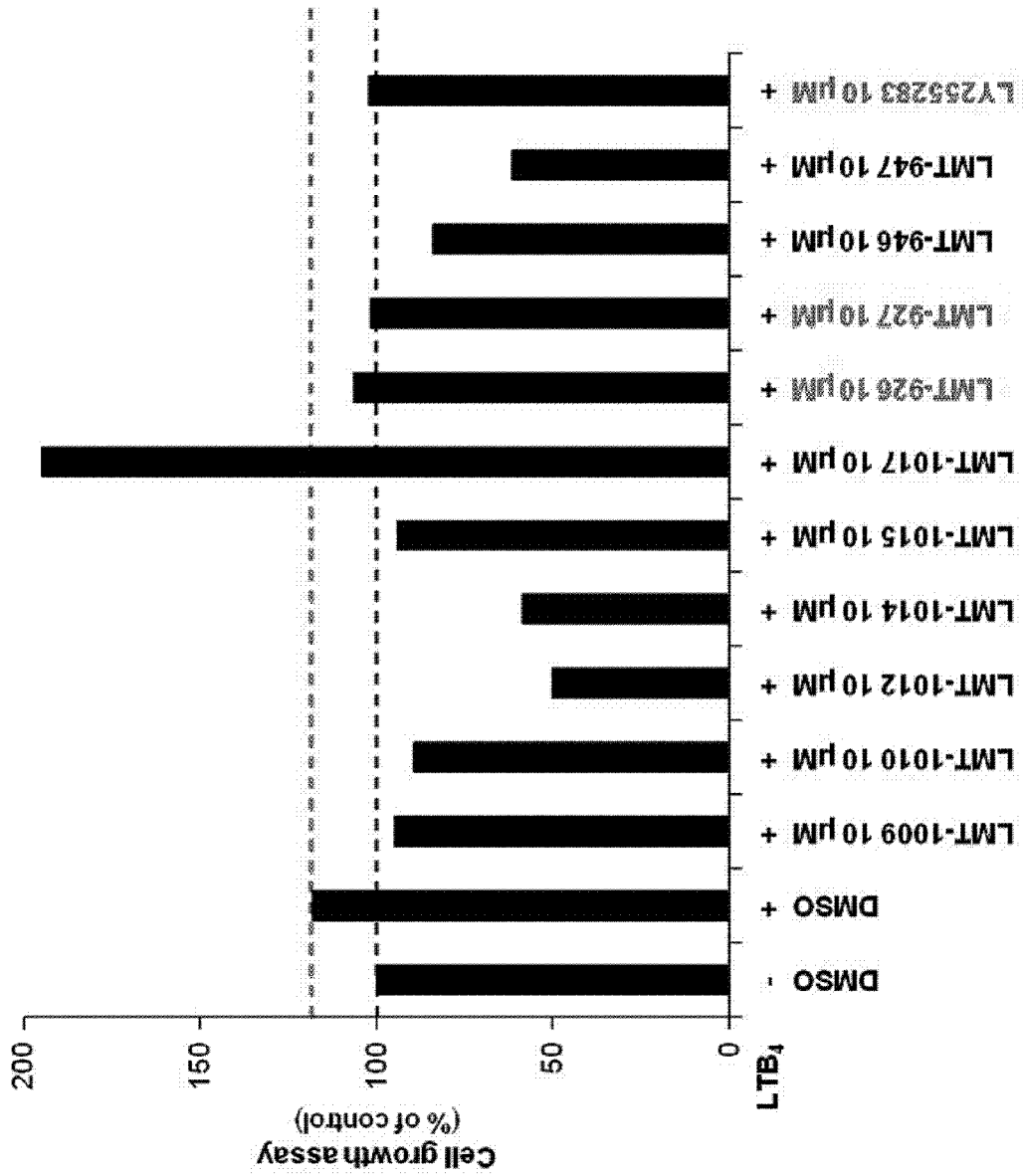
[도 1c]



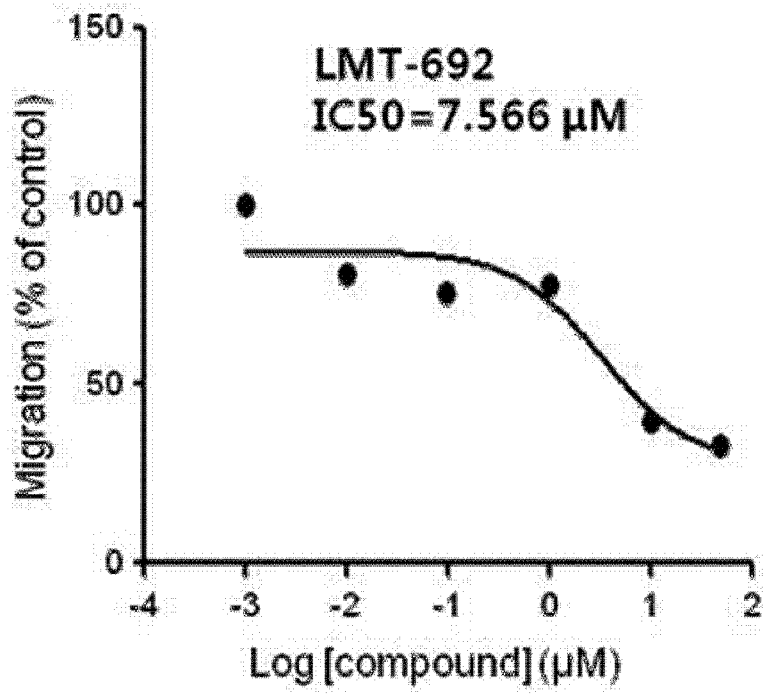
[도1d]



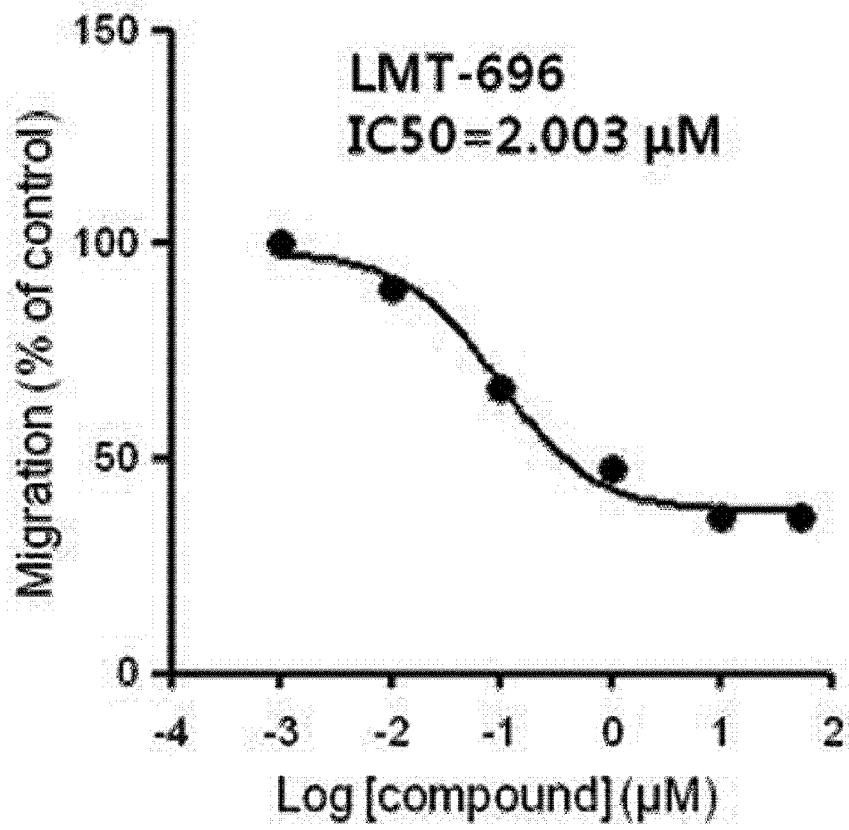
[도 1e]



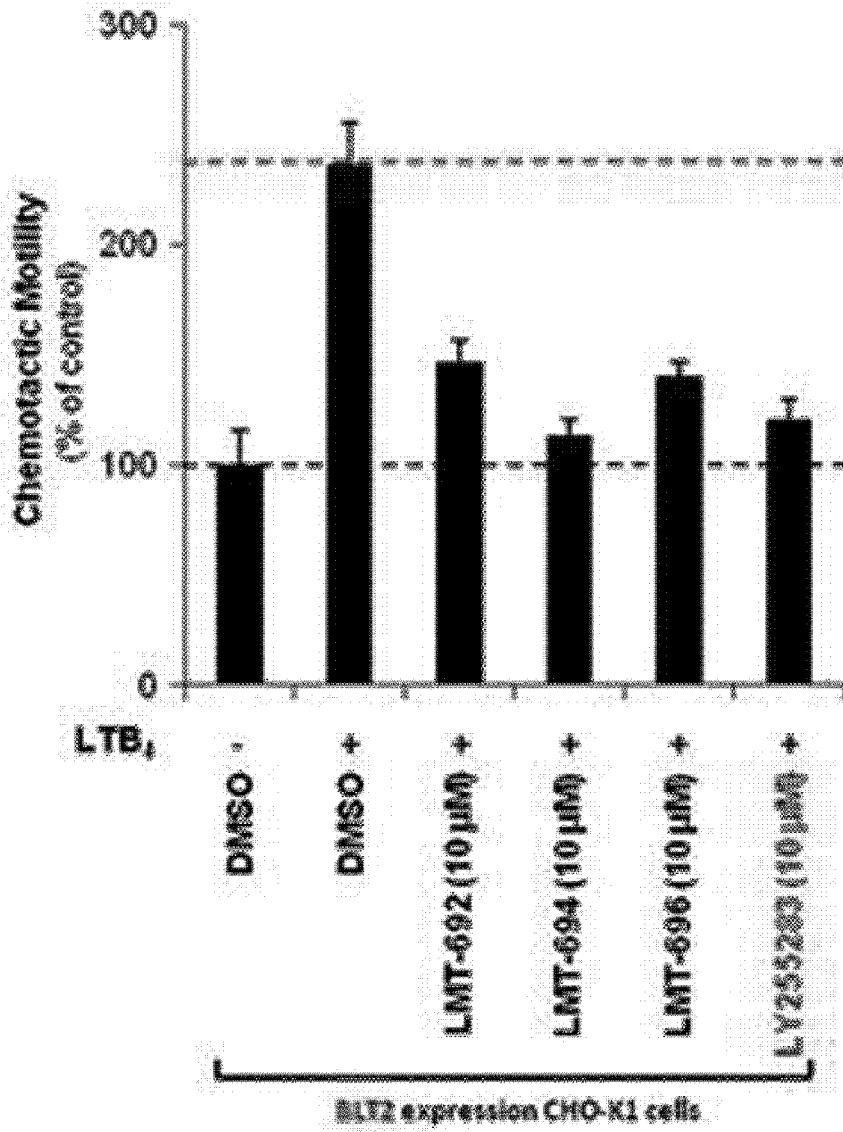
[도2a]



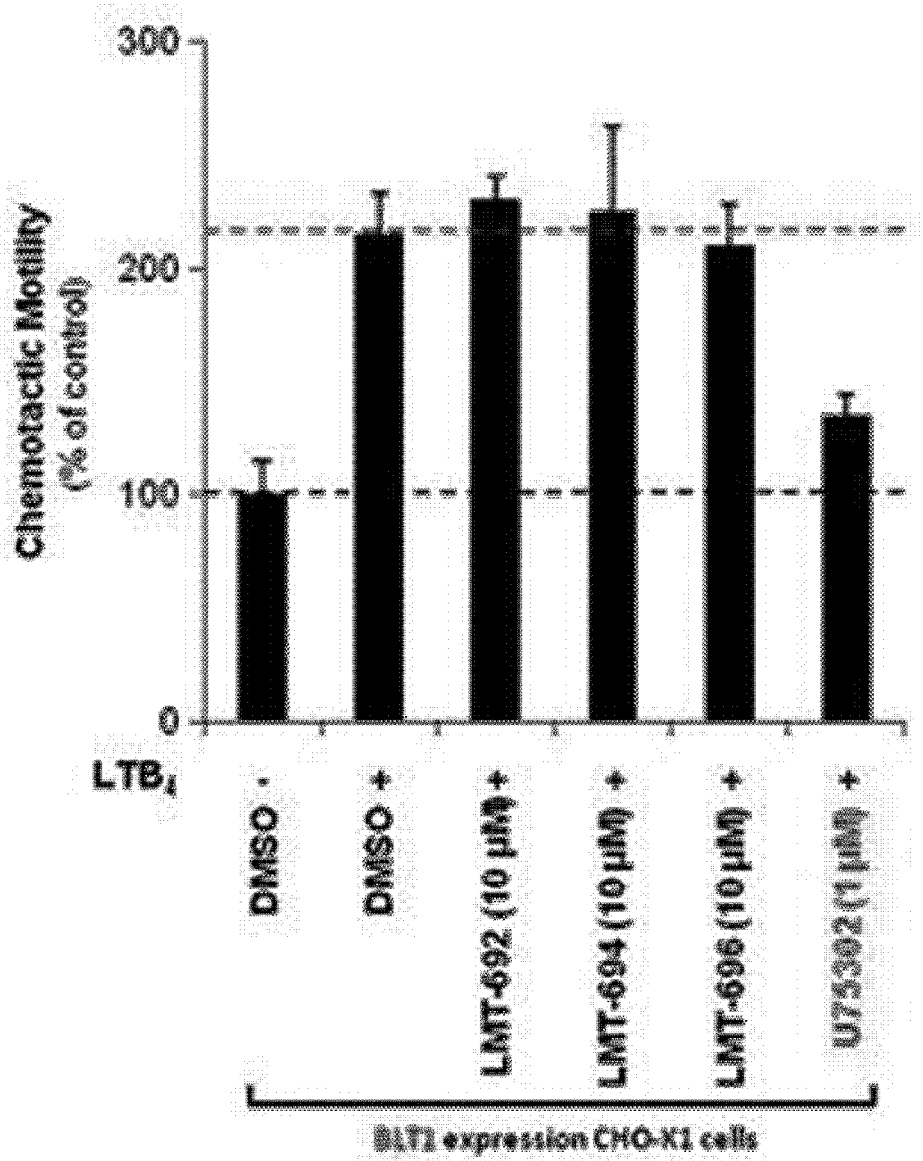
[도2b]



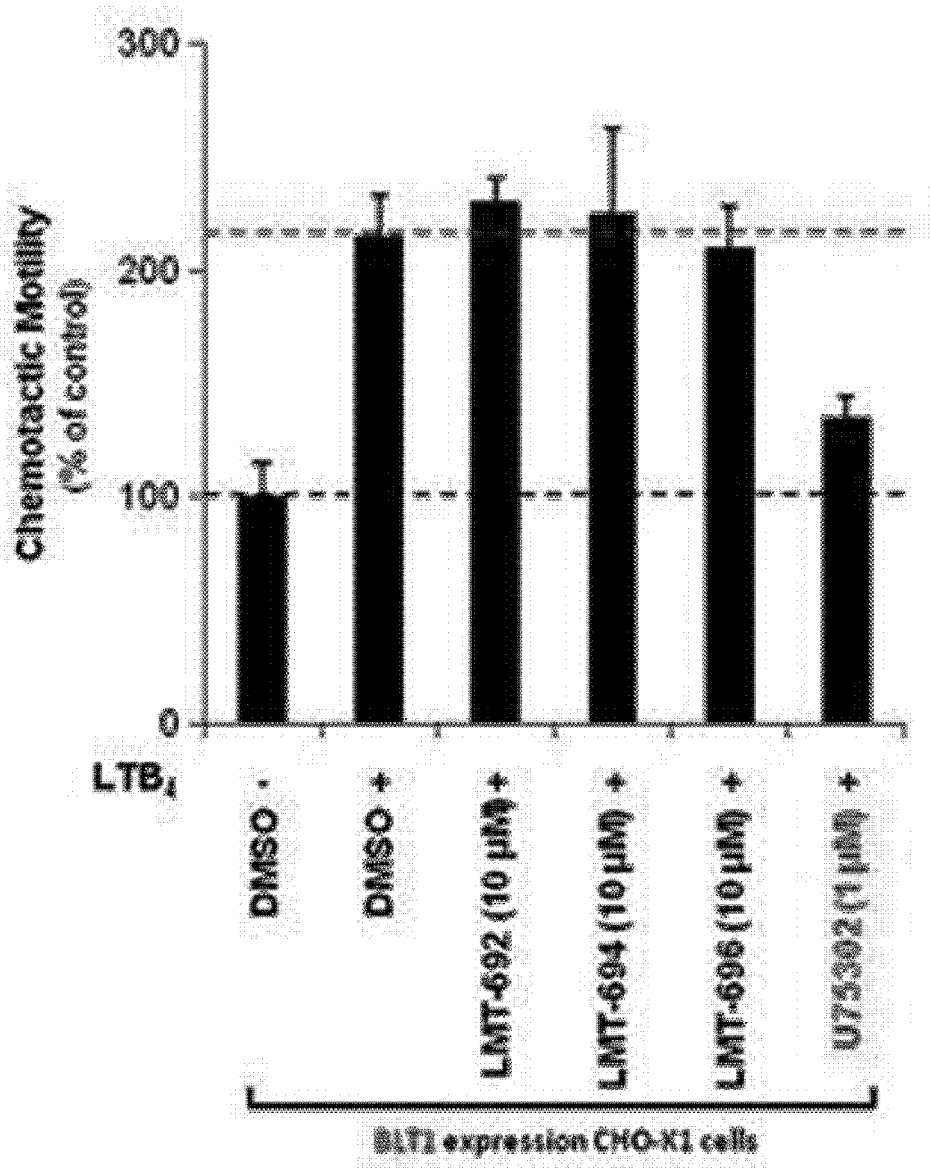
[도3a]



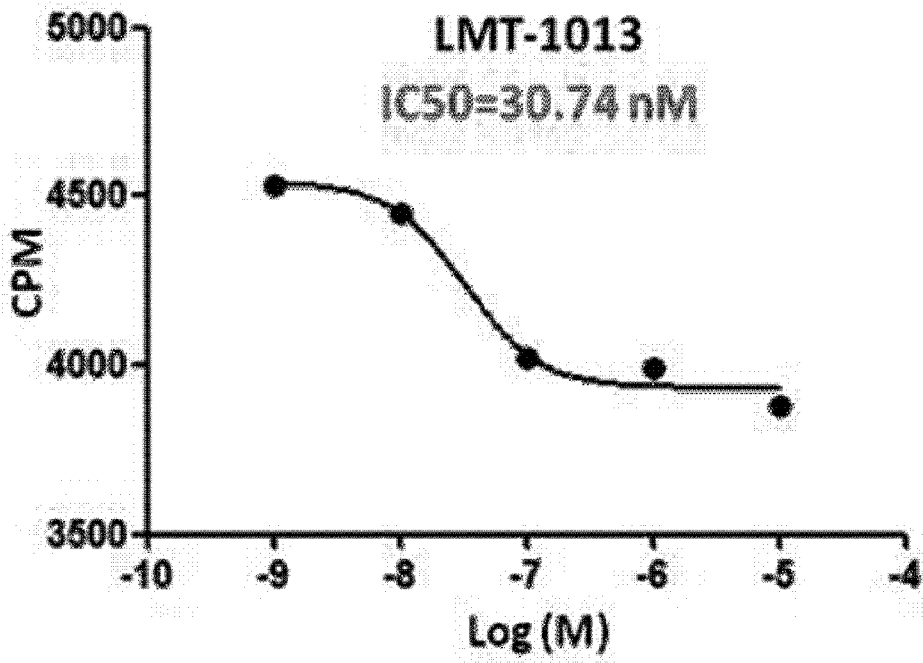
[도3b]



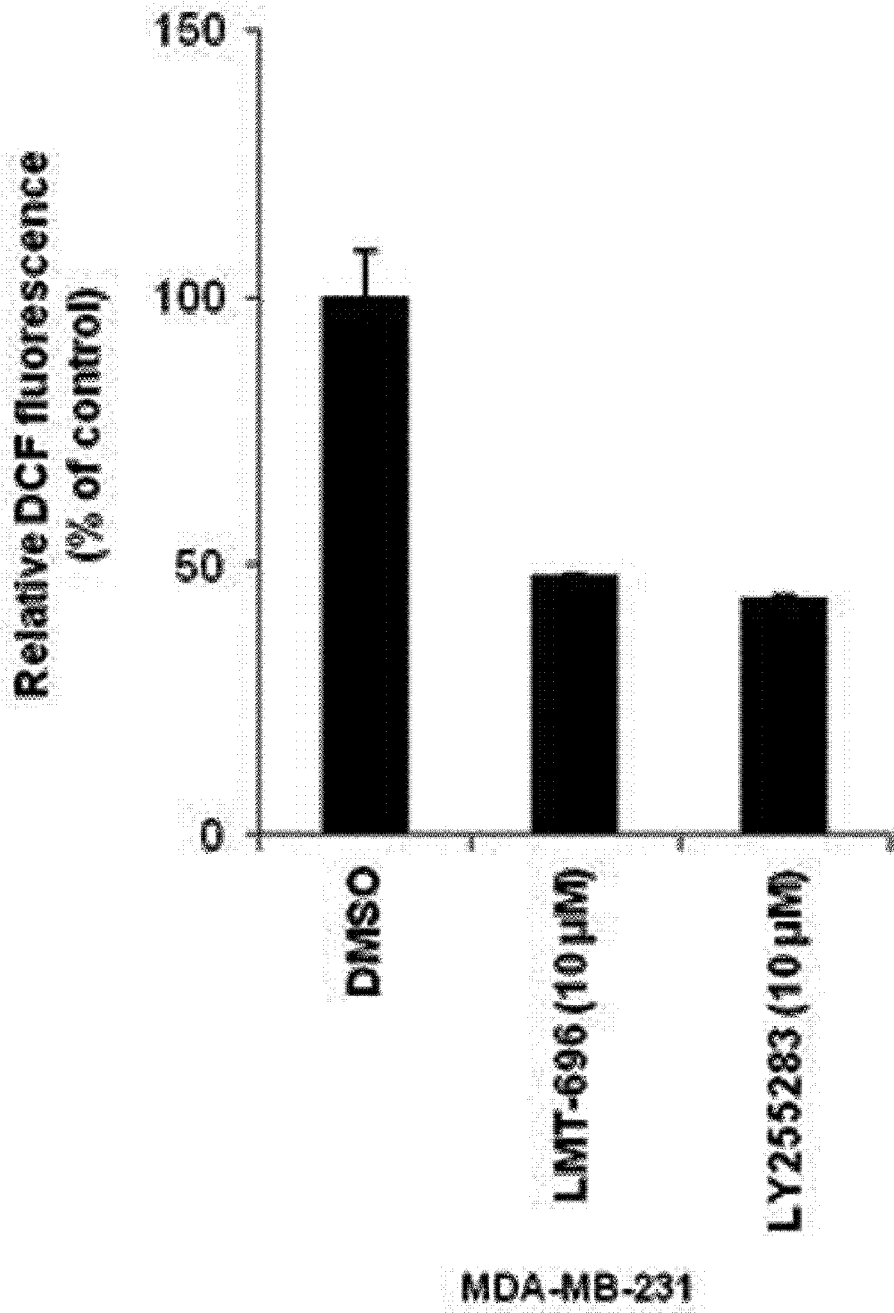
[도4a]



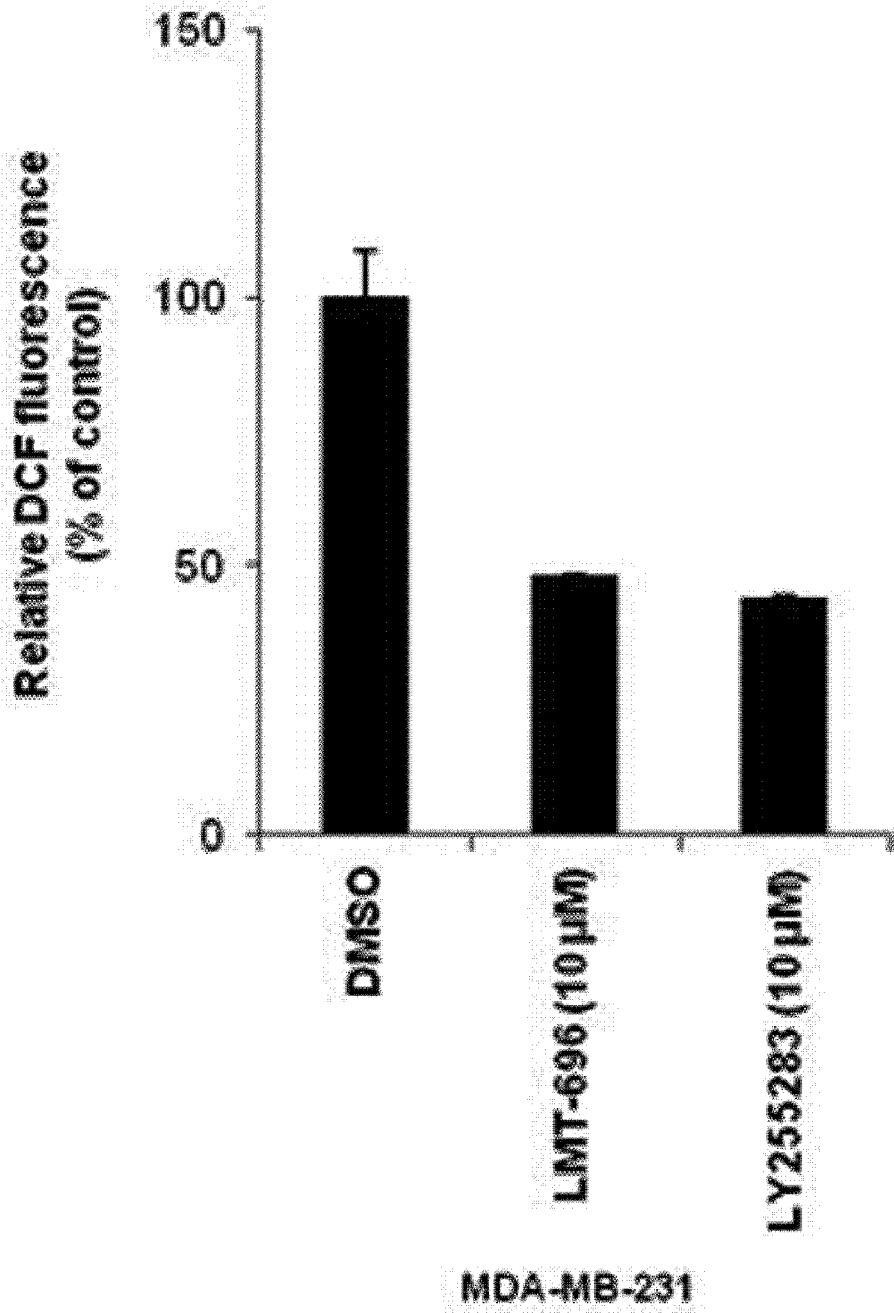
[도4b]



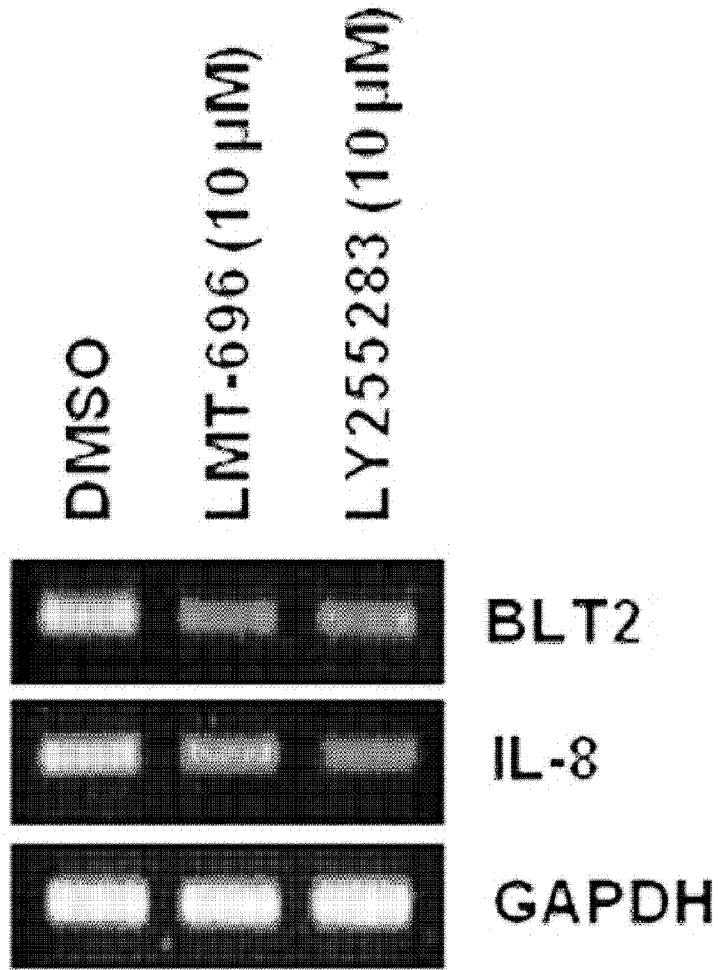
[도5a]



[도5b]

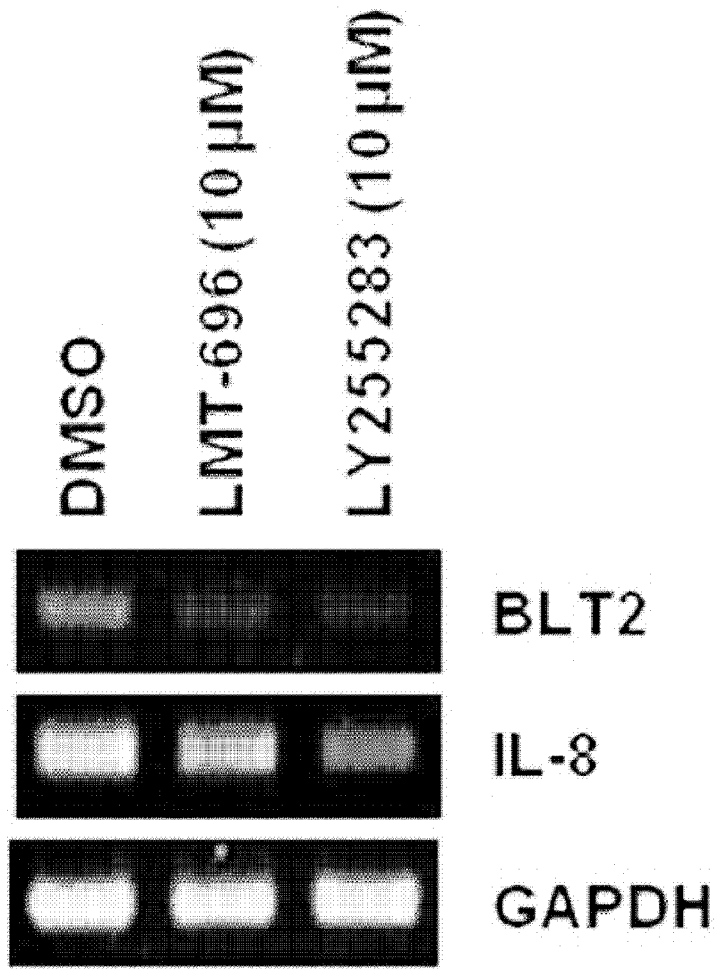


[도6a]



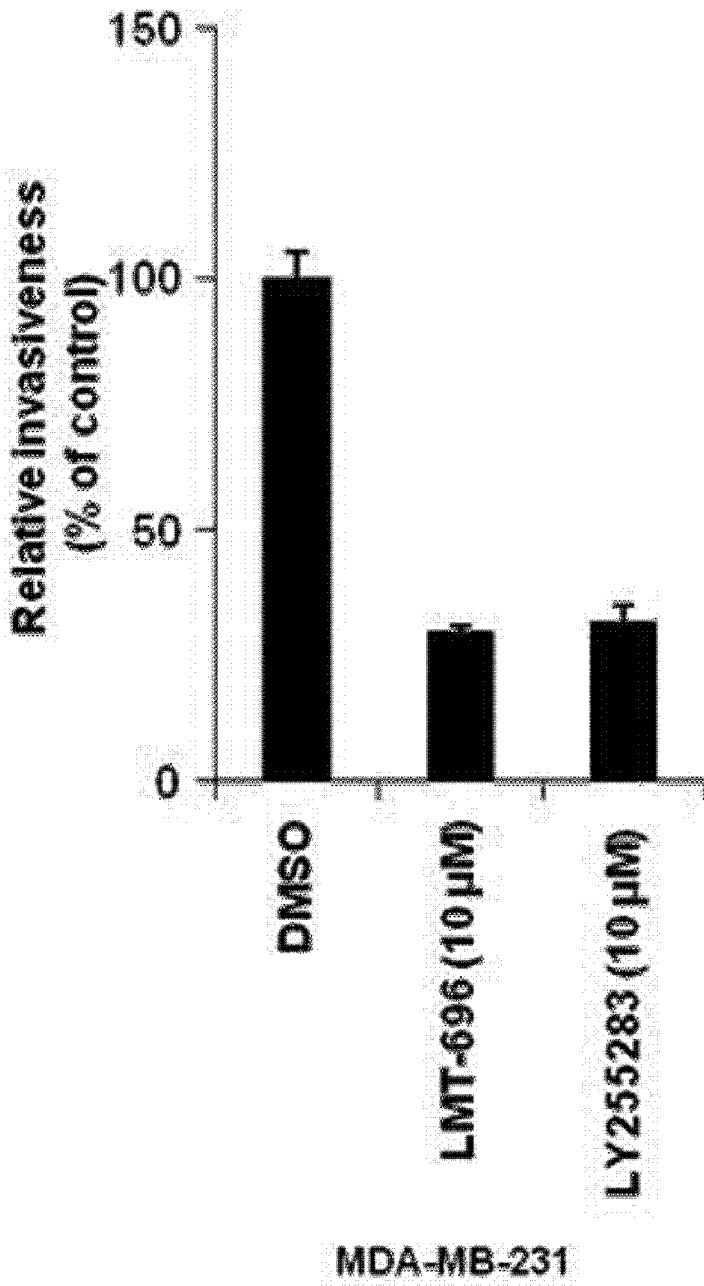
MDA-MB-231

[도6b]

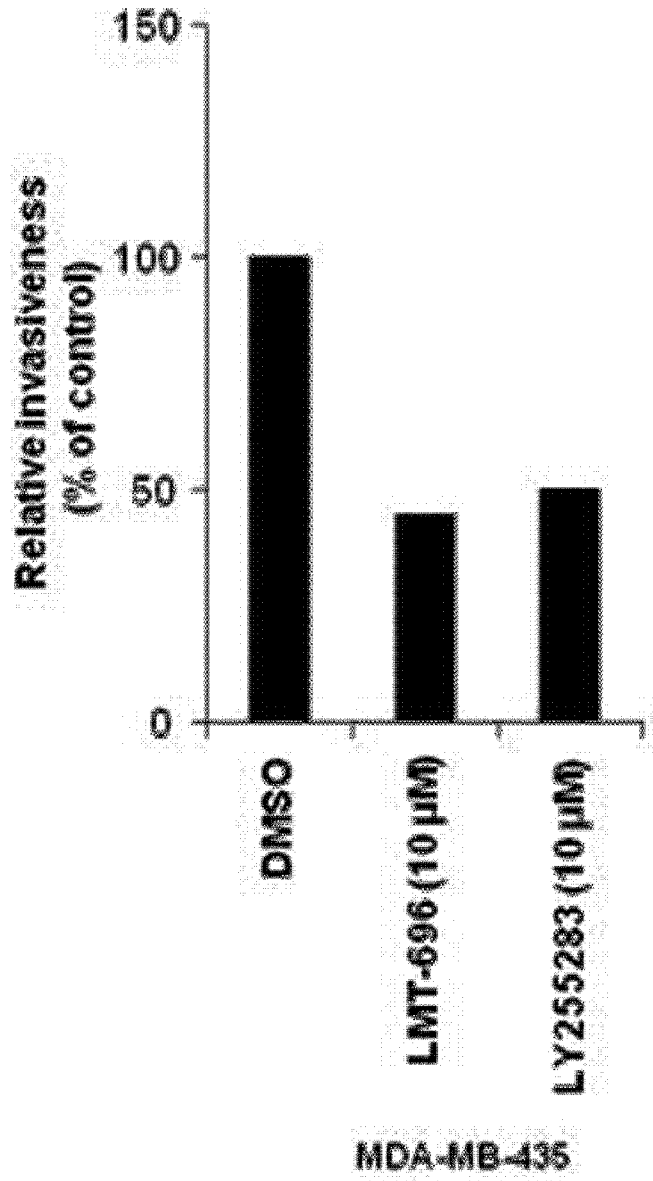


MDA-MB-435

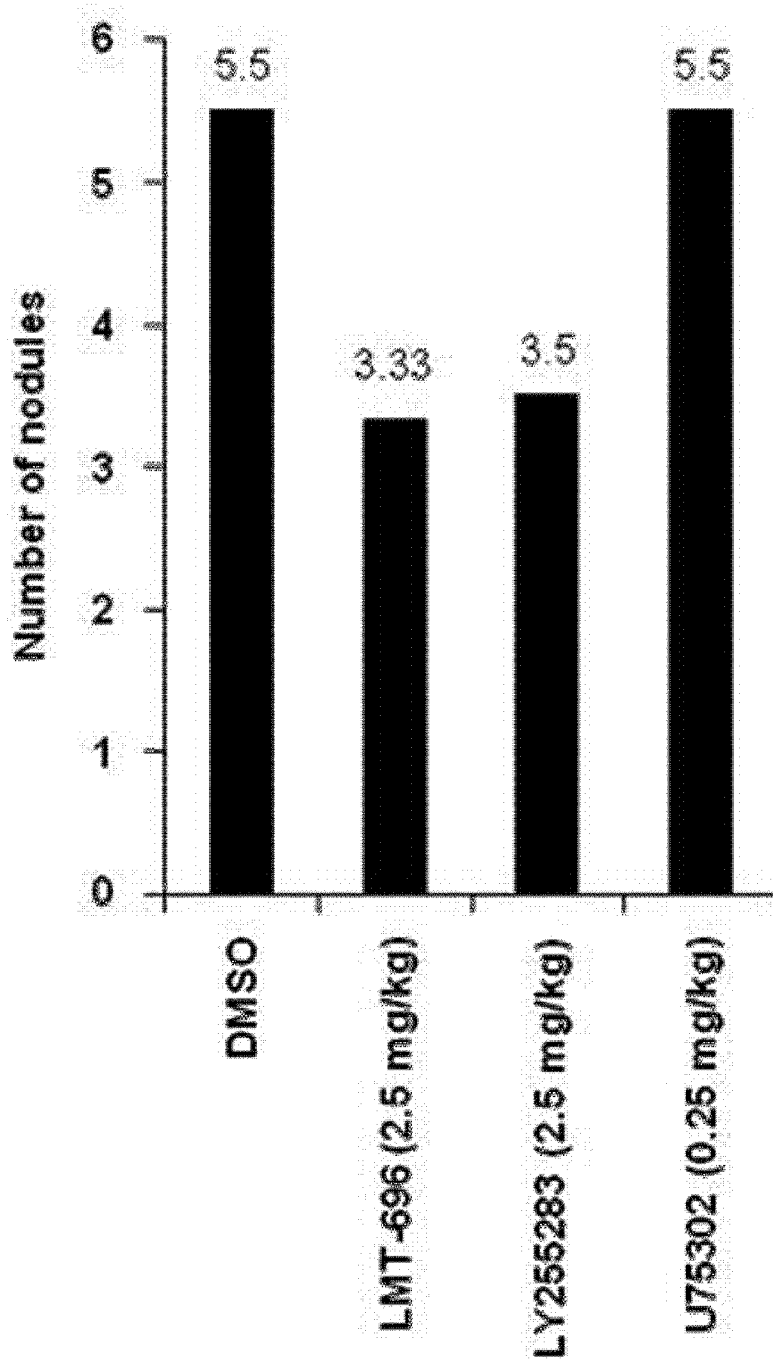
[도7a]



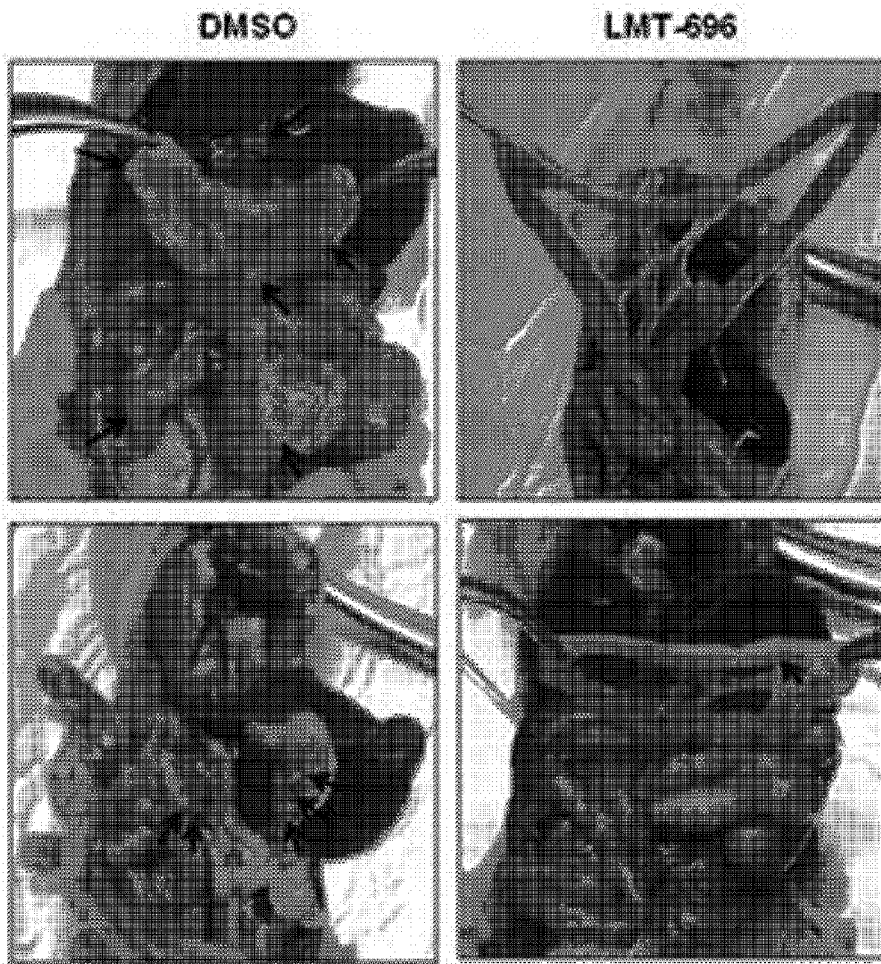
[도7b]



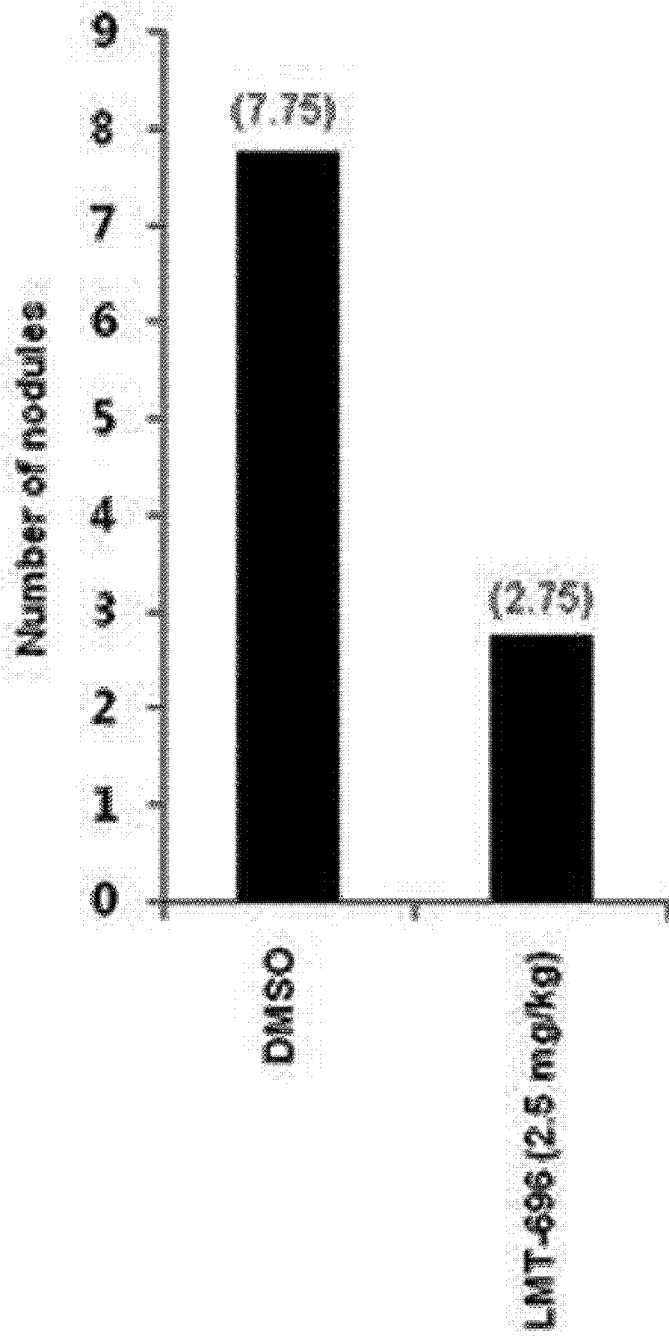
[도8]



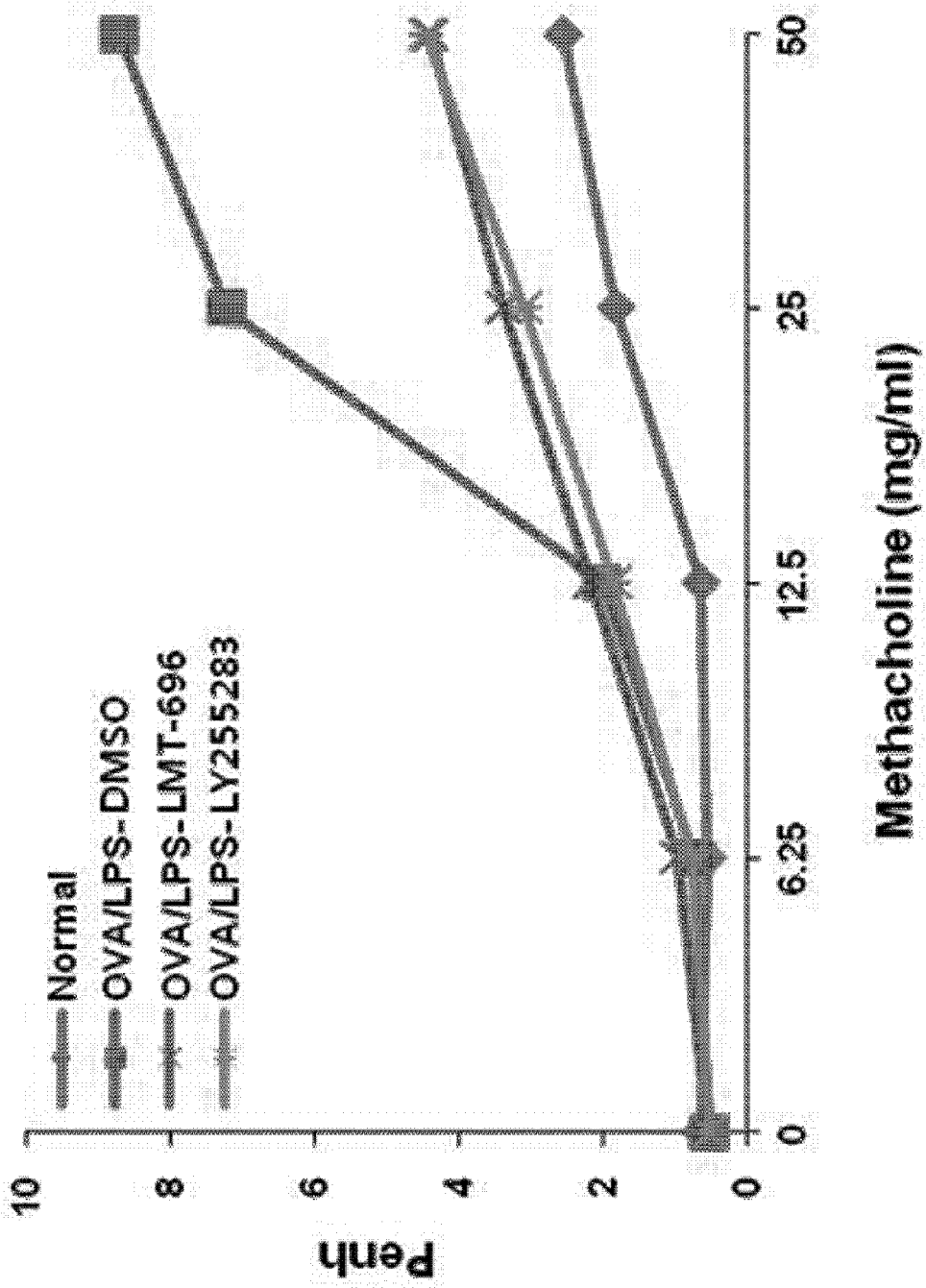
[도9a]



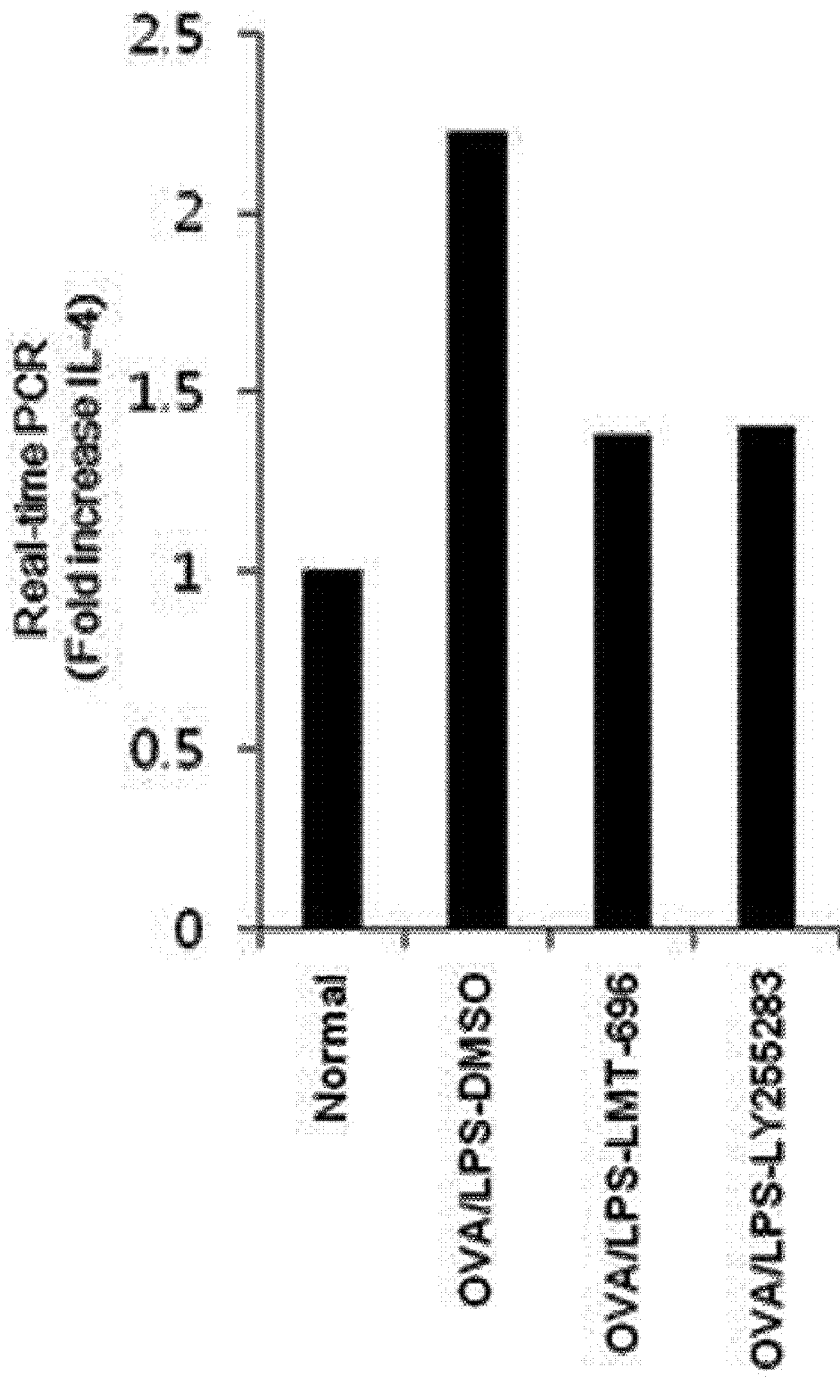
[도9b]



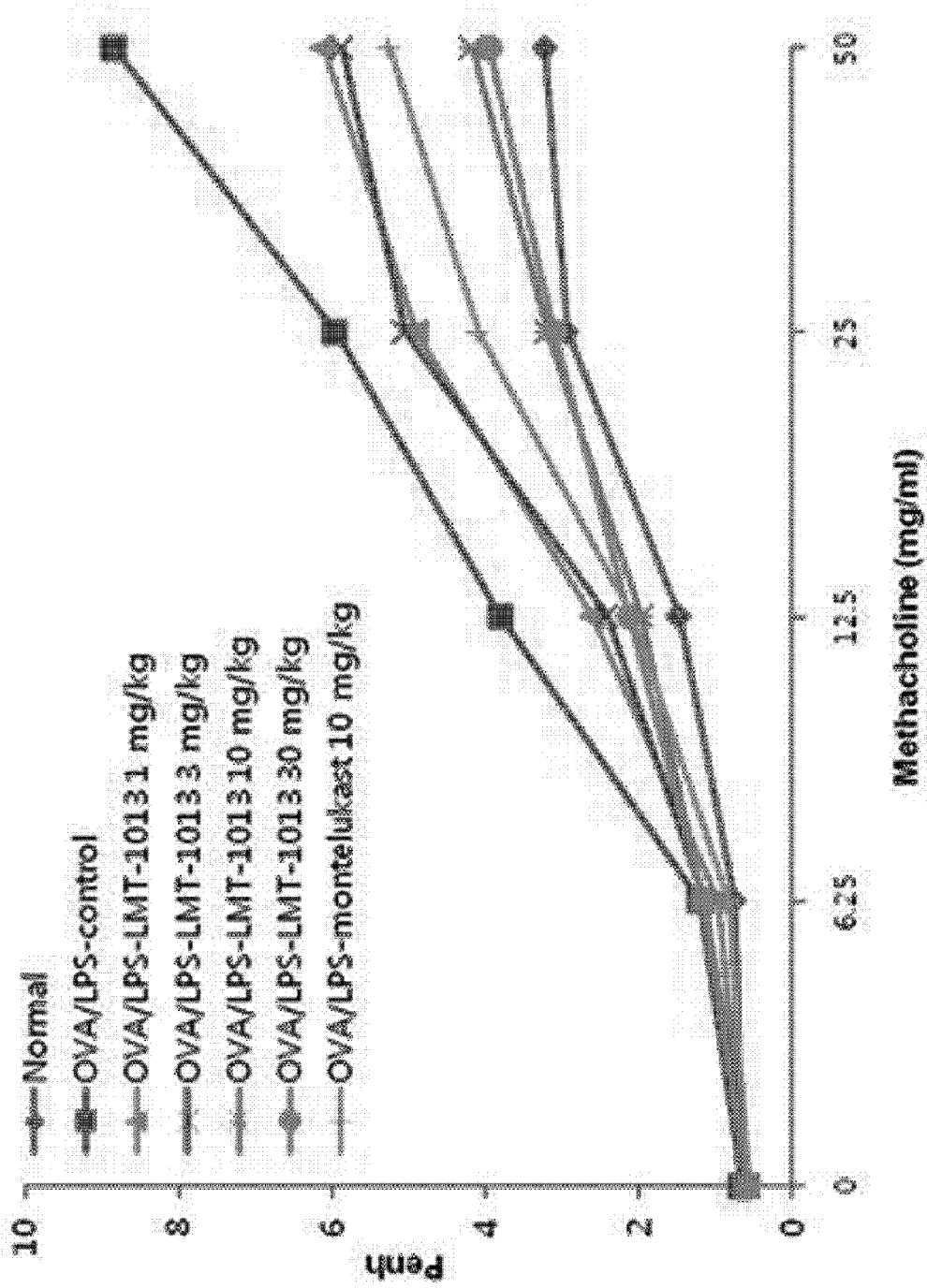
[도10]



[도11]



[도12]

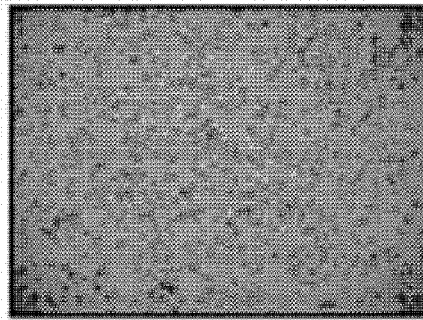
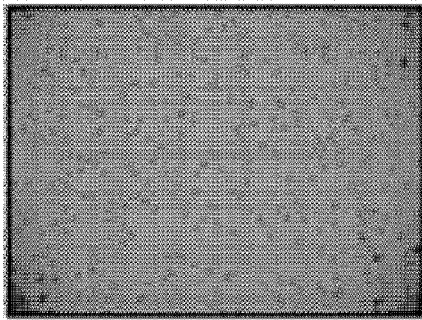


[도 13a]

Total cells

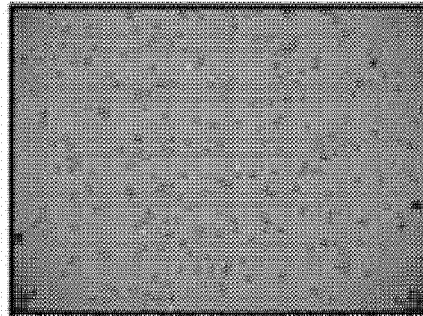
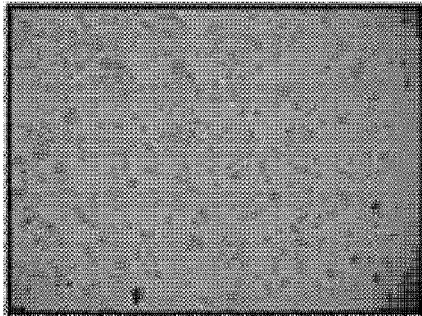
Normal

LPS+OVA

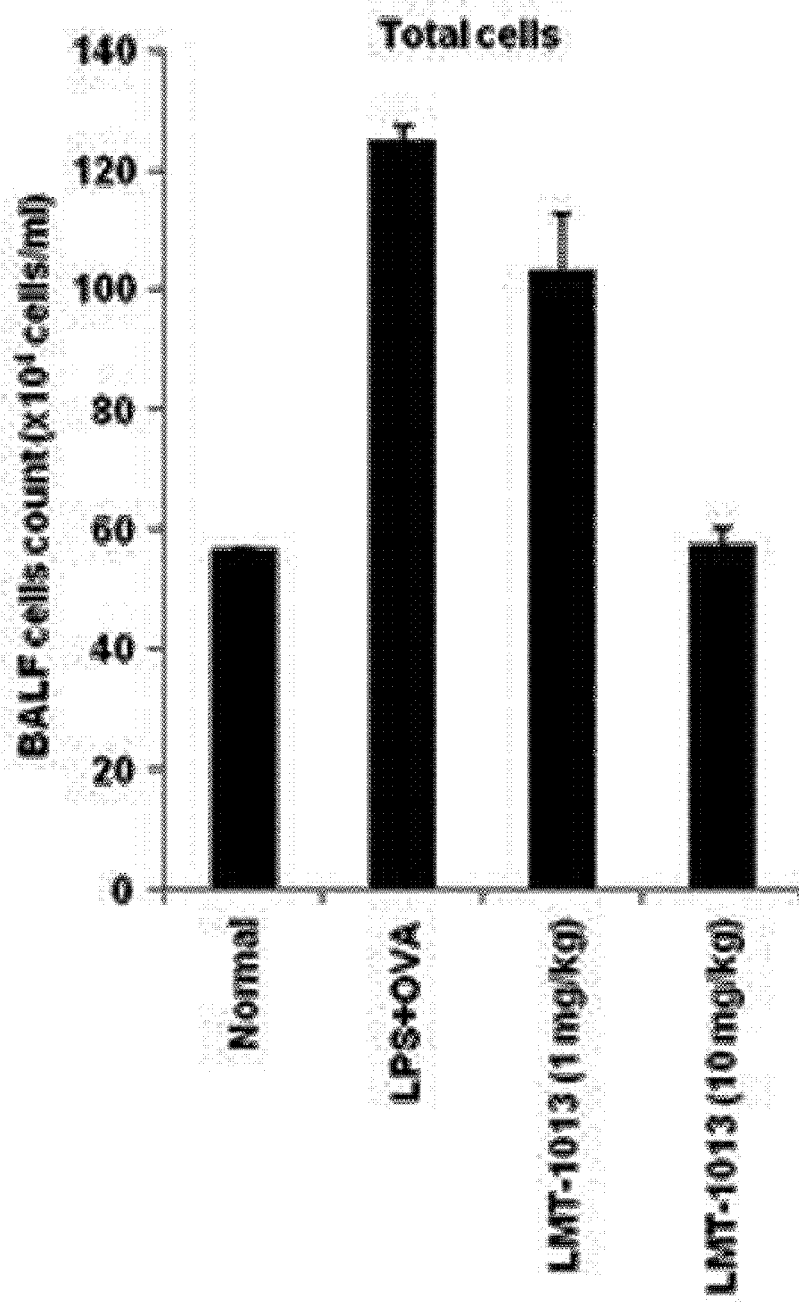


LMT-1013 (1 mg/kg)

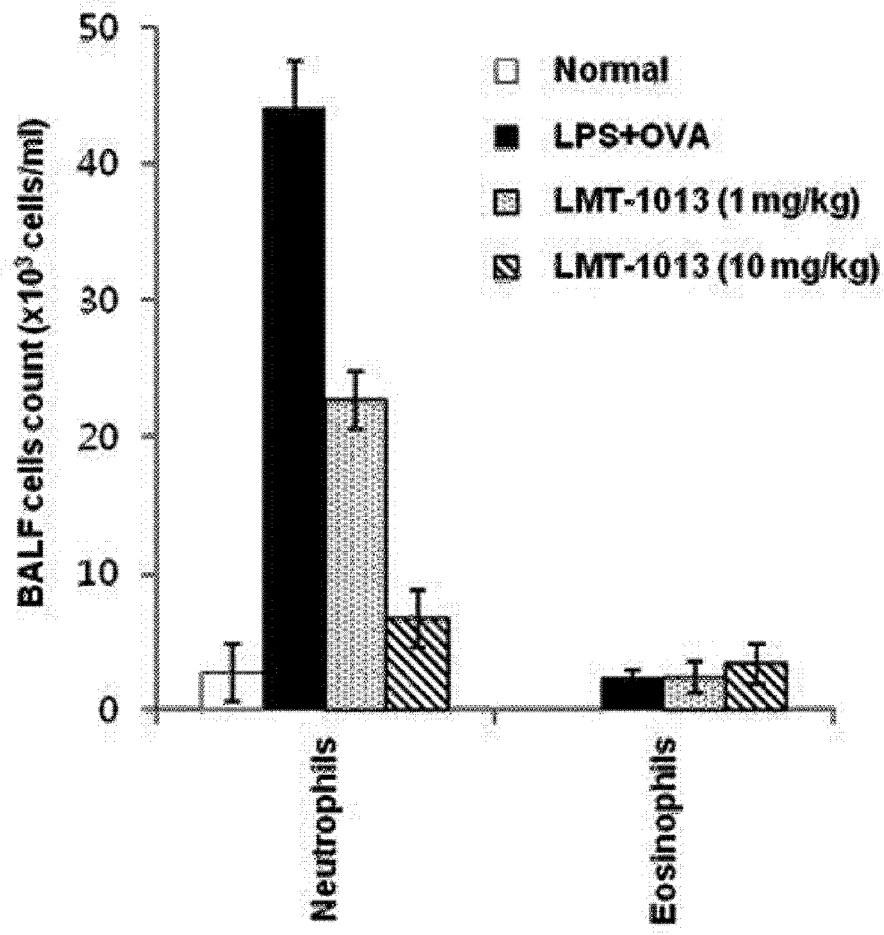
LMT-1013 (10 mg/kg)



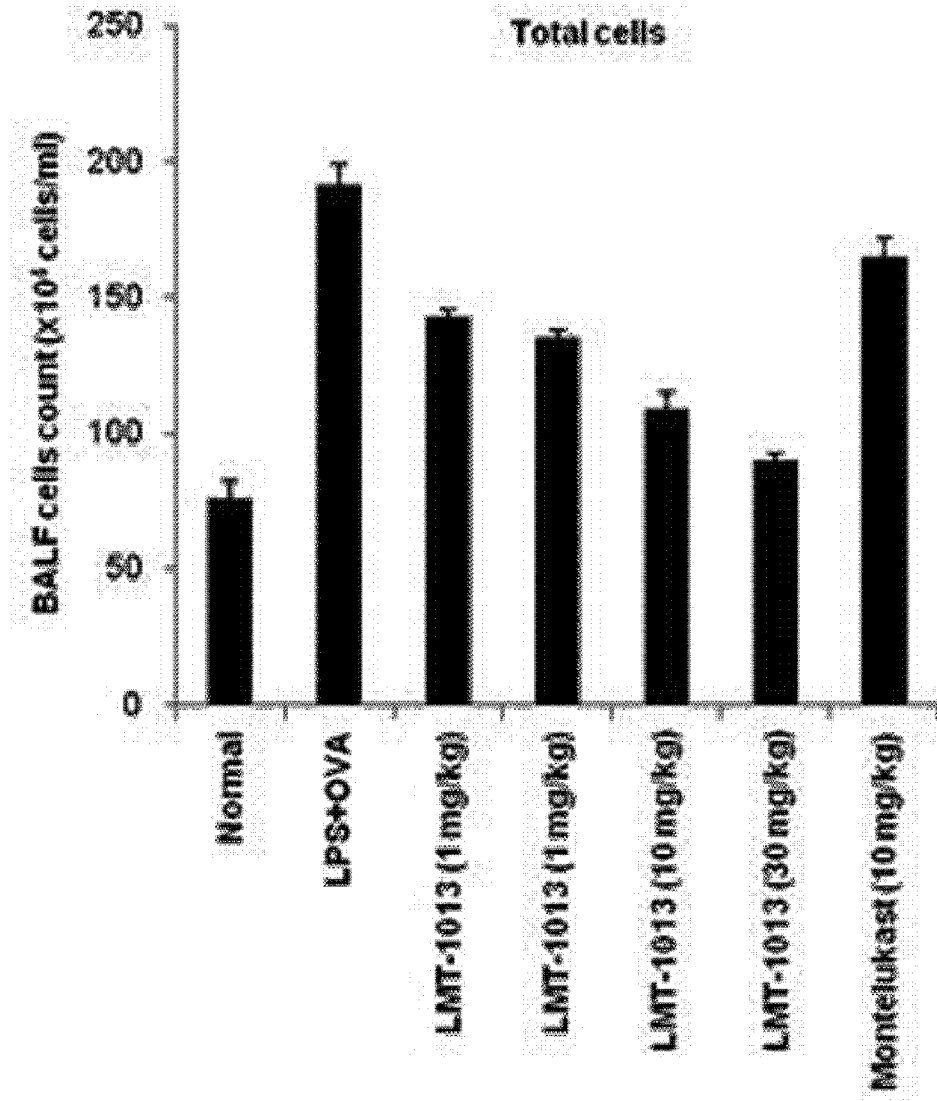
[도 13b]



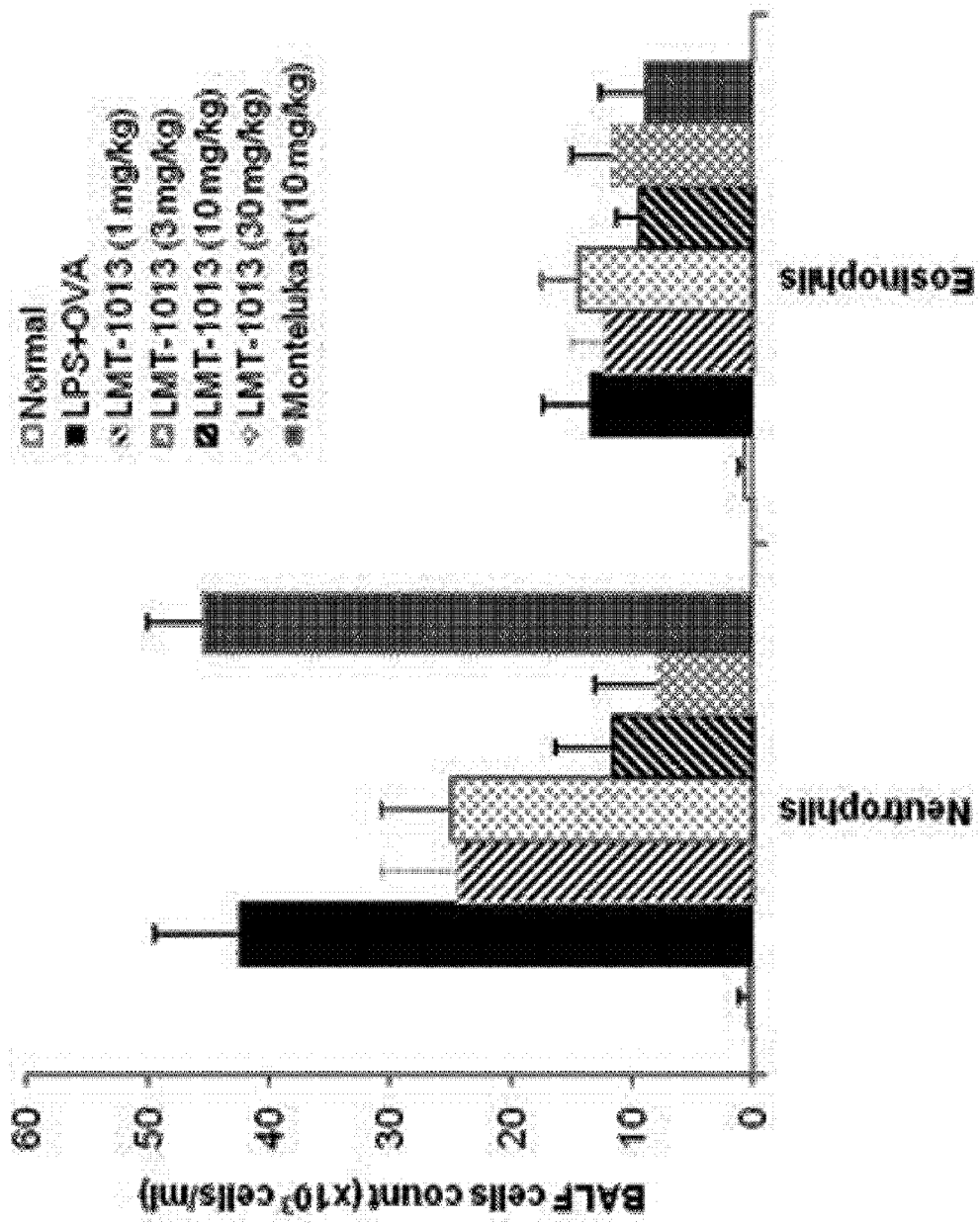
[도 13c]



[도 14a]



[도 14b]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/008069**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07C 233/07(2006.01)i, C07D 241/04(2006.01)i, C07D 265/30(2006.01)i, C07D 211/06(2006.01)i, A61K 31/4965(2006.01)i, A61K 31/5375(2006.01)i, A61K 31/435(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 233/07; A23L 33/00; C07D 403/02; C07C 233/04; C07C 229/38; A61K 31/166; C07C 65/24; C07D 401/00; A61K 31/541; C07D 241/04; C07D 265/30; C07D 211/06; A61K 31/4965; A61K 31/5375; A61K 31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: inflammation, BLT2, leukotriene B4 receptor 2, piperazine, piperidine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104045552 A (SHANGHAI SIMCERE PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD. et al.) 17 September 2014 See abstract; and claims 1, 11-13.	1-5,7
A	WO 02-40466 A2 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 23 May 2002 See claim 1; and page 8, line 28-page 11, line 23.	1-5,7
A	US 2006-0264415 A1 (LEIT DE MORADEL, S. M. et al.) 23 November 2006 See abstract; and claims 1-73.	1-5,7
A	KR 10-2013-0017073 A (DONGGUK UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 19 February 2013 See abstract; and claims 1-8.	1-5,7
A	KR 10-2015-0080428 A (EWhA UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) 09 July 2015 See abstract; and claims 1-19.	1-5,7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

08 NOVEMBER 2016 (08.11.2016)

Date of mailing of the international search report

08 NOVEMBER 2016 (08.11.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR

 Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **6**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 6 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/008069

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
CN 104045552 A	17/09/2014	NONE	
WO 02-40466 A2	23/05/2002	AU 3976102 A	27/05/2002
		BG 107789 A	27/02/2004
		BR 0114983 A	23/09/2003
		CA 2427296 A1	23/05/2002
		CN 1483030 A	17/03/2004
		CZ 20031386 A3	18/02/2004
		EE 200300167 A	15/08/2003
		EP 1334098 A2	13/08/2003
		HR P20030340 A2	30/04/2005
		HU 0400832 A2	28/07/2004
		HU 0400832 A3	28/10/2004
		JP 2004-513944 A	13/05/2004
		KR 10-2003-0068547 A	21/08/2003
		MX PA03003817 A	15/10/2004
		NO 20031903 A	25/06/2003
		NZ 525547 A	26/11/2004
		PL 361947 A1	18/10/2004
		RU 2003-115612 A	27/12/2004
		SK 6112003 A3	06/04/2004
		TW 1258476 B	21/07/2006
		UA 75899 C2	15/08/2003
		US 2002-0183316 A1	05/12/2002
		US 2005-0004136 A1	06/01/2005
		WO 02-40466 A3	29/08/2002
		ZA 200304064 B	26/08/2004
US 2006-0264415 A1	23/11/2006	AU 2006-228957 A1	05/10/2006
		CA 2603589 A1	05/10/2006
		EP 1863804 A1	12/12/2007
		WO 2006-102760 A1	05/10/2006
KR 10-2013-0017073 A	19/02/2013	KR 10-1373705 B1	14/03/2014
		US 2015-0291509 A1	15/10/2015
		WO 2013-022243 A2	14/02/2013
		WO 2013-022243 A3	11/04/2013
KR 10-2015-0080428 A	09/07/2015	WO 2015-102390 A1	09/07/2015

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07C 233/07(2006.01)i, C07D 241/04(2006.01)i, C07D 265/30(2006.01)i, C07D 211/06(2006.01)i, A61K 31/4965(2006.01)i, A61K 31/5375(2006.01)i, A61K 31/435(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07C 233/07; A23L 33/00; C07D 403/02; C07C 233/04; C07C 229/38; A61K 31/166; C07C 65/24; C07D 401/00; A61K 31/541; C07D 241/04; C07D 265/30; C07D 211/06; A61K 31/4965; A61K 31/5375; A61K 31/435

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 염증, BLT2, leukotriene B4 receptor 2, 피페라진, 피페리딘

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	CN 104045552 A (SHANGHAI SIMCERE PHARMACEUTICAL RESEARCH CO., LTD. 등) 2014.09.17 요약; 및 청구항 1, 11-13 참조.	1-5,7
A	WO 02-40466 A2 (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 2002.05.23 청구항 1; 및 페이지 8, 라인 28 - 페이지 11, 라인 23 참조.	1-5,7
A	US 2006-0264415 A1 (LEIT DE MORADEI, S. M. 등) 2006.11.23 요약; 및 청구항 1-73 참조.	1-5,7
A	KR 10-2013-0017073 A (동국대학교 산학협력단) 2013.02.19 요약; 및 청구항 1-8 참조.	1-5,7
A	KR 10-2015-0080428 A (이화여자대학교 산학협력단) 2015.07.09 요약; 및 청구항 1-19 참조.	1-5,7

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 11월 08일 (08.11.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 11월 08일 (08.11.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

- 1. 청구항: 6
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉, 청구항 제6항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법에 해당하는 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당합니다.
- 2. 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
- 3. 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

- 1. 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
- 2. 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
- 3. 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
- 4. 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
CN 104045552 A	2014/09/17	없음	
WO 02-40466 A2	2002/05/23	AU 3976102 A BG 107789 A BR 0114983 A CA 2427296 A1 CN 1483030 A CZ 20031386 A3 EE 200300167 A EP 1334098 A2 HR P20030340 A2 HU 0400832 A2 HU 0400832 A3 JP 2004-513944 A KR 10-2003-0068547 A MX PA03003817 A NO 20031903 A NZ 525547 A PL 361947 A1 RU 2003-115612 A SK 6112003 A3 TW I258476 B UA 75899 C2 US 2002-0183316 A1 US 2005-0004136 A1 WO 02-40466 A3 ZA 200304064 B	2002/05/27 2004/02/27 2003/09/23 2002/05/23 2004/03/17 2004/02/18 2003/08/15 2003/08/13 2005/04/30 2004/07/28 2004/10/28 2004/05/13 2003/08/21 2004/10/15 2003/06/25 2004/11/26 2004/10/18 2004/12/27 2004/04/06 2006/07/21 2003/08/15 2002/12/05 2005/01/06 2002/08/29 2004/08/26
US 2006-0264415 A1	2006/11/23	AU 2006-228957 A1 CA 2603589 A1 EP 1863804 A1 WO 2006-102760 A1	2006/10/05 2006/10/05 2007/12/12 2006/10/05
KR 10-2013-0017073 A	2013/02/19	KR 10-1373705 B1 US 2015-0291509 A1 WO 2013-022243 A2 WO 2013-022243 A3	2014/03/14 2015/10/15 2013/02/14 2013/04/11
KR 10-2015-0080428 A	2015/07/09	WO 2015-102390 A1	2015/07/09