



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0090810
(43) 공개일자 2017년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/64 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 233/64 (2013.01)
A23L 33/10 (2016.08)
(21) 출원번호 10-2016-0011622
(22) 출원일자 2016년01월29일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
계명대학교 산학협력단
대구광역시 달서구 달구벌대로 1095 (신당동)
(72) 발명자
서영호
대구광역시 수성구 청수로 261, 1410동 1301호 (황금동, 캐슬골드파크 4단지)
(74) 대리인
특허법인태백

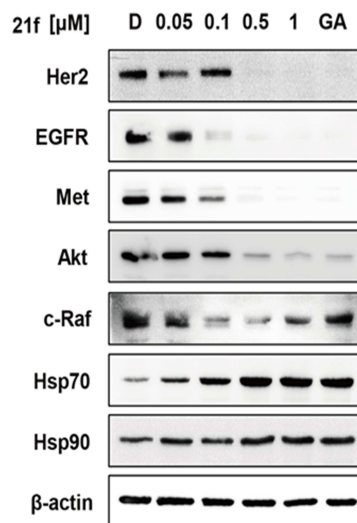
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 H s p 9 0 억제 활성을 갖는 신규 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 이의 의학적 용도

(57) 요약

본 발명은 신규 벤즈아미드 화합물 또는 Hsp90 억제활성을 갖는 신규 벤즈아미드 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것으로, 상기 화합물은 Hsp90을 효과적으로 억제할 수 있으므로, 암 질환, 퇴행성 신경질환 및 바이러스 감염 증으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 Hsp90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물 또는, 예방 또는 개선용 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/166 (2013.01)

A23V 2002/00 (2013.01)

A23V 2200/322 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2011-0023605

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 일반연구자지원사업(기본연구-유형II)

연구과제명 Hsp90/Cdc37 superchaperone 제어를 통한 항암제 개발

기 여 율 1/1

주관기관 계명대학교

연구기간 2014.09.01 ~ 2015.08.31

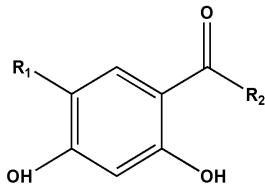
명세서

청구범위

청구항 1

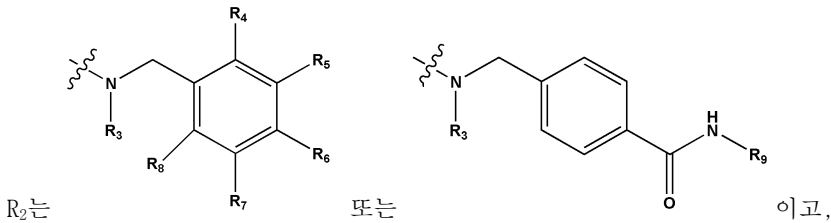
하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고,



R₂는

또는

이고,

R₃ 및 R₄는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

R₅ 및 R₆은 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이거나, 또는 R₅와 R₆이 서로 연결되어 5환 또는 6환 고리를 형성하고,

R₇은 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

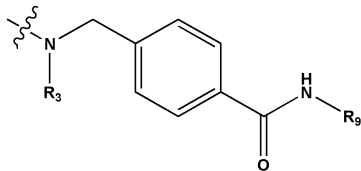
R₈은 H 또는 할로젠이고,

R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나임.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 벤즈아미드 화합물은 상기 화학식 1에서 R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고, R₂는



이며, R₃는 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고, R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

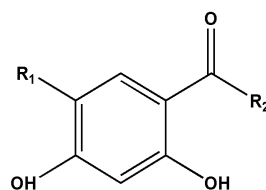
제 1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물은 N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxybenzamide], N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-(4-methoxybenzyl)-N-methylbenzamide], 5-클로로-N-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)benzamide], 5-클로로-N-(2-클로로-3,4,5-트리메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(2-chloro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤질)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(2-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 5-클로로-N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide] 및 N-벤질-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-benzyl-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide]로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

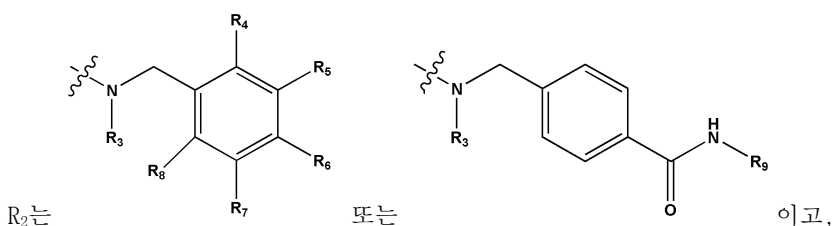
하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 열충격단백질 90(Heat Shock Protein 90, Hsp90) 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고,



R₃ 및 R₄는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

R₅ 및 R₆은 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이거나, 또는 R₅와 R₆이 서로 연결되어 5환 또는 6환 고리를 형성하고,

R₇은 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

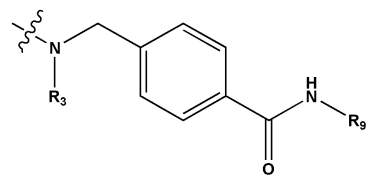
R₈은 H 또는 할로젠이고,

R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나임.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 벤즈아미드 화합물은 상기 화학식 1에서 R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고, R₂는



이며, R₃는 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고, R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 열충격단백질 90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 6

제 4항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물은 N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxybenzamide], N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-(4-methoxybenzyl)-N-methylbenzamide], 5-클로로-N-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)benzamide], 5-클로로-N-(2-클로로-3,4,5-트리메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(2-chloro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤질)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(2-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 5-클로로-N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide] 및 N-벤질-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-benzyl-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide]로 이

루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 열충격단백질 90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 7

제 4항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 열충격단백질 90 매개 질환은 암질환, 퇴행성 신경질환 및 바이러스 감염증으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 질환인 것을 특징으로 하는 열충격단백질 90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 8

제 7항에 있어서,

상기 암질환은 비소세포성 폐암, 유방암, 난소암, 자궁암, 췌장암, 폐암, 위암, 간암, 대장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 뇌암, 후두암, 전립선암, 방광암, 식도암, 갑상선암, 신장암, 직장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 혈액암으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 열충격단백질 90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

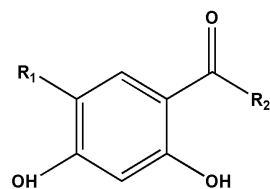
제 7항에 있어서,

상기 퇴행성 신경질환은 뇌졸중, 중풍, 기억력 상실, 기억력 손상, 치매, 건망증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크(Pick)병, 크로이츠펔트-야콥(Creutzfeldt-Kacob)병, 헌팅턴병 및 루게릭병으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 열충격단백질 90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 10

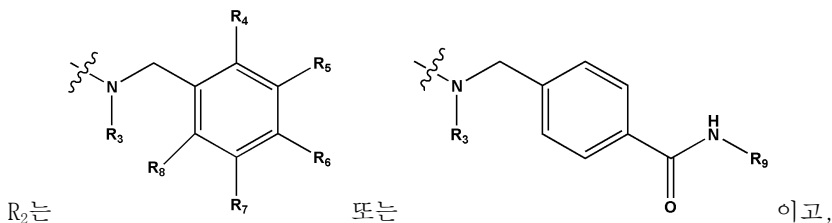
하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 열충격단백질 90(Heat Shock Protein 90, Hsp90) 매개 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁은 할로겐 또는 C1~C4 알킬이고,



R₃ 및 R₄는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

R₅ 및 R₆는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이거나, 또는 R₅와 R₆이 서로 연결되어 5환 또는 6환 고리를 형성하고,

R₇은 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

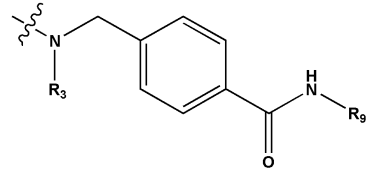
R₈은 H 또는 할로젠이고,

R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나임.

청구항 11

제 4항에 있어서,

상기 벤즈아미드 화합물은 상기 화학식 1에서 R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고, R₂는



이며, R₃는 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고, R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 열충격단백질 90 매개 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

청구항 12

제 10항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물은 N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxybenzamide], N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-(4-methoxybenzyl)-N-methylbenzamide], 5-클로로-N-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)benzamide], 5-클로로-N-(2-클로로-3,4,5-트리메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(2-chloro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤질)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(2-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 5-클로로-N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide] 및 N-벤질-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-benzyl-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide]로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 열충격단백질 90 매개 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] Hsp90 억제 활성을 갖는 신규 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 이의 의학적 용도에 대한 것이다.

배경 기술

[0002] Hsp90 단백질은 진핵세포 내부에 가장 많이 존재하는 샤페론 중 하나로서, 세포성장 분화, 생존에 관련된 다양한 단백질들의 안정화 및 활성 조절을 담당한다. 클라이언트 단백질로 불리는 Hsp90의 기질 단백질에는 50여 가지의 암을 유발하는 단백질들이 포함되어 있는데, Hsp90 활성이 억제될 경우 Hsp90 클라이언트 단백질들은 프로테아좀에 의해 분해된다.

[0003] 따라서, Hsp90 활성 억제제는 다양한 암유발 단백질을 동시에 감소시키는 효과를 나타낼 수 있으므로 폭넓은 종류의 암에 적용될 수 있는 항암제로 크게 주목받고 있다. 특히, Hsp90은 다양한 암유발 단백질을 동시에 감소시키므로, 저항성을 가지는 암 치료에 효과를 나타내는 것으로 보고되어 있다.

[0004] 또한, Hsp90 클라이언트 단백질 중에는 퇴행성 신경질환을 일으키는 단백질도 존재하여 Hsp90 억제제가 퇴행성 신경질환 치료제로서도 활용될 수 있음이 보고되어 있다.

[0005] Hsp90 저해제는 천연물질인 겔다나마이신(geldanamycin, GA)의 개발로부터 시작되었다. GA는 1994년 Hsp90의 저해를 통해 클라이언트(client) 단백질인 Src의 분해를 유도한다는 것이 밝혀졌으며, 그 이후 Hsp90을 표적으로 하는 저해제들이 활발히 개발되고 있다. 그러나 GA는 강력한 항암 효과를 나타내지만, 간 독성, 용해도, 안정성의 문제를 가지고 있다. 이를 보완하기 위해, GA 유도체인 타네스핀마이신(Tanespimycin, 17-AAG), 알베스피마이신(alvespimycin, 17-DMAG), 레타스피마이신(retaspimycin)이 개발되었지만 GA의 구조적 특성으로 문제점이 해결되지 않았다. 이 후, 다양한 구조의 Hsp90 저해제의 연구가 임상단계에서 연구되고 있으나 아직까지 FDA 승인을 받은 약물은 개발되지 않았기 때문에, 보다 새롭고 강력한 효능을 갖는 화합물의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 1. 한국공개특허 10-2007-0038565호.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 따라서 본 발명은 신규한 벤즈아미드(benzamide) 화합물을 제공하는 데 그 목적이 있다.

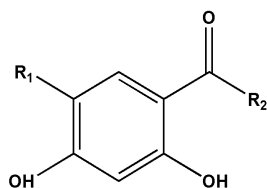
[0008] 또한 본 발명은 신규한 벤즈아미드 화합물을 유효성분으로 포함하는 Hsp90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공하는 데 또 다른 목적이 있다.

[0009] 또한 본 발명은 신규한 벤즈아미드 화합물을 유효성분으로 포함하는 Hsp90 매개 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 데 또 다른 목적이 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

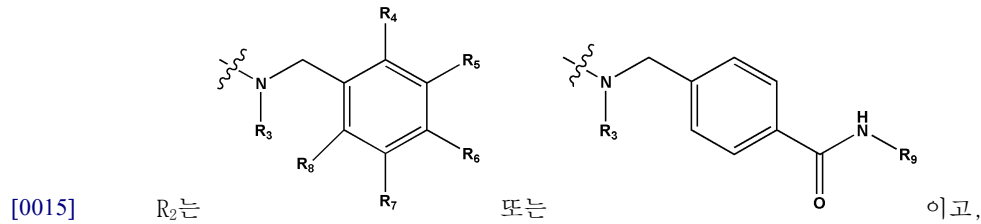
[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] 상기 화학식 1에서,

[0014] R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고,



[0016] R₃ 및 R₄는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

[0017] R₅ 및 R₆는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이거나, 또는 R₅와 R₆이 서로 연결되어 5환 또는 6환 고리를 형성하고,

[0018] R₇은 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

[0019] R₈은 H 또는 할로젠이고,

[0020] R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이다.

[0021] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 Hsp90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

[0022] 상기 또 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 Hsp90 매개 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

[0023] 본 발명은 신규 벤즈아미드 화합물 또는 Hsp90 억제활성을 갖는 신규 벤즈아미드 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것으로, 상기 화합물은 Hsp90을 효과적으로 억제할 수 있으므로, 암 질환, 퇴행성 신경질환 및 바이러스 감염증으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나의 Hsp90 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물 또는, 예방 또는 개선용 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 본 발명에 따른 벤즈아미드 화합물 중 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide]의 Hsp90 저해 효과를 확인한 결과이다.

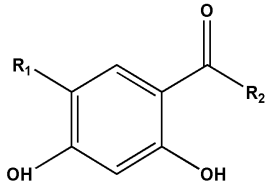
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0026] 본 발명의 발명자들은 열충격단백질 90(Heat Shock Protein 90, Hsp90) 저해 효과를 보이는 화합물에 대해 연구 하던 중, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 합성하고 이의 Hsp90 저해 효과를 확인하여 본 발명을 완성하였다.

[0027] 따라서 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

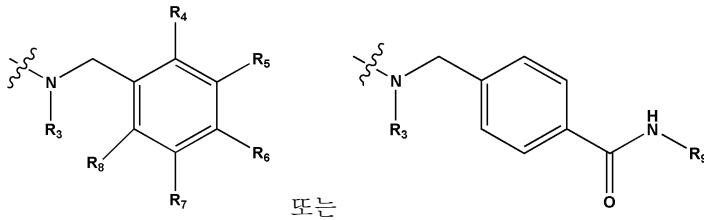
[0028] [화학식 1]



[0029]

[0030] 상기 화학식 1에서,

[0031] R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고,



[0032] R₂는 이고,

[0033] R₃ 및 R₄는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

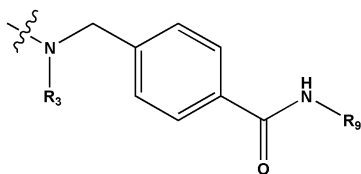
[0034] R₅ 및 R₆는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이거나, 또는 R₅와 R₆이 서로 연결되어 5환 또는 6환 고리를 형성하고,

[0035] R₇은 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

[0036] R₈은 H 또는 할로젠이고,

[0037] R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이다.

[0038] 상기 벤즈아미드 화합물은 상기 화학식 1에서 R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고, R₂는



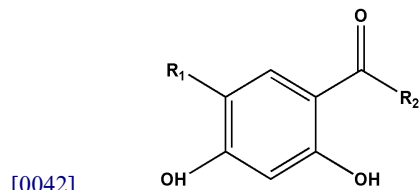
이며, R₃는 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고, R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0039] 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물은 N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxybenzamide], N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-(4-methoxybenzyl)-N-methylbenzamide], 5-클로로-N-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)benzamide], 5-클로로-N-(2-클로로-3,4,5-트리메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(2-chloro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤질)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(2-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-methylbenzyl)benzamide],

5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 5-클로로-N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide] 및 N-벤질-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-benzyl-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide]로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있으며, 바람직하게는 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드이다.

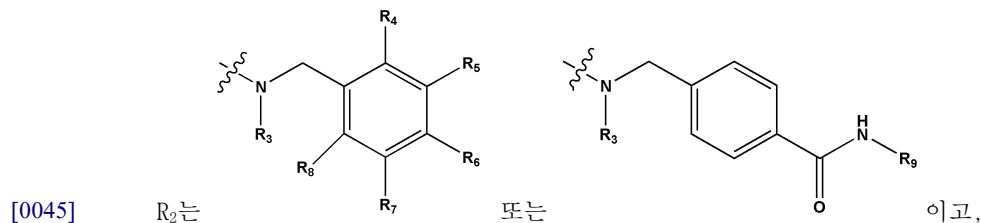
[0040] 더불어 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효 성분으로 포함하는 열충격단백질 90(Heat Shock Protein 90, Hsp90) 매개 질환 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다:

[0041] [화학식 1]



[0043] 상기 화학식 1에서,

[0044] R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고,



[0046] R₃ 및 R₄는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

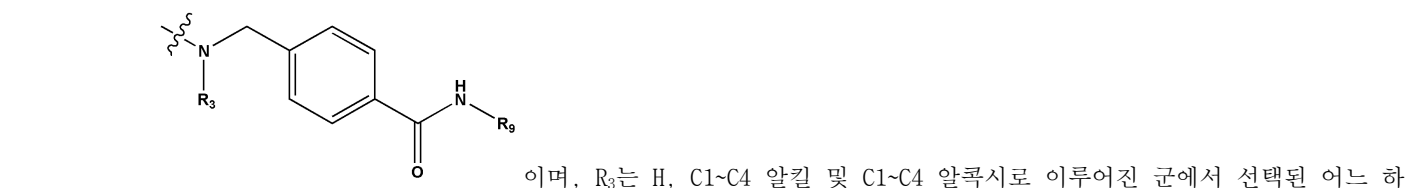
[0047] R₅ 및 R₆은 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이거나, 또는 R₅와 R₆이 서로 연결되어 5환 또는 6환 고리를 형성하고,

[0048] R₇은 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

[0049] R₈은 H 또는 할로젠이고,

[0050] R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이다.

[0051] 상기 벤즈아미드 화합물은 상기 화학식 1에서 R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고, R₂는



나이오, R₉는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

- [0052] 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물은 N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxybenzamide], N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-(4-methoxybenzyl)-N-methylbenzamide], 5-클로로-N-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)benzamide], 5-클로로-N-(2-클로로-3,4,5-트리메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(2-chloro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤질)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(2-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 5-클로로-N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide] 및 N-벤질-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-benzyl-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide]로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있으며, 바람직하게는 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드이다.
- [0053] 상기 열충격단백질 90 매개 질환은 암질환, 퇴행성 신경질환 및 바이러스 감염증으로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 질환이다.
- [0054] 상기 암질환은 비소세포성 폐암, 유방암, 난소암, 자궁암, 췌장암, 폐암, 위암, 간암, 대장암, 피부암, 두부 또는 경부암, 뇌암, 후두암, 전립선암, 방광암, 식도암, 갑상선암, 신장암, 직장암, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병 및 혈액암으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0055] 상기 퇴행성 신경질환은 뇌졸중, 중풍, 기억력 상실, 기억력 손상, 치매, 건망증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 피크(Pick)병, 크로이츠펬트-야콥(Creutzfeldt-Jacob)병, 헌팅턴병 및 루게릭병으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] 본 발명에 따른 약학 조성물은 약학 조성물의 제조에 통상적으로 사용하는 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다.
- [0057] 본 발명에서 사용가능한 담체, 부형제 또는 희석제로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등을 들 수 있다.
- [0058] 본 발명에 따른 약학 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다.
- [0059] 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제된다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이

러한 고형제제는 상기 화합물은 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose) 또는 락토오스(lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있다.

[0060] 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용된다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0061] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위텍솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다.

[0062] 또한, 본 발명에 따른 약학 조성물의 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0063] 상기 약학 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 기관지내 흡입, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내(intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

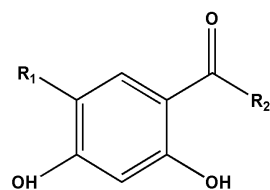
[0064] 본 발명의 벤즈아미드 화합물은 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르트산 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 무기산으로는 염산, 유기산으로는 메탄설폰산을 사용할 수 있다.

[0065] 또한, 본 발명의 벤즈아미드 화합물은 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물 및 용매화물을 모두 포함한다.

[0066] 본 발명에 따른 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있으며, 예를 들면 화학식 1의 벤즈아미드 화합물을 수혼 화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹이고 과량의 유기산을 가하거나 무기산의 산 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 이어서 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[0067] 또한 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 열충격단백질 90(Heat Shock Protein 90, Hsp90) 매개 질환 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다:

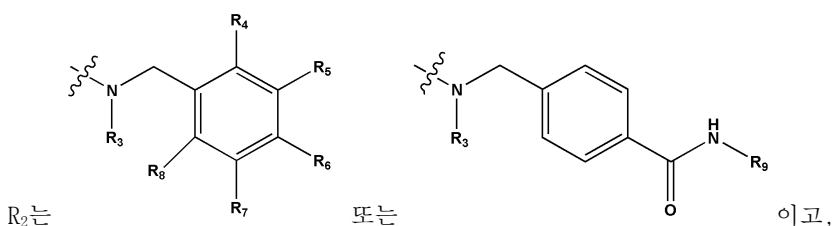
[0068] [화학식 1]



[0069]

[0070] 상기 화학식 1에서,

[0071] R₁은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고,



[0072]

R₂는 또는 이고,

[0073] R₃ 및 R₄는 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하

나이고,

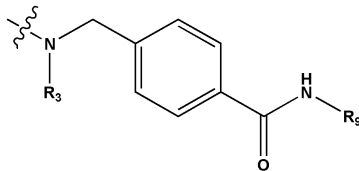
[0074] R_5 및 R_6 은 각각 동일하거나 다를 수 있으며, H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이거나, 또는 R_5 와 R_6 이 서로 연결되어 5환 또는 6환 고리를 형성하고,

[0075] R_7 은 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고,

[0076] R_8 은 H 또는 할로젠이고,

[0077] R_9 는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이다.

[0078] 상기 벤즈아미드 화합물은 상기 화학식 1에서 R_1 은 할로젠 또는 C1~C4 알킬이고, R_2 는



이며, R_3 는 H, C1~C4 알킬 및 C1~C4 알콕시로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나이고, R_9 는 C1~C4 알킬, C1~C4 알콕시 및 벤질기로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있다.

[0079] 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아미드 화합물은 N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxybenzamide], N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-(4-methoxybenzyl)-N-methylbenzamide], 5-클로로-N-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(벤조[d][1,3]디옥솔-5-일메틸)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)benzamide], 5-클로로-N-(2-클로로-3,4,5-트리메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(2-chloro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], N-(2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤질)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(2-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-methylbenzyl)benzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 5-클로로-N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide], 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide], N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide], 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide] 및 N-벤질-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-benzyl-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide]로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있으며, 바람직하게는 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드이다.

[0080] 상기 건강기능식품은 분말, 과립, 정제, 캡슐, 시럽 또는 음료의 형태로 제공될 수 있으며, 상기 건강기능식품은 유효성분인 상기 화학식 1로 표시되는 화합물 이외에 다른 식품 또는 식품 첨가물과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용될 수 있다. 유효성분의 혼합량은 그의 사용 목적 예를 들어 예방, 건강 또는 치료적 처치에 따라 적합하게 결정될 수 있다.

[0081] 상기 건강기능식품에 함유된 상기 화학식 1의 벤즈아미드 화합물은 상기 약학 조성물의 유효용량에 준해서 사용

할 수 있으나, 건강 및 위생을 목적으로 하거나 또는 건강 조절을 목적으로 하는 장기간의 섭취의 경우에는 상기 범위 이하일 수 있으며, 유효성분은 안전성 면에서 아무런 문제가 없기 때문에 상기 범위 이상의 양으로도 사용될 수 있음은 확실하다.

[0082] 상기 건강기능식품의 종류에는 특별한 제한이 없고, 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등을 들 수 있다.

[0084] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0086] <참고예 1> 시약 및 기기

[0087] 시약은 시그마-알드리치(Sigma-aldrich, St. Louis, Mo, USA)사, 아크로스 오가닉(acros organics, Thermo Fisher Scientific In., Gell, Belgium)사, 알파 에이사(alfa aesar, A Johnson Matthey Company, Karlsruhe, Germany)사 그리고 대정(대정화금(주), 경기도, 한국)사의 제품을 사용하였다. 화합물 합성은 아르곤 또는 대기 하에서 진행하였으며, 경우에 따라 마이크로웨이브(Biotage®, Uppsala, Sweden)를 사용하였다. 합성 후 생성물의 정제를 위해 추출, 재결정, 컬럼크로마토그래피 그리고 MPLC(medium pressure liquid column chromatography)를 사용하였다. 컬럼크로마토그래피에 사용된 충전제는 실리카겔 60(silica gel 60, 0.040-0.063 mm)을 사용하였으며, MPLC는 SNAP 카트리지 (KP-Sil 25g 또는 KP-C18-HS 30g)를 사용하였다.

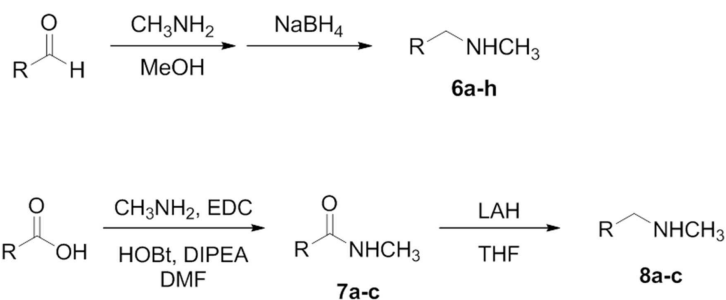
[0088] 각 화합물의 구조 확인은 브루커 스펙트로스핀(Bruker spectrospin) 400 분광계(Bruker co., Billerica, Massachusetts, USA)를 사용하여 ¹H NMR 및 ¹³C NMR 스펙트럼을 구하였다. 사용된 용매로는 CDCl₃, CD₃OD 또는 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO)-d₆를 사용하였으며, 화학적 이동값(δ)은 ppm으로 나타내었고, 피크는 d(doublet), t(triplet), m(multiplet), dd(doublet of doublet)로 표시하였다.

[0089] 생물학적 활성 평가 진행을 위해 전원공급장치(BioRad co., Hercules, CA), 이미지 분석기(Fuji, Tokyo, Japan), 마이크로플레이트 리더기(microplate reader, TECAN, Mannedorf, Switerland)를 사용하였다.

[0091] <실시예 1> 화합물 합성

[0092] 화합물 6a 내지 6h 및 8a 내지 8c는 하기 반응식 1과 같은 방법으로 합성하였다.

[0093] [반응식 1]



entry	R	compound	entry	R	compound	entry	R	compound
1		6a	5		6e	8		6h
2		6b				9		7a, 8a
3		6c	6		6f	10		7b, 8b
4		6d	7		6g	11		7c, 8c

[0094]

[0095] 1. 아민 합성법 I (6a-h)

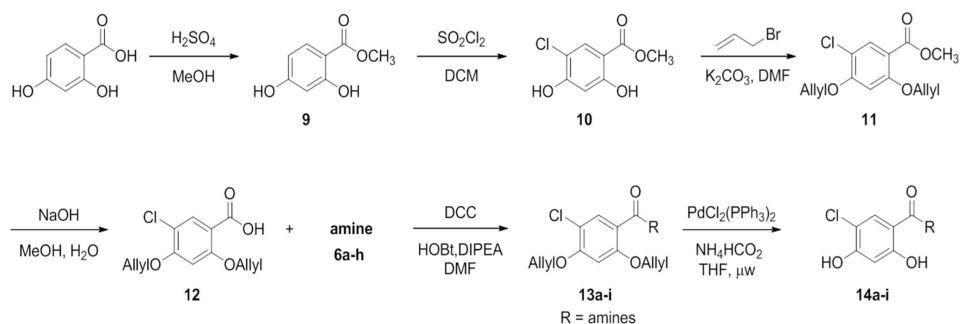
[0096] 각 알데히드(Aldehyde) 1 당량과 40% 증류수 내 메틸아민(methylamine in H₂O) 1.5 당량을 MeOH에 녹인 후 상온에서 30분 동안 교반시켰다. 0℃에서 수소화붕소나트륨(sodium borohydride, NaBH₄) 0.5 당량을 천천히 더해준 후 1시간 동안 교반시켰다. 그런 후 혼합물에 H₂O를 넣은 후 MeOH를 감압 증류하여 제거하고, 디클로로메탄(dichloromethane, DCM)으로 3번 추출하였다. DCM 층을 NaSO₄로 건조한 후 필터하고, 감압 증류로 용매를 제거하여 32.0~76.4%의 수율로 6a-h를 얻었다.

[0098] 2. 아민 합성법 II (8a-c)

[0099] 각 벤조산(Benzoic acid) 1 당량, 40% 증류수 내 메틸아민 1.5 당량, EDC(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) 또는 DCC(*N,N*-dicyclohexylcarbodiimide) 2 당량, HOBT(hydroxybenzotriazole) 1 당량, DIPEA(*N,N*-diisopropylethylamine) 1 당량을 디메틸포름아미드(dimethylformamide, DMF)에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브(microwave) 반응시켰다. 에틸아세테이트(Ethyl Acetate, EA)에 녹여 1*N* HCl 포화수용액으로 여러 번 세척한 뒤, EA 층을 NaSO₄로 건조 및 여과한 후 감압 증류로 용매를 제거하였다. 그런 후 MPLC 또는 컬럼크로마토그래피를 이용하여 정제하고 정제된 화합물 1 당량을 테트라하이드로퓨란(Tetrahydrofuran, THF)에 녹인 뒤, 0℃에서 수소화알루미늄리튬(lithium aluminium hydride, LAH) 3 당량을 천천히 넣고, 12시간 동안 교반시켰다. 10% NaOH 포화수용액과 H₂O로 반응을 끝낸 후(quenching), 에테르(ether)를 이용하여 추출하였다. 에테르 층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과하고, 감압 증류로 용매를 제거하였다. 이를 컬럼크로마토그래피를 통해 정제한 뒤, 22.5%, 88.7%의 수율로 8a-c를 얻었다.

[0101] 화합물 14a 내지 화합물 14i는 하기 반응식 2와 같은 방법으로 합성하였다.

[0102] [반응식 2]



entry	R	compound	entry	R	compound	entry	R	compound
1		14a	4		14d	7		14g
2		14b	5		14e	8		14h
3		14c	6		14f	9		14i

[0103]

[0105] 3. 메틸 2,4-디히드록시벤조에이트[Methyl 2,4-dihydroxybenzoate] (9)

[0106] 2,4-디히드록시벤조산(2,4-Dihydroxybenzoic acid) (10.00 g, 64.88 mmol) 및 황산(sulfuric acid, H₂SO₄) 5mL 을 40mL의 MeOH에 넣고 100℃에서 24시간 동안 환류(reflux)시켰다. 상온에서 식힌 뒤, 용매를 감압 증류하여 제거하고 0℃에서 H₂O를 넣었다. 이를 통해 생성된 흰색 고체를 EA에 녹이고 NaHCO₃ 포화수용액으로 세척하였다. EA층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과하고, 감압 증류로 용매를 제거하여 85%의 수율로 화합물 9를 얻었다.

[0107] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.0 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.41–6.37 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

[0109] 4. 메틸 5-클로로-2,4-디히드록시벤조에이트[Methyl 5-chloro-2,4-dihydroxybenzoate] (10)

[0110] 화합물 8 (8.30 g, 49.41 mmol), 염화술푸릴(Sulfonyl chloride, SO₂Cl₂)(4.11 mL, 56.83 mmol)을 DCM에 넣고 상온에서 24시간 동안 교반시켰다. 용매를 감압 증류하여 제거하고 EA에 녹여 NaHCO₃ 포화수용액으로 세척한 후 EA층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과하고, 감압 증류로 용매를 제거하였다. 이를 EA : 헥산(hexane) = 1 : 9 의 비율로 혼합한 용매를 이용해 컬럼크로마토그래피로 정제하여 32.5%의 수율로 화합물 10을 얻었다.

[0111] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.8 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

[0113] 5. 메틸 2,4-비스(알릴옥시)-5-클로로벤조에이트[Methyl 2,4-bis(allyloxy)-5-chlorobenzoate] (11)

[0114] 화합물 9 (1.10 g, 5.46 mmol), 브롬화알릴(Allyl bromide) (1.23 mL, 14.20 mmol)와 K₂CO₃(1.96 g, 14.20 mmol)를 DMF에 녹였다. 이를 아르곤 주입 하에 상온에서 12시간 동안 교반시킨 후 EA에 녹여 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세척하였다. EA층을 Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하여 83%의 수율로 화합물 11를 얻었다.

[0115] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.44–5.95 (m, 2H), 5.50–5.40 (m, 2H), 5.30–5.26 (m, 2H), 4.58–4.45 (m, 4H), 3.81 (s, 3H).

- [0117] 6. 2,4-비스(알릴옥시)-5-클로로벤조산[2,4-Bis(allyloxy)-5-chlorobenzoic acid] (**12**)
- [0118] 화합물 **8** (1.27 g, 5.64 mmol)과 NaOH (1.12 g, 28.1 mmol)를 H₂O (20 mL)와 MeOH (20 mL)에 넣고 상온에서 8 시간 동안 교반시킨 후 이를 EA에 녹여 3N HCl 포화 수용액으로 세척하였다. EA층을 Na₂SO₄로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하여 74%의 수율로 화합물 **12**를 얻었다.
- [0119] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.10-5.99 (m, 2H), 5.51-5.35 (m, 2H), 4.76-4.65 (m, 4H).
- [0121] 7. N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxybenzamide] (**14a**)
- [0122] 화합물 **12** (0.50 g, 1.86 mmol), 벤질아민(Benzylamine) (0.26 g, 1.86 mmol), HOBt (0.25 g, 1.86mmol), DCC (0.77 g, 3.72 mmol), DIPEA (0.32 mL, 1.86 mmol)를 DMF에 녹여 80℃, 20bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브(microwave) 반응시켰다. DMF를 감압증류로 제거한 뒤, MPLC(R_f = 0.19, EA : hexane = 1 : 4)로 정제하여 화합물 **13a**를 얻었다. 화합물 **13a**를 THF에 녹인 뒤, PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg)와 NH₄HCO₂ (200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시켰다.
- [0123] 이를 EA에 녹여 H₂O로 세척한 후, EA층을 Na₂SO₄로 건조한 후 필터하고 용매를 감압증류로 제거하고 MPLC(R_f = 0.13, EA : hexane = 3 : 7)로 정제하여 53.2%의 수율로 화합물 **14a**를 얻었다.
- [0124] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.77 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 4H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.50 (s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 165.2, 157.0, 154.2, 135.3, 125.2, 124.7, 123.7, 123.4, 108.1, 104.9, 100.2, 39.1.
- [0126] 8. N-벤질-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-Benzyl-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide] (**14b**)
- [0127] 화합물 **12** (0.30 g, 1.12 mmol), 화합물 **6a** (0.21 g, 1.67 mmol), HOBt (0.15 g, 1.12 mmol), DCC (0.46 g, 2.23 mmol), DIPEA (0.19 mL, 1.12 mmol)를 DMF에 녹여 80℃, 20bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 그런 후 EA에 녹여 H₂O로 세척한 후, EA층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과한 후 감압 증류로 용매를 제거하였다. 이를 MPLC (R_f = 0.31, EA : hexane = 3 : 7)로 정제하여 화합물 **13b**를 얻었다. 화합물 **13b**를 THF에 녹인 뒤, PdCl₂(PPh₃)₂(20 mg)와 NH₄HCO₂(200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. EA에 녹여 H₂O로 세척한 뒤, EA층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과한 후 용매를 감압증류로 제거하였다. 이를 MPLC (R_f = 0.28, EA : hexane = 2 : 3)로 정제하여 62.5%의 수율로 화합물 **14b**를 얻었다.
- [0128] ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.35-7.24 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 2.89 (s, 3H).
- [0130] 9. 5-클로로-2,4-디히드록시-N-(4-메톡시벤질)-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-(4-methoxybenzyl)-N-methylbenzamide] (**14c**)
- [0131] 화합물 **12** (0.30 g, 1.12 mmol), 화합물 **6b** (0.18 g, 1.67 mmol), HOBt (0.15 g, 1.12 mmol), DCC(0.46 g, 2.23 mmol), DIPEA(0.19 mL, 1.12 mmol)를 DMF에 녹여 80℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. DMF를 감압 증류로 제거한 뒤, MPLC (R_f = 0.20, EA : hexane = 3 : 7)로 정제하여 화합물 **13c**를 얻었다. 화합물 **13c**를 THF에 녹인 뒤, PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg)와 NH₄HCO₂ (200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. EA에 녹여 H₂O로 세척한 뒤, EA층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과한 후 용매를 감압증류로 제거하였다.

- [0132] 이를 MPLC ($R_f = 0.30$, EA : hexane = 2 : 3)로 정제하여 63.8%의 수율로 화합물 **14c**를 얻었다.
- [0133] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 171.1, 159.6, 159.3, 155.2, 129.0, 128.8, 128.0, 114.4, 111.1, 110.5, 105.2, 55.4.
- [0135] 10. 5-클로로-N-(3,4-디메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide] (**14d**)
- [0136] 화합물 **12** (0.33 g, 1.23 mmol), 화합물 **6c** (0.33 g, 1.84 mmol), HOBT (0.17 g, 1.23 mmol), DCC (0.51 g, 2.46 mmol), DIPEA (0.22 mL, 1.23 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조 및 여과한 후 용매를 감압증류로 제거하고 MPLC ($R_f = 0.26$, EA : hexane = 2 : 3)로 정제하여 화합물 **13d**를 얻었다. 화합물 **13d**를 THF에 녹인 뒤, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg)와 NH_4HCO_2 (200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조한 후 필터하고 용매를 감압증류로 제거하고 MPLC ($R_f = 0.22$, EA : hexane = 1 : 1)로 정제하여 63.8%의 수율로 화합물 **14d**를 얻었다.
- [0137] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.31 (s, 1H), 6.88-6.81 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.88 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H), 3.07 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 170.5, 155.3, 149.1, 148.3, 131.9, 131.8, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 119.3, 111.0, 110.5, 105.1, 55.7.
- [0139] 11. N-(벤조[d][[1,3]디옥솔-5-일메틸)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide] (**14e**)
- [0140] 화합물 **12** (0.30 g, 1.12 mmol), 화합물 **6d** (0.28 g, 1.67 mmol), HOBT (0.15 g, 1.12 mmol), DCC (0.46 g, 2.23 mmol), DIPEA (0.19 mL, 1.12 mmol)를 DMF에 녹여 80℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. DMF를 감압 증류로 제거한 뒤, MPLC ($R_f = 0.25$, EA : hexane = 3 : 7)로 정제하여 화합물 **13e**를 얻었다. 화합물 **13e**를 THF에 녹인 뒤, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg)와 NH_4HCO_2 (200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조한 후 필터하고 용매를 감압증류로 제거하고 MPLC ($R_f = 0.23$, EA : hexane = 2 : 3)로 정제하여 78.6%의 수율로 화합물 **14e**를 얻었다.
- [0141] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.28 (s, 1H), 6.79-6.72 (m, 3H), 6.60 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d
- [0143] 12. 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)benzamide] (**14f**)
- [0144] 화합물 **12** (0.30 g, 1.12 mmol), 화합물 **6e** (0.35 g, 1.23 mmol), HOBT (0.15 g, 1.12 mmol), DCC (0.46 g, 2.23 mmol), DIPEA (0.19 mL, 1.12 mmol)를 DMF에 녹여 80℃, 20bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조한 후 필터하고 감압 증류로 용매를 제거하고 MPLC ($R_f = 0.20$, EA : hexane = 2 : 3)로 정제하여 화합물 **13f**를 얻었다. 화합물 **13f**를 THF에 녹인 뒤, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg)와 NH_4HCO_2 (200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조한 후 필터하고 용매를 감압증류로 제거하고 MPLC ($R_f = 0.26$, EA : hexane = 3 : 2)로 정제하여 67.0%의 수율로 화합물 **14f**를 얻었다.

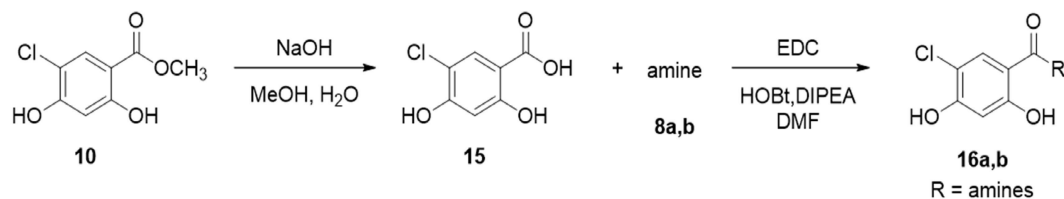
- [0145] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.23 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.80 (d, $J = 1.2$ Hz, 9H), 3.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 171.2, 158.7, 155.4, 153.6, 137.3, 132.0, 128.8, 111.6, 110.8, 105.1, 104.5, 61.0, 56.2.
- [0147] 13. 5-클로로-N-(2-클로로-3,4,5-트리메톡시벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(2-chloro-3,4,5-trimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide] (**14g**)
- [0148] 화합물 **12** (0.20 g, 0.74 mmol), 화합물 **6f** (0.27 g, 1.12 mmol), HOBt (0.10 g, 0.74 mmol), DCC (0.31 g, 1.49 mmol), DIPEA (0.15 mL, 0.74 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조한 후 필터하고 감압 증류로 용매를 제거하고 MPLC ($R_f = 0.26$, EA : hexane = 3 : 7)로 정제하여 화합물 **13g**를 얻었다. 화합물 **13g**를 THF에 녹인 뒤, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg)와 NH_4HCO_2 (200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시키고 EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조 및 여과한 후 용매를 감압증류로 제거하였다. 이를 MPLC ($R_f = 0.20$, EA : hexane = 1 : 1)로 정제하여 41.9%의 수율로 화합물 **14g**를 얻었다.
- [0149] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.21 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.03 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 171.1, 156.3, 155.4, 152.5, 150.0, 142.4, 132.0, 129.3, 128.9, 119.2, 113.0, 111.3, 107.0, 104.2, 61.2, 56.1, 49.8.
- [0151] 14. N-(2-브로모-3,4,5-트리메톡시벤질)-5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[N-(2-bromo-3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide] (**14h**)
- [0152] 화합물 **12** (0.19 g, 0.69 mmol), 화합물 **6g** (0.30 g, 1.03 mmol), HOBt (0.09 g, 0.69 mmol), DCC (0.28 g, 1.38 mmol), DIPEA (0.12 mL, 0.69 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조한 후 필터하고 감압 증류로 용매를 제거하고 MPLC ($R_f = 0.24$, EA : hexane = 3 : 7)로 정제하여 화합물 **13h**를 얻었다.
- [0153] 화합물 **13h**를 THF에 녹인 뒤, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg)와 NH_4HCO_2 (200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조한 후 필터하고 용매를 감압증류로 제거하고 MPLC ($R_f = 0.24$, EA : hexane = 1 : 1)로 정제하여 20.5%의 수율로 화합물 **14h**를 얻었다.
- [0154] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.15 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H), 3.77 (d, 3H), 2.98 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 160.8, 155.2, 153.4, 151.4, 143.0, 130.9, 128.6, 110.7, 110.3, 105.4, 61.4, 61.3, 60.7, 56.5.
- [0156] 15. 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(3-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(3-methylbenzyl)benzamide] (**14i**)
- [0157] 화합물 **12** (0.25 g, 0.93 mmol), 화합물 **6h** (0.19 g, 1.40 mmol), HOBt (0.13 g, 0.93 mmol), DCC (0.39 g, 1.86 mmol), DIPEA (0.17 mL, 0.93 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조 및 여과한 후 감압 증류로 용매를 제거하고 MPLC ($R_f = 0.22$, EA : hexane = 1 : 4)로 정제하여 화합물 **13i**를 얻었다.
- [0158] 화합물 **13i**를 THF에 녹인 뒤, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (20 mg)와 NH_4HCO_2 (200 mg)를 넣고 120℃, 20 bar 조건에서 30분 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 H_2O 로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조 및 여과한 후 용매를 감

압증류로 제거하고 MPLC ($R_f = 0.20$, EA : hexane = 3 : 7)로 정제하여 68.7%의 수율로 화합물 **14i**를 얻었다.

[0159] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.10-7.09 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 171.3, 160.0, 155.2, 138.8, 136.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 124.6, 110.9, 110.4, 105.2, 36.8.

[0161] 화합물 16a 및 16b는 하기 반응식 3과 같은 방법으로 합성하였다.

[0162] [반응식 3]



entry	R	compound
10		16a
11		16b

[0163]

[0165] 16. 5-클로로-2,4-디히드록시벤조산[5-chloro-2,4-dihydroxybenzoic acid] (**15**)

[0166] 화합물 **9** (1.98 g, 9.77 mmol)와 NaOH (1.95 g, 48.80 mmol)를 H_2O (30 mL)와 MeOH (30 mL)에 넣고 12시간 동안 상온에서 교반시켰다. 이를 EA에 녹인 후 3N HCl 포화 수용액으로 세척하고 EA층을 Na_2SO_4 로 건조한 후, 용매를 감압증류로 제거하여 100%의 수율로 화합물 **15**를 얻었다.

[0167] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.76 (s, 1H), 6.41 (s, 1H).

[0169] 17. 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(2-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(2-methylbenzyl)benzamide] (**16a**)

[0170] 화합물 **15** (0.17 g, 0.92 mmol), 화합물 **8a** (0.19 g, 1.40 mmol), HOBT (0.12 g, 0.92 mmol), EDC (0.35 g, 1.86 mmol), DIPEA (0.16 mL, 0.92 mmol)를 DMF에 녹여 120°C, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1N HCl 포화수용액으로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조 및 여과한 후 감압 증류로 용매를 제거하였다. 그런 후 MPLC ($R_f = 0.23$, EA : hexane = 1 : 4)로 정제하여 90.5%의 수율로 화합물 **16a**를 얻었다.

[0171] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.25-7.24 (m, 4H), 6.65 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) d 160.9, 155.2, 136.4, 134.0, 131.0, 128.7, 128.0, 127.4, 126.7, 110.7, 110.2, 105.3, 19.2.

[0173] 18. 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-메틸벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-

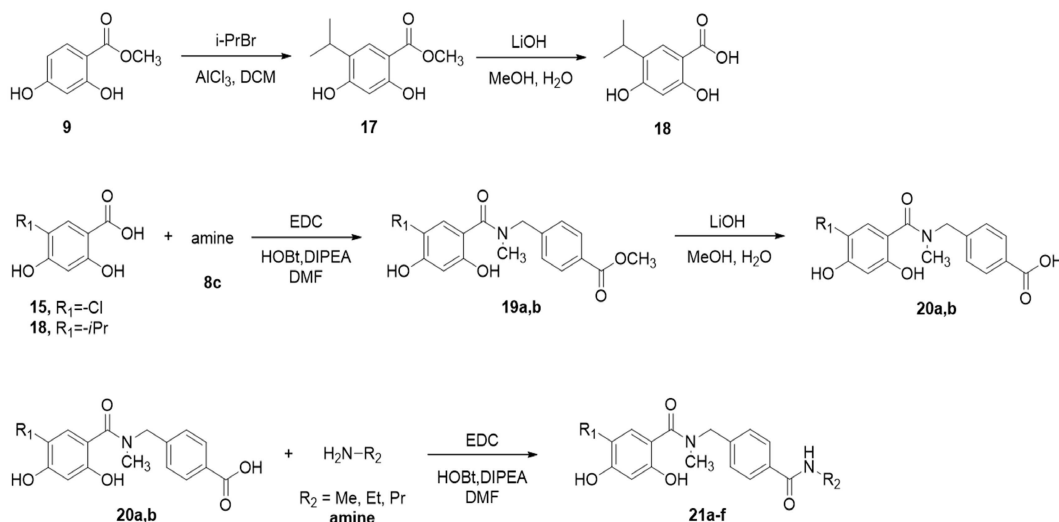
methylbenzyl)benzamide] (16b)

[0174] 화합물 **15** (0.21 g, 1.12 mmol), 화합물 **8b** (0.23 g, 1.69 mmol), HOBt (0.15 g, 1.12 mmol), EDC (0.43 g, 2.25 mmol), DIPEA (0.20 mL, 1.12 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1*N* HCl 포화수용액으로 세척한 뒤, EA층을 Na₂SO₄로 건조한 후 필터하고 감압 증류로 용매를 제거하였다. 그 후 MPLC (R_f = 0.23, EA : hexane = 1 : 4)로 정제하여 26.0%의 수율로 화합물 **16b**를 얻었다.

[0175] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 9.2 Hz, 9.2 Hz, 4H), 6.63 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 155.0, 137.7, 133.0, 129.7, 128.6, 128.5, 127.6, 127.3, 110.9, 110.2, 105.2, 21.2.

[0177] 화합물 21a 내지 21f는 하기 반응식 4와 같은 방법으로 합성하였다.

[반응식 4]



[0179]

19. 메틸 2,4-디히드록시-5-이소프로필벤조에이트[Methyl 2,4-dihydroxy-5-isopropylbenzoate] (17)

[0182] 화합물 **9** (10.70 g, 63.50 mmol)와 AlCl₃ (16.90 g, 127.0 mmol), 2-bromopropane (11.90 mL, 127.0 mmol)을 DCM (125 mL)에 녹여 아르곤 주입 하에 50℃에서 24시간 동안 환류시켰다. 6시간 주기로 AlCl₃와 2-브로모프로판(2-bromopropane)을 2 당량씩 넣어주었다 10% NaOH 포화수용액으로 pH 6으로 맞춘 뒤, 용매를 감압 증류로 제거한 후 EA에 녹여 NaHCO₃ 포화수용액으로 세척하였다. EA층을 Na₂SO₄로 건조한 후 필터하고 감압 증류로 용매를 제거하였다. EA : 헥산 = 1 : 9의 비율로 혼합한 용매를 이용해 칼럼크로마토그래피로 정제하여 34.5%의 수율로 화합물 **17**을 얻었다.

[0183] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 161.6, 159.6, 128.1, 127.1, 105.7, 103.2, 52.2, 26.7, 22.8.

20. 2,4-디히드록시-5-이소프로필벤조산[2,4-Dihydroxy-5-isopropylbenzoic acid] (18)

[0186] 화합물 **17** (4.60 g, 21.90 mmol)과 LiOH (10 g)를 H₂O (30 mL)와 MeOH (30 mL)에 70℃에서 넣고 12시간 동안 환류시켰다. 이를 EA에 녹여 3*N* HCl 포화 수용액으로 세척한 후, EA층을 Na₂SO₄로 건조하고 필터한 뒤 용매를 감

압증류로 제거하여 60.5%의 수율로 화합물 **18**를 얻었다.

- [0187] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 7.68 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.17 (d, J = 4.0 Hz, 6H).
- [0189] 21. 메틸 4-((5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미도)메틸)벤조에이트[Methyl 4-((5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamido)methyl)benzoate] (**19a**) 및 메틸 4-((2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미도)메틸)벤조에이트[methyl 4-((2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamido)methyl)benzoate] (**19b**)
- [0190] 화합물 **12** 또는 **18** 1당량, 화합물 **8c** 1.5당량, HOBt 1당량, EDC 2당량 그리고 DIPEA 1당량을 DMF에 녹여 120℃, 20bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 H_2O 로 세척한 후, EA층을 Na_2SO_4 로 건조하고 필터한 뒤 감압 증류로 용매를 제거하였다. 각 화합물의 조건에 맞게 MPLC로 정제하여 76.1%, 81.7%의 수율로 화합물 **19a** 또는 **19b**를 얻었다.
- [0191] **19a** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d 8.03 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).
- [0192] **19b** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d 8.05 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.13-3.04 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 0.94 (d, J = 5.3 Hz, 6H).
- [0194] 22. 4-((5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미도)메틸)벤조산[4-((5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamido)methyl)benzoic acid] (**20a**) 및 4-((2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미도)메틸)벤조산[4-((2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamido)methyl)benzoic acid] (**20b**)
- [0195] 화합물 **19a** 또는 **19b** 1당량과 LiOH (2.0 g)를 H_2O (20 mL)와 MeOH (20 mL)에 넣고 상온에서 3시간 동안 교반시켰다. 이를 EA에 녹여 3N HCl 포화 수용액으로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조 및 여과한 후 용매를 감압증류로 제거하여 84.8%, 88.1%의 수율로 화합물 **20a**, **20b**를 얻었다.
- [0196] **20a** : ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d 8.13 (d, J = 6.66 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.12 (s, 3H).
- [0197] **20b** : ^1H NMR (500 MHz, MeOD) d 8.00 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.0 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 1.11 (d, J = 5.2 Hz, 6H).
- [0199] 23. 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide] (**21a**)
- [0200] 화합물 **20a** (0.27 g, 0.79 mmol), 40% 증류수내 메틸아민 (0.10 mL, 1.18 mmol), HOBt (0.11 g, 0.79 mmol), EDC (0.30 g, 1.58 mmol), DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 2시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1N HCl 포화수용액으로 세척한 뒤, EA층을 Na_2SO_4 로 건조 및 여과한 후 감압 증류로 용매를 제거하였다. 그런 후 MPLC (C18 column, R_f = 0.21, H_2O : MeOH = 4 : 1)로 정제하여 16.7%의 수율로 화합물 **21a**를 얻었다.
- [0201] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) d 7.78 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.03 (d, J = 3.8 Hz, 3H).
- [0203] 24. 5-클로로-N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-N-메틸벤즈아미드[5-chloro-N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-N-methylbenzamide] (**21b**)

- [0204] 화합물 **20a** (0.27 g, 0.79 mmol), 70% 증류수 내 에틸아민(Ethylamine in H₂O) (0.10 mL, 1.18 mmol), HOBt (0.11 g, 0.79 mmol), EDC (0.30 g, 1.58 mmol), DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 2시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1*N* HCl 포화수용액으로 세척한 뒤, EA층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과한 후 감압 증류로 용매를 제거한다. 그런 후 MPLC (C18 column, R_f = 0.21, H₂O : MeOH = 4 : 1)로 정제하여 31.2%의 수율로 화합물 **21b**를 얻었다.
- [0205] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.54-3.49 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 5.8 Hz, 5.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ
- [0207] 25. 5-클로로-2,4-디히드록시-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[5-chloro-2,4-dihydroxy-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide] (**21c**)
- [0208] 화합물 **20a** (0.26 g, 0.76 mmol), 프로필아민(Propylamine) (0.10 mL, 1.14 mmol), HOBt (0.10 g, 0.76 mmol), EDC (0.30 g, 1.52 mmol), DIPEA (0.10 mL, 0.76 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1*N* HCl 포화수용액으로 세척한 뒤, EA층을 Na₂SO₄로 건조한 후 필터하고 감압 증류로 용매를 제거하였다. 그런 후 MPLC (C18 column, R_f = 0.21, H₂O : MeOH = 7 : 3)로 정제하여 45.5%의 수율로 화합물 **21c**를 얻었다.
- [0209] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.46-3.42 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 5.9 Hz, 5.9 Hz, H).
- [0211] 26. 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(메틸카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(methylcarbamoyl)benzyl)benzamide] (**21d**)
- [0212] 화합물 **20b** (0.21 g, 0.62 mmol), 40% 증류수 내 메틸아민(0.08 mL, 0.93 mmol), HOBt (0.08 g, 0.62 mmol), EDC (0.23 g, 1.24 mmol), DIPEA (0.11 mL, 0.62 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1*N* HCl 포화수용액으로 세척한 뒤, EA층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과한 후 감압 증류로 용매를 제거하였다. 그런 후 MPLC (C18 column, R_f = 0.21, H₂O : MeOH = 7 : 3)로 정제하여 36.1%의 수율로 화합물 **21d**를 얻었다.
- [0213] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.06-3.03 (m, 1H), 0.98 (d, *J* = 5.3 Hz, 6H).
- [0215] 27. N-(4-(에틸카바모일)벤질)-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-(4-(ethylcarbamoyl)benzyl)-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide] (**21e**)
- [0216] 화합물 **20b** (0.22 g, 0.64 mmol), 70% 증류수 내 에틸아민(0.08 mL, 0.97 mmol), HOBt (0.09 g, 0.64 mmol), EDC (0.25 g, 1.29 mmol), DIPEA (0.12 mL, 0.64 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1*N* HCl 포화수용액으로 세척한 뒤, EA층을 Na₂SO₄로 건조 및 여과한 후 감압 증류로 용매를 제거하였다. 그런 후 MPLC (C18 column, R_f = 0.21, H₂O : MeOH = 7 : 3)로 정제하여 24.3%의 수율로 화합물 **21e**를 얻었다.
- [0217] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.27-1.23 (m, 3H), 0.98 (d, *J* =

5.4 Hz, 6H).

[0219] 28. 2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸-N-(4-(프로필카바모일)벤질)벤즈아미드[2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methyl-N-(4-(propylcarbamoyl)benzyl)benzamide] (**21f**)

[0220] 화합물 **20b** (0.22 g, 0.64 mmol), 프로필아민 (0.08 mL, 0.96 mmol), HOBt (0.09 g, 0.64 mmol), EDC (0.25 g, 1.28 mmol), DIPEA (0.11 mL, 0.64 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1N HCl 포화수용액으로 세척한 후, EA층을 Na₂SO₄로 건조하고 필터한 뒤 감압 증류로 용매를 제거하였다. 그런 후 MPLC (C18 column, R_f = 0.21, H₂O : MeOH = 7 : 3)로 정제하여 22.3%의 수율로 화합물 **21f**를 얻었다.

[0221] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.07-3.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.63 (s, 2H), 0.97-0.92 (m, 9H).

[0223] 29. N-벤질-2,4-디히드록시-5-이소프로필-N-메틸벤즈아미드[N-benzyl-2,4-dihydroxy-5-isopropyl-N-methylbenzamide] (**21g**)

[0224] 2,4-디히드록시-5-이소프로필벤조산[2,4-Dihydroxy-5-isopropylbenzoic acid (0.33 g, 1.70 mmol)], N-메틸아닐린(N-methylaniline (0.33 g, 2.54 mmol)), EDC (0.65 g, 3.30 mmol)와 DIPEA (0.30 mL, 1.70 mmol)를 DMF에 녹여 120℃, 20 bar에서 3시간 동안 마이크로웨이브 반응시켰다. 이를 EA에 녹여 1N HCl 포화수용액으로 세척한 후, EA층을 Na₂SO₄로 건조하고 필터한 후 감압 증류로 용매를 제거하였다. EA : 헥산 = 1 : 4 (R_f = 0.18) 혼합용매를 이용하여 정제한 뒤, 15.5%의 수율로 화합물 **21g**를 얻었다.

[0225] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.5(s,1H), 7.42-7.39(m,2H), 7.34-7.29(m,3H), 6.38(s,1H), 5.34(s,1H), 4.74(s,2H), 3.09(s,3H), 3.06-2.95(m,1H), 0.96(d,J = 5.4 Hz, 6H).

[0227] <실험예 1> 벤즈아미드 화합물의 생물학적 활성 평가

[0228] 1. Hsp90에 대한 결합력 평가

[0229] Hsp90과 합성된 화합물에 농도에 따른 결합력을 확인하기 위해 형광편광 분석(fluorescence polarization assay)를 수행하였다. 헥사플루오로벤젠 (hexafluorobenzene, HFB) 버퍼 (20 mM HEPES pH 7.3, 50 mM KCl, 5 mM MgCl₂, 20 mM Na₂MoO₄, 0.01 % NP40, 3차 증류수)에 1M 디티오프레이톨(dithiothreitol, DTT), 10 mg/mL BGG(bovine gamma globulin)을 넣고 섞어주었다. 이에 100 nM 감보직산(gambogic acid, GA)-FITC(Fluorescein isothiocyanate)를 넣고 10분 동안 상온에서 반응시켰다. 혼합물을 96 웰 플레이트의 대조군 웰(control well)에 100 μL씩 분주하였고 남은 혼합물에 2 μL의 Hsp90 α를 넣고, 다른 대조군 웰에 100 μL씩 분주하였다. 화합물을 처리할 웰에 98 μL씩 분주한 뒤, 각 농도별 5 mM, 2.5 mM, 500 μM, 50 μM, 25 μM, 5 μM, 500 nM 또는 50 nM로 2 μL씩 분주하였다. 1, 4, 6 또는 18 시간별로 반응시킨 후 플레이트 리더기(plate leader)로 495/530 nm에서 형광편광을 측정하여, Hsp90에 대한 화합물의 결합력을 mP(millipolarization unit = 1000 mP unit)로 표현하였고, 그 결과를 하기 표 1에 표시하였다.

[0231] 2. 세포생존율 측정

[0232] 제피티닙(Gefitinib)에 대한 내성을 지닌 H1975 세포(ATCC)에서 합성된 화합물의 농도에 따른 세포생존율을 확인하기 위해 MTS[3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt] 분석을 수행하였다. 세포가 배양접시 바닥을 80% 정도 차지할 만큼 배양되었을 때 세포를 떼어낸 후, 1.5×10³ cells/well이 되도록 RPMI 1640 배지로 희석하였다. 현탁액을 96 웰 플레이트의 각 웰에 100 μL씩 넣고 14시간 동안 배양하였다. 그런 후 화합물을 각 농도별(**1a-g** : 0, 1, 5, 10, 30, 50 또는

100 μ M, **14a-i**, **16a,b**, **21a-f** : 0, 0.01, 0.1, 1, 5, 10, 30, 50, 70 또는 100 μ M)로 처리한 배양액으로 갈아준 뒤, 3일 동안 배양하였다. 각 웰에 MTS 용액을 20 μ L씩 분주한 뒤, 5% CO₂가 공급되는 37°C 배양기 (incubator)에서 1시간 동안 반응시켰다. 마이크로플레이트 리더기(Microplate reader)로 490/690 nm에서 1시간 동안 흡광도를 측정하여 농도에 따른 세포생존율을 백분율(%)과 IC₅₀ (μ M)로써 산출하고 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

[화학식 1]

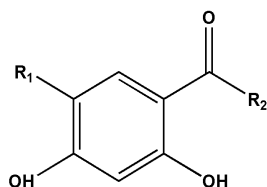
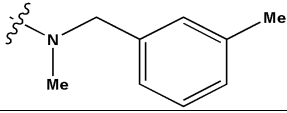
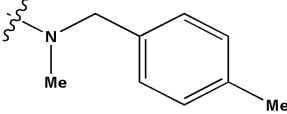
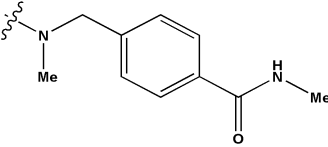
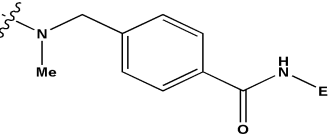
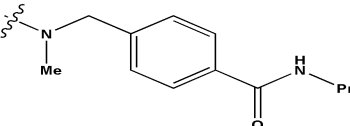
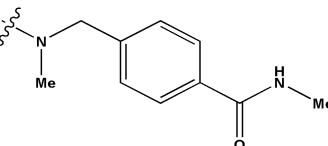
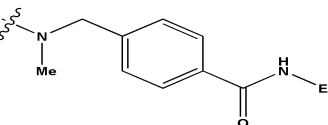
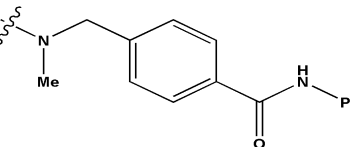
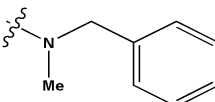


표 1

화합물	R ₁	R ₂	Hsp90(FP) (IC ₅₀ ; nM)	H1975 (EC ₅₀ ; μ M)
14a	Cl		6683	86.2
14b	Cl		413	35.5
14c	Cl		135	16.7
14d	Cl		362	33.4
14e	Cl		585	103
14f	Cl		1461	73.1
14g	Cl		429	33.8
14h	Cl		528	34.3
14i	Cl		995	47.5

16a	Cl		830	49.3
16b	Cl		558	34.3
21a	Cl		496.0	34.8
21b	Cl		611.5	21.7
21c	Cl		454.0	20.8
21d	이소프로필 (isopropyl)		11.4	0.83
21e	이소프로필		6.5	0.46
21f	이소프로필		5.3	0.42
21g	이소프로필		33	4.1

[0237] 본 발명에 따른 벤즈아미드 화합물 **14a** 내지 **14i**, **16a**, **16b** 그리고 **21a** 내지 **21f**와 Hsp90와의 결합력을 측정한 결과 상기 표 1과 같이, **14a**, **14f**를 제외한 나머지 화합물에 대해 나노몰 농도 수준에서 높은 결합력을 나타내었다. 그 중 화합물 **21f**가 IC₅₀ 5.3 nM로 가장 좋은 결합력을 나타냄을 확인할 수 있었다.

[0238] 더불어 H1975 세포에서 화합물에 대한 세포생존율을 측정한 결과 상기 표 1과 같이, 모든 벤즈아미드 화합물에 의해 시간 의존적으로 세포증식이 억제되고 있음을 확인할 수 있었으며, 특히 화합물 **21f**가 EC₅₀ 420 nM로 좋은 효능을 나타냄을 확인하였다.

[0240] 3. 단백질 발현 분석

[0241] 효능이 좋은 화합물 21f를 선별하여 같은 세포 주에서 Hsp90 클라이언트 단백질 증식효과를 확인해 보았으며, Hsp90 클라이언트 단백질은 Her2(human EGFR-related 2), EGFR(Epidermal growth factor receptor), Met, c-Raf를 사용하였다.

[0242] 10% 소태아혈청(Fetal bovin serum, FBS)이 첨가된 배지에 제피티닙에 대한 내성을 지닌 H1975 세포를 24시간 동안 배양하고 세포를 떼어 수득한 뒤, 5×10^5 cells/well이 되도록 RPMI 1640 배지로 희석하였다. 현탁액을 6

mm 배양접시에 5 mL씩 넣고 24시간 동안 배양하였다. 이에 각 화합물을 농도별(**21f**: 0, 0.05, 0.1, 0.5 또는 1 μ M, **GA** : 1 μ M)로 처리한 배양액으로 갈아준 뒤, 24시간 동안 배양하였다. 배양이 끝난 후 세포를 수확한 뒤, 4℃, 1300 rpm에서 5분 동안 원심분리한 후 상등액을 제거하였다. 인산완충식염수(Phosphate buffered saline)으로 펠렛(pellet)을 세척하고, 같은 조건으로 한번 더 원심분리한 후 상등액을 제거하였다. 남아있는 펠렛에 용해 버퍼(lysis buffer)를 넣고 30분 동안 5분 간격으로 볼텍싱(vortexing)하며 용해시켰다. 이를 4℃, 16000 rcf에서 40분 동안 원심분리하여 상등액만 분리한 뒤, BCA(bovine serum albumin) 키트를 사용하여 단백질을 정량하였다. 10, 12 % 러닝 겔(running gel)과 4 % 스택킹 겔(stack gel)을 이용하여 SDS-PAGE(sodium dodecylsulfate-polyacrylamide gel electrophoresis)를 진행하였다(gel당 20 mA). 분리된 단백질을 100V에서 75분 동안 면역 블롯(immunoblot) PVDF 멤브레인(polyvinylidene fluoride membrane)에 이동시켰다. 멤브레인을 5% 탈지유(skim milk) 용액으로 2시간 동안 블럭킹(blocking)한 후, 0.1 % 트윈-20(tween-20) 용액에 1 : 750 내지 1,000의 비율로 희석한 1차 항체를 넣고 4℃에서 12시간 동안 반응시켰다. 이를 TBS-T(트윈 20이 포함된 트리스-버퍼드 살린, Tris-buffered Saline and Tween 20)로 3회 세척한 후, ECL(enhanced chemiluminescence) 용액을 사용하여 이미지 분석기(Image analyser)로 검출하였다.

[0243] 그 결과 도 1과 같이, 화합물 **21f** 처리에 의하여 농도 의존적으로 Hsp90 클라이언트 단백질의 증식이 억제됨을 확인할 수 있었다. Her2, Met, Akt에서는 0.5 μ M, EGFR은 0.1 μ M에서 현저히 발현이 감소되었다. 또한, Hsp70도 0.5 μ M에서 발현이 증가되었다.

[0245] 이상과 같이, 본 발명은 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 본 발명은 이것에 의해 한정되지 않으며 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 본 발명의 기술 사상과 아래에 기재될 청구범위의 균등 범위 내에서 다양한 수정 및 변형이 가능함은 물론이다.

도면

도면1

