

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2011-0129094 (43) 공개일자 2011년12월01일
(51) Int. Cl. C07D 311/16 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01) A61P 39/06 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-0048528 (22) 출원일자 2010년05월25일 심사청구일자 2010년05월25일	(71) 출원인 경희대학교 산학협력단 경기도 용인시 기흥구 서천동 1 경희대학교 국제 캠퍼스내 (72) 발명자 이용섭 서울특별시 서초구 서초1동 1625-7 19/5 프리우스 A301 유영재 경기도 수원시 권선구 권선1동 979-12 김상훈 경기도 수원시 권선구 세류2동 천년오피스텔 307 호 (74) 대리인 유수미	

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 케토-아미드 유도체, 그의 제조 방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물

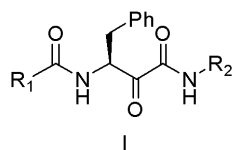
(57) 요약

본 발명은 칼페인 저해력 및 항산화 효과가 우수한 케토-아미드 유도체, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 케토-아미드 유도체는 칼페인의 과도한 활성화 및 활성 산소종이 요인이 될 수 있는 뇌졸중, 심장허혈, 지주막하출혈, 파킨슨씨병, 만성 퇴행성질환, 알츠하이머병, 근이영양증, 백내장, 혈전성 혈소판응집, 혈관 재협착증, 관절염 등과 같은 다수의 질환의 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

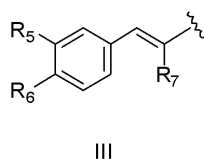
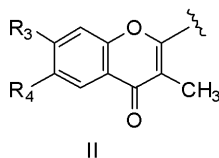
청구항 1

하기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R₁은 하기 화학식 (II) 또는 (III)이고;



R₂는 수소; 또는 C₁-C₆의 알킬기, C₁-C₆의 알콕시기 및 히드록시기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기이고,

R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 또는 C₁-C₆의 알콕시기 또는 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알콕시기이며,

R₇은 수소; 또는 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₂가 수소, 벤질, 4-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 페닐에틸, 4-메톡시페네틸 또는 3,4-디메톡시페네틸이고,

R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 히드록시, 메톡시, 메톡시메톡시 또는 벤질옥시이며,

R₇은 수소 또는 C₁-C₆의 알킬기인 것을 특징으로 하는 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

R₂가 수소, 벤질 또는 4-메톡시페네틸이고,

R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 메톡시인 것을 특징으로 하는 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

(S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-1);

(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-2);

(S)-6,7-디메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르

복스아미드(I-3);

(S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-4);

(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-5);

(S)-7-메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-6);

(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6-히드록시-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-7);

(S)-6-히드록시-7-메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-8);

(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-9);

(S)-6,7-디히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-10);

(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-11);

(S)-7-히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-12);

(S,E)-N-벤질-3-(3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-13);

(S,E)-N-벤질-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-14);

(S,E)-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-N-(4-메톡시페네틸)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-15);

(S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)펜탄아미드(I-16);

(S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)펜탄아미드(I-17);

(S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)헥산아미드(I-18);

(S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-19);

(S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-4-메틸펜탄아미드(I-20);

(S,E)-2-(4-히드록시-3-메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-21); 및

(S,E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-22).

청구항 5

제4항에 있어서, 하기 화합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

(S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)펜탄아미드(I-16);

(S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)펜탄아미드(I-17); 및

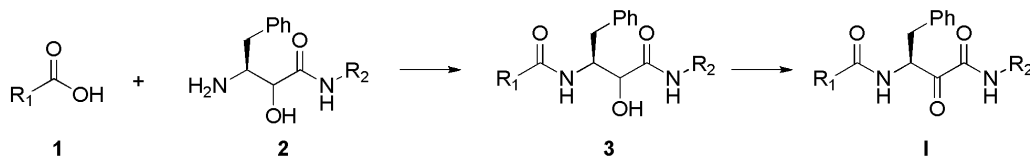
(S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-4-메틸펜탄아미드(I-20).

청구항 6

(i) 하기 화학식 1의 화합물과 하기 화학식 2의 화합물을 커플링 반응시켜 하기 화학식 3의 중간체 화합물을 수

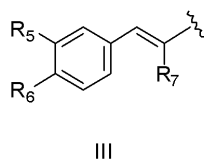
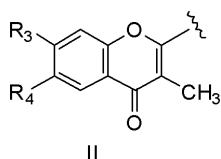
득하는 단계; 및

(ii) 하기 화학식 3의 중간체 화합물을 데스-마틴(Dess-Martin) 시약을 사용하여 산화반응시키는 단계를 포함하는 하기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체의 제조방법:



상기 식에서,

R₁은 하기 화학식 (II) 또는 (III)이고;



R₂는 수소; 또는 C₁-C₆의 알킬기, C₁-C₆의 알콕시기 및 히드록시기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기이고,

R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 또는 C₁-C₆의 알콕시기 또는 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알콕시기이며,

R₇은 수소; 또는 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기이다.

청구항 7

제6항에 있어서, 단계 (i)에서 화학식 1의 화합물과 화학식 2의 화합물을 1-[3-(디메틸아민)프로필]-3-에틸카보디이미드(EDC) 염산염과 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)의 존재 하에 커플링 반응시키는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 칼페인 저해 및 항산화용 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 뇌졸중, 심장허혈, 지주막하출혈, 파킨슨씨병, 만성 퇴행성질환, 알츠하이머병, 근이영양증, 백내장, 혈전성 혈소판응집, 혈관 재협착증 또는 관절염의 치료 또는 예방용인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 케토-아미드 유도체, 그의 제조방법 및 그를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 보다 구체적으로 칼페인 저해력 및 항산화 효과가 우수한 케토-아미드 유도체, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

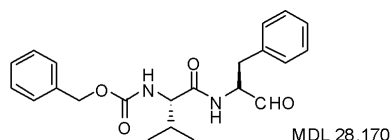
칼페인은 시스테인 프로테아제 그룹에 속하는 칼슘-의존형 세포 내 단백질 분해효소로 많은 세포에서 발견된다. 칼페인은 칼슘이온의 농도가 증가하면 활성화되며, 마이크로몰 농도의 칼슘이온에 의해 활성화되는 μ -칼페인

(μ -calpain 또는 calpain I)과 밀리몰 농도의 칼슘이온에서 활성화되는 m-칼페인(m-calpain 또는 calpain I I)으로 크게 구분된다[참고문헌: P. Johnson 등, *Int. J. Biochem.*, 1990, 22(8), 811-22]. 칼페인의 기질로는 세포골격 단백질, 막결합 수용체, 칼모듈린 결합 단백질, 근육원섬유 단백질, 효소 등의 세포 내 단백질이나 세포접착물질, 전사인자들이 포함된다.

[0003] 칼페인은 혈관이 막히는 허혈 상태에서 활성화될 수 있다. 허혈은 세포막 글루타메이트 수용체들을 과도하게 활성화시킴으로써 세포 내로 칼슘이온의 유입을 초래한다. 과도한 칼슘이온의 유입은 칼슘-의존형 효소인 칼페인을 활성화시키고, 이어 칼페인은 세포 내 단백질을 절단하기 시작하여 궁극적으로는 세포의 사멸을 유도하게 된다. 따라서, 비정상적으로 과도한 칼페인의 활성화는 세포의 기능과 생존에 치명적인 영향을 미칠 수 있다.

[0004] 칼페인의 활성화는 허혈 이외에도 염증, 근이영양증, 눈의 백내장, 뇌진탕과 같은 중추신경계의 손상, 알츠하이머병과 같은 다양한 병적상태에서도 관찰된다. 따라서, 칼페인 저해제는 위에서 열거한 질환들을 치료하거나 증상을 완화하는데 유용한 것으로 알려졌다. 이는 여러 연구에서도 확인되었다. 칼페인 저해제는 뇌졸중 후에 일어나는 급성 신경퇴행성 질환이나 허혈에서 신경보호 작용이 있는 것으로 알려졌으며[참고문헌: *Current Opinion in Drug Discovery & Development* (2005), 8, 684-700], 뇌진탕 발생 후에 일어나는 기억기능의 결손(deficit of memory performance) 및 신경운동성 장애를 회복하는 효과 및 파킨슨씨병 치료효과가 알려졌다[참고문헌: K. E. Saatman 등, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (1996), 93, 3428-3433; Supriti Samantaray 등, *Drug Targets* 2008, 7, 305-312]. 또한, 칼페인 저해제는 허혈 또는 재관류에 의해 발병하는 심장손상에도 효능이 있으며[참고문헌: K. I. Yoshida 등, *Jap. Circ. J.*, 1995, 59, 40-8], 베타아밀로이드 단백질(β -AP4)의 방출을 억제하므로 알츠하이머병의 치료제로도 가능성이 제시되었다[참고문헌: J. Higaki 등, *Neuron*, 1995, 14, 651-59]. 특히, 최근 문헌에서는 칼페인 저해제가 알츠하이머 환자의 뇌신경세포 보호 작용 이외에도 기억력의 손실을 늦추는 작용을 나타낸다는 사실도 밝혀졌다[참고문헌: Fabrizio Trinchese 등, *Journal of Clinical Investigation* (2008), 118, 2796-2807]. 이외에도 칼페인 저해제는 염증의 진행을 억제하며[참고문헌: S. Cuzzocrea 등, *Am. J. Pathol.*, 2000, 157, 2065-79], 백내장을 개선하는 것으로도 알려졌다[참고문헌: M. Nakamura 등, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11(7), 1173-1179]. 이러한 이유로 수많은 칼페인 저해제가 연구되어 왔다. 하지만, 아직까지는 칼페인 저해제의 효능을 인간의 질병에 적용시키기 위한 임상연구까지는 도달하지 못하고 있는 실정이다.

[0005] 지금까지 소개된 칼페인 저해제들은 대부분이 비가역적 저해제이거나 펩타이드 골격을 가지고 있다. 비가역적 저해제들은 칼페인의 활성부위에 있는 시스테인과 비가역적인 공유결합을 할 수 있는 에폭사이드나 α -할로케톤 치환체를 가진 화합물이 대부분이며, 이들 치환체들은 생체 내 다른 성분들과 비선택적으로 반응하거나 불안정한 단점이 있어 독성 등의 부작용을 나타낼 수 있다[참고문헌: E. B. McGowan 등, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988, 158, 432-5; H. Anglikar 등, *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 216-20]. 반면에, 가역적 저해제들은 칼페인의 기질이 절단되는 부위의 전이상태를 모방한 구조인 펩타이드 골격에 알데히드 치환체를 가지고 있으며, 알데히드는 칼페인의 활성부위에 있는 시스테인과 가역적인 공유결합을 할 수 있다. 칼페인 저해력이 우수하여 지금까지 가장 많이 연구되어 온 가역적 칼페인 저해제인 MDL 28170은 디펩타이드 알데히드인 carbobenzyloxy-Val-Phe-H의 구조를 가지고 있다[참고문헌: S. Mehdi 등, *Trends in Biol. Sci.*, 1991, 16, 150-3]. 일반적으로 펩타이드 구조의 화합물들은 체내에서의 과도한 대사로 인해 생체이용률이 낮으며, 알데히드는 화학적으로 반응성이 높아 체내에서 부작용이 높을 수 있으므로, 안정성, 체내에서의 대사, 선택성 등의 측면에서 많은 문제점을 유발할 수 있다. 실제로 MDL 28170은 펩타이드 성격과 알데히드의 구조로 인해 보관시 분해의 문제가 있거나, 체내에서 과도한 대사를 일으키거나, 화학적으로 불안정한 단점이 있는 것으로 알려져 있어, 현재에는 개발이 중단된 상태이므로 새로운 칼페인 저해제의 발굴이 필요하다.



[0006]

[0007] 한편, 중추신경계 질환에 관여하는 병인과 기전은 매우 다양하고 복잡한 것으로 이해되고 있으나, 뇌졸중이나 알츠하이머병, 파킨슨병과 같은 뇌신경질환의 병태생리에 있어서 자유 라디칼(free radical)과 같은 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)이 중요한 역할을 함이 밝혀지면서 이에 대한 관심이 매우 높아지고 있다. 즉, 산화적 스트레스에 의해 생성되는 각종 활성산소종은 급만성 퇴행성 신경질환에서 특정 신경세포군의 손상을 유발시키는 공통적인 기전으로 여겨지고 있다. 최근 허혈성 뇌졸중의 뇌 손상 기전 연구 동향 중에서 주목할 만한

것은 허혈 및 재관류시 발생하는 라디칼들이 신경세포 손상에 중요한 역할을 한다는 것이다[참고문헌: Koroshetz & Moskowitz, 1996, *Trends Neurosci.* 17:227]. 특히 허혈성 뇌 손상의 신경독성 유발 단계에 있어 세포 내 과량의 칼슘이온은 산화질소(NO) 합성효소의 활성화에 따른 과량의 산화질소 생성을 통해 활성산소종을 발생시킨다. 또한, 미토콘드리아에 있어 증가된 칼슘이온은 산화적 인산화 반응을 분리시킴으로써 에너지 공급을 더욱 감소시키고 라디칼들의 생성 증가를 초래한다. 이와 같은 라디칼들은 DNA 손상 외에도 지질 과산화에 의해 세포막을 손상시킨다. 더욱이 자발적 또는 혈전용해제 등의 치료에 의해 허혈 부위의 혈액 공급이 회복되어져 재관류가 일어날 때는 공급되는 산소가 라디칼들을 발생시키는 생화학적 반응을 증강시킬 수 있다. 그 예로 잔틴 옥시다제(xanthine oxidase)와 같은 효소들의 작용에 의해 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼(superoxide anion radical)이 생성되며, 뇌 손상시에 유리되는 철 이온(Fe^{2+})은 펜톤(Fenton) 반응에 의해 히드록실 라디칼(hydroxyl radical)을 생성한다. 이와 같이 생성된 각종 형태의 활성산소종은 허혈부위의 지질, 단백질, 핵산 등 세포내 거대분자를 변성시킴으로써 결과적으로 세포사를 초래한다. 뇌는 에너지원인 ATP의 생성에 있어서 산화적 인산화 반응에 전적으로 의존하며, 포도당 대사가 활발한 부위일 뿐만 아니라, 신경세포막을 구성하고 있는 다불포화 지방산(polyunsaturated fatty acid)은 자유 라디칼에 의해 쉽게 과산화되고, 다른 조직에 비해 철의 함유량이 비교적 높은 반면, 산화적 스트레스에 대응하는 항산화효소는 적게 분포되어 있기 때문에 특히 손상을 입기 쉬운 기관이다[참고문헌: Halliwell 및 Gutteridge, *Trends Neurosci.* 1985, 8, 22]. 따라서 최근에는 이런 라디칼들에 의한 뇌 신경세포 손상을 방지하기 위한 노력이 점차 증가되고 있는 추세이다.

[0008]

알츠하이머병에서 관찰되는 특정 신경세포의 손실에 있어서도 활성산소종은 중요한 역할을 한다. 알츠하이머병의 2대 특징 중의 하나인 노인 반점(senile plaque)을 구성하는 베타아밀로이드($A\beta$)는 응집하여 신경세포에 치명적인 손상을 유발한다고 알려진 단백질이다. 베타아밀로이드에 의한 신경독성은 항산화제나 자유 라디칼 소거제인 비타민 E 등에 의해 억제된다는 사실이 동물 및 배양신경세포를 이용한 연구로부터 밝혀지면서, 베타아밀로이드에 의한 독성 유발과정에 산화적 스트레스가 관여하는 기전을 밝히기 위한 많은 연구가 진행되어 왔다. 응집된 베타아밀로이드 단백질은 신경세포에서 과산화수소를 축적하여 산화적 과정과 과산화 반응을 유도할 뿐만 아니라, 산화질소의 생성을 촉진하여 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼과 반응하여 반응성이 매우 강한 퍼옥시니트라이트(peroxynitrite)를 형성함으로써 라디칼에 의한 독성을 증가시킨다. 또한, 일단 진행되기 시작한 산화적 과정에 의해 베타아밀로이드의 응집은 더욱 증가하여 신경독성을 가중시킴으로써 악순환을 유발한다[참고문헌: Behl, *Prog. Neurobiol.*, 57:301(1999)]. 뇌졸중이나 알츠하이머병과 마찬가지로 파킨슨병의 경우에도 산화적 스트레스가 병인에 관여하는 것으로 여겨진다. 즉, 파킨슨병에서는 흑질에서 도출하는 도파민성 신경세포의 선택적 손실과 함께 과산화수소의 형성이 증가하여 강력한 신경독성 물질인 히드록실 라디칼의 생성을 유도함으로써 신경손상을 가속화시킨다고 한다[참고문헌: Ebadi 등, *Prog. Neurobiol.*, 48:1(1996)]. 뿐만 아니라, 활성산소종은 퇴행성 신경질환 및 뇌 손상시에 유리되는 글루타메이트에 의해 발생하는 흥분성 신경독성과정에서도 세포사를 매개하는 중요한 인자로 알려져 있다[참고문헌: Choi, *Neuron*, 1:623(1988)]. 과다하게 유리된 글루타메이트는 관련 수용체를 과다 흥분시켜 세포 내로 칼슘이온을 다량 유입시키며, 그 결과로 활성화되는 여러 가지 칼슘이온-의존성 효소의 작용에 의해 각종 자유 라디칼과 아라키돈산이 생성되어 신경세포에 손상을 유발한다.

[0009]

이상에서 기술한 바와 같이 산화적 스트레스에 의해 생성되는 각종 활성산소종은 뇌졸중, 알츠하이머병, 파킨슨병 등 다양한 형태의 퇴행성 신경질환에서 직접 또는 간접적으로 신경세포의 손상에 관여한다. 따라서, 이들 신경질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있는 약물을 개발하기 위한 노력의 일환으로 항산화작용을 나타내는 물질에 대한 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그 대표적인 예로, α -토코페롤 유도체인 MDL 74,722를 비롯하여 21-아미노스테로이드인 티릴라자드(Tirilazad), U-74389G, 엽셀렌(ebselen) 등과 같은 많은 종류의 항산화물질은 국소 또는 전체 뇌허혈 동물모델에서 효과를 발현하는 것으로 보고되었다[참고문헌: Clemens, *Free Radic. Biol. Med.*, 28:1526(2000)]. 또한, α -토코페롤은 심한 기억력 손상을 수반한 알츠하이머병 환자를 대상으로 한 임상시험에서 질병의 진행속도를 완화시키는 것으로 알려졌다. 마찬가지로, 파킨슨병 치료제로 사용되고 있는 셀레질린(selegiline)은 모노아민 옥시다제(monoamine oxidase)-B 억제제인 동시에 자유분자단 소거작용을 나타냄으로써 치료효과에 기여하는 것으로 알려져 있다[참고문헌: Ebadi 등, 1996, *Prog. Neurobiol.*, 48:1(1996)].

[0010]

이와 같이 뇌졸중, 심장허혈, 지주막하출혈, 파킨슨씨병, 만성 퇴행성질환, 알츠하이머병, 근이영양증, 백내장, 혈전성 혈소판응집, 혈관 재협착증, 관절염과 같은 다수의 질환 치료 및 증상완화에 유용한 약물을 개발하기 위하여 칼페인 저해제와 항산화제가 독립적으로 연구되어 왔으나, 병변현상이 복잡한 상기 질환들을 치료하기에 단일기전의 약물로는 한계가 있어, 칼페인 저해력과 항산화 작용을 동시에 가지는 새로운 화합물의 개

발이 절실히 요구되어 왔다.

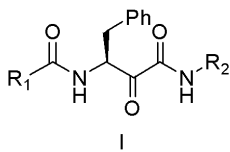
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명자들은 칼페인 저해력과 항산화 작용을 동시에 가지는 화합물을 개발하고자 예의 연구 검토한 결과, 하기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체가 칼페인 저해력이 우수함과 동시에 항산화 작용을 나타냄을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0012] 따라서, 본 발명의 목적은 칼페인 저해력 및 항산화 효과가 우수한 하기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 다른 목적은 하기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 목적은 하기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로 함유하는 칼페인 저해 및 항산화용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

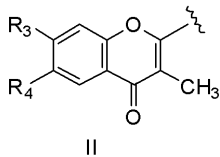
- [0015] 본 발명은 칼페인 저해력 및 항산화 효과가 우수한 하기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.



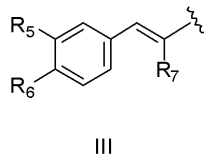
[0016]

상기 식에서,

- [0018] R₁은 하기 화학식 (II) 또는 (III)이고;



[0019]



- [0020] R₂는 수소; 또는 C₁-C₆의 알킬기, C₁-C₆의 알콕시기 및 히드록시기로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기, 바람직하게는 수소, 벤질, 4-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 페닐에틸, 4-메톡시페네틸 또는 3,4-디메톡시페네틸, 보다 바람직하게는 수소, 벤질 또는 4-메톡시페네틸이고,
- [0021] R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 각각 독립적으로 수소; 히드록시; 또는 C₁-C₆의 알콕시기 또는 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알콕시기, 바람직하게는 수소, 히드록시, 메톡시, 메톡시메톡시 또는 벤질옥시, 보다 바람직하게는 수소, 히드록시 또는 메톡시이며,
- [0022] R₇은 수소; 아릴기로 치환되거나 치환되지 않은 C₁-C₆의 알킬기, 바람직하게는 수소 또는 C₁-C₆의 알킬기이다.
- [0023] 본 명세서에서 사용되는 C₁-C₆의 알킬기는 탄소수 1 내지 6개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 탄화수소를 의미하며, 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, t-부틸 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0024] 본 명세서에서 사용되는 C₁-C₆의 알콕시기는 탄소수 1 내지 6개로 구성된 직쇄형 또는 분지형 알콕시기를 의미하

며, 메톡시, 에톡시, n-프로판옥시 등이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0025] 본 명세서에서 사용되는 아릴기는 아로메틱기와 헤테로아로메틱기 및 그들의 부분적으로 환원된 유도체를 모두 포함한다. 상기 아로메틱기는 5 내지 15각형으로 이루어진 단순 또는 융합 고리형이며, 헤테로아로메틱기는 산소, 황 또는 질소를 하나 이상 포함하는 아로메틱기를 의미한다. 대표적인 아릴기의 예로는 페닐, 나프틸, 피리디닐(pyridinyl), 푸라닐(furanyl), 티오펜일(thiophenyl), 인돌릴(indolyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 이미다졸리닐(imidazolynyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 테트라히드로나프틸 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0026] 본 발명의 화합물 중 가장 바람직한 화합물은 하기 그룹에서 선택된다.
- [0027] (S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-1);
- [0028] (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-2);
- [0029] (S)-6,7-디메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-3);
- [0030] (S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-4);
- [0031] (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-5);
- [0032] (S)-7-메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-6);
- [0033] (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6-히드록시-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-7);
- [0034] (S)-6-히드록시-7-메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-8);
- [0035] (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-9);
- [0036] (S)-6,7-디히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-10);
- [0037] (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-11);
- [0038] (S)-7-히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-12);
- [0039] (S,E)-N-벤질-3-(3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-13);
- [0040] (S,E)-N-벤질-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-14);
- [0041] (S,E)-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-N-(4-메톡시페네틸)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-15);
- [0042] (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)펜탄아미드(I-16);
- [0043] (S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)펜탄아미드(I-17);
- [0044] (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)헥산아미드(I-18);
- [0045] (S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-19);
- [0046] (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-4-메틸펜탄아미드(I-20);
- [0047] (S,E)-2-(4-히드록시-3-메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드

(I-21); 및

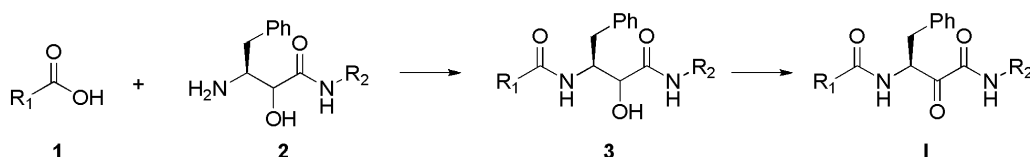
(S,E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-22).

한편으로, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 제조방법은 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이,

(i) 하기 화학식 1의 화합물과 하기 화학식 2의 화합물을 커플링 반응시켜 하기 화학식 3의 중간체 화합물을 수득하는 단계; 및

(ii) 하기 화학식 3의 중간체 화합물을 데스-마틴(Dess-Martin) 시약을 사용하여 산화반응시키는 단계를 포함한다.

[반응식 1]



상기 식에서, R₁ 및 R₂는 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

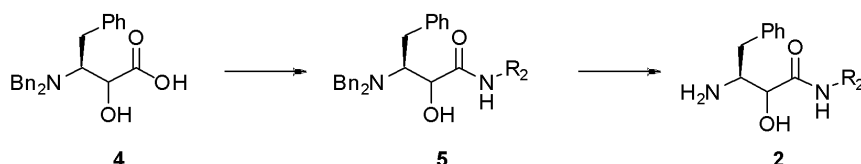
상기 단계 (i)에서는 화학식 1의 화합물과 화학식 2의 화합물을 바람직하게는 1-[3-(디메틸아민)프로필]-3-에틸 카보디이미드(EDC) 염산염과 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)의 존재 하에 커플링 반응시켜 화학식 3의 중간체 화합물을 수득한다.

또한 상기 단계 (ii)에서는 화학식 3의 중간체 화합물을 공지된 데스-마틴(Dess-Martin) 시약을 사용하여 산화 반응시켜 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체를 제조한다[참조문헌: E. Andrzej 등, *Tetrahedron Asymmetry* 2002, 13, 2509-12].

본 발명의 제조방법에서, R₃, R₄, R₅ 또는 R₆가 히드록시인 화합물은 R₃, R₄, R₅ 또는 R₆가 메톡시메톡시인 화학식 1의 화합물을 사용하여 화학식 (I)의 화합물을 제조한 다음, 메톡시메틸기를 HCl을 사용하여 제거하여 제조하는 것이 바람직하다.

단계 (i)에서 출발물질로 사용되는 상기 화학식 2의 화합물은 하기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 공지의 방법 [참고문헌: S. L. Harbenson 등, *J. Med. Chem.* 1994, 37, 2918-29]에 의해 합성된 하기 화학식 4의 화합물을 1-[3-(디메틸아민)프로필]-3-에틸카보디이미드(EDC) 염산염과 1-히드록시벤조트리아졸(HOBt)를 이용하여 아민 화합물과 커플링 반응(coupling reaction)시켜 하기 화학식 5의 아미드 화합물을 수득한 다음, Pd(OH)₂ 존재하에서 벤질 보호기를 제거함으로써 용이하게 제조할 수 있다.

[반응식 2]



또 다른 한편으로, 본 발명은 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 칼페인 저해 및 항산화용 약제학적 조성물, 구체적으로는 뇌졸중, 심장허혈, 지주막하출혈, 파킨슨씨병, 만성 퇴행성질환, 알츠하이머병, 근이영양증, 백내장, 혈전성 혈소판응집, 혈관 재협착증 또는 관절염의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물은 경구적으로 (복용 또는 흡입) 또는 비경구적으로 (예를 들면, 정맥주사, 피

하주사, 경피흡수, 직장투여 등) 투여될 수 있으며, 사용목적에 따라 정제, 캡슐제, 과립제, 파인 서브틸래 (fine subtilae), 분제, 설하 정제, 좌약, 연고, 주사제, 유탁액제, 현탁액제, 약물처리된 시럽제 등 여러 형태로 제형화될 수 있다. 상기 여러 형태의 약제는 부형제, 결합제, 분해제 (disintegrator), 유효제, 방부제, 항산화제, 등장제 (isotonic agent), 완충제, 피막제, 감미제, 용해제, 기재 (base), 분산제, 안정제, 착색제 등 상기 형태의 약제에 관용적으로 사용되는 약제학적으로 허용되는 담체 (carrier)를 사용하는 공지기술에 의해 제조된다.

[0063] 상기 약제학적 조성물의 제조에 있어서 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 함량은 약제의 형태에 따라 다르지만, 바람직하게는 0.01 내지 100 중량%의 농도이다.

[0064] 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여량은 치료되는 사람을 포함한 포유동물의 종류, 질환의 정도 및 의사의 판단 등에 따라 넓은 범위에서 다양하게 변화된다. 그러나, 일반적으로 경구투여의 경우에는 체중 1kg당 하루에 활성성분 0.01 내지 50 mg이 투여될 수 있고, 비경구투여의 경우에는 체중 1kg당 하루에 활성성분 0.01 내지 10 mg이 투여될 수 있다. 상술한 일일 투여량은 한번에 또는 나누어서 사용될 수 있으며, 질환의 정도 및 의사의 판단에 따라 임의로 변화될 수 있다.

발명의 효과

[0065] 본 발명에 따른 상기 화학식 (I)의 케토-아미드 유도체는 칼페인 저해력 및 항산화 효과가 우수한 새로운 골격의 화합물로서, 칼페인의 과도한 활성화 및 활성산소종이 요인이 될 수 있는 뇌졸중, 심장허혈, 지주막하출혈, 파킨슨씨병, 만성 퇴행성질환, 알츠하이머병, 근이영양증, 백내장, 혈전성 혈소판응집, 혈관 재협착증, 관절염 등과 같은 다수의 질환의 증상완화를 포함한 치료 또는 예방에 유용하게 사용될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

[0067] **제조예 1: 6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산(1a)의 제조**

[0068] 단계 1: 1-(2-히드록시-4,5-디메톡시페닐)프로판-1-온

[0069] 3,4-디메톡시페놀 (5 g, 32.43 mmol)을 프로피오닐 클로라이드 (4.23 ml, 48.65 mmol)에 녹이고 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (6.1 ml, 48.65 mmol)을 가한 후 80~85℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 2회 추출하고 소금물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거하여 표제 화합물 (수율 89%)을 얻었다.

[0070] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (1H, s), 6.46 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.98-2.92 (2H, m), 1.24 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0071] 단계 2: 에틸 6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트

[0072] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (6 g, 28.54 mmol)을 피리딘 (45 ml)에 녹이고 에틸 옥살릴 클로라이드 (5.83 ml, 52.1 mmol)를 가한 후 12시간 동안 환류시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 녹이고 물로 2회 추출하고 소금물로 1회 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거한 후, 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 1:7)로 정제하여 표제 화합물 (2.25 g, 7.77 mmol, 27%)을 얻었다.

[0073] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (1H, s), 6.90 (1H, s), 4.47-4.42 (2H, m), 3.97 (2H, s) 3.96(2H, s), 2.35(3H, s), 1.43 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[0074] 단계 3: 6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산

- [0075] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (10 mmol)을 50% 에탄올 수용액 (25 ml)에 녹이고 KOH (20 mmol)을 가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 3N HCl로 pH를 2로 맞추어 생성되는 결정을 여과하여 표제 화합물 (수율 60%)을 얻었다.
- [0076] ^1H NMR (400 MHz, 피리딘- d_5) δ 11.17 (1H, brs, $-\text{OH}$), 7.73 (1H, s), 7.10 (1H, s), 3.81 (1H, s), 3.74 (1H, s) 2.77 (sH, s).
- [0077] **제조예 2: 7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산(1b)의 제조**
- [0078] 단계 1: 1-(2-히드록시-4-메톡시페닐)프로판-1-온
- [0079] 3-메톡시페놀 (1g, 8.05 mmol)을 톨루엔 (16 ml)에 녹이고 프로피오닐 클로라이드 (0.77 ml, 8.86 mmol)와 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.6 ml, 12.04 mmol)를 가한 후 80~85°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 2회 추출하고 소금물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거하여 표제 화합물 (수율 88%)을 얻었다.
- [0080] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.65 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.36$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.11-3.06 (2H, m), 1.38 (3H, t, $J = 7.41$ Hz).
- [0081] 단계 2: 에틸 7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트
- [0082] 상기 단계 1에서 얻은 화합물을 제조예 1의 단계 2와 같은 방법으로 피리딘중에서 에틸 옥살릴 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물 (수율 46%)을 얻었다.
- [0083] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 4.47-4.42 (2H, m), 3.88 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.43 (3H, t, $J = 7.12$ Hz).
- [0084] 단계 3: 7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산
- [0085] 상기 단계 2에서 얻은 화합물을 제조예 1의 단계 3과 같은 방법으로 에탄올 수용액에서 KOH로 가수분해하여 표제 화합물 (수율 24%)을 얻었다.
- [0086] ^1H NMR (400 MHz, 피리딘- d_5) δ 8.50 (1H, brs, $-\text{OH}$), 8.32 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.72 (3H, s), 2.71 (3H, s).
- [0087] **제조예 3: 7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산(1c)의 제조**
- [0088] 단계 1: 1-(2,5-디히드록시-4-메톡시페닐)프로판-1-온
- [0089] 2-메톡시벤젠-1,4-디올과 프로피오닐 클로라이드를 사용하여 제조예 1의 단계 1과 같은 방법으로 표제 화합물 (수율 86%)을 얻었다.
- [0090] ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.15 (1H, s), 6.36 (1H, s), 3.84 (3H, s), 2.83 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).
- [0091] 단계 2: 에틸 6-히드록시-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트
- [0092] 상기 단계 1에서 얻은 화합물을 제조예 1의 단계 2와 같은 방법으로 피리딘중에서 에틸 옥살릴 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물 (수율 32%)을 얻었다.

[0093] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (1H, s), 7.09 (1H, s), 4.41-4.36 (2H, m), 3.92 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0094] 단계 3: 에틸 7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트

[0095] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (780 mg, 2.8 mmol)을 CH_2Cl_2 (20 ml)에 녹이고 디이소프로필에틸아민 (DIPEA, 2.44 μl , 14 mmol)를 0°C에서 천천히 가하였다. 이 용액을 같은 온도에서 10분 동안 교반한 후, 메톡시메틸 클로라이드(633 μl , 8.41 mmol)를 가하고 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 녹이고 물로 2회 추출하고 소금물로 1회 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거하여 표제 화합물 (877 mg, 2.72 mmol, 97%)을 얻었다.

[0096] ^1H NMR (400 MHz, 피리딘- d_5) δ 8.07 (1H, s), 7.11 (1H, s), 5.29 (2H, s), 4.43-4.37 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.39 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz).

[0097] 단계 4: 7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산

[0098] 상기 단계 3에서 얻은 화합물을 제조예 1의 단계 3과 같은 방법으로 에탄올 수용액에서 KOH로 가수분해하여 표제 화합물 (수율 61%)을 얻었다.

[0099] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53 (1H, s), 7.18 (1H, s), 5.26 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.41 (3H, s), 2.21 (3H, s).

[0100] **제조예 4: 6,7-비스(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산(1d)의 제조**

[0101] 단계 1: 6,7-디히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산

[0102] 제조예 1에서 얻은 에틸 6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트 (1.7 g, 5.82 mmol)을 아세트산 (23 ml)에 녹이고 48% HBr (11.64 ml)를 가한 후 12시간 동안 환류시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 녹이고 물로 2회 추출하고 소금물로 1회 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거하여 표제 화합물 (644 mg, 2.73 mmol, 47%)을 얻었다.

[0103] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.59 (1H, s), 9.85 (2H, brs), 7.28 (1H, s), 6.85 (1H, s), 2.18 (3H, s).

[0104] 단계 2: 메틸 6,7-디히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트

[0105] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (3.6 g, 15.24 mmol)을 MeOH (60 ml)에 녹이고 촉매로 H_2SO_4 (0.5 ml)를 가한 후 12시간 동안 환류시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 녹이고 물로 2회 추출하고 소금물로 1회 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거하여 표제 화합물 (2.8 g, 11.21 mmol, 74 %)를 얻었다.

[0106] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (1H, s, -OH), 9.91 (1H, s, -OH), 7.29 (1H, s), 6.85 (1H, s), 3.92 (3H, s), 2.20 (3H, s).

[0107] 단계 3: 메틸 6,7-비스(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트

[0108] 상기 단계 2에서 얻은 화합물을 제조예 3의 단계 3과 같은 방법으로 CH_2Cl_2 에 녹이고 DIPEA 존재하에서 메톡시메틸 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물 (수율 94%)을 얻었다.

- [0109] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (1H, s), 7.28 (1H, s), 5.41 (2H, s), 5.30 (2H, s), 3.43 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.23 (3H, s).
- [0110] 단계 4: 6,7-비스(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산
- [0111] 상기 단계 3에서 얻은 화합물을 제조예 1의 단계 3과 같은 방법으로 에탄올 수용액에서 KOH로 가수분해하여 표제 화합물 (수율 94%)을 얻었다.
- [0112] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 (1H, s), 7.29 (1H, s), 5.42 (2H, s), 5.31 (2H, s), 3.44 (3H, s), 3.43 (3H, s), 2.23 (3H, s).
- [0113] **제조예 5: 7-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산(1e)의 제조**
- [0114] 단계 1: 7-히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산
- [0115] 제조예 2에서 얻은 에틸 7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트를 제조예 4의 단계 1과 같은 방법으로 아세트산에 녹이고 48% HBr을 가하여 표제 화합물 (수율 51%)을 얻었다.
- [0116] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.88 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 2.19 (3H, s).
- [0117] 단계 2: 메틸 7-히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트
- [0118] 상기 단계 1에서 얻은 화합물을 제조예 4의 단계 2와 같은 방법으로 MeOH 용액에서 황산과 반응시켜 표제 화합물 (수율 86%)을 얻었다.
- [0119] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.90 (1H, s, -OH), 7.86 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 2.2$ Hz) 3.91 (3H, s), 2.17 (3H, s).
- [0120] 단계 3: 메틸 7-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실레이트
- [0121] 상기 단계 2에서 얻은 화합물을 제조예 3의 단계 3과 같은 방법으로 CH_2Cl_2 에 녹이고 DIPEA 존재하에서 메톡시메틸 클로라이드와 반응시켜 표제 화합물 (수율 95%)을 얻었다.
- [0122] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz), 5.19 (2H, s), 3.92 (3H, s), 3.43 (3H, s), 2.28 (3H, s).
- [0123] 단계 4: 7-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산
- [0124] 상기 단계 3에서 얻은 화합물을 제조예 1의 단계 3과 같은 방법으로 에탄올 수용액에서 KOH로 가수분해하여 표제 화합물 (수율 97%)을 얻었다.
- [0125] ^1H NMR (400 MHz, 피리딘- d_5) δ 7.97 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 5.38 (2H, s), 3.43 (3H, s), 2.22 (3H, s).
- [0126] **제조예 6: (E)-3-(3,4-비스(메톡시메톡시)페닐)아크릴산(1f)의 제조**
- [0127] 카페인산 (3.00 g, 16.65 mmol)과 NaH (60%, 3.31 g, 82.75 mmol)을 DMF (10 ml)에 녹이고, 0 °C에서 메톡시메틸 클로라이드 (6.47 ml, 82.75 mmol)를 천천히 적가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반하고, 반응이 종결되면

물을 넣고, 감압하에서 용매를 제거한 후 에틸 아세테이트와 물로 추출하고, 소금물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거하여 흰색의 고체 혼합물을 얻었고, 이 고체 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물 (3.60 g, 81%)을 얻었다.

[0128] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.44 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.40 (1H, s), 5.24 (2H, s), 5.23 (2H, s), 3.41 (3H, s), 3.39 (3H, s).

[0129] **제조예 7: (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)부탄오익산(1g)의 제조**

[0130] 단계 1: 에틸 (E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄오에이트

[0131] (카르보에톡시메틸렌)-트리페닐포스포란 (6g, 17.22 mmol)을 아세토니트릴(60 ml)에 녹이고 상온에서 1-요오도에탄 (2.09 ml, 25.83 mmol)을 적가한 후 18 시간 동안 환류시켰다. 반응이 종결되면 용매를 제거한 후, CH_2Cl_2 와 2N NaOH로 추출하고, 소금물로 세척하였다. 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거하여 얻어지는 노란색 오일 혼합물을 톨루엔 (40 ml)에 희석하고, 상온에서 3,4-디히드록시벤즈알데히드 (2.38g, 17.22 mmol)를 가한 후, 24 시간 동안 환류시켰다. 반응이 종결되면 감압하에서 용매를 제거한 후, 반응 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 1:6)로 정제하여 표제 화합물 (2.55 g, 63%)을 얻었다.

[0132] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (1H, s), 6.99 (1H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 4.19-4.31 (2H, m), 2.54-2.59 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0133] 단계 2: (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)부탄오익산

[0134] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (1.87 g, 7.10 mmol)을 제조예 6과 같은 방법으로 DMF 용액에서 NaH 존재하에 메톡시메틸 클로라이드 (3.41 ml, 44.95 mmol)와 반응시켜 에틸 (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)부탄오에이트를 오일 상으로 얻었다. 이 화합물을 별도의 정제 과정 없이 50% 에탄올 수용액(40 ml)에 녹이고, 상온에서 KOH (2.16 g, 38.55 mmol)를 가하였다. 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4 시간 동안 교반하고, 반응이 종결되면 감압하에서 용매를 제거한 후, 1N HCl로 용액의 pH를 2~3으로 맞추어 흰색 고체를 석출시켰다. 이 고체 혼합물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 = 1:1)로 정제하여 표제 화합물 (2.01 g, 88%)을 얻었다.

[0135] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 1.8, 8.5 Hz), 5.26 (2H, s), 5.24 (2H, s), 3.52 (3H, s), 3.51 (3H, s), 2.60 (2H, t, J = 7.4 Hz), 1.22 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0136] **제조예 8: (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)펜탄오익산(1h)의 제조**

[0137] 단계 1: 에틸 (E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)펜탄오에이트

[0138] (카르보에톡시메틸렌)-트리페닐포스포란(5g, 14.35 mmol)과 1-요오도프로판 (5.25 ml, 41.18 mmol)을 사용하여 제조예 7의 단계 1과 같은 방법으로 노란색 오일 혼합물을 얻은 후, 정제 과정 없이 3,4-디히드록시벤즈알데히드 (1.98g, 14.35 mmol)와 반응시켜 표제 화합물 (2.30 g, 64%)을 얻었다.

[0139] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (1H, s), 6.96 (1H, s), 6.86-6.91 (2H, m), 4.28-4.26 (2H, m), 2.51 (2H, t, J = 7.9 Hz), 1.53-1.59 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0140] 단계 2: (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)펜탄오익산

[0141] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (2.25 g, 8.99 mmol)을 제조예 6과 같은 방법으로 메톡시메틸 클로라이드 (2.70 ml, 44.95 mmol)와 반응시켜 무색 오일 혼합물을 얻은 후, 정제 과정 없이 KOH로 가수분해하여 표제 화합물

(2.46 g, 94%)을 얻었다.

[0142] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.19 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 1.7$, 8.4 Hz), 5.28 (2H, s), 5.25 (2H, s), 3.53 (6H, s), 2.53 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.60-1.66 (2H, m), 1.01 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0143] **제조예 9: (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)헥산오익산(1i)의 제조**

[0144] 단계 1: 에틸 (E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)헥산오에이트

[0145] (카르보에톡시메틸렌)-트리페닐포스포란 (5g, 14.35 mmol)와 1-요오도부탄 (4.53 ml, 43.05 mmol)을 사용하여 제조예 7의 단계 1과 같은 방법으로 노란색 오일 혼합물을 얻은 후, 정제 과정 없이 3,4-디히드록시벤드알데히드 (1.19 g, 8.60 mmol)와 반응시켜 표제 화합물 (1.23 g, 54%)을 얻었다.

[0146] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.30 (1H, brs, OH), 7.40 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.75-6.74 (2H, m), 4.19-4.11 (2H, m), 2.48-2.43 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.49-1.43 (2H, m), 1.41-1.31 (2H, m), 1.25 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0147] 단계 2: (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)헥산오익산

[0148] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (1.20 g, 4.54 mmol)을 제조예 6과 같은 방법으로 메톡시메틸 클로라이드 (1.13 ml, 14.98 mmol)와 반응시켜 무색 오일 혼합물을 얻은 후, 정제 과정 없이 KOH로 가수분해하여 표제 화합물 (1.37 g, 93%)을 얻었다.

[0149] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.4 (1H, brs, OH), 7.48 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.24 (2H, s), 5.21 (2H, s), 3.41 (6H, s), 2.51-2.43 (2H, m), 1.50-1.45 (2H, m), 1.43-1.32 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.1$ Hz).

[0150] **제조예 10: (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)-4-메틸펜탄오익산(1j)의 제조**

[0151] 단계 1: 에틸 (E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-4-메틸펜탄오에이트

[0152] (카르보에톡시메틸렌)-트리페닐포스포란 (6 g, 17.22 mmol)과 1-요오도-2-메틸프로판 (2.99 ml, 25.83 mmol)을 사용하여 제조예 7의 단계 1과 같은 방법으로 노란색 오일 혼합물을 얻은 후, 정제 과정 없이 3,4-디히드록시벤드알데히드 (2.38 g, 17.22 mmol)와 반응시켜 표제 화합물 (88 mg, 2%)을 얻었다.

[0153] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (1H, s), 7.00 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.40 (1H, s), 4.24-4.30 (2H, m), 2.51 (1H, s), 2.50 (1H, s), 1.90-1.83 (1H, m), 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.89 (3H, s), 0.87 (3H, s).

[0154] 단계 2: (E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)-4-메틸펜탄오익산

[0155] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (80 mg, 0.303 mmol)을 제조예 6과 같은 방법으로 메톡시메틸 클로라이드 (0.08 ml, 1.06 mmol)와 반응시켜 무색 오일 혼합물을 얻은 후, 정제 과정 없이 KOH로 가수분해하여 표제 화합물 (85 mg, 93%)을 얻었다.

[0156] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 1.7$, 8.5 Hz), 5.23 (2H, s), 5.21 (2H, s), 3.40 (6H, s), 2.48-2.44 (2H, m), 1.86-1.82 (2H, m), 0.91 (6H, d, $J = 6.7$ Hz).

[0157] **제조예 11: (E)-2-(3-메톡시-4-(메톡시메톡시)벤질리딘)헥산오익산(1k)의 제조**

[0158] 단계 1: 에틸 (E)-2-(4-히드록시-3-메톡시벤질리딘)헥산오에이트

[0159] (카르보에톡시메틸렌)-트리페닐포스포란과 1-요오도부탄을 사용하여 제조예 7의 단계 1과 같은 방법으로 얻은 오일 혼합물 (2.90 g, 7.17 mmol)을 바닐린 (1.10 g, 7.17 mmol)과 반응시켜 표제 화합물 (1.35 g, 68%)을 얻었다.

[0160] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.39 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.74-6.73 (2H, m), 4.18-4.10 (2H, m), 3.76 (3H, s), 2.47-2.42 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 1.48-1.42 (2H, m), 1.40-1.30 (2H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.89 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0161] 단계 2: (E)-2-(3-메톡시-4-(메톡시메톡시)벤질리딘)헥산오익산

[0162] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (1.30 g, 4.67 mmol)을 제조예 6과 같은 방법으로 메톡시메틸 클로라이드 (0.53 ml, 7.01 mmol)와 반응시켜 무색 오일 혼합물을 얻은 후, 정제 과정 없이 KOH로 가수분해하여 표제 화합물 (1.32 g, 97%)을 얻었다.

[0163] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.4 (1H, brs, OH), 7.51 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.98 (1H, dd, $J = 1.7, 8.4$ Hz), 5.20 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.39 (3H, s), 2.51-2.45 (2H, m), 1.50-1.45 (2H, m), 1.43-1.32 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0164] **제조예 12: (E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)헥산오익산(1l)의 제조**

[0165] 단계 1: 에틸 (E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)헥산오에이트

[0166] (카르보에톡시메틸렌)-트리페닐포스포란과 1-요오도부탄을 사용하여 제조예 7의 단계 1과 같은 방법으로 얻은 오일 혼합물 (2.90 g, 7.17 mmol)을 3,4-디메톡시벤즈알데히드 (1.19 g, 7.17 mmol)와 반응시켜 표제 화합물 (1.40 g, 67%)을 얻었다.

[0167] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 (1H, s), 6.90 (1H, s), 6.76-6.75 (2H, m), 4.20-4.12 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.49-2.44 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.50-1.44 (2H, m), 1.42-1.32 (2H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0168] 단계 2: (E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)헥산오익산

[0169] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (1.40 g, 4.79 mmol)을 KOH로 가수분해하여 표제 화합물 (1.22 g, 96%)을 얻었다.

[0170] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.4 (1H, brs, $-\text{OH}$), 7.52 (1H, s), 7.00 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.77 (3H, s), 2.51-2.45 (2H, m), 1.52-1.45 (2H, m), 1.43-1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0171] **실시예 1: (S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-1)의 제조**

[0172] 단계 1: N-((2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드

[0173] 제조예 1에서 얻은 6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산 (화합물 1a, 129 mg, 0.49 mmol)와 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt, 93.8 mg, 0.69 mmol)를 DMF (5 ml)에 녹이고 0 °C에서 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-4-페닐부탄아미드 (화합물 2a, 95 mg, 0.49 mmol)을 가하여 용해시켰다. 여기에, 1-[3-(디메틸아민)프로필]-3-에틸카보디이미드 염산염 (EDC, 133 mg, 0.69 mmol)을 가하고 상온에서 다시 2시간

동안 교반하였다. 반응이 종결되면 물을 넣고 생성되는 결정을 여과하여 얻고 에테르로 세척하여 표제 화합물 (134 mg, 63%)을 얻었다.

[0174] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, s, $-\text{NH}$), 7.31 (1H, s), 7.32-7.17 (5H, m), 7.16 (1H, s), 5.98 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.60-4.55 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 5.6, 3.2 Hz), 3.93 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.87 (1H, dd, J = 14.4, 11.6 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 14, 2.8 Hz), 1.82 (3H, s).

[0175] 단계 2: (S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0176] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (100 mg, 0.23 mmol)을 DMF (5 ml)에 녹이고 0°C에서 DMP (Dess-Martin periodinane, 193 mg, 0.46 mmol)을 가한 후 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액을 넣고 5분 정도 교반한 후 생성되는 결정을 여과하여 얻은 후 컬럼 크로마토그래피 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ = 30:1)로 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 23%)을 얻었다.

[0177] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.34 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.18 (1H, s, $-\text{NH}$), 7.92 (1H, s, $-\text{NH}$), 7.37-7.19 (6H, m), 7.18 (1H, s), 5.49-5.44 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.28 (1H, dd, J = 14, 3.6 Hz), 2.90 (1H, dd, J = 14, 10 Hz), 1.95 (3H, s);

[0178] ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 196.1, 176.3, 162.5, 161.1, 154.6, 150.8, 147.6, 137.3, 129.6, 128.9, 128.4, 126.6, 118.2, 115.2, 103.5, 100.3, 100.2, 56.4, 55.8, 34.7, 9.6.

[0179] **실시예 2: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-2)의 제조**

[0180] 단계 1: N-((2S,3R)-4-벤질아미노-3-히드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0181] 제조예 1에서 얻은 화합물 1a (120 mg, 0.45 mmol) 및 (2R,3S)-3-아미노-N-벤질-2-히드록시-4-페닐부탄아미드 (화합물 2b, 129 mg, 0.45 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (181 mg, 75%)을 얻었다.

[0182] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.53 (1H, t, J = 6 Hz), 7.24 (12H, m), 6.14 (1H, d, J = 6 Hz), 4.61-4.56 (1H, m), 4.35 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 6, 3.6 Hz), 3.93 (3H, s), 3.86 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 14, 11.2 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 14, 2.8 Hz), 1.84 (3H, s).

[0183] 단계 2: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0184] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (100 mg, 0.19 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (38 mg, 39%)을 얻었다.

[0185] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.38 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.35-7.14 (11H, m), 7.10 (1H, s), 5.49-5.44 (1H, m), 4.37 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.93 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.30 (1H, dd, J = 14, 4.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 14, 9.6 Hz), 1.97 (3H, s);

[0186] ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 195.7, 176.3, 161.1, 160.6, 154.6, 151.4, 150.8, 147.6, 138.4, 137.2, 129.0, 128.4, 128.2, 127.3, 126.9, 126.6, 118.4, 115.2, 103.5, 100.1, 56.3, 55.9, 55.8, 42.1, 34.8, 9.5.

[0187] 실시예 3: (S)-6,7-디메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-3)의 제조

[0188] 단계 1: N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0189] 제조예 1에서 얻은 화합물 1a (64 mg, 0.24 mmol) 및 (2R,3S)-3-아미노-2-히드록시-N-(4-메톡시페네틸)-4-페닐부탄아미드 (화합물 2c, 80 mg, 0.24 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (41 mg, 29%)을 얻었다.

[0190] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.98 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.33 (1H, s, aromatic), 7.28-6.79 (10H, m), 4.54-4.51 (1H, m), 4.09 (1H, d, J = 3.2 Hz), 3.92 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.49-3.43 (1H, m), 3.31-3.24 (1H, m), 2.79-2.70 (3H, m), 2.53 (1H, d, J = 2.6 Hz), 1.81 (3H, s).

[0191] 단계 2: (S)-6,7-디메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0192] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (40 mg, 0.069 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (25 mg, 62%)을 얻었다.

[0193] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.90 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.34-6.83 (11H, m), 5.49-5.43 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.18 (1H, dd, J = 13.8, 3.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 13.7, 10.4 Hz), 1.95 (3H, s);

[0194] ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.7, 176.3, 161.1, 160.3, 157.7, 154.6, 151.6, 150.8, 147.5, 137.3, 130.8, 129.6, 128.9, 128.4, 126.7, 118.1, 115.2, 113.7, 103.4, 100.1, 56.3, 55.9, 55.7, 54.9, 40.4, 34.6, 33.6, 9.6.

[0195] 실시예 4: (S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-4)의 제조

[0196] 단계 1: N-((2S,3R)-4-아미노-3-히드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0197] 제조예 2에서 얻은 화합물 1b (110 mg, 0.47 mmol) 및 화합물 2a (91.3 mg, 0.47 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (105 mg, 54%)을 얻었다.

[0198] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (2H, s, $-\text{NH}_2$), 7.33-7.14 (5H, m), 7.10 (1H, d, J = 2 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 5.98 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.59-4.54 (1H, m), 4.08 (1H, t, J = 4 Hz), 3.91 (3H, s), 2.88 (1H, dd, J = 11.6, 2.8 Hz), 2.74 (1H, dd, J = 14, 3.2 Hz), 1.79 (3H, s).

[0199] 단계 2: (S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0200] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (155 mg, 0.37 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (29 mg, 38%)을 얻었다.

[0201] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.18 (1H, s, $-\text{NH}_2$), 7.33-7.15 (5H, m), 7.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 5.49-5.43 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.28 (1H, dd, J =

14.0, 4.0 Hz), 2.90 (1H, dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz), 1.93 (3H, s);

[0202] ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 196.1, 176.6, 164.0, 162.4, 160.9, 156.5, 151.9, 137.3, 129.2, 129.0, 128.4, 128.1, 126.5, 118.6, 115.8, 100.3, 56.1, 55.7, 34.7, 9.4.

[0203] **실시예 5: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-5)의 제조**

[0204] 단계 1: N-((2S,3R)-4-벤질아미노-3-히드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0205] 제조예 2에서 얻은 화합물 1b (150 mg, 0.64 mmol) 및 화합물 2b (182 mg, 0.64 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (318 mg, 99%)을 얻었다.

[0206] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.55 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33-7.16 (10H, m), 7.08 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.17 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, -OH), 4.60-4.53 (1H, m), 4.35 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz), 3.91 (3H, s), 2.85 (1H, dd, $J = 14.0, 11.6$ Hz), 2.67 (1H, dd, $J = 14, 2.8$ Hz), 1.81 (3H, s).

[0207] 단계 2: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0208] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (100 mg, 0.20 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (44 mg, 45%)을 얻었다.

[0209] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 9.37 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.33-7.18 (10H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 5.48-5.43 (1H, m), 4.37 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.29 (1H, dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14, 10$ Hz), 1.94 (3H, s);

[0210] ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 196.1, 177.1, 164.5, 161.5, 161.1, 157.0, 152.3, 138.9, 137.7, 129.6, 128.9, 128.8, 127.8, 127.4, 127.2, 127.0, 119.3, 116.3, 115.7, 100.8, 56.6, 56.5, 42.6, 35.3, 9.9.

[0211] **실시예 6: (S)-7-메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-6)의 제조**

[0212] 단계 1: N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0213] 제조예 2에서 얻은 화합물 1b(57 mg, 0.24 mmol)와 화합물 2c (80 mg, 0.24 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (41 mg, 31%)을 얻었다.

[0214] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.78 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.98 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.28-6.79 (11H, m), 6.11 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.55-4.51 (1H, m), 4.11-4.09 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.49-3.41 (1H, m), 3.29-3.25 (1H, m), 2.31-2.71 (3H, m), 2.53 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.78 (3H, s).

[0215] 단계 2: (S)-7-메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0216] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (34 mg, 0.062 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin

periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (25 mg, 62%)을 얻었다.

[0217] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.36 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.90 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 7.35-6.80 (12H, m), 5.48-5.44 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.18 (1H, dd, $J = 13.8, 3.0$ Hz), 2.85 (1H, dd, $J = 13.6, 10.3$ Hz), 1.93 (3H, s);

[0218] ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 195.6, 176.6, 164.0 160.9, 160.3, 157.7, 156.5, 151.9, 137.2, 130.8, 129.6, 128.9, 128.4, 126.7, 126.5, 118.6, 115.8, 115.2, 113.7, 100.3, 56.1, 55.9, 54.8, 40.4, 34.6, 33.6, 9.4.

[0219] **실시예 7: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6-히드록시-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-7)의 제조**

[0220] 단계 1: N-((2S,3R)-4-벤질아미노-3-히드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0221] 제조예 3에서 얻은 화합물 1c (150 mg, 0.51 mmol) 및 화합물 2b (145 mg, 0.51 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (133 mg, 46%)을 얻었다.

[0222] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.53 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.33-7.16 (11H, m), 6.15 (1H, d, $J = 6$ Hz), 5.28 (2H, s), 4.59-4.56 (1H, m), 4.35 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz), 3.94 (2H, s), 3.34 (3H, s), 2.85 (1H, dd, $J = 14, 11.2$ Hz), 2.68 (1H, dd, $J = 14, 2.8$ Hz), 1.82 (3H, s).

[0223] 단계 2: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0224] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (110 mg, 0.20 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (52 mg, 47%)을 얻었다.

[0225] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.41 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 9.37 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 7.60 (1H, s, aromatic), 7.30-7.21 (10H, m), 7.20 (1H, s), 5.48-5.43 (1H, m), 5.30 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.93 (3H, s), 3.43(3H, s), 3.29 (1H, dd, $J = 14, 4.4$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 14, 9.6$ Hz), 1.97 (3H, s).

[0226] 단계 3: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6-히드록시-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0227] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (40 mg, 0.07 mmol)을 1% HCl MeOH 용액 (10 mL)에 녹이고 70°C에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응이 종결되면 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 녹이고 물과 소금물로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에서 용매를 제거한 후 농축한 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 :MeOH = 30:1)로 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 60%)을 얻었다.

[0228] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86(1H, s, -OH), 9.39-9.35 (2H, m), 7.32-7.21 (11H, m), 7.11 (1H, s), 5.47-5.41 (1H, m), 4.36 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.92 (3H, s), 3.28 (1H, dd, $J = 14, 4.4$ Hz), 2.95 (1H, dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz), 1.93 (3H, s);

[0229] ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 195.7, 176.3, 161.2, 160.6, 154.1, 151.4, 149.9, 145.5 138.4, 137.2, 129.0, 128.4, 128.2, 127.3, 126.9, 126.6, 117.9, 115.6, 107.0, 100.1, 56.2, 55.9 42.1 34.8, 9.5.

- [0230] 실시예 8: (S)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6-히드록시-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-8)의 제조
- [0231] 단계 1: N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드
- [0232] 제조예 3에서 얻은 화합물 1c (108 mg, 0.37 mmol) 및 화합물 2c (120 mg, 0.37 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (181 mg, 82%)을 얻었다.
- [0233] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.99 (1H, brs, -NH), 7.71-6.79 (11H, m), 5.26 (2H, s), 4.60-4.55 (1H, m), 4.10 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.93 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.28-3.13 (2H, m), 2.80 (1H, dd, J = 14, 11.3 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.64 (1H, dd, J = 8.8, 5.8 Hz), 1.83 (3H, s).
- [0234] 단계 2: (S)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-6-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드
- [0235] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (150 mg, 0.25 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (76 mg, 51%)을 얻었다.
- [0236] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.40-9.36 (1H, m, -NH), 8.94-8.91 (1H, m), 7.55-6.82 (11H, m, aromatic), 5.44-5.40 (1H, m), 5.27 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.17 (1H, dd, J = 14.8, 4.3 Hz), 2.85 (1H, dd, J = 13.8, 10 Hz), 2.75-2.72 (2H, m), 1.93 (3H, s).
- [0237] 단계 3: (S)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6-히드록시-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드
- [0238] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (40 mg, 0.07 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (22 mg, 60%)을 얻었다.
- [0239] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.86(1H, s, -OH), 9.39-9.35 (2H, m, -NH), 7.32-7.21 (11H, m), 7.11 (1H, s), 5.47-5.41 (1H, m), 4.36 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.92 (3H, s), 3.28 (1H, dd, J = 14, 4.4 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 14, 10 Hz), 1.93 (3H, s);
- [0240] ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.7, 176.3, 161.2, 160.6, 154.1, 151.4, 149.9, 145.5 138.4, 137.2, 129.0, 128.4, 128.2, 127.3, 126.9, 126.6, 117.9, 115.6, 107.0, 100.1, 56.2, 55.9 42.1 34.8, 9.5.
- [0241] 실시예 9: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-9)의 제조
- [0242] 단계 1: N-((2S,3R)-3-히드록시-4-벤질아미노-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-비스(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드
- [0243] 제조예 4에서 얻은 화합물 1d (150 mg, 0.46 mmol) 및 화합물 2b (131.5 mg, 0.46 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (242 mg, 89%)을 얻었다.
- [0244] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (1H, d, J = 8.8 Hz, -NH), 8.52 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.59 (1H, s), 7.33-7.15 (11H, m), 6.14 (1H, d, J = 6.0 Hz, -OH), 5.40 (2H, s), 5.30 (2H, s), 4.60-4.55 (1H, m), 4.34 (2H, t, J = 5.2 Hz), 4.18 (1H, dd, J = 6, 3.6 Hz), 3.45 (3H, s), 3.42 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J = 14, 2.8 Hz), 2.69 (1H, dd, J = 14, 2.8 Hz), 1.84 (3H, s).

- [0245] 단계 2: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-비스(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드
- [0246] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (200 mg, 0.34 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (127 mg, 64%)을 얻었다.
- [0247] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.43 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, $-\text{NH}$), 9.35 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, $-\text{NH}$), 7.60 (1H, s), 7.32-7.21 (11H, m), 5.44-5.42 (1H, m), 5.40 (2H, s), 5.30 (2H, s), 4.36 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.45 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.28 (1H, dd, $J = 14, 4.4$ Hz), 2.98 (1H, dd, $J = 14, 9.6$ Hz), 2.69 (1H, m), 1.97 (3H, s).
- [0248] 단계 3: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드
- [0249] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (100 mg, 0.17 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (60 mg, 71%)을 얻었다.
- [0250] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38-9.33 (2H, m, $-\text{NH}$), 7.33-7.21 (11H, m), 6.91 (1H, s), 5.40-5.36 (1H, m), 4.36 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.27 (1H, dd, $J = 14, 4$ Hz), 2.96 (1H, dd, $J = 13.6, 10.0$ Hz), 1.94 (3H, s);
- [0251] ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 195.8, 176.3, 161.3, 160.7, 152.9, 150.8, 149.9, 144.9, 138.4, 137.3, 129.1, 128.3, 128.2, 127.3, 126.9, 126.6, 118.0, 114.9, 107.4, 102.7, 56.1, 42.1, 34.7, 9.4.
- [0252] 실시예 10: (S)-6,7-디히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-10)의 제조
- [0253] 단계 1: N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-비스(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드
- [0254] 제조예 4에서 얻은 화합물 1d (119 mg, 0.37 mmol) 및 화합물 2c (120 mg, 0.37 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (221 mg, 96%)을 얻었다.
- [0255] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.97 (1H, d, $J = 9.1$ Hz, $-\text{NH}$), 7.99 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, $-\text{NH}$), 7.57 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.26-6.79 (9H, m), 6.29 (1H, brs, $-\text{OH}$), 5.39 (2H, s), 5.29 (2H, s), 4.59-4.53 (1H, m), 4.10 (1H, m), 3.63 (3H, s), 3.44(3H, s), 3.42 (3H, s), 3.31-3.23 (1H, m), 2.83-2.77 (1H, m), 2.71 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.83 (3H, s).
- [0256] 단계 2: (S)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-비스(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드
- [0257] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (200 mg, 0.32 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (87 mg, 44%)을 얻었다.
- [0258] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (1H, s), 7.40-6.82 (10H, m), 5.45-5.42 (1H, m), 5.40 (2H, s), 5.30 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.26-3.22 (1H, m), 3.12 (1H, dd, $J = 14.2, 4.2$ Hz), 2.87 (1H, dd, $J = 13.9, 9.9$ Hz), 2.75-2.70 (2H, m), 1.96 (3H, s).

- [0259] 단계 3: (S)-6,7-디히드록시-N-(4-(4-메톡시페닐아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드
- [0260] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (55 mg, 0.087 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (22 mg, 47%)을 얻었다.
- [0261] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.92 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.31-6.83 (11H, m), 5.42-5.37 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.25-3.21 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 13.6, 3.7 Hz), 3.10-3.04 (1H, m), 2.86 (1H, dd, J = 13.8, 10.4 Hz), 2.75-2.71 (2H, m), 1.94 (3H, s);
- [0262] ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.7, 176.2, 160.3, 157.6, 152.8, 149.8, 144.9, 137.3, 130.7, 130.4, 129.5, 128.9, 128.2, 127.5, 126.6, 117.8, 114.8, 113.6, 107.3, 102.7, 54.8, 54.7, 40.6 33.5, 33.4, 9.4.
- [0263] 실시예 11: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-11)의 제조
- [0264] 단계 1: *N-((2S,3R)-3-히드록시-4-벤질아미노-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드*
- [0265] 제조예 5에서 얻은 화합물 1e (200 mg, 0.76 mmol) 및 화합물 2b (215 mg, 0.76 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (320 mg, 80%)을 얻었다.
- [0266] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (1H, d, J = 8.8 Hz, -NH), 8.51 (1H, t, J = 6.4 Hz, -NH), 7.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33-7.17 (11H, m), 7.14 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 6.14 (1H, d, J = 6.4 Hz, -OH), 5.37 (2H, s), 4.60-4.53 (1H, m), 4.35 (2H, dd, J = 5.6, 4.4 Hz), 4.19 (1H, dd, J = 6, 4.0 Hz), 3.44 (3H, s), 2.85 (1H, dd, J = 14.4, 11.2 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 14, 2.8 Hz), 1.83 (3H, s).
- [0267] 단계 2: *N-((2S,3R)-4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드*
- [0268] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (250 mg, 0.47 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (87 mg, 44%)을 얻었다.
- [0269] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.42 (1H, d, J = 7.2 Hz, -NH), 9.35 (1H, t, J = 6.4 Hz, -NH), 7.98 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.32-7.22 (10H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 5.45-5.42 (1H, m), 5.37 (2H, s), 4.36 (2H, t, J = 6 Hz), 3.43 (3H, s), 3.29 (1H, dd, J = 13.6, 4.0 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 14.0, 9.6 Hz), 1.96 (3H, s).
- [0270] 단계 3: (S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드
- [0271] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (120 mg, 0.23 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (59 mg, 55%)을 얻었다.
- [0272] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.43-9.38 (2H, m, -NH), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33-7.21 (10H, m), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.95 (1H, s), 5.43-5.38 (1H, m), 4.37 (2H, t, J = 6 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 14.0, 4.4 Hz), 2.97 (1H, dd, J = 14.0, 10.0 Hz), 1.94 (3H, s);
- [0273] ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.7, 176.6, 163.1, 161.1 160.8, 156.5, 151.3, 138.4, 137.3, 129.1,

128.3, 128.2, 127.3, 126.9, 126.8, 126.6, 118.7, 115.6, 114.8, 102.1, 56.1, 42.1 34.7, 9.4.

[0274] 실시예 12: (S)-7-히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드(I-12)의 제조

[0275] 단계 1: N-((2S,3R)-3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0276] 제조예 5에서 얻은 화합물 1e (64 mg, 0.24 mmol) 및 화합물 2c (80 mg, 0.30 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (129 mg, 92%)을 얻었다.

[0277] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (1H, d, J = 8.9 Hz, -NH), 7.96-6.79 (12H, m), 5.35 (2H, s), 4.55-4.50 (1H, m), 4.09 (1H, d), 3.63 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.49-3.44 (1H, m), 3.29-3.23 (1H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 2.72 (2H, t, J = 2.7 Hz), 2.54 (1H, d, J = 2.5 Hz), 1.80 (3H, s).

[0278] 단계 2: N-((2S,3R)-4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-(메톡시메톡시)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0279] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (75 mg, 0.13 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (52 mg, 69%)을 얻었다.

[0280] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.36 (1H, d, J = 7.5 Hz, -NH), 8.90 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.97-6.82 (12H, m), 5.47-5.41 (1H, m), 5.36 (2H, s), 3.67 (3H, s), 3.17 (1H, dd, J = 14.0, 3.9 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 14.0, 10.0 Hz), 3.28 (1H, m), 2.75-2.71 (2H, m), 1.95 (3H, s).

[0281] 단계 3: (S)-7-히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복스아미드

[0282] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (45 mg, 0.07 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (21 mg, 51%)을 얻었다.

[0283] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.9 (1H, brs, -OH), 9.31 (1H, d, J = 7.4 Hz, -NH), 8.90 (1H, t, J = 5.7 Hz, -NH), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.33-6.83 (11H, m), 5.44-5.38 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.17 (1H, dd, J = 14, 3.6 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 13.6, 10.0 Hz), 2.76-2.72 (1H, m), 1.94 (3H, s);

[0284] ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 195.7, 176.6, 162.9, 161.1, 160.3, 157.7, 156.5, 151.4, 137.3, 130.8, 129.6, 129.0, 128.3, 126.9, 126.6, 118.6, 115.5, 114.8, 113.7, 102.1, 56.1, 54.9, 40.4 34.5, 33.6, 9.4.

[0285] 실시예 13: (S,E)-N-벤질-3-(3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-13)의 제조

[0286] 단계 1: (S,E)-N-벤질-3-(3-(3,4-비스(메톡시메톡시)페닐)아크릴아미도)-2-히드록시-4-페닐부탄아미드

[0287] 제조예 6에서 얻은 화합물 1f (100 mg, 0.37 mmol) 및 화합물 2b (106 mg, 0.37 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (160 mg, 80%)을 얻었다.

[0288] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (1H, t, J = 6.4 Hz, -NH), 8.06 (1H, d, J = 8.7 Hz, -NH), 7.30 (1H, s), 7.29-7.11 (13H, m), 6.56 (1H, d, J = 16 Hz), 5.21 (4H, s), 4.50-4.43 (1H, m), 4.39-4.26 (2H, m), 4.13-4.11 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.40 (3H, s), 2.76-2.70 (1H, m), 2.58 (1H, dd, J = 2.6, 14 Hz).

- [0289] 단계 2: (S,E)-N-벤질-3-(3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드
- [0290] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (150 mg, 0.28 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 (S,E)-N-벤질-3-(3-(3,4-비스(메톡시메톡시)페닐)아크릴아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(145 mg, 97%)를 얻은 후, 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (82 mg, 71%)을 얻었다.
- [0291] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (1H, t, J = 6.2 Hz, $-NH$), 9.14 (1H, brs, $O\bar{H}$), 9.05 (1H, brs, $O\bar{H}$), 8.49 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.30-7.18 (10H, m), 6.94 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.38 (1H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 5.24-5.23 (1H, m), 4.34 (2H, m), 3.17 (1H, dd, J = 4.2, 13.8 Hz), 2.88-2.82 (1H, m);
- [0292] ^{13}C NMR (DMSO) δ 196.6, 165.6, 161.3, 147.5, 145.5, 140.5, 140.1, 138.4, 130.0, 129.0, 129.0, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.2, 127.2, 126.8, 126.1, 120.6, 117.2, 115.7, 113.8, 55.8, 42.0, 35.3.
- [0293] 실시예 14: (S,E)-N-벤질-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-14)의 제조
- [0294] 단계 1: (S,E)-N-벤질-3-(2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)부탄아미도)-2-히드록시-4-페닐부탄아미드
- [0295] 제조예 7에서 얻은 화합물 1g (100 mg, 0.37 mmol) 및 화합물 2b (106 mg, 0.37 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (110 mg, 72%)을 얻었다.
- [0296] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (1H, t, J = 6.4 Hz, $-NH$), 7.34-7.24 (11H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, s), 6.84 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 6.79 (1H, s), 5.25 (2H, s), 5.21 (2H, s), 4.52-4.37 (5H, m), 3.51 (6H, s), 3.36-3.34 (1H, m), 3.15 (1H, dd, J = 5.2, 13.9 Hz), 2.43-2.36 (2H, m), 0.93 (3H, t, J = 7.5 Hz).
- [0297] 단계 2: (S,E)-N-벤질-3-(2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)부탄아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드
- [0298] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (100 mg, 0.18 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (147 mg, 47%)을 얻었다.
- [0299] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (7.38-7.24 (10H, m), 7.15 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.02 (1H, s), 6.90 (1H, dd, J = 1.9, 8.4 Hz), 5.60-5.56 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.21 (2H, s), 4.53-4.50 (2H, m), 3.51 (6H, s), 3.44 (1H, dd, J = 5.4, 14.1 Hz), 3.25-3.19 (1H, m), 2.51-2.46 (2H, m), 1.05 (3H, t, J = 7.5 Hz).
- [0300] 단계 3: (S,E)-N-벤질-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드
- [0301] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (190 mg, 0.34 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (131 mg, 82%)을 얻었다.
- [0302] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (1H, t, J = 6.2 Hz, $-NH$), 9.14 (1H, brs, $-OH$), 9.05 (1H, brs, $-OH$), 8.41 (1H, d, J = 7.0 Hz, $-NH$), 7.31-7.16 (10H, m), 6.85 (1H, s), 6.78 (1H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 1.8, 8.2 Hz), 5.20-5.15 (1H, m), 4.39-4.29 (2H, m), 3.17 (1H, dd, J = 4.2, 13.8 Hz), 2.95-2.89 (1H, m), 2.44-2.38 (2H, m), 0.82 (3H, t, J = 7.3 Hz);
- [0303] ^{13}C NMR (DMSO) δ 196.8, 169.4, 161.2, 145.6, 145.0, 138.5, 138.0, 135.1, 132.6, 129.0, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.2, 127.2, 126.9, 126.9, 126.9, 126.8, 126.4, 120.9, 116.1, 115.6, 56.2, 42.0, 34.6, 20.4, 14.1.

- [0304] 실시예 15: (S,E)-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-N-(4-메톡시페네틸)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-15)의 제조
- [0305] 단계 1: (S,E)-3-(2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)부탄아미도)-2-히드록시-N-(4-메톡시페네틸)-4-페닐부탄아미드
- [0306] 제조예 7에서 얻은 화합물 1g (108 mg, 0.37 mmol) 및 화합물 2c (100 mg, 0.30 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (106 mg, 58%)을 얻었다.
- [0307] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (1H, t, J = 5.6 Hz, $-NH$), 7.77 (1H, d, J = 8.8 Hz, $-NH$), 7.30-7.08 (9H, m), 6.93 (1H, dt, J = 1.8, 8.4 Hz), 6.86 (1H, s), 6.82 (1H, s), 6.80 (1H, brs), 5.20 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.45-4.33 (3H, m), 3.67 (3H, s), 3.40 (6H, s), 3.32-3.20 (1H, m), 2.89-2.85 (1H, m), 2.80-2.62 (2H, m), 2.46-2.37 (2H, m), 1.94 (2H, s), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).
- [0308] 단계 2: (S,E)-3-(2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)부탄아미도)-N-(4-메톡시페네틸)-2-옥소-4-페닐부탄아미드
- [0309] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (100 mg, 0.17 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (91 mg, 92%)을 얻었다.
- [0310] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (1H, t, J = 5.9 Hz, $-NH$), 8.38 (1H, d, J = 7.4 Hz, $-NH$), 7.32-7.08 (9H, m), 6.93 (1H, dd, J = 1.8, 8.4 Hz), 6.90 (1H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.4 Hz), 5.26-5.22 (1H, m), 5.20 (2H, s), 5.18 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.40 (6H, s), 3.10 (1H, dd, J = 3.9, 13.7 Hz), 2.88-2.82 (1H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.46-2.37 (2H, m), 1.23 (2H, s), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).
- [0311] 단계 3: (S,E)-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-N-(4-메톡시페네틸)-2-옥소-4-페닐부탄아미드
- [0312] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (70 mg, 0.12 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (49 mg, 83%)을 얻었다.
- [0313] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.21 (1H, brs, $-OH$), 9.11 (1H, brs, $O\overline{H}$), 8.79 (1H, t, J = 6.0 Hz, $-NH$), 8.35 (1H, d, J = 7.2 Hz, $-NH$), 7.33-7.10 (9H, m), 6.85 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 5.22-5.17 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 3.6, 14 Hz), 2.86-2.80 (1H, m), 2.73-2.68 (2H, m), 2.43-2.40 (2H, m), 1.23 (2H, s), 0.93 (3H, t, J = 7.6 Hz);
- [0314] ^{13}C NMR (DMSO) δ 196.8, 169.4, 160.9, 157.7, 145.6, 145.1, 138.1, 135.4, 132.4, 130.8, 129.6, 129.6, 129.5, 129.0, 129.0, 128.2, 128.2, 126.4, 120.9, 116.1, 115.6, 113.7, 113.7, 56.1, 54.9, 40.7, 34.5, 33.7, 20.4, 13.0.
- [0315] 실시예 16: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)펜탄아미드(I-16)의 제조
- [0316] 단계 1: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3-히드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)펜탄아미드
- [0317] 제조예 8에서 얻은 화합물 1h (262 mg, 0.84 mmol) 및 화합물 2b (200 mg, 0.70 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (381 mg, 94%)을 얻었다.
- [0318] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (1H, t, J = 6.2 Hz, $-NH$), 7.83 (1H, d, J = 8.7 Hz, $-NH$), 7.31-7.13 (10H, m), 7.11 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.88 (1H, dd, J = 1.7, 8.4 Hz), 6.83 (1H, s), 5.17 (2H, s), 5.15 (2H, s), 4.47-4.41 (1H, m), 4.39-4.26 (2H, m), 4.16-4.08 (2H, m), 3.40 (6H, s), 2.87-2.81 (1H,

m), 2.58 (1H, dd, $J = 2.6, 13.8$ Hz), 2.32-2.29 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.24-1.19 (2H, m), 0.80 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0319] 단계 2: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)펜탄아미드

[0320] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (195 mg, 0.34 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (172 mg, 89%)을 얻었다.

[0321] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.23 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, -NH), 8.48 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, -NH), 7.32-7.25 (10H, m), 7.14 (1H, s), 7.09 (1H, s), 6.93 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.20-5.14 (1H, m), 4.35-4.33 (2H, m), 3.41 (6H, s), 3.19 (1H, dd, $J = 4.0, 13.6$ Hz), 2.97-2.86 (1H, m), 2.36 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.33-1.28 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0322] 단계 3: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)펜탄아미드

[0323] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (200 mg, 0.35 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (141 mg, 83%)을 얻었다.

[0324] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (1H, t, $J = 6.3$ Hz, -NH), 9.17 (1H, brs, -OH), 9.09 (1H, brs, -OH), 8.39 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, -NH), 7.32-7.20 (10H, m), 6.84 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 5.20-5.14 (1H, m), 4.39-4.29 (2H, m), 3.17 (1H, dd, $J = 4.0, 13.7$ Hz), 2.94-2.88 (1H, m), 2.36 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.35-1.26 (2H, m), 0.82 (3H, t, $J = 7.2$ Hz);

[0325] ^{13}C NMR (DMSO) δ 196.8, 169.8, 161.1, 145.6, 145.0, 138.5, 134.1, 132.9, 129.0, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 127.3, 127.3, 126.9, 126.9, 126.4, 121.0, 121.0, 116.1, 115.6, 56.2, 42.0, 34.6, 29.1, 21.4, 13.9.

[0326] 실시예 17: (S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)펜탄아미드(I-17)의 제조

[0327] 단계 1: (S,E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)-N-(3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)펜탄아미드

[0328] 제조예 8에서 얻은 화합물 1h (170 mg, 0.55 mmol) 및 화합물 2c (150 mg, 0.46 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (188 mg, 66%)을 얻었다.

[0329] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, -NH), 7.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, -NH), 7.30-7.06 (9H, m), 6.89 (1H, dt, $J = 1.6, 8.6$ Hz), 6.92-6.80 (3H, m), 5.19 (2H, s), 5.17 (2H, s), 4.43-4.32 (1H, m), 4.02-4.00 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.40 (3H, s), 3.32-3.20 (1H, m), 2.89-2.84 (1H, m), 2.79-2.71 (2H, m), 2.48-2.45 (2H, m), 1.94 (2H, s, -CH₂-CH₂-CH₃), 1.33-1.26 (2H, m), 0.83 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0330] 단계 2: (S,E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)펜탄아미드

[0331] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (175 mg, 0.28 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (168 mg, 97%)을 얻었다.

[0332] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, -NH), 8.43 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, -NH), 7.33-7.09 (9H, m), 6.93-6.83 (4H, m), 5.21 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.20-5.16 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.40 (6H, s),

3.08 (1H, dd, $J = 3.7, 13.7$ Hz), 2.85-2.79 (1H, m), 2.73-2.67 (2H, m), 2.37-2.33 (2H, m), 2.09-2.07 (2H, m) 1.33-1.28 (2H, m), 0.84 (3H, t, $J = 7.2$ Hz).

[0333] 단계 3: (S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)펜탄아미드

[0334] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (165 mg, 0.27 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (98 mg, 69%)을 얻었다.

[0335] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (1H, brs, -OH), 9.12 (1H, brs, -OH), 8.78 (1H, t, $J = 6$ Hz, -NH), 8.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, -NH), 7.33-7.11 (9H, m), 6.86 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.67 (1H, dd, $J = 2, 8.4$ Hz), 5.23-5.18 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 3.6, 14$ Hz), 2.85-2.79 (1H, m), 2.73-2.69 (2H, m), 2.43-2.40 (2H, m), 2.38-2.34 (2H, m), 1.33-1.28 (1H, m), 0.85 (3H, t, $J = 7.2$ Hz);

[0336] ^{13}C NMR (DMSO) δ 196.8, 169.8, 160.9, 157.7, 145.5, 145.1, 138.1, 136.7, 134.3, 132.7, 130.9, 129.5, 129.5, 129.0, 129.0, 128.2, 128.2, 126.4, 120.9, 116.2, 115.6, 113.7, 113.7, 56.1, 54.9, 40.3, 34.5, 33.7, 29.2, 21.4, 13.9.

[0337] 실시예 18: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)헥산아미드(I-18)의 제조

[0338] 단계 1: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3-히드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)헥산아미드

[0339] 제조예 9에서 얻은 화합물 1i (274 mg, 0.84 mmol) 및 화합물 2b (200 mg, 0.70 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (337 mg, 81%)을 얻었다.

[0340] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (1H, t, $J = 6.1$ Hz, -NH), 7.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, -NH), 7.31-7.11 (10H, m), 7.11 (1H, s), 7.06 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.83 (1H, s), 5.20 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.47-4.39 (1H, m), 4.38-4.26 (2H, m), 4.16-4.09 (2H, m), 3.40 (6H, s, $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 2.88-2.81 (1H, m), 2.58 (1H, dd, $J = 1.2, 13.6$ Hz), 2.34-2.31 (2H, m, $J = 7.6$ Hz), 1.21-1.18 (4H, m), 0.80 (3H, t, $J = 6.3$ Hz).

[0341] 단계 2: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)헥산아미드

[0342] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (332 mg, 0.56 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (330 mg, 99%)을 얻었다.

[0343] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (1H, t, $J = 6.2$ Hz, -NH), 8.45 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, -NH), 7.34-7.18 (10H, m), 7.15 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.09 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 10$ Hz), 5.24-5.20 (1H, m), 5.23 (2H, s), 5.18 (2H, s), 4.40-4.30 (2H, m), 3.41 (6H, s), 3.19 (1H, dd, $J = 4.1, 13.7$ Hz), 2.95-2.87 (1H, m), 2.42-2.37 (2H, m), 1.26-1.24 (4H, m), 0.81 (3H, t, $J = 6.7$ Hz).

[0344] 단계 3: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)헥산아미드

[0345] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (330 mg, 0.56 mmol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (181 mg, 64%)을 얻었다.

[0346] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.27 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, -NH), 9.22 (1H, brs, -OH), 9.11 (1H, brs, -OH),

8.42 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, $-NH$), 7.32-7.20 (10H, m), 6.83 (1H, s), 6.77 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.62 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz), 5.20-5.15 (1H, m), 4.35-4.31 (2H, m), 3.17 (1H, dd, $J = 4.0, 14.0$ Hz), 2.93-2.87 (1H, m), 2.38-2.36 (2H, m), 1.25 (2H, s), 1.17 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 0.82 (3H, t, $J = 7.2$ Hz);

[0347] ^{13}C NMR (DMSO) δ 197.3, 170.2, 161.6, 146.0, 145.5, 139.0, 138.5, 134.7, 133.2, 129.5, 128.8, 128.8, 128.7, 128.7, 127.7, 127.7, 127.4, 127.4, 126.9, 121.4, 116.6, 116.1, 56.7, 42.5, 35.0, 30.8, 27.4, 22.7, 14.3.

[0348] 실시예 19: (S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-19)의 제조

[0349] 단계 1: (S,E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)-N-(3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드

[0350] 제조예 9에서 얻은 화합물 1i (118 mg, 0.37 mmol) 및 화합물 2c (100 mg, 0.30 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (42 mg, 22%)을 얻었다.

[0351] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, $-NH$), 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, $-NH$), 7.31-7.09 (9H, m), 6.93-6.81 (4H, m), 5.20 (2H, s), 5.15 (2H, s), 4.41-4.33 (1H, m), 4.06-4.02 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.40 (6H, s), 3.28-3.21 (1H, m), 2.89-2.83 (1H, m), 2.79-2.76 (4H, m), 2.45-2.41 (2H, m), 1.23-1.20 (4H, m), 0.79 (3H, t, $J = 6.5$ Hz).

[0352] 단계 2: (S,E)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드

[0353] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (70 mg, 0.11 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (16 mg, 23%)을 얻었다.

[0354] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.81 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, $-NH$), 8.43 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, $-NH$), 7.33-7.09 (9H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.88 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.21 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.20-5.16 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.40 (6H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 2.0, 12.4$ Hz), 2.85-2.79 (1H, m), 2.74-2.68 (2H, m), 2.41-2.37 (2H, m), 2.32-2.30 (2H, m), 1.25-1.24 (4H, m), 0.83 (3H, t, $J = 6.4$ Hz).

[0355] 단계 3: (S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드

[0356] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (21 mg, 0.02 mol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (13 mg, 62%)을 얻었다.

[0357] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (1H, brs, $-OH$), 9.11 (1H, brs, $-OH$), 8.80 (1H, t, $J = 5.6$ Hz, $-NH$), 8.34 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, $-NH$), 7.32-7.12 (9H, m), 6.89 (1H, s), 6.84 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 5.21-5.16 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.07 (1H, dd, $J = 3.3, 13.8$ Hz), 2.85-2.75 (1H, m), 2.74-2.66 (2H, m), 2.42-2.37 (2H, m), 2.32-2.30 (2H, m), 1.27 (2H, s), 1.26 (2H, s), 0.82 (3H, t, $J = 6.8$ Hz);

[0358] ^{13}C NMR (DMSO) δ 197.3, 167.5, 161.3, 158.2, 146.0, 145.5, 138.6, 134.9, 131.3, 130.1, 129.5, 129.1, 129.1, 128.7, 128.7, 127.4, 126.9, 121.4, 116.6, 116.1, 114.2, 114.2, 56.7, 55.4, 40.8, 34.8, 34.2, 27.4, 23.7, 22.9, 14.3.

- [0359] 실시예 20: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-4-메틸펜탄아미드(I-20)의 제조
- [0360] 단계 1: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3-히드록시-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)-4-메틸펜탄아미드
- [0361] 제조예 10에서 얻은 화합물 1j (95 mg, 0.29 mmol) 및 화합물 2b (80 mg, 0.24 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (87 mg, 56%)을 얻었다.
- [0362] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.97 (1H, t, J = 5.7 Hz, -NH), 7.83 (1H, d, J = 8.8 Hz, -NH), 7.29-7.06 (9H, m), 6.90 (1H, dt, J = 1.2, 8.0 Hz), 6.83-6.80 (3H, m), 5.20 (2H, s), 5.15 (2H, s), 4.43-4.30 (1H, m), 4.00-3.98 (1H, m), 3.91-3.88 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.40 (6H, s), 3.26-3.21 (2H, m), 2.89-2.84 (1H, m), 2.76-2.71 (2H, m), 2.44 (1H, m), 2.30-2.22 (2H, m, J = 2.5, 7.5 Hz), 1.57-1.51 (1H, m), 0.78-0.72 (6H, m).
- [0363] 단계 2: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-비스(메톡시메톡시)벤질리딘)-4-메틸펜탄아미드
- [0364] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (82 mg, 0.13 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (80 mg, 99%)을 얻었다.
- [0365] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (1H, t, J = 5.8 Hz, -NH), 8.49 (1H, d, J = 7.5 Hz, -NH), 7.32-7.12 (9H, m), 6.92 (1H, dd, J = 2, 8.4 Hz), 6.86 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.21 (2H, s), 5.18 (2H, s), 5.20-5.18 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.40 (6H, s), 3.08 (1H, dd, J = 3.4, 8.1 Hz), 2.84-2.78 (1H, m), 2.73-2.66 (2H, m), 2.43-2.40 (2H, m), 2.30 (2H, d, J = 7.2 Hz), 1.62-1.56 (1H, m), 0.78-0.75 (6H, m).
- [0366] 단계 3: (S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-4-메틸펜탄아미드
- [0367] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (101 mg, 0.16 mol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (60 mg, 69%)을 얻었다.
- [0368] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (1H, brs, -OH), 9.12 (1H, brs, -OH), 8.80 (1H, t, J = 5.2 Hz, -NH), 8.39 (1H, d, J = 7.2 Hz, -NH), 7.33-7.20 (9H, m), 6.85 (1H, s), 6.83 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.62 (1H, dd, J = 2, 8.4 Hz), 5.19-5.17 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.08 (1H, dd, J = 3.6, 14 Hz), 2.83-2.77 (1H, m), 2.73-2.67 (2H, m), 2.43-2.40 (2H, m), 2.32-2.30 (2H, m), 1.61-1.57 (1H, m), 0.77 (6H, dd, J = 2.8, 6.8 Hz);
- [0369] ^{13}C NMR (DMSO) δ 197.3, 170.9, 161.3, 158.2, 145.9, 145.5, 138.6, 134.8, 133.4, 131.4, 130.0, 130.0, 129.5, 129.5, 128.6, 128.6, 127.5, 126.8, 121.5, 116.7, 114.2, 114.2, 116.1, 56.5, 55.4, 40.8, 36.1, 35.0, 27.8, 22.8, 22.8.
- [0370] 실시예 21: (S,E)-2-(4-히드록시-3-메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-21)의 제조
- [0371] 단계 1: (S,E)-2-(3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3-메톡시-4-(메톡시메톡시)벤질리딘)헥산아미드
- [0372] 제조예 11에서 얻은 화합물 1k (107 mg, 0.37 mmol) 및 화합물 2c (100 mg, 0.30 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (130 mg, 71%)을 얻었다.
- [0373] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.99 (1H, t, J = 5.6 Hz, -NH), 7.75 (1H, d, J = 7.4 Hz, -NH), 7.30-7.08

(9H, m), 6.89-6.80 (4H, s), 5.17 (2H, s), 4.42-4.35 (1H, m), 4.01-3.90 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.34-3.21 (2H, m), 2.88-2.85 (1H, m), 2.77-2.62 (3H, m), 2.36-2.35 (2H, m), 1.25-1.19 (4H, s), 0.81 (3H, t, $J = 6.5$ Hz).

[0374] 단계 2: (S,E)-2-(3-메톡시-4-(메톡시메톡시)벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드

[0375] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (124 mg, 0.21 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane, 261 mg, 0.62 mmol)로 산화반응시켜 표제 화합물 (118 mg, 96%)을 얻었다.

[0376] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (1H, t, $J = 5.8$ Hz, $-\text{NH}$), 8.42 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, $-\text{NH}$), 7.31-7.22 (9H, m), 6.95 (1H, s), 6.89 (1H, s), 6.81 (2H, d, $J = 11.6$ Hz), 5.25-5.21 (1H, m), 5.18 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.69 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 3.4, 13.7$ Hz), 2.86-2.81 (1H, m), 2.74-2.70 (2H, m), 2.41-2.34 (2H, m), 2.32-2.30 (2H, m), 1.26 (2H, s), 1.25 (2H, s), 0.81 (3H, t, $J = 6.8$ Hz).

[0377] 단계 3: (S,E)-2-(4-히드록시-3-메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드

[0378] 상기 단계 2에서 얻은 화합물 (111 mg, 0.18 mol)을 실시예 7의 단계 3과 같은 방법으로 가수분해하여 표제 화합물 (87 mg, 84%)을 얻었다.

[0379] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.35 (1H, brs, OH), 8.79 (1H, t, $J = 6$ Hz, $-\text{NH}$), 8.35 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, $-\text{NH}$), 7.31-7.12 (9H, m), 6.91 (1H, s), 6.85 (1H, s), 6.81 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz), 5.22-5.18 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.08 (1H, dd, $J = 3.6, 13.6$ Hz), 2.86-2.80 (1H, m), 2.73-2.67 (2H, m), 2.43-2.40 (2H, m), 2.32-2.30 (2H, m), 1.27 (2H, s), 1.26 (2H, s), 0.82 (3H, t, $J = 6.8$ Hz);

[0380] ^{13}C NMR (DMSO) δ 196.8, 169.6, 160.9, 157.7, 147.3, 146.6, 138.0, 134.8, 132.5, 130.8, 129.6, 129.6, 129.0, 129.0, 128.2, 128.2, 126.9, 126.4, 122.2, 115.5, 113.7, 113.7, 112.8, 56.1, 55.4, 54.9, 40.3, 34.5, 33.7, 27.0, 22.2, 22.2, 13.8.

[0381] 실시예 22: (S,E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-22)의 제조

[0382] 단계 1: (S,E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)-N-(3-히드록시-4-(4-메톡시페네틸아미노)-4-옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드

[0383] 제조예 12에서 얻은 화합물 11 (66 mg, 0.25 mmol) 및 화합물 2c (68 mg, 0.21 mmol)를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1의 단계 1과 같은 방법을 수행하여 표제 화합물 (76 mg, 64%)을 얻었다.

[0384] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 (1H, t, $J = 5.7$ Hz, $-\text{NH}$), 7.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, $-\text{NH}$), 7.30-7.08 (9H, m), 6.99 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.88-6.80 (3H, m), 4.44-4.35 (1H, m), 4.02-4.00 (1H, m), 3.90-3.89 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.32-3.19 (2H, m), 2.89-2.84 (1H, dd, $J = 6.4, 13.6$ Hz), 2.77-2.62 (3H, m), 2.37-2.33 (2H, m), 1.25-1.20 (4H, m), 0.82-0.78 (3H, m).

[0385] 단계 2: (S,E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드

[0386] 상기 단계 1에서 얻은 화합물 (71 mg, 0.12 mmol)을 실시예 1의 단계 2에서와 같이 DMP (Dess-Martin periodinane)로 산화반응시켜 표제 화합물 (68 mg, 96%)을 얻었다.

[0387] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (1H, t, J = 5.6 Hz, $-\text{NH}$), 8.39 (1H, d, J = 7.2 Hz, $-\text{NH}$), 7.31-7.12 (9H, m), 6.93 (1H, s), 6.89-6.83 (3H, m), 5.24-5.21 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J = 3.6, 14 Hz), 2.86-2.80 (1H, m), 2.74-2.70 (2H, m), 2.41 (2H, brs.), 2.32-2.30 (2H, m), 1.27 (2H, s), 1.26 (2H, s), 0.82 (3H, t, J = 6.4 Hz);

[0388] ^{13}C NMR (DMSO) δ 196.8, 169.5, 160.7, 157.7, 148.5, 148.3, 138.0, 135.7, 132.2, 130.8, 129.6, 129.6, 129.0, 129.0, 128.2, 128.2, 126.4, 121.6, 113.7, 113.7, 112.1, 111.5, 56.4, 56.1, 56.1, 55.8, 40.9, 35.6, 35.4, 28.9, 23.8, 22.4, 14.2.

[0389] 생리활성 검색

[0390] 시험예 1: μ -칼페인 저해력 측정

[0391] 본 발명에 따라 제조된 화합물들에 대한 μ -칼페인 (μ -calpain) 저해력을 공지된 방법[참고문헌: W. Lubisch 등, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2404-2412]에 따라 측정하였다.

[0392] 형광성 (fluorescence) 측정용 96-웰 플레이트 (96-well plate)에 25 μl 의 1mM 칼페인 기질 (Calbiochem 208731)과 10 μl 의 1 M NaCl, 11 μl 의 1 mM CaCl_2 , 1 μl 의 시료 용액, 53 μl 의 340 nM μ -칼페인 사람 적혈구 (μ -calpain human erythrocytes, Calbiochem 208713)을 넣었다. 시약들은 50 mM 트리스(Tris)-HCl 완충액 (pH 7.5)에 용해한 1 mM 디티오프레이톨 (dithiothreitol, DTT) 용액에 용해하여 사용하였다. 이 반응 용액을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 30분간 반응시킨 후 λ_{ex} =355 nm, λ_{em} =460 nm 에서 형광성을 측정하고, 칼페인을 제외한 그룹 (blank group)과 대조물질 저해제 (reference inhibitor)로 MDL 28,170을 사용하여 함께 측정하였다. IC_{50} 값은 각 시료의 칼페인 저해율 (calpain inhibition percent)로부터 계산하고, 3회의 독립적인 실험을 통해 얻은 평균값으로 나타내었다.

[0393] 본 발명에 따라 제조한 화합물들의 μ -칼페인 저해력 측정결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

화합물명	μ -칼페인 저해력 (IC_{50} , μM)
(S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-1)	0.09 $\pm$ 0.00
(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-2)	0.19 $\pm$ 0.01
(S)-6,7-디메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-3)	0.27 $\pm$ 0.01
(S)-N-(4-아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-4)	0.12 $\pm$ 0.02
(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-5)	0.43 $\pm$ 0.07
(S)-7-메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-6)	0.23 $\pm$ 0.01
(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6-히드록시-7-메톡시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-7)	0.11 $\pm$ 0.00
(S)-6-히드록시-7-메톡시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-8)	0.10 $\pm$ 0.00
(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-6,7-디히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-9)	0.28 $\pm$ 0.00
(S)-6,7-디히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-10)	1.29 $\pm$ 0.04
(S)-N-(4-벤질아미노-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-7-히드록시-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-11)	0.13 $\pm$ 0.00
(S)-7-히드록시-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-3-메틸-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드(I-12)	0.09 $\pm$ 0.01

(S,E)-N-벤질-3-(3-(3,4-디히드록시페닐)아크릴아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-13)	6.07 ± 0.24
(S,E)-N-벤질-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-14)	0.61 ± 0.06
(S,E)-3-(2-(3,4-디히드록시벤질리딘)부탄아미도)-N-(4-메톡시페네틸)-2-옥소-4-페닐부탄아미드(I-15)	0.46 ± 0.06
(S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)펜탄아미드(I-16)	0.36 ± 0.01
(S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)펜탄아미드(I-17)	0.13 ± 0.00
(S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)헥산아미드(I-18)	0.67 ± 0.01
(S,E)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-19)	0.50 ± 0.04
(S,E)-N-(4-(벤질아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)-2-(3,4-디히드록시벤질리딘)-4-메틸펜탄아미드(I-20)	0.32 ± 0.02
(S,E)-2-(4-히드록시-3-메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-21)	0.63 ± 0.03
(S,E)-2-(3,4-디메톡시벤질리딘)-N-(4-(4-메톡시페네틸아미노)-3,4-디옥소-1-페닐부탄-2-일)헥산아미드(I-22)	1.38 ± 0.05
MDL 28,170	0.07 ± 0.02

[0395] 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 화합물들은 IC₅₀ 값이 0.09 ~ 6.07 μ M로 강력한 μ -칼페인 저해력을 보였다. 본 발명의 화합물들이 MDL 28,170 보다는 약간 약한 활성을 보였으나 MDL 28,170에서와 같이 여러 측면에서 단점으로 작용하는 펩타이드 골격이나 알데히드 치환체가 없어도 우수한 μ -칼페인 저해력을 보이므로 새로운 골격의 μ -칼페인 저해제임을 알 수 있다.

[0396] 한편, 본 발명에 따라 제조된 화합물들에 대한 항산화 활성을 조사하기 위하여 공지된 방법에 따라 DPPH 자유라디칼 소거력, 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼 소거력 및 지질과산화물 생성 억제력을 측정하였으며, 대조물질로는 아스코르빅산, 트롤록스(trolox) 및 MDL 28,170을 사용하였다.

[0397] 시험예 2: DPPH 자유라디칼 소거 효과 측정

[0398] 본 발명에 따라 제조된 화합물들에 대한 자유라디칼 소거(free radical scavenging) 효과는 공지된 방법[참고문헌: Blois 등, *Nature*, 1958, 181, 1199]에 따라 측정하였다.

[0399] 구체적으로, 100 μ M 1,1-디페닐-2-피크릴 히드라질(1,1-diphenyl-2-picryl hydrazyl: DPPH) 에탄올 용액 190 μ l에 시험 화합물의 에탄올 용액 10 μ l를 가해 30분 동안 37 $^{\circ}$ C에서 반응시킨 후, 515 nm에서 흡광도를 측정하여 자유라디칼 소거 효과를 IC₅₀ 값으로 구하였다. IC₅₀은 자유라디칼 소거 효과를 계산하여 50% 억제효과를 나타내는 농도(IC₅₀)를 의미하며, 3회 측정을 통해 얻은 평균값을 하기 표 2에 나타내었다.

[0400] 시험예 3: 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼(superoxide anion, O₂⁻) 소거 효과

[0401] 본 발명에 따라 제조된 화합물들에 대한 잔틴(xanthine)과 잔틴 옥시다제(xanthine oxidase, XOD)의 반응으로 생성되는 슈퍼옥사이드 음이온(superoxide anion) 생성을 억제시키는 효과를 공지된 방법[참고문헌: Toda 등, *Planta, Med.* 1991, 57, 8]에 따라 평가하였다.

[0402] 구체적으로, 0.1 mM 잔틴, 0.1 mM EDTA, 50 μ g/ml 소혈청 알부민(bovine serum albumin, BSA), 25 mM 니트로블루 테트라졸륨(nitroblue tetrazolium, NBT)과 40 mM Na₂CO₃ 용액, 각 농도별로 희석한 시험 화합물 용액 및 1.4×10^{-3} 단위 XOD를 포함하는 최종부피가 200 μ l인 용액을 혼합하여 25 $^{\circ}$ C에서 20분간 반응시켰다. 상기 반응 용액에 6 mM CuCl₂ 6.6 μ l를 첨가하여 반응을 정지시킨 후, 생성된 포마잔(formazan)을 560 nm에서 흡광도를

측정하여 잔틴/잔틴옥시다제 유도 슈퍼옥사이드 음이온 소거 효과를 비교한 결과를 IC₅₀ 값으로 구하였다. IC₅₀은 잔틴/잔틴옥시다제 유도 슈퍼옥사이드 음이온(superoxide radical, O₂⁻) 소거 효과를 계산하여 50% 억제효과를 나타내는 농도(IC₅₀)를 의미하며, 3회 측정을 통해 얻은 평균값을 하기 표 2에 나타내었다.

[0403] **시험예 4: 지질과산화물 생성 억제 효과**

[0404] 지질과산화물은 여러 산화반응에 의해 지질이 과산화되어 생성되는 물질로, 각종 반응성이 큰 활성산소와 자유 라디칼(free radical) 등이 불포화 지방산이 다량 함유된 세포막의 인지질을 산화시켜 세포막에 지질과산화물이 생성된다. 세포막에 지질과산화물이 축적되면 세포막의 유동성과 기능성이 저하되어 세포기능이 저해되고 세포 구조가 변화되는 등 조직상에 국소적인 장애가 생긴다.

[0405] 따라서, 본 발명에 따라 제조된 화합물들에 대한 지질과산화물 생성 억제 효과를 공지된 방법[참고문헌: Sanz, 등 *Xenobiotica*, **1994**, *24*, 689-699]; Buege, 등 *Methods in Enzymology*, **1978**, *52*, 302-310]에 따라 쥐의 간 균질액 및 TBARS (thiobarbituric acid-reactive substance)을 이용하여 평가하였다.

[0406] 구체적으로 쥐의 간 균질액 (100 μ l, 16 mg protein/ml), 10 μ M FeSO₄, 10 μ l 시료와 0.4 mM의 아스코르빅산, 50 mM 트리스-HCl (pH 7.5)를 가하여 총 부피가 1 ml가 되도록 하여 37 ° C에서 30분 동안 반응시켰다. 상기 반응용액에 티오바비유릭산 용액을 가하여 95 ° C에서 30분 동안 반응시킨 후 냉침하여 원심분리한 상등액을 취하여 마이크로플레이트 리더 (microplate reader)로 535 nm에서 흡광도를 측정하여, 지질과산화물 생성 억제력을 IC₅₀ 값으로 구하였다. 3회 측정을 통해 얻은 평균값을 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

[0407]

화합물명	DPPH 소거력 (IC ₅₀ , μ M)	슈퍼옥사이드 음이온 라디칼 소거력 (IC ₅₀ , μ M)	지질 과산화 억제력 (IC ₅₀ , μ M)
I-9	26.51 $\pm$ 0.30	>100	48.68 $\pm$ 4.57
I-10	41.35 $\pm$ 1.14	>100	52.46 $\pm$ 3.56
I-13	40.43 $\pm$ 1.61	31.19 $\pm$ 1.01	7.53 $\pm$ 0.24
I-14	45.48 $\pm$ 0.72	15.48 $\pm$ 0.82	6.09 $\pm$ 0.24
I-15	46.05 $\pm$ 0.72	29.22 $\pm$ 3.92	6.40 $\pm$ 0.33
I-16	42.18 $\pm$ 1.59	27.12 $\pm$ 2.08	6.15 $\pm$ 0.12
I-17	48.64 $\pm$ 0.17	37.99 $\pm$ 0.10	5.71 $\pm$ 0.20
I-18	36.72 $\pm$ 2.14	30.93 $\pm$ 1.50	7.34 $\pm$ 1.06
I-19	38.87 $\pm$ 2.42	41.44 $\pm$ 1.41	5.88 $\pm$ 0.28
I-20	44.65 $\pm$ 1.92	41.68 $\pm$ 1.91	6.06 $\pm$ 1.07
I-21	>100	>100	36.11 $\pm$ 3.71
아스코르빅산	44.65 $\pm$ 1.92	>100	>100
trolox	>100	>100	71.44 $\pm$ 5.54
MDL 28,170	>100	>100	>100

[0408] 표 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 화합물들은 항산화 효과를 갖는다. 이들의 항산화 작용은 대조물질로 측정된 아스코르빅산 보다 DPPH 자유 라디칼 소거능이 우수하거나 유사하였으며, 항산화제로 널리 알려져 있는 트롤록스 (trolox) 보다 우수한 지질 과산화 억제력을 나타내고 있다. 특히, 대조물질들은 잔틴(xanthine)과 잔틴 옥시다제 (xanthine oxidase, XOD)의 반응으로 생성되는 슈퍼옥사이드 음이온 (superoxide anion) 라디칼 생성을 억제할 수 없는 반면에, 본 발명의 화합물들은 슈퍼옥사이드 음이온 라디칼을 효과적으로 소거하는 것으로 나타났다.

[0409] 이와 같이, 본 발명의 케토-아미드 화합들은 μ -칼페인에 대하여 우수한 저해활성과 함께 우수한 항산화 작용을 동시에 나타내므로, μ -칼페인의 과도한 활성화와 활성산소종으로 인한 뇌졸중, 심장허혈, 지주막하출혈, 파킨슨씨병, 만성 퇴행성질환, 알츠하이머병, 근이영양증, 백내장, 혈전성 혈소판응집, 혈관 재협착증, 관절염 등과 같은 다수의 질환 치료 및 증상완화에 유용하게 사용될 수 있다.