



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년06월01일

(11) 등록번호 10-1863708

(24) 등록일자 2018년05월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 235/34 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)*A61K 31/17* (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)*A61K 31/277* (2006.01) *C07C 237/20* (2006.01)*C07C 261/04* (2006.01) *C07C 271/28* (2006.01)*C07D 209/18* (2006.01) *C07D 213/74* (2006.01)*C07D 215/02* (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07C 235/34 (2013.01)*A61K 31/165* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-7009836

(22) 출원일자(국제) 2014년09월17일

심사청구일자 2017년08월30일

(85) 번역문제출일자 2016년04월14일

(65) 공개번호 10-2016-0071384

(43) 공개일자 2016년06월21일

(86) 국제출원번호 PCT/AU2014/000922

(87) 국제공개번호 WO 2015/039172

국제공개일자 2015년03월26일

(30) 우선권주장

2013903571 2013년09월17일 오스트레일리아(AU)

2013903572 2013년09월17일 오스트레일리아(AU)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120041703 A

US20110082109 A1

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이연주

(54) 발명의 명칭 고혈압 및/또는 섬유증 치료용 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 화합물 및 고혈압 및/또는 섬유증의 예방적 및/또는 치료적 처치에서 이들의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/17 (2013.01)

A61K 31/18 (2013.01)

A61K 31/277 (2013.01)

C07C 237/20 (2013.01)

C07C 261/04 (2013.01)

C07C 271/28 (2013.01)

C07D 209/18 (2013.01)

C07D 213/74 (2013.01)

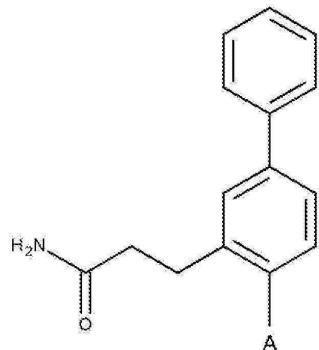
C07D 215/02 (2013.01)

명세서

청구범위

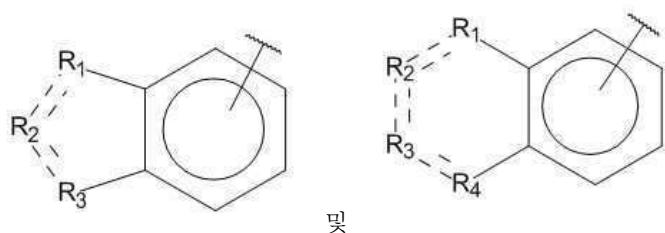
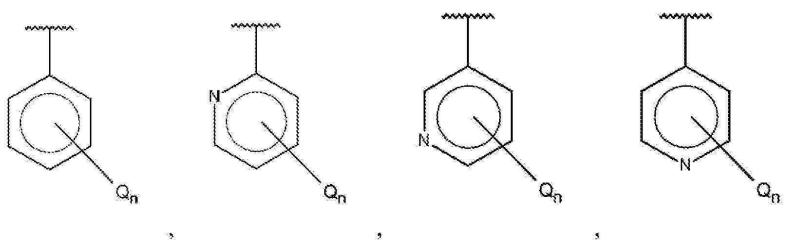
청구항 1

하기 화학식의 화합물 또는 그 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염:



(식 중,

A는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되며:



Q는 독립적으로 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고;

n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

R_1 , R_3 및 R_4 는 독립적으로 C, CH, CH₂, O, N, NH 또는 S이고,

R_2 는 C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ 또는 C=O이고,

여기서 n 이 1인 경우, Q는 하이드록시가 아니고,

상기 치환 아미노는 화학식 $-NHW$ 이고,

여기서 W는 -CN, -SO₂(X)_aY 및 -CO(X)_aY로부터 선택되고,

a는 0 또는 1이고,

X는 -NH- 및 -O-로부터 선택되고,

Y는 -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂OH 및 -CH₂CH₂OH로부터 선택되고,

상기 R₁ 및 R₂, R₂ 및 R₃, 및 R₃ 및 R₄ 간의 결합은 독립적으로 이중 또는 단일결합이고,
상기 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸로 구성된 그룹으로부터 선택됨).

청구항 2

제1항에 있어서, Q가 F, Cl, Br 및 I로 구성된 그룹으로부터 선택된 할로인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

삭제

청구항 4

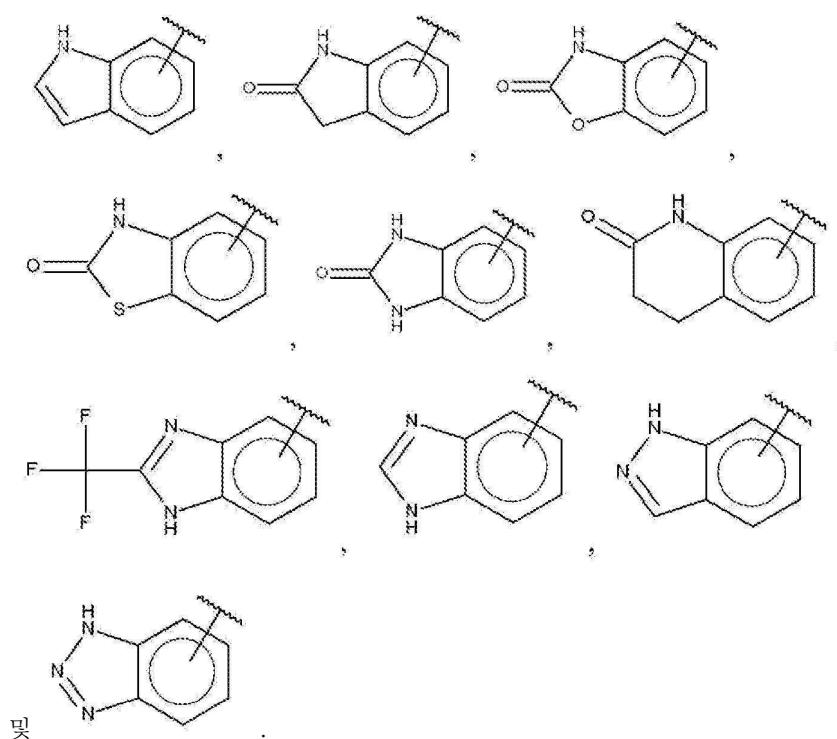
제1항에 있어서, Q가 -NHSO₂CH₃, -NHCOH, -NHCONHCH₃, -NHCONHCH₂CH₃, -NHSO₂NHCH₃, -NHSO₂NHCH₂CH₃, -NHCOCH₃, -NHCOOCH₃, -NHCOOCH₂CH₂OH, -NHCONH₂ 및 -HCN으로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환 아미노인 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

삭제

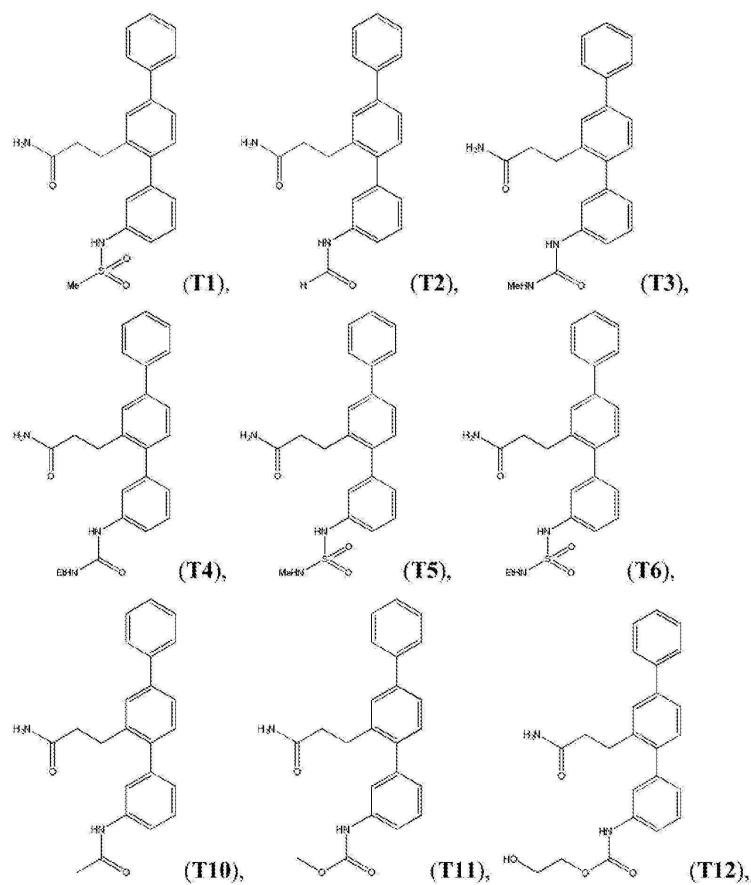
청구항 6

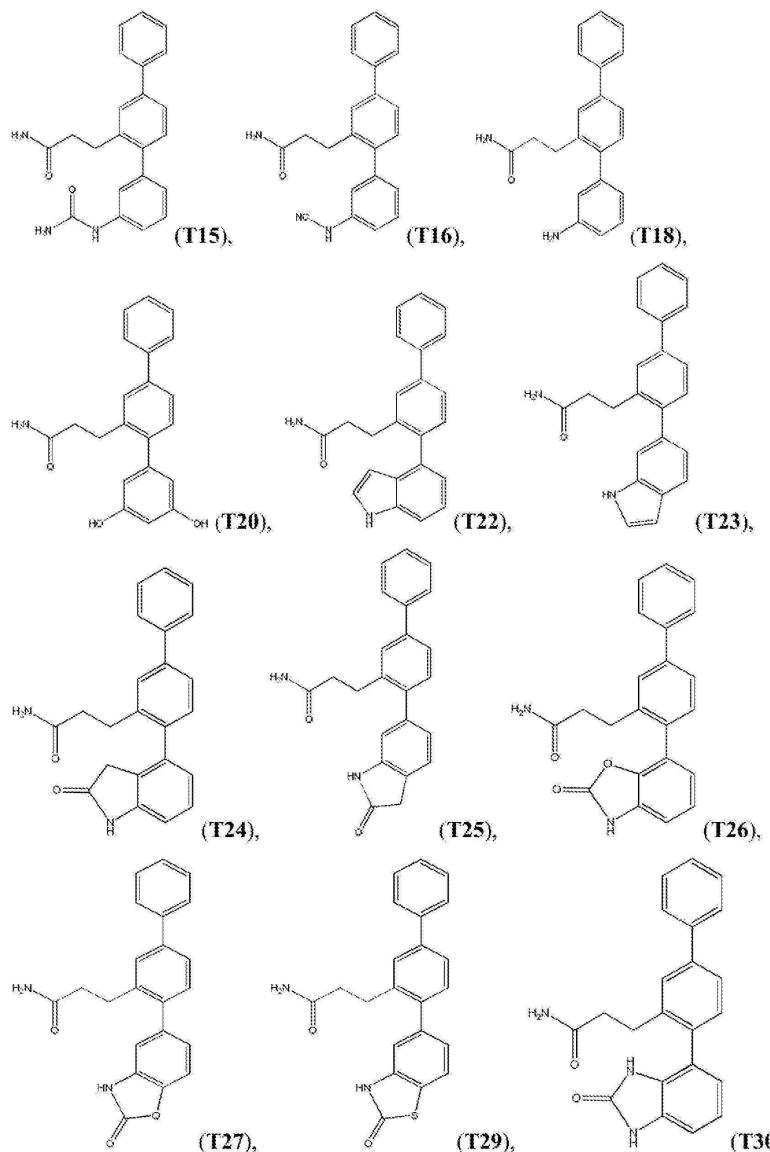
제1항에 있어서, A가 하기로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염:

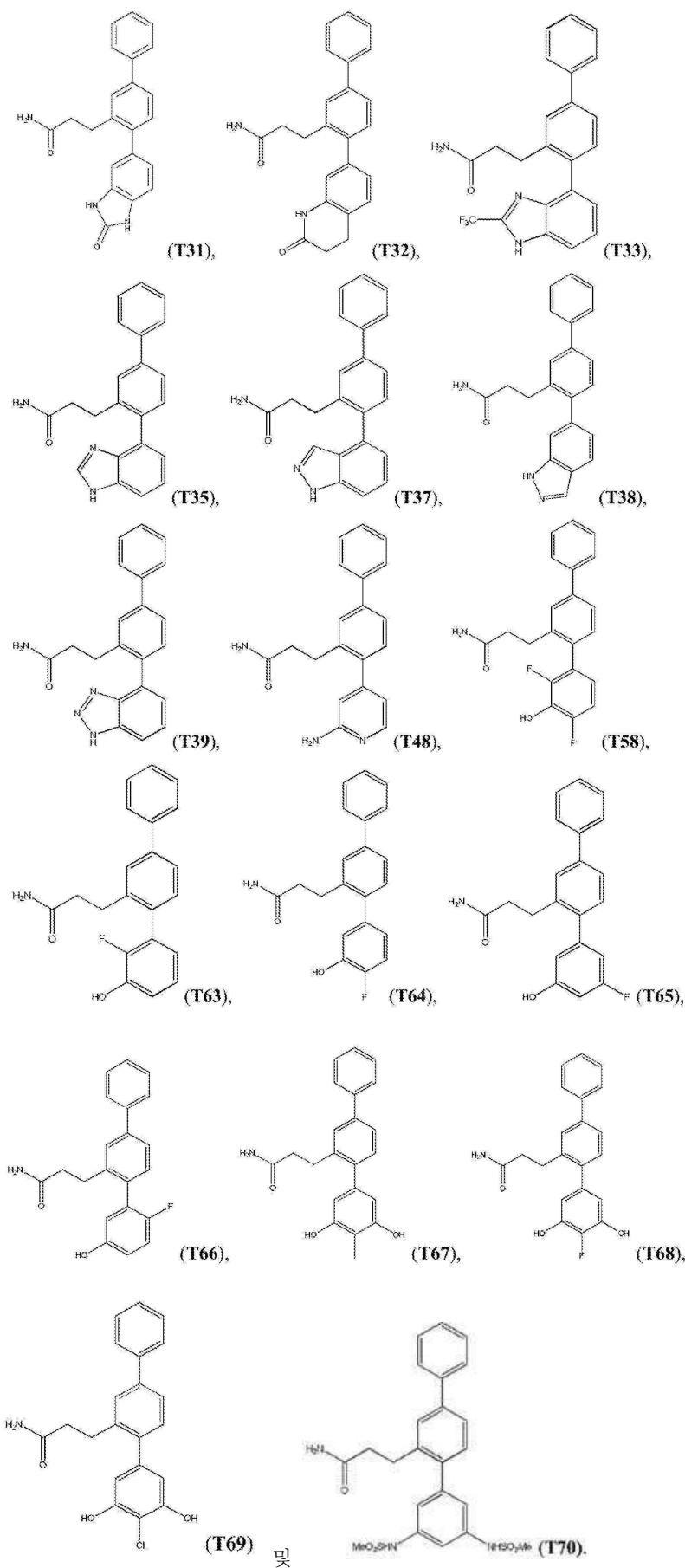


청구항 7

제1항에 있어서, 화합물이 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염:







삭제

청구항 9

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 고혈압 (hypertension) 또는 전-고혈압 (prehypertension)의 치료적 처치를 위한 약학 조성물.

청구항 10

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 섬유증 (fibrosis)의 예방적 처치를 위한 약학 조성물.

청구항 11

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 섬유증의 치료적 처치를 위한 약학 조성물.

청구항 12

제1항, 제2항, 제4항, 제6항 및 제7항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 고혈압 및 섬유증의 치료적 처치를 위한 약학 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 (myocardial fibrosis) 또는 신장 섬유증 (kidney fibrosis)인 것인 약학 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 및 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 또는 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 및 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 또는 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 섬유증은 심근 섬유증 및 신장 섬유증인 것인 약학 조성물.

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 화합물 및 심혈관 질병의 예방적 및/또는 치료적 처치, 특히 전-고혈압, 고혈압 및/또는 섬유화 질환의 처치에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 일차적으로 심혈관 질병의 예방적 및/또는 치료적 처치를 위해 개발되었으며, 상기 적용에 대해 본원에서 이후 기재될 것이다. 그러나 본 발명이 상기 특정 사용 분야로 제한되지 않음이 이해될 것이다.

배경 기술

[0003] 명세서에 걸친 선행 기술의 모든 논의는 어떤 방식으로도 이러한 선행 기술이 널리 공지되어 있거나 해당 분야의 공통적인 일반 지식의 일부를 형성한다는 인정으로 간주되어서는 안 된다.

[0004] 고혈압(높은 혈압)은 서방 국가에서 30% 내지 33%의 발생률을 가지며, 세계적으로 성인 집단의 26%에 영향을 미친다. 고혈압의 세계적인 발생률은 인도 및 중국의 서구화 결과 2025년까지 29%에 도달할 것으로 예상된다. 현재 연구는 고혈압 환자의 20% 미만이 이들의 권장 혈압(BP) 목표를 달성하며, 이 목표를 달성하기 위해 환자의 75% 초과에서 여러 항고혈압 제제를 이용한 치료법이 필요함을 시사한다. 전-고혈압(약간 상승된 혈압)은 미국 성인의 31%에 영향을 미치며, 치료받지 않으면 고혈압으로 진행될 수 있다.

[0005] 현재 이용 가능한 모든 치료법은 부작용을 갖는다:

- 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI) - 기침, 혈관신경성 부종, 고칼륨혈증;
- 안지오텐신 수용체 차단제ARB) - 혈관신경성 부종, 고칼륨혈증;
- 칼슘 채널 차단제(CCB) - 흉조, 다리/발목 부종, 변비;
- 티아지드 이뇨제 - 신규 발병 당뇨병, 통풍, 저나트륨혈증;
- 베타(β) 차단제 - 신규 발병 당뇨병, 운동 불능, 서맥, 당뇨병에서의 저혈당증 차폐; 및
- 알도스테론 길항제 - 여성유방증, 월경과다, 고칼륨혈증.

[0012] 병용 치료법을 사용해야 하는 필요성은 환자가 부작용을 경험하고 그 결과 이들의 BP 목표를 달성하지 못할 가능성을 증가시킨다.

[0013] 고혈압 및 전-고혈압은 심장, 신장 및 혈관 손상 발생의 주 요인으로, 흉터 조직 또는 섬유증에 의해 정상 기능 조직을 대체한다. 현재 항고혈압 제제의 일부 - ACE 억제제, ARB 레닌 억제제 및 알도스테론 길항제는 섬유증에 의한 기능적 조직의 대체 진행을 지연시킬 수 있지만, 어느 것도 기존 섬유증을 역전시키고 정상 조직 구조를 복원하는 것으로 나타나지 않았다. 따라서 BP를 유의미하게 감소시키는 유효성을 가지며, 이에 따라 더 큰 비율의 환자가 단일 제제 치료법으로 BP 목표를 달성하고/하거나 기존 섬유증을 역전시키고/시키거나 정상 조직 구조를 복원할 수 있도록 하는 제제가 필요하다.

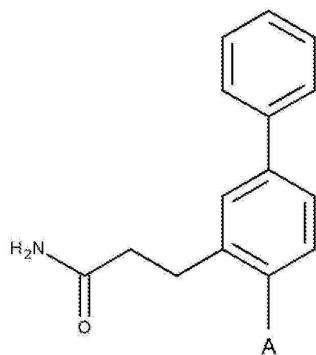
[0014] 본 발명의 목적은 선행 기술의 적어도 하나의 단점을 극복하거나 완화시키거나, 유용한 대안을 제공하는 것이다.

발명의 내용

[0015] 발명의 요약

[0016] 놀랍게도, 본 발명자들은 특정한 신규 터페닐 화합물이 혈압 저하 및/또는 항-섬유화 효과를 가짐을 확인하였다. 이를 효과는 정맥내 및/또는 경구 투여 연구에서 확인할 수 있다.

[0017] 하나의 양태에 따르면, 본 발명은 하기 화학식의 화합물 또는 그 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염물을 제공한다:

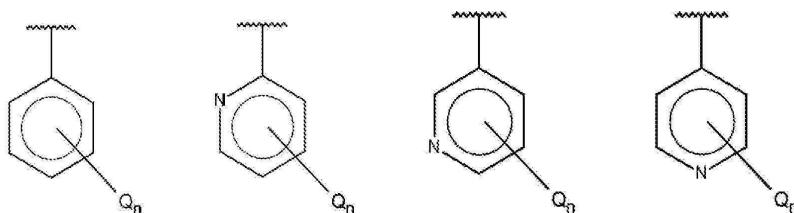


[0018]

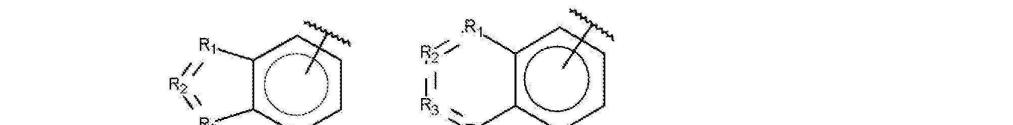
식 중,

[0019]

A는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되며:



[0020]



[0021]

Q는 독립적으로 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고;

[0022]

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0023]

R_1, R_3 및 R_4는 독립적으로 C, CH, CH_2, O, N, NH 또는 S이고,

[0024]

R_2는 C, CH, CH_2, N, NH, C-CF_3, CH-CF_3 또는 C=O이고,

[0025]

여기서 n이 1인 경우, Q는 하이드록시가 아니다.

[0026]

하나의 구현예에서, Q는 F, Cl, Br 및 I로 구성된 그룹으로부터 선택된 할로이다.

[0027]

하나의 구현예에서, Q는 화학식 -NHW의 치환 아미노이고, 식 중

[0028]

W는 -CN, -SO_2(X)_aY 및 -CO(X)_aY로부터 선택되고,

[0029]

a는 0 또는 1이고,

[0030]

X는 -NH- 및 -O-로부터 선택되고,

[0031]

Y는 -H, -CH_3, -CH_2CH_3, -CH_2OH 및 -CH_2CH_2OH로부터 선택된다.

[0032]

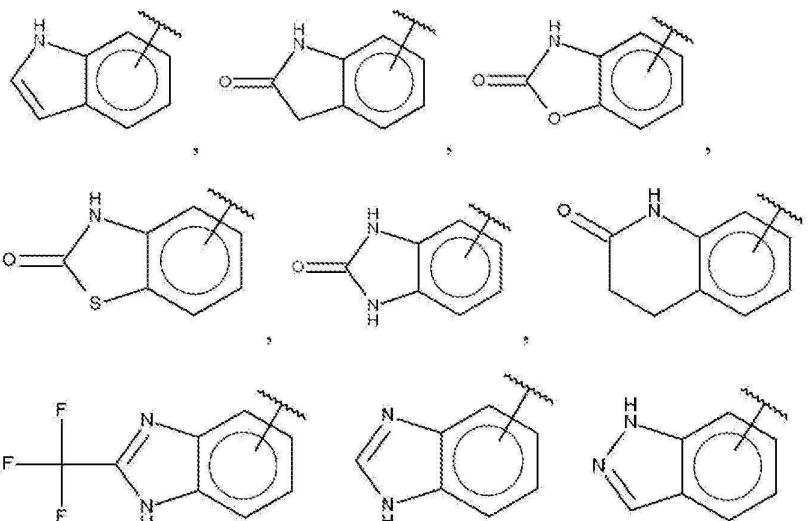
하나의 구현예에서, Q는 -NHSO_2CH_3, -NHCOH, -NHCONHCH_3, -NHCONHCH_2CH_3, -NHSO_2NHCH_3, -NHSO_2NHCH_2CH_3, -NHCOCH_3, -NHCOOCH_3, -NHCOOCH_2CH_2OH, -NHCONH_2 및 -HCN으로 구성된 그룹으로부터 선택된 치환 아미노이다.

[0033]

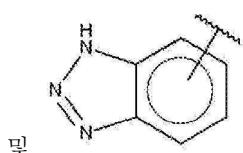
하나의 구현예에서, Q는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸로 구성된 그룹으로부터 선택된 알킬이다.

[0036]

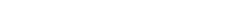
하나의 구현예에서, A는 하기로부터 선택된다:



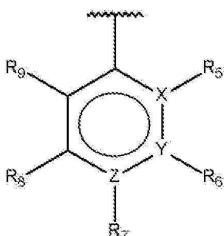
[0037]



[0038]



하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0040]

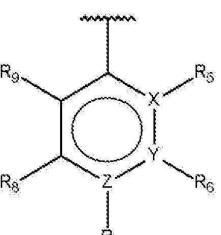
식 중,

X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

R₅ 내지 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되며, 단 R₅ 내지 R₉ 중 하나가 할로인 경우, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0044]

하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0045]

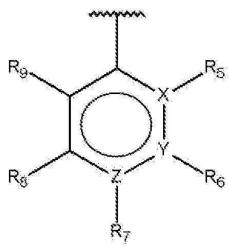
식 중,

X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

R₅ 내지 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R₅ 내지 R₉ 중 하나가 할로인 경우, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노

여야 한다.

[0049] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0050]

식 중,

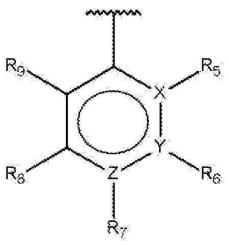
[0052] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0053]

R₅ 내지 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R₅ 내지 R₉ 중 하나가 할로인 경우, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 알킬, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0054]

하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0055]

식 중,

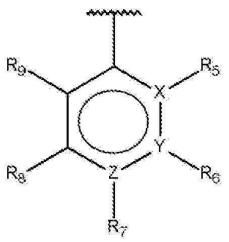
[0057] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0058]

R₅ 내지 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R₅ 내지 R₉ 중 하나가 알킬인 경우, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0059]

하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0060]

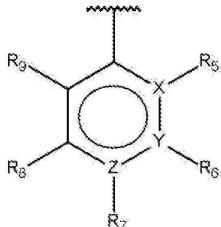
식 중,

[0062] X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0063]

R₅ 내지 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R₅ 내지 R₉ 중 하나가 알킬인 경우, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0064] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0065]

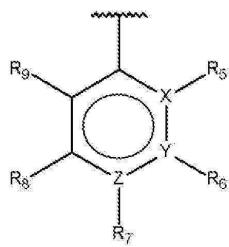
식 중,

X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

R₅ 내지 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R₅ 내지 R₉ 중 하나가 알킬인 경우, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 할로, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0069]

하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0070]

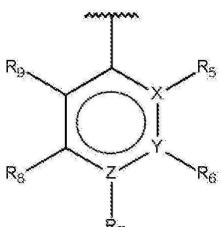
식 중,

X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

R₅ 내지 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R₅ 내지 R₉ 중 하나가 하이드록시인 경우, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 수소가 아니다.

[0074]

하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



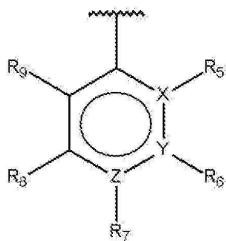
[0075]

식 중,

X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

R₅ 내지 R₉는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R₅ 내지 R₉ 중 하나가 하이드록시인 경우, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 할로, 하이드록시, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.

[0079] 하나의 구현예에서, A는 하기와 같다:



[0080]

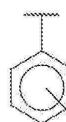
식 중,

[0082]

X, Y 또는 Z는 C 또는 N이고, 여기서 X, Y 또는 Z 중 하나만 N일 수 있고,

[0083]

R5 내지 R9는 독립적으로 수소, 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되고, 단 R5 내지 R9 중 하나가 하이드록시인 경우, 나머지 R5 내지 R9 중 적어도 하나는 할로, 아미노 또는 치환 아미노여야 한다.



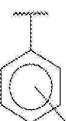
[0084]

하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 치환 아미노이고 n은 1이다.



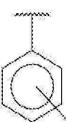
[0085]

하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 치환 아미노이고 n은 2이다.



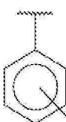
[0086]

하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 아미노이고 n은 1이다.



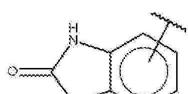
[0087]

하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 아미노이고 n은 2이다.



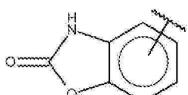
[0088]

하나의 구현예에서, A는 이고, Q는 하이드록시이고 n은 2이다.



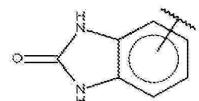
[0089]

하나의 구현예에서, A는 이다.

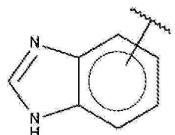


[0090]

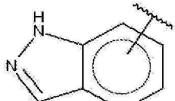
하나의 구현예에서, A는 이다.



[0091] 하나의 구현예에서, A는 이다.



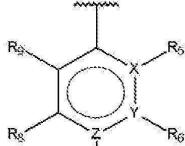
[0092] 하나의 구현예에서, A는 이다.



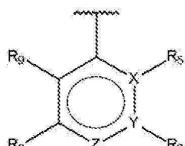
[0093] 하나의 구현예에서, A는 이다.



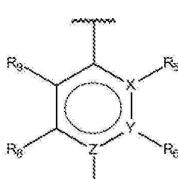
[0094] 하나의 구현예에서, A는 이다.



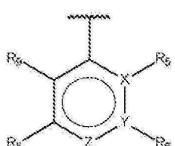
[0095] 하나의 구현예에서, A는 이고, X 및 Y는 C이고, Z는 N이고 R5 내지 R9 중 하나는 아미노이다.



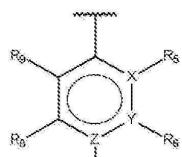
[0096] 하나의 구현예에서, A는 이고, X, Y 및 Z는 모두 C이고 R5 내지 R9 중 하나는 하이드록시이고, 나머지 R5 내지 R9 중 적어도 하나는 할로이다.



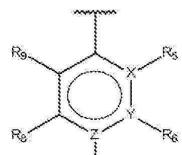
[0097] 하나의 구현예에서, A는 이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R5 내지 R9 중 두 개는 하이드록시이고, 나머지 R5 내지 R9 중 적어도 하나는 할로이다.



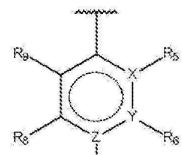
[0098] 하나의 구현예에서, A는 이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R5 내지 R9 중 두 개는 하이드록시이고, 나머지 R5 내지 R9 중 적어도 하나는 알킬이다.



- [0099] 하나의 구현예에서, A는 이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R₅ 내지 R₉ 중 하나는 알킬이고, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 하이드록시이다.

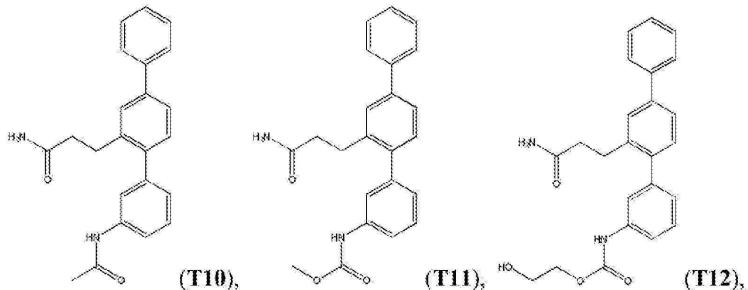
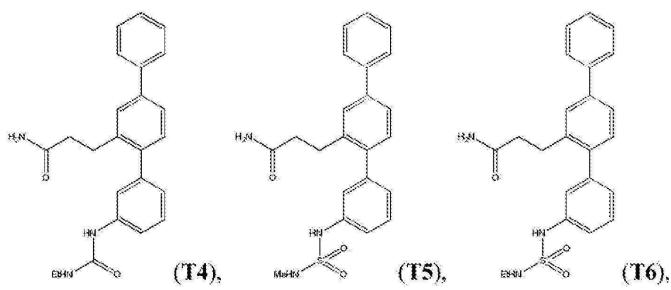
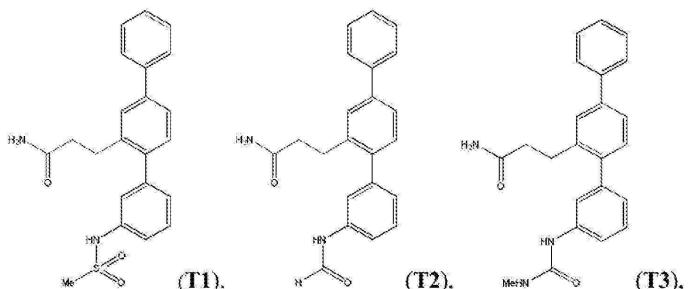


- [0100] 하나의 구현예에서, A는 이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R₅ 내지 R₉ 중 하나는 할로이고, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 하이드록시이다.

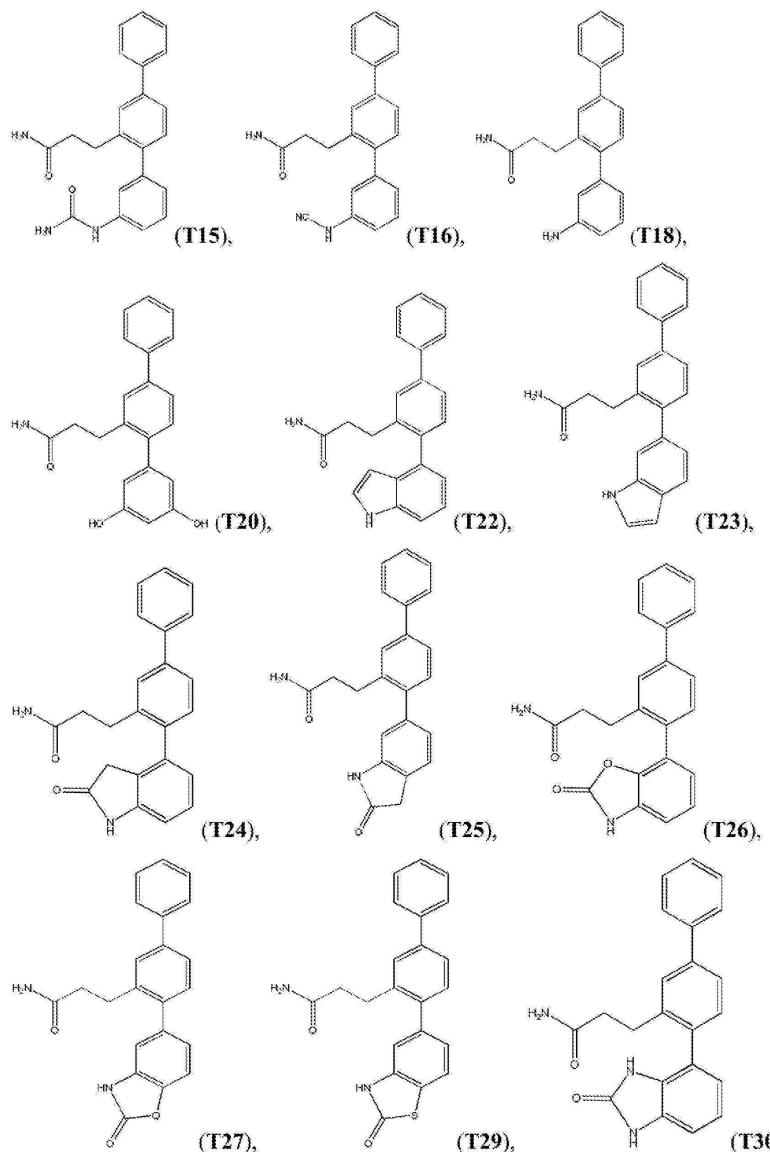


- [0101] 하나의 구현예에서, A는 이고, Z, Y 및 Z는 모두 C이고 R₅ 내지 R₉ 중 두 개는 할로이고, 나머지 R₅ 내지 R₉ 중 적어도 하나는 하이드록시이다.

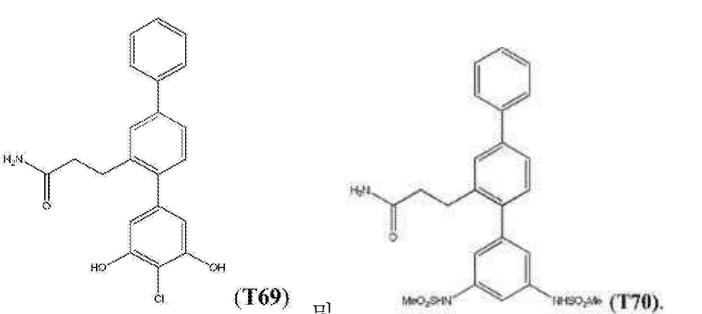
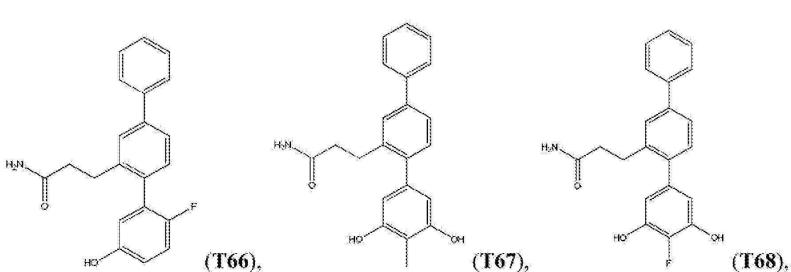
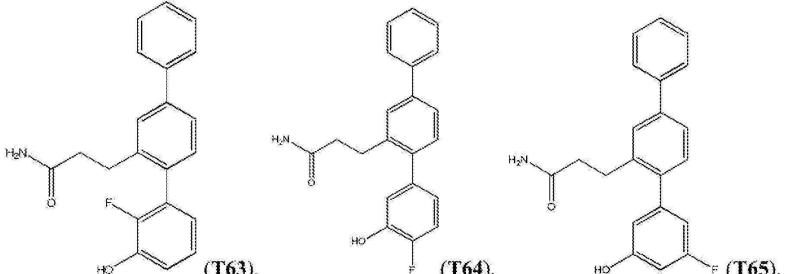
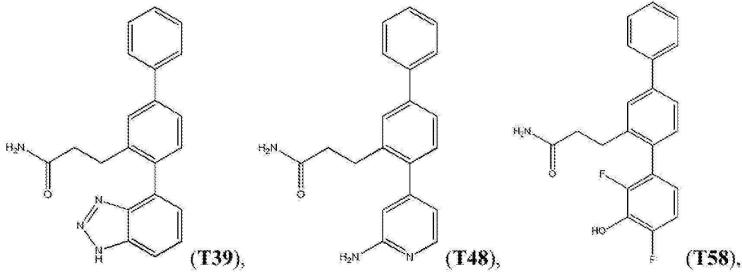
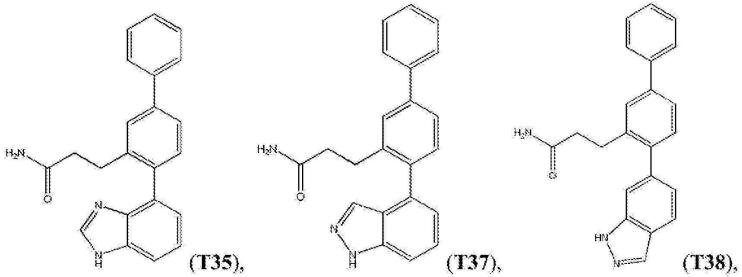
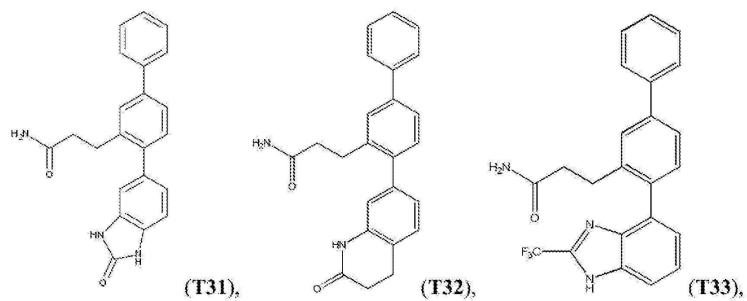
- [0102] 하나의 구현예에서, 화합물은 하기로 구성된 그룹으로부터 선택된다:



- [0103]



[0104]



[0105]

[0106]

[0107]

[0108]

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

- [0109] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 고혈압 또는 전-고혈압의 치료적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0110] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 섬유증의 치료적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0111] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 섬유증의 예방적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0112] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 고혈압 및 섬유증의 치료적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0113] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 대상체에 본 발명에 따른 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 전-고혈압 및 섬유증의 치료적 처치 방법에 관한 것이다.
- [0114] 하나의 구현예에서, 섬유증은 심근 섬유증 또는 신장 섬유증이다.
- [0115] 또 다른 구현예에서, 섬유증은 심근 섬유증 및 신장 섬유증이다.
- [0116] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 고혈압 또는 전-고혈압의 치료적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0117] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 섬유증의 치료적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0118] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 섬유증의 예방적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0119] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 고혈압 및 섬유증의 치료적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0120] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 전-고혈압 및 섬유증의 치료적 처치에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.
- [0121] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 고혈압 또는 전-고혈압의 치료적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0122] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 섬유증의 치료적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0123] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 섬유증의 예방적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0124] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 고혈압 및 섬유증의 치료적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0125] 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 전-고혈압 및 섬유증의 치료적 처치용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0126] 문맥 상 명확히 달리 요구되지 않는 한, 설명 및 청구범위에 걸쳐 단어 "포함한다", "포함하는" 등은 배타적이거나 독점적인 것과 대비되어 포함하는 개념으로; 즉, "비제한적으로 포함하는" 개념으로 간주되어야 한다.

도면의 간단한 설명

- [0127] 도 1: 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트의 합성.
- 도 2: T1, T2, T10 및 T18의 합성.
- 도 3: 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트의 합성.
- 도 4: T20의 합성.
- 도 5: T70의 합성.
- 도 6: T48의 합성.

도 7: 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일트리플루오로메탄설포네이트의 합성.

도 8: T25의 합성.

도 9: 인돌론 피나콜 붕산 에스테르의 합성.

도 10: T31의 합성.

도 11: xCELLigence RTCA 기구를 이용해서 결정된, 래트 A10 혈관 평활근 세포 상에서 3가지 농도 62.5 μM (흰 막대), 125 μM (벳금 무늬 막대) 및 250 μM (검은 막대)에서 다양한 화합물에 대한 기준선 정규화 세포 지수.

도 12: xCELLigence RTCA 기구를 이용해서 결정된, 소 대동맥 내피 세포 상에서 3가지 농도 62.5 μM (흰 막대), 125 μM (벳금 무늬 막대) 및 250 μM (검은 막대)에서 다양한 화합물에 대한 기준선 정규화 세포 지수.

도 13: 4 주 치료법 후 2.2% 염 식이 상에서 대조군 및 처리된 자연발생 고혈압 래트(SHR)에서의 수축기(벳금 무늬 막대) 및 이완기(흰 막대) 혈압. T1, T2, T20, T31 및 T48은 4 주 동안 음용 용액(5% 에탄올) 중 500 pmol/kg/분으로 투여하였고, T70은 음용 용액 중 100 pmol/kg/분으로 투여하였다. 대조군 수축기 대비 처리된 수축기 * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.005 및 **** p<0.0005; 이완기 대조군 대비 처리된 이완기 # p<0.05, ## p<0.025 및 ### p<0.005.

도 14: 다양한 화합물에 대한 A10 혈관 평활근 세포에 대한 기준선 정규화 세포 지수 및 수축기 혈압 간 상관관계.

도 15: 다양한 화합물에 대한 소 대동맥 내피 세포에 대한 기준선 정규화 세포 지수 및 수축기 혈압 간 상관관계.

도 16: 14 주 동안 2.2% 염 식이 상에서 그리고 음용 용액 중 약물 또는 비히클 대조군을 이용한 4 주 처리 후 SHR에서 Masson 삼색 염색된 조직학적 섹션 상에 컴퓨터 처리된 조직형태측정에 의해 정량된 심근 섬유증. 18 주 비히클 처리 대조군 대비 * p<0.005, ** p<0.001 및 *** p<0.0005. 14 주 대조군 대비 # p<0.05, ## p<0.01, ### p<0.005 및 ##### p<0.0005. 후자의 비교는 기존 병리를 역전시키는 능력을 시사한다.

도 17: 14 주 동안 2.2% 염 식이 상에서 그리고 음용 용액 중 약물 또는 비히클 대조군을 이용한 4 주 처리 후 SHR에서 Masson 삼색 염색된 조직학적 섹션 상에 컴퓨터 처리된 조직형태측정에 의해 정량된 신장에서의 간질 섬유증. 18 주 비히클 처리 대조군 대비 * p<0.005, ** p<0.001 및 *** p<0.0005. 14 주 대조군 대비 # p<0.05. 후자의 비교는 기존 병리를 역전시키는 능력을 시사한다.

도 18: 다양한 화합물에 대한 소 대동맥 내피 세포에 대한 기준선 정규화 세포 지수 및 심근 섬유증 간 상관관계.

도 19: 다양한 화합물에 대한 소 대동맥 내피 세포에 대한 기준선 정규화 세포 지수 및 신장 간질 섬유증 간 상관관계.

도 20: 대조군 래트(A) 및 T1(B), T2(C), T20(D) 또는 T31(E) 500 pmol/kg/분으로 4 주 동안 처리된 래트에 대한 심장 현미경 사진.

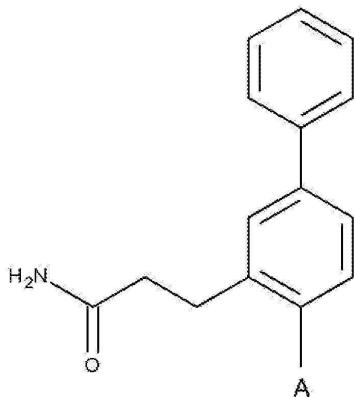
도 21: 대조군 래트(A) 및 T1(B), T2(C), T20(D) 또는 T31(E) 500 pmol/kg/분으로 4 주 동안 처리된 래트에 대한 신장 현미경 사진.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

본 발명의 상세한 설명

[0128] 본 발명은 실험 동물 모델에서의 경구 투여 연구에서 혈압 저하 및 항-섬유화 효과를 나타내는 특정한 신규 터페닐 화합물에 관한 것이다. 항-섬유화 활성에 관해, 본 발명의 화합물은 섬유증 방지, 확립된 섬유증의 진행 저연 및/또는 확립된 섬유증 정도의 감소(역전)에 효과적이다. 이는 본 발명의 화합물로 치치될 수 있는 질환의 범위 및 중증도에 관해 중요한 발견이다.

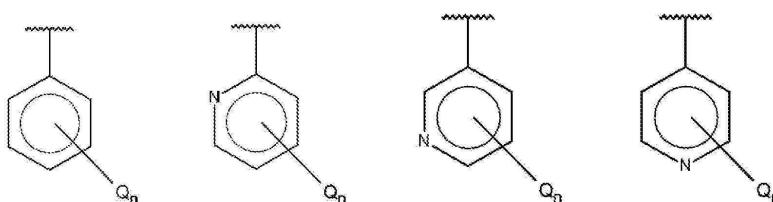
[0130] 본 발명의 화합물은 하기 화학식으로 나타내는 화합물, 또는 그 입체이성질체 또는 약학적으로 허용 가능한 염이다:



[0131]

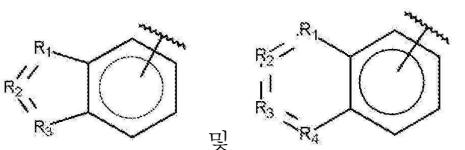
식 중,

[0133] A는 하기로 구성된 그룹으로부터 선택되며:



[0134]

, , , ,



[0135]

및 ,

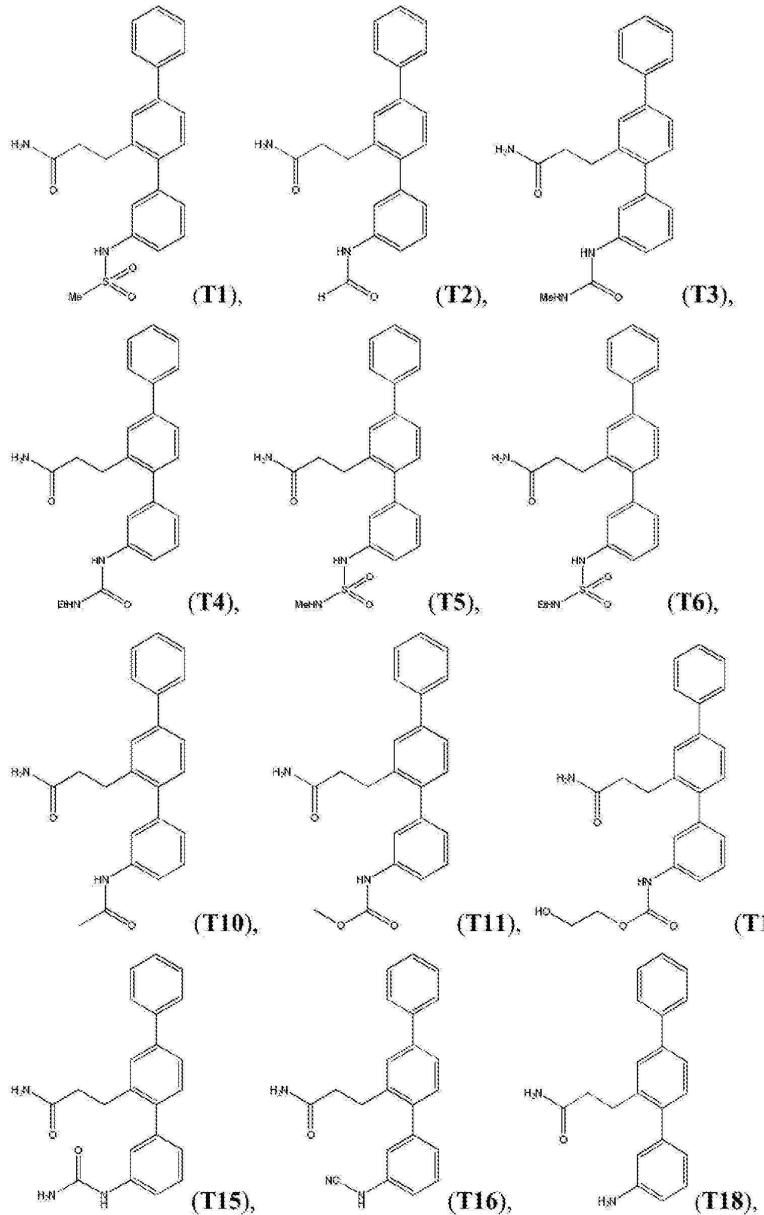
[0136] Q는 독립적으로 할로, 알킬, 하이드록시, 아미노 및 치환 아미노로부터 선택되며;

[0137] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

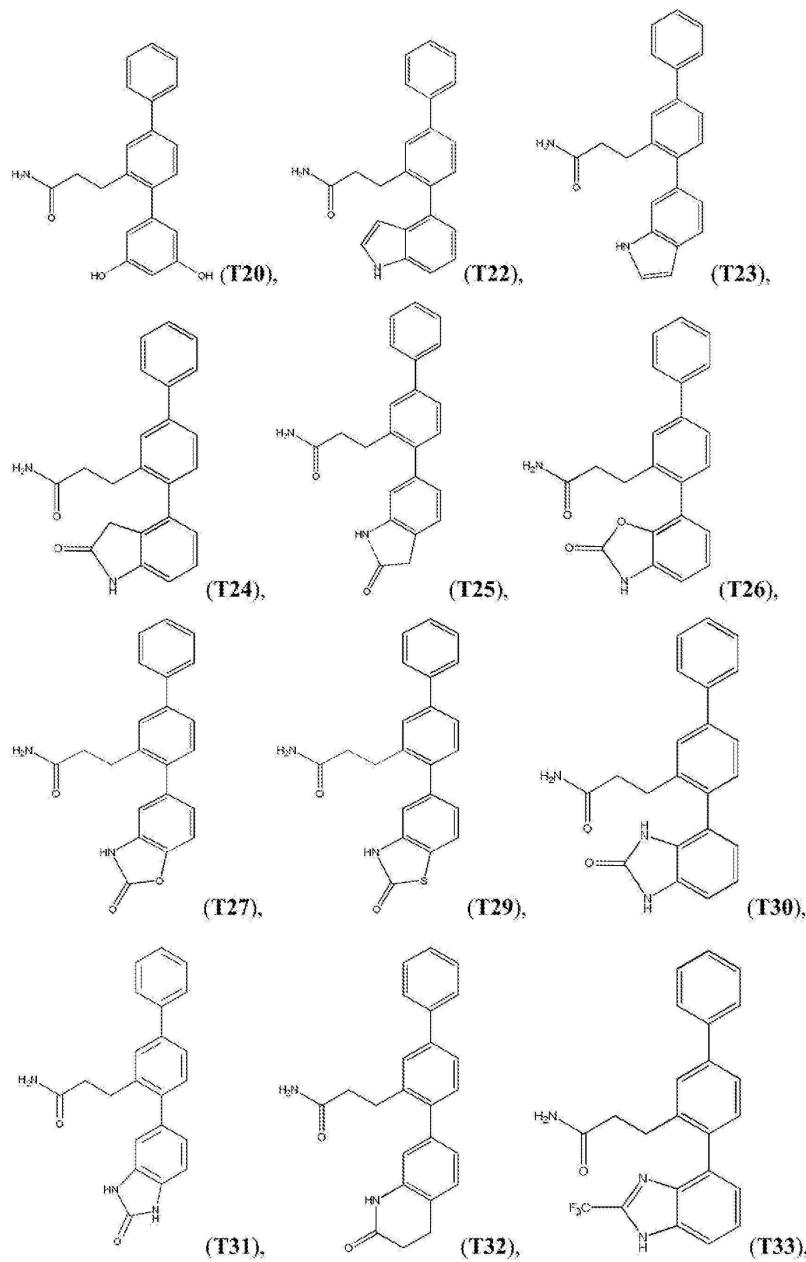
[0138] R₁, R₃ 및 R₄는 독립적으로 C, CH, CH₂, O, N, NH 또는 S이고,[0139] R₂는 C, CH, CH₂, N, NH, C-CF₃, CH-CF₃ 또는 C=O이고,

[0140] 여기서 n이 1인 경우, Q는 하이드록시가 아니다.

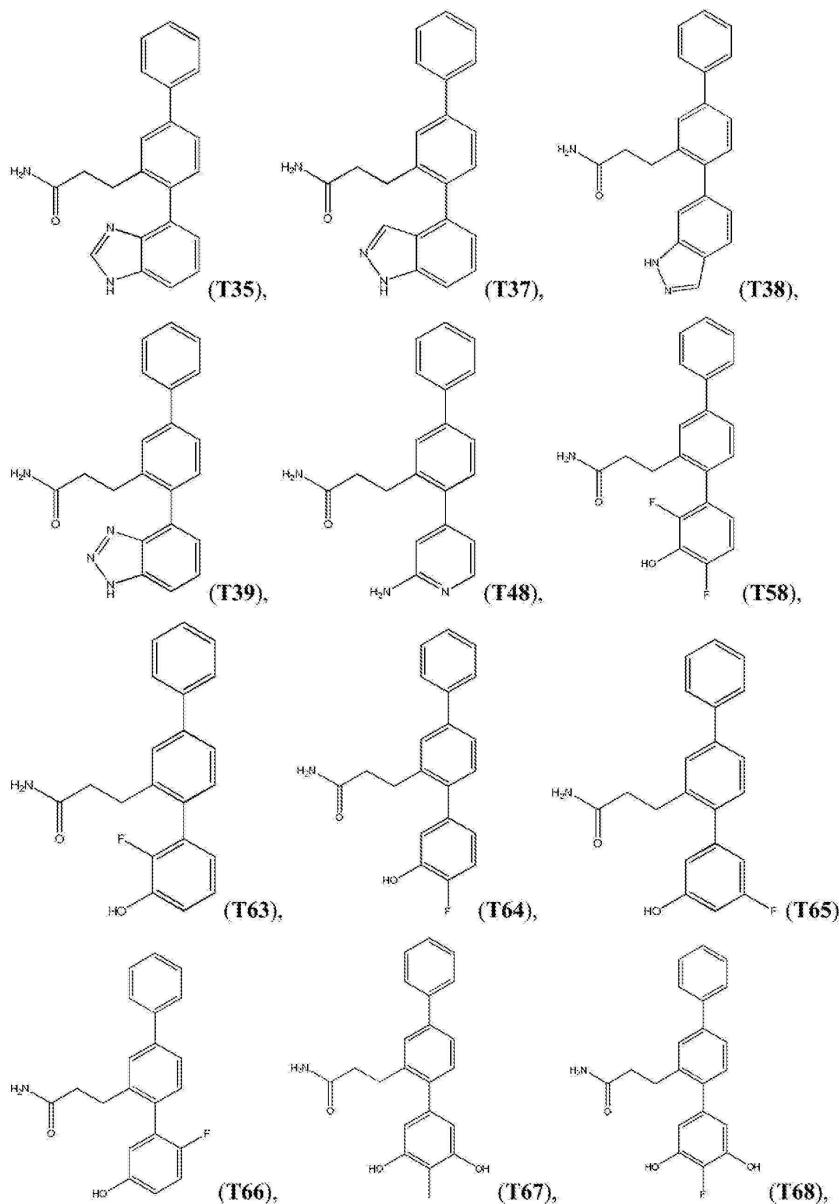
[0141] 하기 화합물은 본 발명의 화합물의 구체적이지만 비제한적인 예이다:



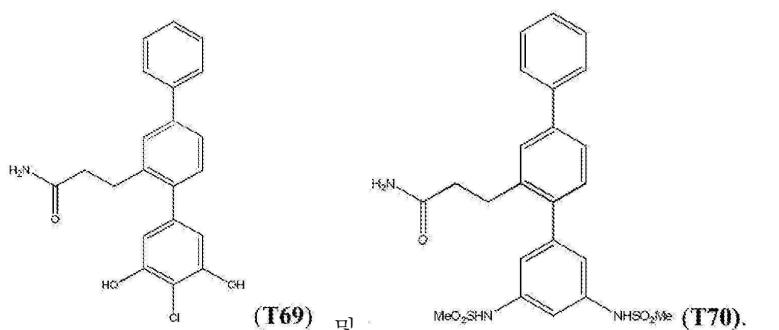
[0142]



[0143]



[0144]



[0145]

[0146] 본원에서 사용되는 용어 "할로"는 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 또는 $-I$ 를 나타내며; 용어 "하이드록시"는 $-OH$ 를 의미하고; 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 를 의미하고; 용어 "치환 아미노"에는 $-NHW$ 가 포함되고, 여기서 W는 $-CN$, $-\text{SO}_2(\text{X})_a\text{Y}$ 및 $-\text{CO}(\text{X})_a\text{Y}$ 로부터 선택되고, a는 0 또는 1이고, X는 $-NH-$ 및 $-O-$ 로부터 선택되고, Y는 $-H$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 로부터 선택된다.

[0147]

[0147] 본원에서 사용되는 약어 Me, Et, Ph, Ms는 메틸, 에틸, 페닐 및 메탄설포닐을 각각 나타낸다. 당분야 유기 화학자에 의해 이용되는 약어의 더 포괄적인 목록은 문헌 [Journal of Organic Chemistry]의 각 볼륨의 첫 번째 발행 간행물에 나타나며; 상기 목록은 전형적으로 표준 약어 목록을 표제로 하는 표로 제공된다. 상기 목록에 포함되는 약어는 표제로 표시된다.

함된 약어 및 당분야 유기 화학자에 의해 이용되는 모든 약어가 본원에 참조로 포함된다.

- [0148] 본 발명의 화합물은 특히 기하 또는 입체 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 본 발명의 범위 내에 속하는 시스- 및 트랜스-이성질체, (R)- 및 (S)-거울상 이성질체, 부분이성질체, (d)-이성질체, (l)-이성질체, 그라세믹 혼합물 및 그 다른 혼합물을 포함하는 그러한 모든 화합물을 포함한다. 그러한 모든 이성질체뿐만 아니라 그 혼합물을 본 발명에 포함하려는 것이다.
- [0149] 예를 들어 본 발명의 화합물의 특정한 거울상 이성질체를 원하는 경우, 이는 비대칭 합성에 의해 또는 생성된 부분이성질체 혼합물이 분리되고 보조 기가 절단되어 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공하는 키랄 보조 기를 이용한 유도체화에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 부분이성질체 염을 적절한 광학 활성 산 또는 염기로 형성한 후 당분야에 널리 공지된 분별 결정 또는 크로마토그래피 수단에 의해 이렇게 형성된 부분이성질체를 분해하고, 이어서 순수한 거울상 이성질체를 회수할 수 있다.
- [0150] 일반적으로, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 후술된 바와 같은 일반 반응식에 예시된 방법에 의해, 또는 그 개질에 의해, 쉽게 이용 가능한 원료, 시약 및 통상적 합성 절차를 이용해서 제조할 수 있다. 이들 반응에서, 그 자체가 공지되어 있는 변이체를 사용하는 것도 가능하지만, 여기서는 언급하지 않는다.
- [0151] 본 발명은 또한 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염을 고려한다. 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"에는 산 및 염기 부가 염이 모두 포함되며, 유리 염기 또는 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하고, 생물학적으로나 다르게 바람직하지 않은 염을 나타낸다. 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 또는 유기 산 또는 염기로 형성되며, 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 원 위치에서 또는 그 자유 염기 또는 산 형태인 정제된 화합물을 적합한 유기 또는 무기 산 또는 염기와 별도 반응시키고 이렇게 형성된 염을 단리하여 제조할 수도 있다.
- [0152] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "섬유증"에는 비제한적으로 심근 섬유증 및/또는 신장 섬유증이 포함된다.
- [0153] 확립된 섬유증의 처치에 부가하여, 본 발명의 화합물은 섬유증 발생 위험이 있는 대상체에서 예방적으로 이용될 수 있다. 섬유증 발생 위험 분류에 속하는 대상체의 예에는 고혈압, 당뇨병, 심근염, 허혈성 심장병, 콘증후군, 크롬친화세포종, 유전적 소인 고염 식이를 갖고/갖거나 암 화학치료법에서 사용되는 약물(예컨대 다우노루비신)을 수여받는 자들이 있다. 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "예방적"은 특히 위험군에서 섬유증 발생을 예방하거나 지연하기 위해 사용되는 처치를 포괄하려는 것이다. 예방적 처치가 제공될 수 있는 대상체는 이미 심초음파에서 초기 심부전의 징후를 가질 수 있다.
- [0154] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "고혈압"은 약 139 mmHg 초과의 수축기 및/또는 약 89 mmHg 초과의 확장기 성인 혈압을 나타낸다.
- [0155] 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "전-고혈압"은 약 120 mmHg 내지 139 mmHg 범위의 수축기 및/또는 약 80 mmHg 내지 89 mmHg 범위의 확장기 성인 혈압을 나타낸다.
- [0156] 본 발명은 또한 허용 가능한 약학 부형제와 함께 본 발명의 화합물을 포함하는 약학 조성물을 고려한다. 본 발명의 맥락에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 조성물의 임의의 약학적으로 허용 가능한 불활성 성분을 의미한다. 당분야에 널리 공지된 바와 같이, 부형제에는 희석제, 완충제, 결합제, 윤활제, 봉해제, 착색제, 항산화제/보존제, pH-조정제 등이 포함된다. 부형제는 최종 형태의 원하는 물리적 양태: 예로 원하는 경도 및 신속히 분산 가능하고 쉽게 삼켜지는 부서짐성 등의 정제 수득에 기반하여 선택된다. 그 섭취 후 조성물로부터 원하는 활성 성분의 방출 속도도 부형제 선택에 기여한다. 약학 조성물에는 임의 형태의 투여형, 예컨대 정제, 캡슐, 분말, 액체 제형, 지연 또는 서방성 방출, 패치, 코담배, 비강 스프레이 등이 포함될 수 있다. 고려되는 약학 조성물의 물리적 형태 및 함량은 약학 제형 분야에서 숙련자에 의해 제형화될 수 있고, 예를 들어 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, 1995; British Pharmacopoeia 2000] 및 유사한 제형 텍스트 및 매뉴얼에 기재된 잘 확립된 원리 및 조성에 기반하는 통상적 제조물이다.
- [0157] 예를 들어, 화합물 또는 조성물을 경구 투여하려는 경우, 이들은 정제, 캡슐, 과립, 분말 또는 시럽으로 제형화될 수 있고; 또는 비경구 투여를 위해서는, 주사(정맥내, 근육내 또는 피하), 점적 주입 제조물 또는 좌약으로 제형화될 수 있다. 안과 점막 경로에 의한 적용을 위해서는, 점안제 또는 안 연고로 제형화될 수 있다. 이들 제형은 통상적 수단에 의해 제조될 수 있고, 원하는 경우, 활성 성분은 임의의 통상적 첨가제, 예컨대 부형제, 결합제, 봉해제, 윤활제, 교정제, 가용화제, 혼탁 보조제, 유화제 또는 코팅제와 혼합될 수 있다.
- [0158] 본 발명의 화합물(들)이 인간 및 동물에 약제로 투여되는 경우, 이들은 그대로 또는 예를 들어 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합된 0.1% 내지 99.5%(보다 바람직하게는 0.5% 내지 90%)의 활성 성분을 함유하는 약학 조성물

로 제공될 수 있다.

[0159] 화합물의 투여량 및 이용해야 하는 투여 빈도도 원하는 반응을 생성하기 위해 진료의가 쉽게 결정할 수 있다.

[0160] 투여량은 환자의 증상, 연령 및 체중, 치료되거나 예방되어야 하는 장애의 성질 및 중증도, 약물의 투여 경로 및 형태에 따라 변할 것이지만, 일반적으로 본 발명의 화합물의 0.0001 mg 내지 200 mg의 1 일 투여량이 성인 인간 환자에 대해 적합한 유효량일 수 있고, 이는 단일 용량 또는 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0161] 해당 방법에 의해 치료될 "환자" 또는 "대상체"는 인간 또는 비-인간 대상체를 의미할 수 있다.

[0162] 치료 방법에 관해, 해당 화합물의 "유효량"은 원하는 투여량 요법의 일환으로 적용되었을 때, 특정한 장애의 치료 또는 예방을 위해 임상적으로 허용 가능한 기준에 따라 이익을 제공하는 제조물 내 치료제의 양을 나타낸다.

[0163] 이제 본 발명이 특정한 조성 및 사용 방법을 설명하는 구체적이지만 비제한적인 실시예를 참조하여 보다 상세히 기재될 것이다. 그러나 특정한 절차, 조성 및 방법의 상세한 기재는 본 발명의 예시 목적으로만 포함됨이 이해되어야 한다. 이것이 상기 나타낸 본 발명의 개념의 광의의 기재를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

실시예

실시예 1 - 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트의 합성

[0166] 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 1에 나타낸다. 간략하게, 5-브로모-2-하이드록시벤즈알데하이드 및 폐닐붕산 간 스즈키(Suzuki) 교차-커플링 반응을 이용해서 2-하이드록시-5-페닐 벤즈알데하이드(13)를 산출한 뒤 N-페닐트리플아미드와 반응시켜 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 제조하였다.

2-하이드록시-5-페닐벤즈알데하이드(13)의 제조

[0168] 5-브로모살리실알데하이드(2.49 g, 12.4 mmol), 폐닐붕산(1.51 g, 12.4 mmol), 아세트산팔라듐(II)(14 mg, 0.5 mol%) 및 탄산칼륨(5.14 g, 37.2 mmol)을 아르곤 분위기 하에 2 h 동안 상온에서 탈기된 수중(75 mL)에서 교반하였다. 반응물을 TLC(1:1 디클로로메탄/펜坦)로 모니터링하였다. 물(75 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10% HCl로 산성화한 뒤(pH 6) 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x). 합한 유기 추출물을 염수로 세정한 뒤 건조하고 농축하였다. 조정제 물질을 1:1 디클로로메탄/펜坦으로 용출하며 짧은 실리카 칼럼을 통해 통과시킨 뒤 에틸 아세테이트/펜坦으로부터 재결정화하여 2-하이드록시-5-페닐벤즈알데하이드(1.89 g, 77%)를 진황색 결정으로 산출하였다(원하는 경우, 재결정화 대신 펜坦과 함께 분쇄할 수 있음); mp 100°C 내지 101°C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 10.99(s, 1H); 9.97(s, 1H); 7.78-7.73(m, 2H); 7.56-7.52(m, 2H); 7.47-7.41(m, 2H); 7.37-7.32(m, 1H); 7.09-7.04(m, 1H). ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 196.9, 161.2, 139.6, 136.0, 133.6, 132.1, 129.2, 127.6, 126.8, 121.0, 118.4. EIMS: m/z 198 [M] $^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_2$ 에 대한 HRMS 계산치 198.0675, 실측치 198.0677.

3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)의 제조

[0170] 2-하이드록시-5-페닐벤즈알데하이드(13)(100 mg, 0.50 mmol), N-페닐트리풀아미드(180.0 mg, 0.51 mmol) 및 탄산칼륨(209 mg, 1.51 mmol)을 밀봉 튜브에서 건조 THF 중에 교반하고, 마이크로파 조사를 이용해서 6 분 동안 120°C에서 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고; 물 및 디클로로메탄을 첨가하여, 층을 분리하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추가 추출하였다(2x). 합한 유기 추출물을 염수로 세정한 뒤(1x), 건조하고 농축하였다. 1:1 디클로로메탄/펜坦으로 용출하며 방사상 크로마토그래피로 정제하여 3-포르밀비페닐-4-일-트리플루오로메탄설포네이트(143 mg, 86%)를 투명 무색 오일로 산출하였다. ^1H NMR(200 MHz, CDCl_3) δ 10.32(s, 1H); 8.17(d, 1H, $J=2.4$ Hz); 7.89(dd, 1H, $J=8.6$, 2.5 Hz); 7.63-7.36(m, 6H). ^{13}C NMR(125 MHz, CDCl_3) δ 186.5, 149.1, 142.3, 138.0, 134.1, 129.2, 129.1, 128.8, 128.6, 127.2, 122.9, 118.7(q, $J_{\text{CF}}=320.9$ Hz). ^{19}F NMR(188 MHz, CDCl_3) δ -73.2. EIMS: m/z 330 [M] $^+$. $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ 에 대한 HRMS 계산치 330.0168, 실측치 330.0163.

실시예 2 - T1, T2, T10 및 T18의 합성

[0172] T1, T2, T10 및 T18을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 2에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 3-니트로페닐붕산으로 교차-커플링하여 니트로 터페닐(17)을 제조한 뒤, 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스(Horner-Wadsworth-Emmons) 반응을 거쳐 터페닐 아크릴아미드(19)를 제조하였다. 화합물 19의 수첨분해로 올레핀 및 니트로기를 동시에 환원시켜 3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)를 제조한 뒤, 메탄설포닐 클로라이드와의 반응을 통해 3-(3-(메틸설포아미도)-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T1)를, 포름산과의 반응을 통해 3-(3-포름아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T2)를, 아세트산 무수물과의 반응을 통해 3-(3-아세트아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T10)를 제조하였다.

[0173] 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)를 2-클로로아세트아미드 및 트리에틸 포스파이트(도 3에 나타낸 바와 같이 제조됨) 간 아르부조프(Arbuzov) 반응으로부터 생성하였다.

3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(17)의 제조

[0175] 디옥산(50 mL) 중 3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(4.15 g, 12.60 mmol), 3-니트로페닐붕산(2.52 g, 15.10 mmol), 인산칼륨(4.01 g, 18.90 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.33 g, 0.28 mmol)을 아르곤 분위기 하에 슈렌크 플라스크에 넣었다. 탈기된 1,4-디옥산(2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 아르곤으로 페징하였다. 완전 전환이 관찰될 때까지(GCMS로 모니터링됨) 반응 혼합물을 85 °C에서 가열하였다; 일반적으로 하룻밤의 반응 시간이 필요하였다. 조정제 물질을 헵탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 25% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피(DCVC)로 정제하여 3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(17)를 미반응 트리플레이트(0.83 g)의 회수 후 흐린 황갈색 고체(2.05 g, 67%)로 얻었다; mp 113.6°C 내지 116.3°C(NB: 산물은 3,3'-디니트로-1,1'-비페닐의 ¹H NMR에서 25% 가량 오염되었음). ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.02(s, 1H), 8.29(m, 3H), 7.92(dd, 1H, J 8.0, 2.1 Hz), 7.72(m, 1H), 7.66(m, 3H), 7.50(m, 3H), 7.42(m, 1H). ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ 191.7, 147.8, 140.8, 140.5, 139.1, 138.4, 136.4, 133.8, 132.0, 131.9, 130.6, 129.9, 128.3, 127.0, 126.8, 124.2, 122.8. EIMS: m/z 실측치: M⁺ 303.0880, C₁₉H₁₃NO₃는 303.0890을 필요로 함. EIMS: m/z 303(M⁺, 100%), 256(52).

(E)-3-(3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(19)의 제조

[0177] 3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(17)(2.35 g, 7.77 mmol) 및 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(1.51 g, 7.75 mmol)를 건조 THF(100 mL) 중에 용해시키고, 분말 수산화칼륨(0.86 g, 15.40 mmol)의 강력 교반 혼탁액에 천천히 첨가하였다. rt에서 1 h 동안 교반 후, 물 및 디에틸 에테르를 첨가하여 반응 혼합물로부터 물질을 침전시켜 (E)-3-(3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(19)(1.8 g, 82%)를 흐린 레몬색 고체로 얻었다. 일부를 특성규명을 위해 DCM 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 20% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피(DCVC)로 정제하여 (E)-3-(3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(19)를 무색 고체로 얻었다; mp 206°C 내지 210°C. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 – 8.28(m, 1H), 8.18 – 8.15(m, 1H), 8.02 – 7.98 (m, 1H), 7.85 – 7.76(m, 5H), 7.56 – 7.41(m, 4H), 7.49(br s, 1H), 7.33(d, 1H, J 15.7 Hz), 7.15(br s, 1H), 6.78(d, 1H, J 15.7 Hz). ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ 166.2, 147.8, 140.9, 140.6, 139.1, 138.3, 136.5, 136.2, 133.4, 131.1, 130.0, 129.0, 128.0, 127.8, 126.8, 125.0, 124.8, 123.8, 122.5. EIMS: m/z 실측치: M⁺ 344.1153, C₂₁H₁₆N₂O₃은 344.1155를 필요로 함. EIMS: m/z 344(M⁺, 37%), 326(50), 252(100).

3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)의 제조

[0179] 메탄올(50 mL) 및 에틸 아세테이트(25 mL) 중 (E)-3-(3-니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(19)(1.70 g, 4.94 mmol)의 용액에 탄소 상 10% 팔라듐(물 50% wt)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 140 psi에서 수소 하에 오토클레이브에서 강력히 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 메탄올 및 에틸 아세테이트로 잘 세정하였다. 여과액을 농축한 뒤 셀라이트 상에 사전 흡착시키고 DCM 중 메탄올 구배(0% 내지 3% 메탄올)로 용출하면서 크로마토그래피를 수행했다(DCVC). TLC 상에 하나의 스팟을 함유하는 분획을 합하여 3-(3-아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)를 무색 고체(0.92 g, 59%)로 얻었다; mp

157.3°C 내지 157.9°C. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69(d, 2H, J 7.4 Hz), 7.59(s, 1H), 7.51 - 7.46(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.23(br s, 1H), 7.19(d, 1H, J 7.9 Hz), 7.08(m, 1H), 6.74(br s, 1H), 6.57(d, 1H, J 8.4 Hz), 6.52(s, 1H), 6.46(d, 1H, J 7.5 Hz), 5.13(br s, 2H), 2.84(m, 2H), 2.31(m, 2H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 173.5, 148.5, 141.5, 141.3, 140.1, 139.1, 128.8, 130.1, 128.9, 128.7, 127.3, 127.1, 126.6, 124.0, 116.5, 114.4, 112.6, 36.4, 28.3. EIMS: m/z 실측치: M^{+} 316.1566, $C_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 은 316.1570을 필요로 함. EIMS: m/z 316(M^{+} , 100%). HPLC 순도(40% ACN/H₂O, 258 nm): 100.0%.

[0180] 3-(3-(메틸설폰아미도)-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T1)의 제조

-5°C까지 냉각된 DCM(7 mL) 중 3-(3-아미노-[1,1':4,1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)(0.50 g, 1.57 mmol)의 혼탁액에 온도를 0°C 미만으로 유지하기 위한 속도로(약 20 분) 트리에틸아민(0.33 mL, 2.36 mmol)을 첨가한 뒤 메탄설포닐 클로라이드(0.21 g, 1.83 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 2M 염화수소산 및 에틸 아세테이트 간에 분획화하고 층을 분리하였다. 유기상을 다시 2M 염화수소산, 포화 비카보네이트 용액 및 염수로 세정하였다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시키고, DCM 중 메탄을 구배(0% 내지 3% 메탄올)로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하여 3-(3-(메틸설폰아미도)-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T1)를 무색 미세 침상으로 얻었다(0.25 g, 41%); mp 166.7°C 내지 168.4°C. ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.12(br s, 1H), 7.58(m, 2H), 7.53(m, 1H), 7.47 - 7.31(m, 5H), 7.27 - 7.24(m, 2H), 7.19(m, 1H), 7.12(m, 1H), 5.87(br s, 1H), 5.78(br s, 1H), 2.99(s, 3H), 2.94(m, 2H), 2.43(m, 2H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 173.3, 141.8, 139.9(2개 신호가 일치함), 139.5, 139.1, 138.4, 130.3, 129.3, 128.9, 127.5, 127.4, 126.7, 124.4, 124.3, 119.9, 118.2, 39.3, 36.2, 28.3. EIMS: m/z 실측치: M^{+} 394.1341, $C_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 는 394.1346을 필요로 함. EIMS m/z 394(M^{+} , 12%), 376(22), 256(100). HPLC 순도(40% ACN/H₂O, 256 nm): 99.84%.

[0182] 3-(3-포름아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T2)의 제조

포름산(5 mL) 중 3-(3-아미노-[1,1':4,1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)(0.41 g, 1.30 mmol) 용액을 5 시간 동안 환류하며 가열한 뒤 농축하여 건조하였다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤 DCM 중 메탄을 (0% 메탄을 내지 5% 메탄올) 구배로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하여 3-(3-포름아미도-[1,1':4,1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T2)를 무색 고체(0.21 g, 47%)로 얻었다; mp 213°C. *E* 및 *Z* 아미드 이성질체의 혼합물로 존재함. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30(s) 및 10.22(d, J 11.0 Hz; 1H), 8.88(d, J 11.0 Hz) 및 8.31(d, J 1.8 Hz; 1H), 7.70(m, 2H), 7.63 - 7.19(m, 10H), 7.08(m, 1H), 6.76(br s, 1H), 2.83(m, 2H), 2.32(m, 2H). ^{13}C NMR(50 MHz, DMSO- d_6) δ 173.4, 162.7, 159.7, 142.0, 141.4, 140.2, 140.0, 139.9, 139.4, 139.3, 139.1, 138.3, 138.2, 130.2, 129.3, 128.9, 128.8, 127.5, 127.3, 126.7, 124.3, 124.2, 119.6, 117.8, 117.7, 116.0, 36.2, 28.2(여러 신호가 일치함). EIMS: m/z 실측치: M^{+} 344.1518, $C_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 는 344.1519를 필요로 함. EIMS: m/z 344(M^{+} , 20%), 299(34), 254(100). HPLC 순도(50% ACN/H₂O, 255 nm): 99.53%.

[0184] 3-(3-아세트아미도-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T10)의 제조

아세트산 무수물(7 mL) 중 3-(3-아미노-[1,1':4,1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T18)(0.42 g, 1.33 mmol) 및 *N,N*-디메틸아미노페리딘(0.04 g, cat.) 용액을 20 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트 간에 분할하였다. 층을 분리하고, 유기상을 물(2x) 및 염수로 세정하고, 실리카 겔 60의 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 잘 세정하였다. 여과액을 농축하여 건조하고, 메탄을 및 1,2-디클로로에탄으로부터 재결정화하여 3-(3-아세트아미도-[1,1':4,1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T10)를 베이지색 고체로 얻었다(0.36 g, 75%); mp 208°C 내지 209°C. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03(br s, 1H), 7.70(m, 2H), 7.62(m, 2H), 7.58 - 7.47(m, 4H), 7.40 - 7.35(m, 2H), 7.23(m, 2H), 7.02(d, 1H, 7.7 Hz), 6.75(br s, 1H), 2.83(m,

2H), 2.31(m, 2H), 2.06(s, 3H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 173.4, 168.4, 141.2, 140.4, 139.9, 139.3, 139.2, 139.1, 130.2, 128.9, 128.6, 127.4, 127.3, 126.7, 124.2, 123.6, 119.4, 117.5, 36.2, 28.2, 24.1. EIMS: m/z 실측치; M^{+} 358.1666, $C_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ 는 358.1676을 필요로 함. EIMS: m/z 358(M^{+} , 8%), 299(33), 254(100). HPLC 순도(50% ACN/H₂O, 255 nm): 99.53%.

[0186] 실시예 3 - T20의 합성

T20을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 4에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 3,5-디메톡시페닐봉산과 교차 커플링하여 디메톡시 터페닐(20)을 제조한 뒤, 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스 반응을 거쳐 터페닐 아크릴아미드(21)를 산출하였다. 화합물 21의 수첨분해로 프로판아미드(22)를 얻은 후, 봉소 트리브로마이드를 이용해서 탈메틸화하여 T20을 산출하였다.

[0188] 3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(20)의 제조

탈기된 디옥산/에탄올/H₂O(5:1:1, 165 mL) 중 3,5-디메톡시페닐봉산(4.0 g, 22.0 mmol), 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(6.6 g, 20.0 mmol) 및 탄산나트륨(47.2 g, 40.0 mmol) 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(1.16 g, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉 튜브에서 2 시간 동안 110°C에서 가열하였다. TLC(1:2 DCM/PE)에 의한 분석은 트리플레이트가 소비되었음을 시사하였다. 반응물을 농축한 뒤 수중에 취하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x). 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세정한 뒤 건조하고(MgSO₄) 농축하였다. 조정제 물질을 1:1 DCM:PE로 용출하며 짧은 실리카 칼럼을 통해 여과하여 3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(20)(6.1 g, 96%)를 담황색 고체로 산출하였다. ^1H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 10.09(s, 1H), 8.26(d, 1H, J 1.8 Hz), 7.87(dd, 1H, J 2.1, 8.0 Hz), 7.68(m, 2H), 7.58-7.35(m, 4H), 6.56(s, 일치, 3H), 3.84(s, 6H). ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl₃) δ 192.4, 160.9, 144.8, 140.9, 139.6, 134.2, 132.0, 131.1, 129.1, 128.1, 127.2, 125.8, 108.6, 100.2, 55.6(한 개 신호는 관찰되지 않음). EIMS: m/z 실측치: M^{+} 318.1255, $C_{21}\text{H}_{18}\text{C}_3$ 은 318.1250을 필요로 함. EIMS: m/z 318(M^{+} , 55%).

[0190] (E/Z)-3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(21)의 제조

3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(20)(6.1 g, 19.1 mmol) 및 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(3.7 g, 19.1 mmol)를 건조 THF(180 mL) 중에 용해시키고, THF(70 mL) 중 분말화 KOH(2.1 g, 38.2 mmol)의 강력 교반 혼탁액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 아르곤 분위기 하에 1 h 동안 rt에서 교반하였다. TLC(1:2 DCM:PE)에 의한 분석은 카르브알데하이드가 소비되었음을 시사하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 잔여물을 수중에 취하고 DCM으로 추출하였다(x3). 합한 유기 추출물을 염수로 세정한 뒤(x1) 건조하고(MgSO₄) 약 50 mL로 농축하였다. 용액을 DCM으로 용출하면서 짧은 실리카 칼럼을 통해 여과하여 (E/Z)-3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(21)(2.5 g, 36%)를 오렌지색 밤포체로 산출하였다. ^1H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 7.85(d, 1H, J 1.7 Hz); 7.78 - 7.56(m, 4H); 7.53 - 7.32(m, 4H); 6.54 - 6.38(m, 4H); 5.70(brs, 2H); 3.81(s, 6H). ^{13}C NMR(50 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 160.8, 141.8, 141.7, 141.4, 140.9, 140.5, 133.4, 130.9, 129.1, 128.4, 127.9, 127.3, 125.7, 121.5, 108.3, 100.1, 55.7. EIMS: m/z 실측치: M^{+} 359.1504, $C_{23}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ 은 359.1516을 필요로 함. EIMS: m/z 359(M^{+} , 3%).

[0192] 3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(22)의 제조

메탄올(100 mL) 중 (E/Z)-3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(21)(2.5 g, 6.9 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(H₂O 중 50% wt, 1.0 g)을 2 h 동안 50 psi에서 수소 분위기 하에 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 철저히 세정하면서 GF 여과지를 통해 중력 여과한 뒤 농축하였다. 이어서 잔여물을 DCM 중에 취하고, DCM으로 철저히 세정하면서 GF 여과지를 통해 중력 여과한 뒤 농축하였다. 그 뒤 조정제 물질을 짧은 실리카 칼럼을 통해 여과하고, DCM으로 철저히 세정한 뒤 원하는 화합물을 1:49의 메탄올:DCM으로 용출하여 3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(22)(2.2 g, 90%)를 백색 고체로 산출하였다. ^1H

NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 7.70 – 7.24(m, 8H); 6.50(m, 3H); 5.78(br s, 1H); 5.34(br s, 1H); 3.82(s, 6H); 3.05(m, 2H); 2.39(m, 2H). ¹³C NMR(50 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 160.8, 143.3, 141.0, 140.8, 140.6, 138.6, 130.6, 129.0, 128.1, 127.6, 127.2, 125.1, 107.6, 99.2, 55.5, 37.2, 29.2. EIMS: m/z 실측치: M⁺ 361.1672, C₂₃H₂₃O₃N은 361.1672를 필요로 함. EIMS: m/z 361(M⁺, 100%).

[0194] 3-(3,5-디하이드록시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T20)의 제조

[0195] 3-(3,5-디메톡시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(22)(500 mg, 1.4 mmol) 용액을 건조 DCM(5 mL) 중에 용해시키고 아르곤 분위기 하에 -78°C까지 냉각하였다. 봉소 트리브로마이드(2.9 mL, 2.9 mmol, 헥산 중 1.0 M 용액)를 첨가하고, 반응물이 하룻밤 동안 rt로 가온되도록 하였다. 용액을 냉각하고(얼음/수조) 물(5 mL) 및 메탄올(2 mL)을 천천히 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성상을 DCM으로 추가 추출하였다(x2). 합한 유기 추출물을 1.0 M 나트륨 티오설레이트(x1), 물(x1) 및 염수(x1)로 세정한 뒤, 건조하고(MgSO₄) 농축하였다. 구배 용출(DCM → 4:96 메탄올:DCM → 6:94 메탄올:DCM → 8:92 메탄올:DCM을 이용하여 방사상 크로마토그래피로 정제하여 3-(3,5-디하이드록시-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T20)(122 mg, 26%)를 백색 고체로 산출하였다; mp 232°C 내지 233°C. ¹H NMR(200 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32(brs, 2H); 7.72 – 7.64(m, 2H); 7.58(d, 1H, J 1.8 Hz); 7.53 – 7.33(m, 4H); 7.24(중첩, brs, 1H); 7.18(중첩, d, 1H, J 7.9 Hz); 6.75(brs, 1H); 6.23(t, 1H, J 2.1); 6.15(d, 2H, J 2.1 Hz); 2.84(m, 2H); 2.31(m, 2H). ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-d₆) δ 173.5, 158.1, 142.6, 140.9, 140.0, 139.0, 138.9, 129.9, 128.9, 127.3, 127.1, 126.6, 124.1, 107.1, 101.2, 36.3, 28.2. EIMS: m/z 실측치: M⁺ 333.1344, C₂₁H₁₉O₃N은 333.1359를 필요로 함. EIMS: m/z 333(M⁺, 94%). HPLC 순도(40% ACN/H₂O, 264 nm): 95.97%.

[0196] 실시예 4 – T70의 합성

[0197] T70을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 5에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 3,5-디니트로페닐 피나콜 봉산 에스테르(34)[1-요오도-3,5-디니트로벤젠 및 비스(피나콜레이트)디보란 간 반응으로 제조됨]와 교차 커플링하여 3,5-디니트로터페닐(35)을 제공하였다. 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와의 후속 호너-와즈워스-에몬스 반응으로 3,5-디니트로터페닐 아크릴아미드(36)를 산출하였다. 이어서 화합물 36을 수소화하여 프로판아미드(37)를 얻고, 이를 메탄설포닐 클로라이드와 반응시켜 T70을 제조하였다.

[0198] 2-(3,5-디니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(34)의 제조.

[0199] DMSO(80 mL) 중 1-요오도-3,5-디니트로벤젠(5.00 g, 17.00 mmol), 비스피나콜레이토디보론(4.75 g, 18.7 mmol), 아세트산칼륨(5.00 g, 51.00 mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(0.35 g, 0.48 mmol)을 17 시간 동안 70°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 상온까지 냉각하고, 에틸 아세테이트로 회석한 뒤 포화 나트륨 비카보네이트 용액 및 염수로 세정하였다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤, 헵탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 100% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하여 2-(3,5-디니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(34)을 담황색 고체로 얻었다(2.10 g, 40%); mp 144.0°C 내지 148.0°C. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.08(t, 1H, J 2.2 Hz), 8.90(d, 2H, J 2.2 Hz), 1.37,(s, 12H).

[0200] 3,5-디니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(35)의 제조.

[0201] 툴루엔(36 mL) 및 에탄올(7 mL) 중 3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(1.77 g, 5.36 mmol), 2-(3,5-디니트로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란(34)(1.81 g, 6.16 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.44 g, 0.38 mmol) 및 수성 탄산나트륨(1M)(11.0 mL, 11.0 mmol)으로부터 시작하여, P5의 방법에 따라 제조하였다. 고체를 추출 동안 계면으로부터 여과하여 원하는 산물임을 확인하였다(0.86 g, 46%). 에틸 아세테이트 추출물을 헵탄 중 디클로로메탄 구배(10% 내지 50% DCM)로 용출하며 크로마토그래피에 의해 정제하여(DCVC) 추가량의 3,5-디니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(35)를 흐린 황갈색 고체로 얻었다(0.62 g, 33%)(총 수율: 79%); mp 209°C 내지 212°C. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.04(s,

1H), 8.90(s, 1H), 8.74(s, 2H), 8.33(s, 1H), 8.14(d, 1H, *J* 8.0 Hz), 7.83(d, 2H, *J* 7.3 Hz), 7.72(d, 1H, *J* 8.0 Hz), 7.56(m, 2H), 7.47(m, 1H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 192.0, 147.9, 141.2, 138.2, 138.1, 134.0, 132.3, 131.8, 130.0, 129.3, 128.5(2 개 신호 일치), 126.9, 117.7(1 개 신호가 관찰되지 않음). EIMS: *m/z* 실측치: M⁺ 348.0731, C₁₉H₁₂N₂O₅는 348.0741을 필요로 함. EIMS: *m/z* 348(M⁺, 100%).

[0202] (E)-3-(3,5-디니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(36)의 제조.

THF(70 mL) 중 3,5-디니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-카르브알데하이드(35)(1.75 g, 5.03 mmol), 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(1.09 g, 5.59 mmol) 및 수산화나트륨(0.50 g, 12.50 mmol)으로부터, 화합물 19를 생성하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 조정제 고체를 아세톤으로부터 재결정화하여 (E)-3-(3,5-디니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(36)를 흐린 황갈색 고체로 얻었다(1.40 g, 72%); mp 221°C 내지 223°C. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.02(s, 1H), 7.85(d, 1H, *J* 8.0 Hz), 7.80(d, 2H, *J* 7.6 Hz), 7.64(d, 1H, *J* 8.0 Hz), 7.56 – 7.43(m, 4H), 7.32(d, 1H, $^3J_{\text{trans}}$ 15.7 Hz), 7.16(br s, 1H), 6.76(d, 1H, $^3J_{\text{trans}}$ 15.7 Hz). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 166.1, 148.0, 142.4, 141.3, 138.9, 136.2, 135.9, 133.8, 131.3, 129.7, 129.1, 128.2, 127.8, 126.9, 126.1, 125.3, 117.6. EIMS: *m/z* 실측치: M⁺ 389.1000, C₂₁H₁₅N₃O₅는 389.1006을 필요로 함. EIMS: *m/z* 389(M⁺, 42%), 252(100).

[0204] 3-(3,5-디아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(37)의 제조.

메탄올(40 mL) 중 (E)-3-(3,5-디니트로-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)아크릴아미드(36)(1.40 g, 3.60 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(50% wt 물)(0.28 g)로부터, T18을 생성하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고 여과액을 농축 건조하여 3-(3,5-디아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(37)를 황갈색 고체로 얻었다(1.07 g, 90%); mp 87.4°C 내지 90.6°C. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68(m, 2H), 7.65(m, 1H), 7.49 – 7.45(m, 3H), 7.36(m, 1H), 7.22(br s, 1H), 7.15(d, 1H, *J* 7.9 Hz), 6.76(br s, 1H), 5.83(m, 1H), 5.75(m, 2H), 4.79(br s, 4H), 2.86(m, 2H), 2.31(m, 2H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.7, 148.9, 142.2, 141.9, 140.2, 139.0, 138.4, 129.9, 128.9, 127.2, 127.0, 126.6, 123.8, 104.0, 98.7, 36.6, 28.4. EIMS: *m/z* 실측치: M⁺ 331.1678, C₂₁H₂₁N₃O는 331.1679를 필요로 함. EIMS: *m/z* 331(M⁺, 67%), 287(100), 273(72).

[0206] 3-(3,5-디(메틸설폰아미도)-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(T70)의 제조.

DCM(15 mL) 중 3-(3,5-디아미노-[1,1':4',1"-터페닐]-2'-일)프로판아미드(37)(0.46 g, 1.38 mmol), 메탄설포닐클로라이드(2.56 mL, 3.30 mmol) 및 트리에틸아민(0.58 mL, 4.14 mmol)으로부터 T1을 생성하기 위한 방법에 따라 제조하였다. 조정제 물질을 DCM 중 메탄을 구배(0% 내지 5% 메탄올)로 용출하면서 크로마토그래피로 정제한 뒤(DCVC) DCM 중 3% 메탄올로 용출하는 방사상 크로마토그래피를 수행하여 3-(3,5-디메틸설폰아미도)-[1,1':4',1"-터페닐]프로판아미드(T70)를 베이지색 고체로 얻었다(0.15 g, 22%); mp 227°C 내지 230°C. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.96(s, 2H), 7.73 – 7.66(m, 2H), 7.63(d, 1H, *J* 1.9 Hz), 7.55(dd, 1H, *J* 1.9, 7.9 Hz), 7.52 – 7.45(m, 2H), 7.42 – 7.36(m, 1H), 7.26(d, 1H, *J* 7.9 Hz), 7.24(br s, 1H), 7.19 – 7.15(m, 1H), 6.91(d, 2H, *J* 1.9 Hz), 6.77(br s, 1H), 3.06(s, 6H), 2.83(t, 2H, *J* 8.0 Hz), 2.32(t, 2H, *J* 8.0 Hz). ^{13}C NMR(50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.3, 142.6, 139.8, 139.6, 139.5, 139.3, 139.1, 130.1, 128.9, 127.5(2 개 신호 일치), 126.7, 124.4, 114.8, 108.8, 39.3, 36.3, 28.3. EIMS: *m/z* 실측치: M⁺ 487.1226, C₂₃H₂₅N₃O₅³²S₂는 487.1230을 필요로 함. EIMS: *m/z* 487(M⁺, 4%), 408(75), 349(100), 271(78). HPLC 순도(40% ACN/H₂O, 264 nm): 94.72%.

[0208] 실시예 5 - T48의 합성

T48을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 6에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오

로메탄설포네이트(14)를 피리딜 피나콜 붕산 에스테르(30 - Ihle, N. C.; Krause, A. E. *J.Org.Chem.* 1996, 61, 4810)와 교차 커플링하여 터아릴(31)을 제조한 뒤, 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스 반응을 거쳐 터아릴 아크릴아미드(32)를 산출하였다. 화합물 32의 수소화로 프로판아미드(33)를 산출한 뒤 탈보호하여 T48을 산출하였다.

[0210] *tert*-부틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)파리딘-2-일)카바메이트(30)의 제조.

2-아미노파리딘-4-붕산 피나콜 에스테르(2.0 g, 9.1 mmol)를 아르곤 분위기 하에 *tert*-부탄올(30 mL) 중 혼탁액으로 교반하였다. *tert*-부탄올(20 mL) 중 Boc 무수물(2.20 g, 10.0 mmol)을 천천히 첨가하고, 반응물을 18 시간 동안 35°C에서 교반하였다. ¹H NMR에 의한 분석은 피나콜 에스테르 원료가 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 조정제 물질을 5 분 동안 수중에서 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 50°C에서 진공 중에 건조하여 *tert*-부틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)파리딘-2-일)카바메이트(31)를 백색 고체로 산출하였다(2.9 g, 98%); mp 172°C 내지 178.0°C(Lit. 188°C 내지 193°C). ¹H NMR(200 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75(br s, 1H), 8.26(dd, 1H, J 0.9, 4.8 Hz), 8.08(m, 1H), 7.18(dd, 1H, J 0.7, 4.8 Hz), 1.47(s, 9H), 1.31(s, 12H).

[0211] *tert*-부틸(4-(3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(31)의 제조

탈기된 디옥산/에탄올/H₂O 혼합물(5:1:1, 75 mL) 중 *tert*-부틸(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)파리딘-2-일)카바메이트(30)(2.9 g, 8.9 mmol), 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(2.7 g, 8.1 mmol) 및 탄산나트륨(1.7 g, 16.2 mmol) 용액에 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(467 mg, 0.40 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉 투브에서 2 시간 동안 110°C에서 가열하였다. ¹H NMR에 의한 분석은 트리플레이트가 소비되었음을 시사하였다. 반응물을 농축한 뒤 DCM 중에 취하고 수중으로 부었다. 층을 분리하고, 수성상을 DCM으로 추가 추출하였다(2x). 합한 유기 추출물을 물(x1) 및 염수로 세정한 뒤 건조하고 대략 20 mL 내지 30 mL 부피로 농축하였다. 용액을 DCM으로 용출하면서 짧은 실리카 칼럼을 통해 여과하여 *tert*-부틸(4-(3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(31)를 황색 고체로 산출하였다(1.5 g, 48%); mp 168.8°C 내지 171.5°C. ¹H NMR(200 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00(중첩 s, 1H), 9.98(중첩, br s, 1H), 8.35(dd, 1H, J 0.7, 5.1 Hz), 8.20(d, 1H, J 1.9 Hz), 8.10(dd, 1H, J 2.1, 8.0 Hz), 7.88(m, 1H), 7.79(m, 2H), 7.63(d, 1H, J 8.0 Hz), 7.59 - 7.40(m, 3H), 7.16(dd, 1H, J 1.6, 5.1 Hz), 1.47(s, 9H). ¹³C NMR(50 MHz, DMSO-d₆) δ 191.4, 152.8, 152.6, 147.8, 146.8, 141.2, 140.7, 138.4, 133.6, 132.0, 131.2, 129.2, 128.3, 126.8, 126.1, 119.4, 112.8, 79.7, 28.0. EIMS: m/z 실측치: M⁺ 374.1611, C₂₃H₂₂O₃N₂는 374.1625를 필요로 함. EIMS: m/z 374(M⁺, 7%), 57(100).

[0212] (E)-*tert*-부틸(4-(3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(32)의 제조.

THF(40 mL) 중 *tert*-부틸(4-(3-포르밀-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(31)(1.44 g, 3.85 mmole), 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(0.75 g, 3.85 mmole) 및 수산화나트륨(0.31 g, 7.70 mmol)으로부터 화합물 19를 생성하기 위한 방법에 따라 제조하였다. (E)-*tert*-부틸(4-(3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(32)는 물 및 디에틸 에테르의 첨가 시 반응 혼합물로부터 무색 고체로 침전되었다(1.32 g, 83%); mp 179.5°C 내지 182.2°C. ¹H NMR(200 MHz, DMSO-d₆) δ 9.95(s, 1H); 8.33(m, 1H); 7.99(d, 1H, J 1.6 Hz); 7.82-7.73(m, 4H); 7.58-7.42(m, 5H); 7.34(d, 1H, J 15.8 Hz); 7.14(br s, 1H); 6.99(dd, 1H, J 1.5, 5.1 Hz); 6.77(d, 1H, J 15.7 Hz); 1.46(s, 9H). ¹³C NMR(50 MHz, DMSO-d₆) δ 166.3, 152.7, 149.0, 147.7, 140.6, 139.2, 138.7, 136.4, 133.1, 130.4, 129.0, 128.0, 127.7, 126.8, 124.6, 124.6, 119.2, 112.5, 79.7, 28.0. EIMS: m/z 실측치: M⁺ 415.1873, C₂₂H₂₅O₃N₃는 415.1890를 필요로 함. EIMS: m/z 415(M⁺, 5%), 315(58), 297(64), 271(100).

[0213] *tert*-부틸(4-(3-(3-아미노-3-옥소프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(33)의 제조.

[0217] 메탄올(75 mL) 중 (E)-*tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로필-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(32)(1.17 g, 2.80 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(50% wt 물)(0.50 g)으로부터 T18을 제조하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 여과액을 농축하여 *tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(33)를 무색 고체로 얻었다(1.05 g, 89%); mp 161.5°C 내지 164.5°C. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90(s, 1H), 8.32 - 8.29(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.73 - 7.69(m, 2H), 7.66(s, 1H), 7.61 - 7.56(m, 1H), 7.53 - 7.47(m, 2H), 7.43 - 7.37(m, 1H), 7.30 - 7.26(m, 1H), 7.25(br s, 1H), 7.09 - 7.05(m, 1H), 6.76(br s, 1H), 2.88-2.81(m, 2H), 2.36-2.29(m, 2H), 1.47(s, 9H). ¹³C NMR(50 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.2, 152.8, 152.6, 150.3, 147.6, 140.1, 139.7, 138.9, 138.2, 129.8, 128.9, 127.6, 127.5, 126.7, 124.5, 118.8, 112.4, 79.6, 36.1, 28.04, 28.00. EIMS: *m/z* 실측치: M⁺ 417.2028, C₂₅H₂₇N₃O₃은 417.2047을 필요로 함. EIMS: *m/z* 417(M⁺, 5%), 317(15), 284(89), 258(100).

[0218] 3-(4-(2-아미노파리딘-4-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T48)의 제조.

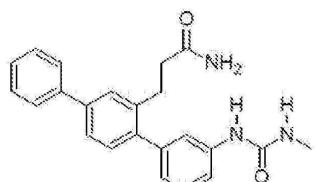
[0219] DCM(10 mL) 중 *tert*-부틸 (4-(3-(3-아미노-3-옥소프로필)-[1,1'-비페닐]-4-일)파리딘-2-일)카바메이트(33)(0.94 g, 2.26 mmol) 및 TFA(7.0 mL)의 혼합물을 3 시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수 및 에틸 아세테이트 간에 분획화한 뒤 수산화나트륨으로 중화하고(약 pH 6), 이어서 1 M 탄산나트륨 용액으로 pH 10으로 염기성화하였다. 조정제 물질을 여과에 의해 수집한 뒤 메탄올로부터 재결정화하여 3-(4-(2-아미노파리딘-4-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T48)를 무색 고체로 얻었다(0.48 g, 67%); mp 248°C 내지 249°C. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95(d, 1H, *J* 5.2 Hz), 7.73 - 7.66(m, 2H), 7.62(s, 1H), 7.57 - 7.52(m, 1H), 7.52 - 7.45(m, 2H), 7.42 - 7.35(m, 1H), 7.27(br s, 1H), 7.24 - 7.20(m, 1H), 6.78(br s, 1H), 6.48(d, 1H, *J* 5.2 Hz), 6.39(s, 1H), 5.99(s, 2H), 2.84(t, 2H, *J* 7.9 Hz), 2.33(t, 2H, *J* 7.9 Hz). ¹³C NMR(100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 173.3, 159.9, 149.4, 147.7, 139.8, 139.7, 139.0, 138.9, 129.6, 128.9, 127.5, 127.4, 126.7, 124.4, 112.7, 107.8, 36.2, 28.1. EIMS: *m/z* 실측치: M⁺ 317.1516, C₂₀H₁₉N₃O는 317.1523을 필요로 함. EIMS: *m/z* 317(M⁺, 12%), 273(53), 258(100). HPLC 순도(35% ACN/0.1% TFA, 291 nm): 98.76%.

[0220] 실시예 6 - T18로부터 T3, T11, T12 및 T15의 합성

[0221] 디클로로메탄(12.5 mL/mmol) 중 3-(3-아미노-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T18 - 실시예 2에서 제조됨) 용액(1 당량)을 디클로로메탄(6.25 mL/mmol) 중 트리포스젠 용액(0.3 당량)에 첨가하였다. 트리에틸아민(0.3 mL/mmol)을 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 질소 하에 실온에서 교반하였다. 아민 또는 알코올(2 당량 내지 5 당량)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 실온에서 교반하였다. 원액 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(에탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 현탁하고 여과에 의해 단리하였다.

[0222] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

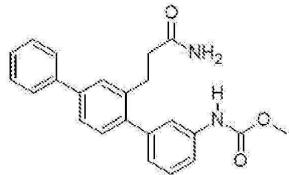
[0223] 3-{3-[*(메틸카바모일)아미노*]-1,1':4',1"-터페닐-2'-일}프로판아미드(T3)



[0224]

[0225] 백색 분말(82 mg, 27%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) 8.59(s, 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.56(m, 4H), 7.26 - 7.42(m, 3H), 7.23(d, *J*=7.8 Hz, 2H), 6.87(d, *J*=7.2 Hz, 1H), 6.72(br s., 1H), 6.06(br. q, *J*=4.5 Hz, 1H), 2.79 - 2.87(m, 2H), 2.64(d, *J*=4.7 Hz, 3H), 2.27 - 2.35(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 374.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 100%.

[0226] 에틸 [2'-(3-아미노-3-옥소프로필)-1,1':4',1"-터페닐-3-일]카바메이트(T11)

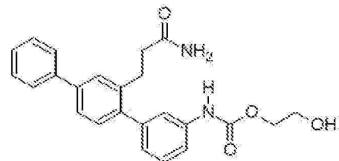


[0227]

[0228] 백색 분말(131 mg, 55%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.74(s, 1H), 7.70(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.58(m, 5H), 7.32 – 7.41(m, 2H), 7.23(s, 2H), 6.99(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.73(br. s., 1H), 3.68(s, 3H), 2.78 – 2.87(m, 2H), 2.26 – 2.35(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 375.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.4%.

[0229]

2-헵타이드록시에틸 [2'-(3-아미노-3-옥소프로필)-1,1':4',1"-터페닐-2'-일]카바메이트(T12)

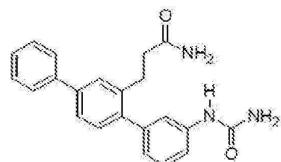


[0230]

[0231] 백색 분말(129 mg, 50%), ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.79(s, 1H), 7.70(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.42 – 7.58(m, 5H), 7.31 – 7.41(m, 2H), 7.15 – 7.27(m, 2H), 6.98(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.73(br. s., 1H), 4.81(t, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.11(t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.63(q, $J=5.3$ Hz, 2H), 2.76 – 2.88(m, 2H), 2.25 – 2.37(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 405.1; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.4%.

[0232]

3-[3-(카바모일아미노)-[1,1':4',1"-터페닐-2'-일]프로판아미드(T15)



[0233]

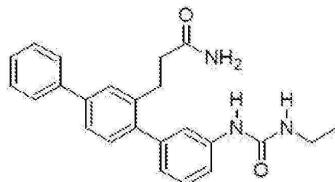
[0234] 백색 분말(74 mg, 32%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.62(s, 1H), 7.70(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.61(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.43 – 7.56(m, 4H), 7.26 – 7.42(m, 3H), 7.18 – 7.26(m, 2H), 6.88(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.72(br. s., 1H), 5.87(s, 2H), 2.78 – 2.87(m, 2H), 2.27 – 2.36(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 360.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.2%.

[0235]

실시예 7 – T18로부터 T4의 합성

[0236]

에틸 이소시아네이트(50 μl , 0.63 mmol)를 디클로로메탄(10 mL) 중 3-(3-아미노-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(155 mg, 0.49 mmol)(T18 – 실시예 2에서 제조됨) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3 일 동안 질소 하에 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 디클로로메탄(10 mL) 및 메탄올(2 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 실리카 젤 60 상에 흡착시키고, 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 혼탁하고 여과에 의해 단리하여 3-{3-[(에틸카바모일)아미노]-1,1':4',1"-터페닐-2'-일} 프로판아미드(T4)를 얻었다:



[0237]

[0238] 백색 분말(115 mg, 60%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 8.50(s, 1H), 7.70(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.61(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.42 – 7.57(m, 4H), 7.25 – 7.42(m, 3H), 7.18 – 7.26(m, 2H), 6.87(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.72(br. s.,

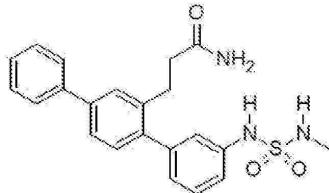
1H), 6.14(t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.03 – 3.18(m, 2H), 2.77 – 2.90(m, 2H), 2.24 – 2.38(m, 2H), 1.05(t, $J=7.1$ Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 388.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 98.5%.

[0239] 실시예 8 - T18로부터 T5 및 T6의 합성

[0240] 3-(3-아미노-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T18 – 실시예 2에서 제조됨)(1 당량) 및 트리에틸아민(1.3 당량 내지 2.0 당량)을 디클로로메탄(18 mL/mmol) 중에 용해시켰다. 디클로로메탄(4 mL/mmol) 중 알킬설파모일 클로라이드(1.3 당량 내지 2.0 당량) 용액을 적가하였다. 혼합물을 1 h 동안 질소 하에 실온에서 교반하였다. 원액 반응 혼합물을 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 혼탁하고 여과에 의해 단리하였다.

[0241] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

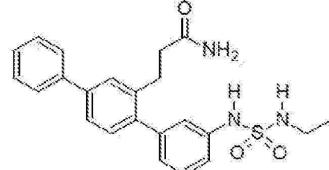
[0242] 3-{3-[((메틸설파모일)아미노]-1,1':4',1"-터페닐-2'-일}프로판아미드(T5)



[0243]

[0244] 백색 분말(60 mg, 30%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.77(br. s., 1H), 7.70(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.54(dd, $J=7.9$, 1.7 Hz, 1H), 7.49(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.31 – 7.42(m, 3H), 7.22 – 7.29(m, 2H), 7.13 – 7.21(m, 2H), 6.99(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.78(br. s., 1H), 2.75 – 2.88(m, 2H), 2.48(DMSO-d₆에 의해 은폐됨), 2.27 – 2.36(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 410.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.4%.

[0245] 3-{3-[((에틸설파모일)아미노]-1,1':4',1"-터페닐-2'-일}프로판아미드(T6)

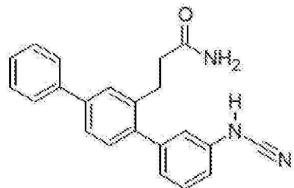


[0246]

[0247] 백색 분말(69 mg, 34%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 9.72(br. s., 1H), 7.70(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.62(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.43 – 7.58(m, 4H), 7.31 – 7.42(m, 2H), 7.20 – 7.29(m, 2H), 7.11 – 7.20(m, 2H), 6.97(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.77(br. s., 1H), 2.76 – 2.97(m, 4H), 2.26 – 2.37(m, 2H), 0.98(t, $J=7.2$ Hz, 3H); LCMS [M+H]⁺ = 424.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.6%.

[0248] 실시예 9 - T18로부터 T16의 합성

[0249] 3-(3-아미노-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T18 – 실시예 2에서 제조됨)(181 mg, 0.57 mmol)를 온전히 가열하며 메탄올(3.8 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산칼륨(170 mg, 1.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 냉수조에서 냉각하였다. 메탄올(1.1 mL) 중 시아노겐 브로마이드(61 mg, 0.58 mmol)용액을 적가하였다. 혼합물을 1 h 동안 질소 하에 냉수조에서, 이어서 하룻밤 동안 질소 하에서 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 10% 메탄올/디클로로메탄(60 mL) 중에 용해시켰다. 유기상을 물(3x20 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 산물을 에틸 아세테이트(20 mL) 중에 용해시키고 유기상을 염화수소산(1 M, 3x20 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 혼탁하고 여과에 의해 단리하였다. 생성 산물을 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 혼탁하고 여과에 의해 단리하여 3-[3-(시아노아미노)-1,1':4',1"-터페닐-2'-일]프로판아미드(T16)를 얻었다:



[0250]

[0251] 백색 분말(68 mg, 35%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 10.30(br. s., 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.63(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.55(dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.52(m, 4H), 7.20 – 7.30(m, 2H), 7.04(d, *J*=7.6 Hz, 1H), 6.99(dd, *J*=8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.88(s, 1H), 6.75(br. s., 1H), 2.82(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.25 – 2.35(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 342.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.6%.

[0252]

실시예 10 - 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트의 합성

[0253]

3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(7)의 합성을 도 7에 나타낸다.

[0254]

4-아이드록시비페닐-3-카르브알데하이드(2)의 제조

[0255]

5-브로모살리실알데하이드(1)(50.00 g, 0.249 mol), K₂CO₃(103.13 g, 0.746 mol), 폐널붕산(30.33 g, 0.249 mmol) 및 Pd(OAc)₂(0.28 g, 1.2 mmol)를 새로 탈기된 H₂O(1.5 L, N₂(4 x 2.5 L 풍선)로 펴징하여 탈기됨)를 함유하는 자기 교반 2 L 등근 바닥 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 N₂ 하에 교반하고 TLC에 의해 분석하였다(2가 관찰되었지만, 1도 여전히 존재함). 반응 혼합물을 추가 24 h 동안 교반한 뒤 소량의 HCl(수성, 33%) 첨가에 의해 혼합물의 pH를 유지하면서(약 pH 2) 몇 시간에 걸쳐 조심스럽게 HCl(수성, 0.2 M, 3 L) 내로 부었다. 그 뒤 혼합물을 1 h 동안 EtOAc(500 mL)와 교반하고 셀라이트를 통해 분리 깔때기 내로 여과하였다. 유기층을 수집하고 수성층을 EtOAc(500 mL, 셀라이트 여과액을 통해 세정)를 통해 추출하고, 2 개의 유기 층을 합하여 MgSO₄에 걸쳐 건조하고 놓축하여 황색 고체 잔여물(64 g)을 얻었다. 잔여물을 고온 EtOH(200 mL) 중에 취하고 H₂O(200 mL)를 강력 교반하며 천천히 첨가하여 48 h에 걸쳐 실온까지 냉각되도록 하였다. 생성 침전을 진공 여과에 의해 수집하고 수집하고 H₂O/EtOH(1:1, 200 mL)로 세정하고 대기 건조하여 조정제 비페닐 2(41.97 g, 불순물로 25 mol%의 1 함유)를 담황색 고체로 얻었다. 조정제 비페닐 2(39.8 g, 대략 0.050 mol의 1 함유), 폐널붕산(6.02 g, 0.050 mol) 및 K₂CO₃(40.76 g, 0.295 mol)를 자기 교반하며 2L 등근 바닥 플라스크 내 H₂O(1.0 L)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N₂로 펴징(2 x 2.5 L 풍선, 15 분에 걸쳐)한 뒤 Pd(OAc)₂(223 mg, 1.0 mmol)를 첨가하고 N₂ 하에 3 h 동안 천천히 가열 환류시켰다. 추가 폐널붕산(1.2 g, 9.84 mmol)을 첨가하고, 4 h 동안 환류 하에 계속 교반한 뒤 실온까지 냉각하고, 주말에 걸쳐 방치하였다. 혼합물을 1 분에 걸쳐 HCl(수성, 3.3 M, 1.5 L) 내로 붓고, 10 분 동안 잘 교반한 뒤 고체를 진공 여과에 의해 수집하고 30 분 동안 흡인 건조하였다. 고체를 진공 건조기로 옮기고 하룻밤 동안 건조하여 비페닐 2(질량 당량 36.6 g, 74%) 및 1(8 mol% 불순물에 대한 당량)의 12:1 혼합물 39.7 g을 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.08(d, *J*=8.61 Hz, 1H), 7.32 – 7.39(m, 1H), 7.45(t, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.55(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.72 – 7.80(m, 2H), 9.93 – 10.00(m, 1H), 11.01(s, 1H).

[0256]

4-(벤질옥시)비페닐-3-카르브알데하이드(3)의 제조

[0257]

500 mL 등근 바닥 플라스크 내 CH₃CN(370 mL) 중 폐놀 2(38.10 g, 0.192 mol), K₂CO₃(33.78 g, 0.250 mol) 및 벤질브로마이드(29.7 mL, 0.250 mol)의 자기 교반 혼합물을 3 h 동안 70°C까지 천천히 가열하고 TLC(실리카, 10% EtOAc/헥산, UV로 가시화함)에 의해 분석하였다. TLC는 반응이 진행되고 있지만 일부 폐놀 2가 남아있음을 나타내었다. 반응 혼합물을 2 h 동안 가열 환류시킨 뒤 TLC에 의해 분석하였다(반응 완료, 폐놀 2가 관찰되지 않음). 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 1 L 코니칼 플라스크로 옮겨서 HCl(수성, 2 M, 200 mL, 일부 비등이 관찰됨, pH < 2까지 계속함)로 조심스럽게 산성화하였다. 물을 첨가하고(200 mL) EtOAc로 추출하였다(3 x 500 mL). 추출물을 MgSO₄에 걸쳐 건조하고 놓축하여 밝은 갈색 고체를 얻었다. 고체를 헥산(150 mL) 중에 혼탁하고 10 분 동안 강력 교반한 뒤 산물을 진공 여과에 의해 수집하고 헥산(2 x 60 mL)으로 세정하여 화합물 3을 밝은 갈색 분말로 얻었다(44.50 g, 80%). ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) 5.25(s, 2H), 7.13(d, *J*=9.00 Hz, 1H), 7.29 – 7.39(m, 2H), 7.39 – 7.49(m, 6H), 7.57(d, *J*=7.43 Hz, 2H), 7.77(dd, *J*=8.61, 2.35 Hz, 1H), 8.10(d, *J*=2.35 Hz, 1H), 10.60(s, 1H).

[0258]

(2E)-3-[4-(벤질옥시)비페닐-3-일]프로프-2-엔산(4)의 제조

[0259]

피페리딘(2.2 mL, 0.022 mol)을 피리딘(250 mL) 중 알데하이드(3)(44.5 g, 0.154 mol) 및 말론산(19.25 g,

0.185 mol)의 자기 교반 혼합물에 첨가하고, 5 h 동안 천천히 가열하여 온화하게 환류시켰다. 반응 온도가 90°C에 접근함에 따라 비등이 주지되었다. 반응 혼합물의 TLC(실리카, 10% EtOAc/헥산, UV로 가시화함)는 원료 알데하이드 3에 해당하는 희미한 스팟과 산물(4)에 해당하는 기준선 상 진한 형광 물질 스팟만을 나타내었다. 반응물을 실온까지 냉각하고 회전증발기(60°C) 상에서 농축하였다. EtOAc(200 mL) 및 HCl(수성, 2M, 200 mL)을 첨가하여 짙은 백색 페이스트 슬러리를 얻었다. 고체(화합물 4)를 진공 여과에 의해 수집하고 2상 여과액을 분리 할 때기로 옮겼다. 유기상을 수집하고, HCl(수성, 2 M, 1 x 100 mL), H2O(2 x 200 mL) 및 염수(1 x 75 mL)로 세정하고, MgSO4에 걸쳐 건조하고 농축하여 추가 화합물 4를 흐린 황갈색 고체로 얻었다. 2 종류의 화합물 4를 합하고 진공 건조기에서 건조하여 화합물 4(48.5 g, 95%)를 얻었다. 1H NMR(400 MHz, CDCl3) 5.23(s, 2H), 6.64(d, J=16.04 Hz, 1H), 7.03(d, J=8.61 Hz, 1H), 7.34(d, J=5.48 Hz, 2H), 7.38 - 7.49(m, 6H), 7.55(d, J=7.43 Hz, 3H), 7.68 - 7.85(m, 1H), 8.22(d, J=16.04 Hz, 1H).

[0260] (2E)-3-[4-(벤질옥시)비페닐-3-일]프로프-2-엔아미드(5)의 제조

옥살릴 클로라이드(25 mL, 0.29 mol)를 30 분에 걸쳐 적하 깔때기를 통해 적하 깔때기, 마개 및 오일 베블러가 장착된 1 L 3 목 등근 바닥 플라스크 내 CH2Cl2(500 mL) 중 카복실산 4(48.2 g, 0.146 mol) 및 DMF(0.8 mL)의 자기 교반 혼합물에 천천히 첨가하였다. 첨가 동안 용기를 수조에 배치하여 반응 온도를 유지하였다. 옥살릴 클로라이드의 대략 2/3 첨가 시, 반응 혼합물에서 혼탁 고체가 사라지면서 균질해졌다. 반응 혼합물을 추가 1 h 동안 교반하여 둔 뒤 반응 혼합물을 회전 증발기(60°C) 상에 농축하여 중간체 산 클로라이드를 황색 고체로 얻었다. 황색 중간체 산 클로라이드를 1,4-디옥산(200 mL)의 자기 교반 용액 중에 혼탁하고 1,4-디옥산(200 mL) 중 NH3 용액(31 mL, H2O 중 28%, 0.438 mol)을 15 분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가 동안 용기를 수조에 배치하여 반응 온도를 유지하였다. 진한 슬러리가 생성되었다. 슬러리를 추가 30 분 동안 실온에서 교반한 뒤 혼합물을 1 L 코니칼 플라스크 내로 붓고, 이어서 H2O를 첨가하여 최종 부피를 1 L로 만들었다. 슬러리를 5 분 동안 교반하고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 고체를 H2O로 세정하였다(2 x 300 mL). 고체를 하룻밤 동안 진공 건조기에 이어 회전 증발기(60°C, 대략 1 mmHg 내지 5 mmHg) 상에서 건조하여 화합물 5의 첫 번째 산물(41.6 g, 86%)을 회백색 분말로 얻었다. 수성 여과액을 농축 건조하고, H2O(200 mL)를 첨가하고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하여 화합물 5의 두 번째 산물(8.12 g)을 회백색 분말로 얻었다. 1H NMR(400 MHz, CDCl3) 5.23(s, 2H), 6.61 - 6.67(m, 1H), 7.04(d, J=8.61 Hz, 1H), 7.31 - 7.38(m, 3H), 7.44(m, 7H), 7.55(m, 2H), 7.78(d, J=1.57 Hz, 1H), 8.22(d, J=16.04 Hz, 1H).

[0262] 3-(4-하이드록시비페닐-3-일)프로판아미드(6)의 제조

화합물 5(41.55 g, 0.126 mol)를 EtOAc(1 L) 및 NEt3(1.5 mL)의 자기 교반 혼합물 중에 혼탁하였다. N2(3 x 1 L 풍선)를 혼합물을 통해 베블링한 후 Pd/C(10% w/w, 4.15 g)를 첨가하고, 플라스크를 잠시 진공 하에 둔 뒤 풍선으로부터의 H2로 분위기를 다시 충전하였다. 풍선을 새로운 H2로 재충전하고 반응 혼합물에 개방하여 6 h 동안 교반하고, 대략 1 h 내지 2 h 마다 H2로 풍선을 재충전한 뒤(3 번) 하룻밤 동안 교반하였다. 풍선을 다시 H2로 재충전하고 반응 혼합물을 3 h 동안 천천히 가열 환류시킨 뒤 실온까지 냉각하고 4 일 동안 H2 하에 교반하였다. 풍선을 다시 H2로 재충전하고 반응 혼합물을 3 h 동안 천천히 가열 환류시킨 뒤 냉각하고, 이어서 반응 혼합물을 통해 N2(2 x 1 L 풍선)를 베블링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 EtOAc(2 x 150 mL)로 세정하고, 여과액을 회전 증발기(60°C) 상에서 농축하여 황색 오일을 얻었다. Et2O를 황색 오일로 첨가한 뒤 회전 증발기 상에서 제거하여 담황색 분말(조정제 6)을 얻었다. 담황색 분말의 TLC(실리카, 70% EtOAc/헥산)는 몇몇 산물을 나타내었다. 황색 분말을 30 분 동안 헥산(150 mL) 중에 강력 교반하고, 고체를 진공 여과에 의해 수집하고, 헥산(2 x 30 mL)으로 세정하여 화합물 6(30.22 g, 대략 15 mol%의 미지 불순물 함유)을 담황색 분말로 얻었다. 1H NMR(400 MHz, CDCl3) 2.69 - 2.75(m, 2H), 2.94 - 3.01(m, 2H), 5.57(br. s., 2H), 6.99(d, J=8.22 Hz, 1H), 7.29(d, J=2.35 Hz, 2H), 7.33 - 7.43(m, 4H), 7.53(d, J=7.43 Hz, 2H).

[0264] 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(7)의 제조

1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-[(트리플루오로메틸)설포닐]메탄설포아미드(PhNTf2)(42.5 g, 0.119 mol)를 CH3CN(480 mL) 중 6(24.0 g, 0.0995 mol) 및 NEt3(15.3 mL, 0.109 mol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 1.5 h 동안 교반하였다. 추가 PhN(Tf)2(2.25 g, 6.30 mmol) 및 NEt3(1.5 mL, 10.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 30 분 동안 교반하였다. 반응물은 단지 미량의 잔여 6만을 나타내었다. 반응 혼합물을 회전 증발기(60°C) 상에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다. 작은 분취량의 오일을 EtOAc(15 mL) 중에 취하고 Na2CO3(수성, 2M, 2 x 20 mL) 및 NaOH(수성, 0.5 M, 2 x 20 mL)로 세정하고, MgSO4에 걸쳐 건조하고 농축하여 조정제 7의 산물을 얻었다(422 mg). 후속 HPLC 분석은 원하는 산물이 유기상에 있음을 시사하였다. 상기 조정제 7의 첫 번째 산물

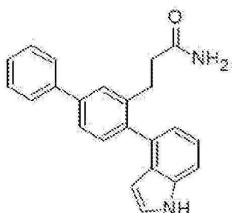
을 오렌지색 오일과 합하고, EtOAc(300 mL) 중에 취하여, Na2CO3(수성, 2M, 2 x 250 mL)으로 세정하고, MgSO4에 걸쳐 건조하고, 회전 증발기(60°C) 상에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다(65 g, 1H NMR은 NEt3을 포함하는 상당한 불순물을 나타냄). 상기 오일을 EtOAc(300 mL) 중에 재용해하고 시트르산(수성, 10% w/w, 2 x 250 mL) 및 물(2 x 350 mL)로 세정하고, MgSO4에 걸쳐 건조하고 회전 증발기(60°C) 상에서 농축하여 오렌지색 오일을 얻었다(59 g). 상기 오일을 다시 EtOAc(300 mL) 중에 취하고 NaOH(수성, 0.5 M, 3 x 200 mL), HCl(2M, 2 x 200 mL) 및 H2O(1 x 300 mL)로 세정하고, MgSO4에 걸쳐 건조하고 회전 증발기(60°C) 상에서 농축하여 방치 시 고화된 오렌지색 오일을 얻었다. 상기 고체를 Et2O 중에 혼탁하고(150 mL) 30 분 동안 강력 교반하고 진공 여과에 의해 수집하고 Et2O로 세정하여(2 x 30 mL) 화합물 7을 백색 분말로 얻었다(12.3 g, 37%). 1H NMR(400 MHz, CDCl3) 2.60(t, $J=7.63$ Hz, 2H), 3.13(t, $J=7.83$ Hz, 2H), 5.48(br. s., 2H), 7.32(d, $J=8.61$ Hz, 1H), 7.36 - 7.42(m, 1H), 7.45(t, $J=7.43$ Hz, 2H), 7.50(dd, $J=8.61$, 1.96 Hz, 1H), 7.54(d, $J=7.43$ Hz, 2H), 7.59(d, $J=1.96$ Hz, 1H).

[0266] 실시예 11 - T22 및 T23의 합성

T22 및 T23을 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(7 - 실시예 10에서 제조됨)로부터 제조하였다. 7(1 당량), 이환족 붕산(1.2 당량) 및 탄산칼륨(2 당량) 혼합물을 1,4-디옥산(4 mL/mmol) 및 물(5 방울/mmol) 중에 혼탁하였다. 질소를 15 분 동안 혼합물을 통해 베블링하였다. 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 20 h 동안 질소 하에 85°C에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 여과하였다. 잔여물을 에틸 아세테이트로 세정하였다(2x). 합한 여과액을 증발시켜 건조하고 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 산물을 헥산(4 mL) 중에 혼탁하고, 여과에 의해 단리하였다.

[0268] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

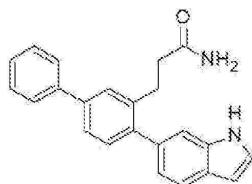
[0269] 3-[4-(1H-인돌-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T22)



[0270]

흐린 베이지색 분말(58 mg, 32%). 1H NMR(400 MHz, CDCl3) 8.27(br. s., 1H), 7.64 - 7.71(m, 2H), 7.58 - 7.63(m, 1H), 7.54(dd, $J=7.8$, 1.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.50(m, 4H), 7.36(br. t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28(d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.22(t, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.03 - 7.09(m, 1H), 6.27 - 6.33(m, 1H), 4.96(br. s., 1H), 4.88(br. s., 1H), 2.99(br. s., 2H), 2.23(t, $J=7.9$ Hz, 2H); LCMS [M+H]+ = 341.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.1%

[0272] 3-[4-(1H-인돌-6-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T23)



[0273]

담갈색 분말(13 mg, 7%). 1H NMR(400 MHz, CDCl3) 8.27(br. s., 1H), 7.69(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.56(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.47 - 7.53(m, 1H), 7.42 - 7.46(m, 2H), 7.32 - 7.41(m, 3H), 7.12(dd, $J=8.1$, 1.3 Hz, 1H), 6.60(br. s., 1H), 5.06(br. s., 2H), 3.04 - 3.16(m, 2H), 2.29 - 2.40(m, 2H); LCMS [M+H]+ = 341.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.5%.

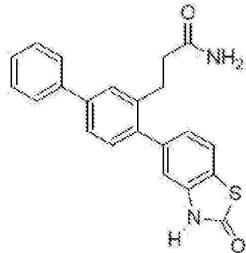
[0275] 실시예 12 - T29, T38, T63, T64, T65 및 T66의 합성

T29, T38, T63, T64, T65 및 T66을 3-(3-아미노-3-옥소프로필) 비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(7 - 실시예 10에서 제조됨)로부터 제조하였다. 7(1 당량), 방향족 붕산 또는 이환족 붕산 피나콜 에스테르(1.1

당량) 및 탄산칼륨(2 당량 내지 3 당량) 혼합물을 1,4-디옥산(3.1 mL/mmol), 에탄올(0.65 mL/mmol) 및 물(0.65 mL/mmol) 혼합물 중에 용해시켰다. 질소를 10 분 동안 혼합물을 통해 베블링하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 20 h 동안 질소 하에 85°C에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 간에 분획화하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 물 및 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하고 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)로 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 혼탁하고 여과에 의해 단리하였다.

[0277] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤조티아졸-5-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T29)

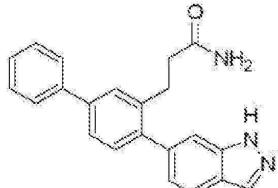


[0279]

밝은 갈색 분말(39 mg, 11%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 11.96(br. s., 1H), 7.70(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.67(m, 2H), 7.55(dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49(t, J=7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.43(m, 1H), 7.20 - 7.31(m, 2H), 7.09 - 7.16(m, 1H), 7.05(d, J=1.2 Hz, 1H), 6.75(br. s., 1H), 2.84(t, J=7.8 Hz, 2H), 2.25 - 2.37(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 375.1; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 98.6%.

[0281]

3-[4-(1H-인다졸-6-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T38)

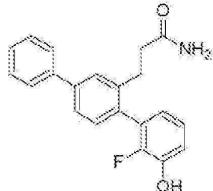


[0282]

담황색 분말(72 mg, 44%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 13.09(s, 1H), 8.12(s, 1H), 7.82(d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71(d, J=7.4 Hz, 2H), 7.65(d, J=1.4 Hz, 1H), 7.56(dd, J=8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.53(m, 3H), 7.35 - 7.43(m, 1H), 7.32(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.21(br. s., 1H), 7.11(dd, J=8.3, 0.9 Hz, 1H), 6.70(br. s., 1H), 2.77 - 2.93(m, 2H), 2.25 - 2.38(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 342.1; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 98.5%.

[0284]

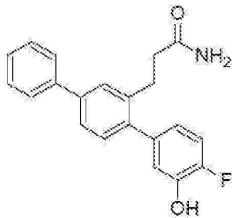
3-(2-플루오로-3-𫫇이드록시)-1,1':4',1"-비페닐-2'-일]프로판아미드(T63).



[0285]

백색 분말(87 mg, 53%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 9.92(br. s., 1H), 7.70(d, J=7.2 Hz, 2H), 7.64(d, J=1.6 Hz, 1H), 7.54(dd, J=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49(t, J=7.6 Hz, 2H), 7.35 - 7.42(m, 1H), 7.16 - 7.29(m, 2H), 7.03 - 7.10(m, 1H), 6.94 - 7.02(m, 1H), 6.65 - 6.78(m, 2H), 2.72(t, J=7.8 Hz, 2H), 2.28(t, J=7.9 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 336.2; HPLC(물/ACN + 0.1 TFA 구배) 220 nm에서 99.3%.

[0287] 3-(4-플루오로-3-하이드록시)-1,1':4',1"-비페닐-2'-일)프로판아미드(T64)

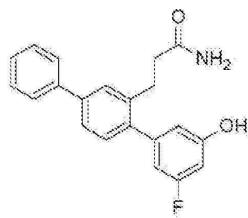


[0288]

[0289] 백색 분말(98 mg, 61%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 9.95(br. s., 1H), 7.69(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.60(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.55(m, 3H), 7.33 – 7.42(m, 1H), 7.12 – 7.28(m, 3H), 6.90(dd, *J*=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.65 – 6.80(m, 2H), 2.76 – 2.87(m, 2H), 2.25 – 2.36(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 336.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.6%.

[0290]

3-(3-플루오로-5-하이드록시)-1,1':4',1"-비페닐-2'-일)프로판아미드(T65)

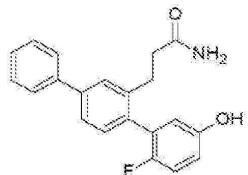


[0291]

[0292] 백색 분말(89 mg, 55%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 10.05(br. s., 1H), 7.69(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.56(m, 3H), 7.34 – 7.42(m, 1H), 7.20 – 7.31(m, 2H), 6.76(br. s., 1H), 6.54 – 6.64(m, 3H), 2.83(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.32(t, *J*=7.8 Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 336.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.6%.

[0293]

3-(2-플루오로-5-하이드록시)-1,1':4',1"-비페닐-2'-일)프로판아미드(T66)



[0294]

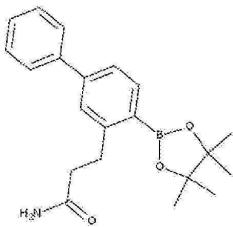
[0295] 백색 분말(75 mg, 45%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 9.51(s, 1H), 7.70(d, *J*=7.2 Hz, 2H), 7.63(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.54(dd, *J*=7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.49(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 7.35 – 7.42(m, 1H), 7.19 – 7.29(m, 2H), 7.10(t, *J*=9.1 Hz, 1H), 6.79(dt, *J*=8.6, 3.6 Hz, 1H), 6.74(br. s., 1H), 6.66(dd, *J*=6.3, 2.9 Hz, 1H), 2.68 – 2.78(m, 2H), 2.24 – 2.34(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 336.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.6%.

[0296]

실시예 13 – 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비페닐-3-일]프로판아미드의 합성

[0297]

3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비페닐-3-일]프로판아미드(**8**)를 3-(3-아미노-3-옥소프로필)비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(**7** – 실시예 10에서 제조됨)로부터 제조하였다. **7**(1.81 g, 4.84 mmol), 비스(피나콜레이트)디보란(1.35 g, 5.31 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(790 mg, 0.97 mmol) 및 아세트산칼륨(1.43 g, 14.5 mmol) 혼합물을 질소 하에 무수 디메틸설폐시드(31 mL) 중에 혼탁하였다. 혼합물을 4 h 동안 질소 하에 85°C에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(90 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트로 실리카 겔 칼럼을 통해 용출시켰다. 주 밴드를 함유하는 분획을 물(2 x 200 mL) 및 염수(200 mL)로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하였다. 잔여물을 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/디클로로메탄)에 의해 정제하여 화합물 8을 얻었다;



[0298]

[0299] 방치 시 고화되는 밝은 갈색 오일(1.02 g, 59%). ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) 7.91(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.40 – 7.50(m, 4H), 7.32 – 7.39(m, 1H), 5.82(br. s., 1H), 5.33(br. s., 1H), 3.22 – 3.31(m, 2H), 2.51 – 2.59(m, 2H), 1.38(s, 12H).

[0300]

실시예 14 – T24, T26, T27, T30, T32, T33, T35, T37, T39 및 T58의 합성

[0301]

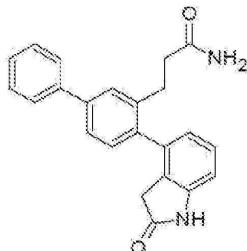
T24, T26, T27, T30, T32, T33, T35, T37, T39 및 T58을 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비페닐-3-일]프로판아미드(8 – 실시예 13에서 제조됨)로부터 제조하였다. 8(1 당량), 브로모-방향족 또는 브로모-이화족(1.1 당량) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(0.1 당량) 혼합물을 질소 하에 무수 *N,N*-디메틸포름아미드(10.6 mL/mmol) 중에 용해시켰다. 탈기된 탄산나트륨 용액(2 M, 5.3 mL/mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 80°C에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 간에 분획화하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 에틸 아세테이트 추출물을 물(3x) 및 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨에 걸쳐 건조하고, 여과하였다. 여과액을 증발시켜 건조하고 플래시 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄)에 의해 정제하였다. 산물을 1:1 디클로로메탄/헥산 중에 혼탁하고 여과에 의해 단리하였다.

[0302]

상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

[0303]

3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1*H*-인돌-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T24)

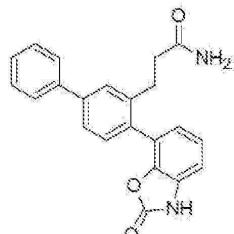


[0304]

담황색 분말(72 mg, 58%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 10.46(s, 1H), 7.70(d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.63(d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.43 – 7.56(m, 3H), 7.34 – 7.42(m, 1H), 7.16 – 7.30(m, 3H), 6.83(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.67(br. s., 1H), 3.26(br. s., 2H), 2.72(br. t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.25(t, $J=7.7$ Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 357.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 100.0%.

[0306]

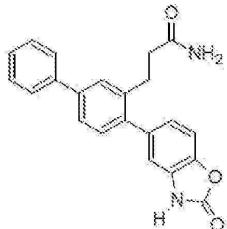
3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-7-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T26)



[0307]

밝은 오렌지색 분말(30 mg, 23%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 11.72(br. s., 1H), 7.70(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.56(dd, $J=7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.48(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.34 – 7.42(m, 1H), 7.31(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.15 – 7.26(m, 2H), 7.10(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.02(d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.69(br. s., 1H), 2.75(t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.26(t, $J=8.0$ Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 359.1; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 98.9%.

[0309] 3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1,3-벤족사졸-5-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T27)

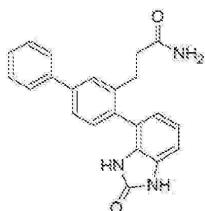


[0310]

[0311] 흐린 오렌지색 분말(49 mg, 28%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 11.69(br. s., 1H), 7.70(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.62(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.57(m, 3H), 7.31 – 7.43(m, 2H), 7.17 – 7.30(m, 2H), 7.00 – 7.09(m, 2H), 6.72(br. s., 1H), 2.83(t, *J*=7.8 Hz, 2H), 2.25 – 2.35(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 359.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.0%.

[0312]

3-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤즈아이미다졸-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T30)

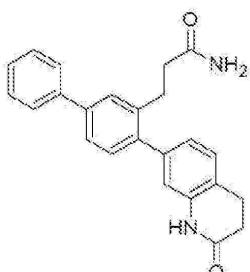


[0313]

[0314] 밝은 베이지색 분말(110 mg, 63%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 10.69(s, 1H), 10.48(s, 1H), 7.71(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.63(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.55(dd, *J*=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.50(t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.35 – 7.43(m, 1H), 7.19 – 7.30(m, 2H), 6.97 – 7.05(m, 1H), 6.91 – 6.97(m, 1H), 6.78 – 6.82(m, 1H), 6.75(br. s., 1H), 2.60 – 2.86(m, 2H), 2.29(br. s., 2H); LCMS [M+H]⁺ = 358.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 96.4%.

[0315]

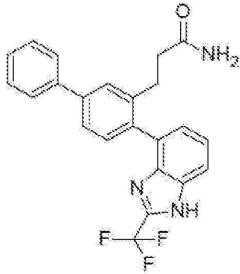
3-[4-(2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-7-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T32)



[0316]

[0317] 흐린 베이지색 분말(118 mg, 66% 수율). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 10.13(s, 1H), 7.69(d, *J*=7.4 Hz, 2H), 7.61(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.56(m, 3H), 7.34 – 7.41(m, 1H), 7.18 – 7.28(m, 3H), 6.90(dd, *J*=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.82(d, *J*=1.2 Hz, 1H), 6.74(br. s., 1H), 2.94(t, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.77 – 2.87(m, 2H), 2.53(DMSO-d6에 의해 은폐됨), 2.28 – 2.37(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 371.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 97.9%.

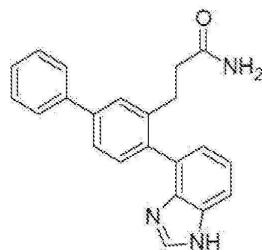
[0318] 3-[4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-벤즈이미다졸-4-일]비페닐-3-일]프로판아미드(T33)



[0319]

[0320] 백색 분말(107 mg, 53%), ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 13.81 - 14.10(m, 1H), 7.08 - 7.88(m, 12H), 6.59 - 6.81(m, 1H), 2.71(br. t, J=7.3 Hz, 2H), 2.28(m, 2H), 스펙트럼은 벤즈이미다졸 모이어티 상의 수소 교환으로 인해 2 종으로 분할되었음; LCMS [M+H]⁺ = 410.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 100%.

[0321] 3-[4-(1H-벤즈아미다졸-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T35)

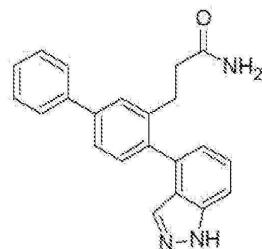


[0322]

[0323] 밝은 갈색 분말(54 mg, 32%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 12.32 - 12.57(m, 1H), 8.16(d, J=13.3 Hz, 1H), 7.03 - 7.79(m, 12H), 6.54 - 6.75(m, 1H), 2.67 - 2.81(m, 2H), 2.20 - 2.33(m, 2H), 스펙트럼은 벤즈이미다졸 모이어티 상의 수소 교환으로 인해 2 종으로 분할되었음; LCMS [M+H]⁺ = 342.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 96.9%.

[0324]

3-[4-(1H-인다졸-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T37)

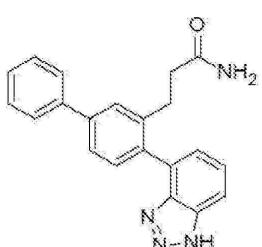


[0325]

[0326] 담갈색 분말(69 mg, 42%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 13.20(s, 1H), 7.68 - 7.79(m, 4H), 7.54 - 7.63(m, 2H), 7.50(t, J=7.6 Hz, 2H), 7.32 - 7.47(m, 3H), 7.17(br. s., 1H), 7.03(d, J=6.8 Hz, 1H), 6.67(br. s., 1H), 2.77(t, J=7.8 Hz, 2H), 2.21 - 2.29(m, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 342.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.7%.

[0327]

3-[4-(1H-벤조트리아졸-4-일)비페닐-3-일]프로판아미드(T39)

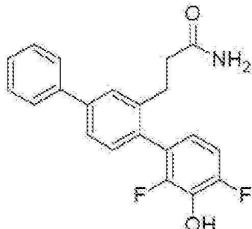


[0328]

[0329] 담황색 분말(10 mg, 6%). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 15.79(br. s., 1H), 7.81 - 8.05(m, 1H), 7.68 - 7.79(m,

3H), 7.62(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52(t, $J=7.7$ Hz, 3H), 7.29 – 7.45(m, 3H), 7.21(br. s., 1H), 6.71(br. s., 1H), 2.68 – 2.80(m, 2H), 2.27(t, $J=7.8$ Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 343.2; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 98.2%.

[0330] 3-(2,4-디플루오로-3-하이드록시-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T58)



[0331]

[0332] 첫 번째 에틸 아세테이트/물 추출 후, 1M 염화수소산의 첨가에 의해 수성충을 pH 6으로 조정하고 일반 절차에 따라 계속 작업하였다. 담갈색 분말로 수득하였다(106 mg, 62%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 10.24(br. s., 1H), 7.70(d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.64(d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.55(dd, $J=7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.49(t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.35 – 7.43(m, 1H), 7.17 – 7.27(m, 2H), 7.11(t, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.65 – 6.81(m, 2H), 2.71(t, $J=7.7$ Hz, 2H), 2.28(t, $J=7.9$ Hz, 2H); LCMS [M+H]⁺ = 354.3; HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 99.5%.

[0333]

실시예 15 - T67의 제조에서 이용하기 위한 5-요오도-2-메틸벤젠-1,3-디올의 합성

[0334]

물(100 mL) 및 디옥산(100 mL) 중 4-클로로-3,5-디메톡시아닐린(3.0 g, 16.0 mmol), 아세트산팔라듐(II)(180 mg, 0.80 mmol), 2-디사이클로헥실포스피노-2,4,6-트리이소프로필비페닐(XPhos)(381 mg, 0.80 mmol), 탄산칼륨(6.73 g, 48.7 mmol) 및 메틸붕산(1.15 g, 19.2 mmol) 혼합물을 18 h 동안 질소 하에 100°C(오일조 온도)까지 가열하였다. 반응은 완료되지 않았고, 추가 3 h 동안 가열 환류시켜 실온까지 냉각하고, 물(200 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 150 mL), 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 3,5-디메톡시-4-메틸아닐린(720 mg, 27%)을 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) 5.93(s, 2H), 3.77(s, 6H), 3.58(bs, 2H), 1.98(s, 3H). 아질산나트륨(340 mg, 4.93 mmol)을 0°C에서 황산(1.1 mL) 및 물(13 mL) 중 3,5-디메톡시-4-메틸아닐린(720 mg, 4.31 mmol) 혼합물에 첨가하여 30 분 동안 교반하였다. 후속 혼합물을 80°C에서 황산(1.1 mL) 및 물(13 mL) 중 요오드화나트륨(2.58 g, 17.2 mmol) 및 요오드(555 mg, 2.19 mmol)의 사전 가열된 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 아황산나트륨(20% w/w, 100 mL) 및 물(100 mL) 용액으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다(3 x 100 mL). 유기층을 합하고, 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 5-요오도-1,3-디메톡시-2-메틸벤젠을 백색 분말(388 mg, 32%)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) 6.84(s, 2H), 3.79(s, 6H), 2.02(s, 3H). 디클로로메탄(8 mL) 중 5-요오도-1,3-디메톡시-2-메틸벤젠(388 mg, 1.39 mmol)을 0°C로 냉각한 뒤 질소 하에 1 분에 걸쳐 원액 붕소 트리브로마이드(0.8 mL, 8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 h에 걸쳐 천천히 실온으로 가온되도록 하고 18 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 천천히 주의하면서 빙수(100 mL) 상에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고(3 x 60 mL), 합한 유기층을 염수(1 x 50 mL)로 세정하고, 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 5-요오도-2-메틸벤젠-1,3-디올을 백색 분말(260 mg, 74%)로 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, d6-DMSO) 9.44(s, 2H), 6.63(s, 2H), 1.87(s, 3H).

[0335]

실시예 16 - T68의 제조에 이용하기 위한 5-브로모-2-플루오로벤젠-1,3-디올의 합성

[0336]

수중(2 mL) 옥손(1.44 g) 혼합물을 1 분에 걸쳐 아세톤(1.5 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-1,3-페닐렌디붕산, 피나콜 에스테르(500 mg, 1.17 mmol) 용액에 첨가하고 15 분 동안 실온에서 교반하였다. 추가 옥손(0.512 g) 및 아세톤(1 mL)을 첨가하고 추가 20 분 동안 교반하였다. 아황산나트륨 용액(10% w/w, 10 mL)에 이어 물(10 mL)을 첨가하고 디클로로메탄(3 x 20 mL)으로 추출하고, 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하여 5-브로모-2-플루오로벤젠-1,3-디올을 백색 분말로 얻었다(159 mg, 66%). ^1H NMR(400 MHz, CDCl₃) 6.73(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 5.29(bs, 2H).

[0337]

실시예 17 - T69의 제조에서 이용하기 위한 2-클로로-5-요오도벤젠-1,3-디올의 합성

[0338]

0°C에서 아세트산(50 mL) 중 3,5-디메톡시아닐린(10.01 g, 65.35 mmol) 용액에 시약 N클로로숙신이미드를 아세트산(50 mL) 중 혼탁액으로 일부씩 첨가하고 30 분 후 실온으로 가온하는 4-클로로-3,5-디메톡시아닐린을 제조

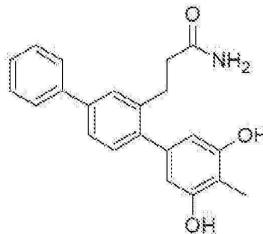
하기 위한 제1 단계에 대한 개질을 포함하여, 2-클로로-5-요오도벤젠-1,3-디올을 WO 2011/027106 A1에 따라 3,5-디메톡시아닐린으로부터 3 단계로 합성하였다.

[0339] 실시예 18 - T67, T68 및 T69의 합성

[0340] T67, T68 및 T69를 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥소보로란-2-일)비페닐-3-일]프로판아미드(**8** - 실시예 13에서 제조됨)로부터 제조하였다. *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL/mmol) 중 **8**(1 당량), 치환 벤젠-1,3-디올(실시 예 15 내지 17에서 제조됨)(1.1 당량), Pd(dppf)C12.CH2C12(0.1 당량) 및 탄산나트륨(2 M, 5 mL/mmol) 혼합물을 5 분 동안 질소를 통해 버블링한 뒤 18 h 동안 질소 하에 80°C까지 가열하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 1 M 염화수소산 및 에틸 아세테이트 간에 분획화하였다. 합한 유기층을 염수로 세정하고, 황산마그네슘에 걸쳐 건조하고, 농축하고, 플래시 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산)에 의해 정제하였다.

[0341] 상기 절차에 의해 하기 화합물을 제조하였다:

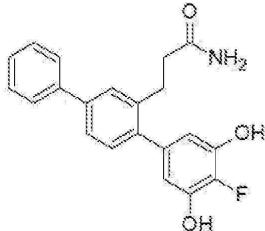
[0342] 3-(3,5-디하이드록시)-4-메틸-1,1':4',1"-터페닐-2'-일]프로판아미드(T67)



[0343]

[0344] 백색 분말(121 mg, 59%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 9.17(s, 2H), 7.68(d, $J=7.43$ Hz, 2H), 7.58(br. s, 1H), 7.48(t, $J=7.80$ Hz, 3H), 7.37(s, 1H), 7.23(br. s., 1H), 7.17(d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.76(br. s, 1H), 6.25(s, 2H), 3.33(s, 3H), 2.85(t, $J=7.83$ Hz, 2H), 2.30(t, $J=7.83$ Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 348. HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 100%.

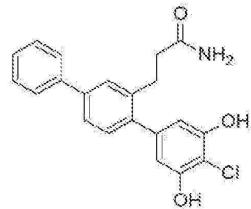
[0345] 3-(4-플루오로-3,5-디하이드록시-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T68)



[0346]

[0347] 담황색 고체(82 mg, 41%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d6): 9.70(br. s, 2H), 7.68(d, $J=7.43$ Hz, 2H), 7.58(s, 1H), 7.43 - 7.53(m, 3H), 7.32 - 7.42(m, 1H), 7.25(br. s, 1H), 7.18(d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.75(br. s, 1H), 6.33(d, $J=7.43$ Hz, 2H), 2.83(t, $J=7.80$ Hz, 2H), 2.30(t, $J=8.20$ Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 352. HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 220 nm에서 96.1%.

[0348] 3-(4-클로로-3,5-디하이드록시-1,1':4',1"-터페닐-2'-일)프로판아미드(T69)



[0349]

[0350] 백색 분말(26 mg, 12%). ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) 9.93 - 10.12(m, 2H), 7.69(d, $J=7.43$ Hz, 2H), 7.59(s, 1H), 7.43 - 7.54(m, 3H), 7.34 - 7.42(m, 1H), 7.25(br. s., 1H), 7.19(d, $J=7.83$ Hz, 1H), 6.76(br. s., 1H), 6.38(s, 2H), 2.84(t, $J=7.40$ Hz, 2H), 2.30(t, $J=8.20$ Hz, 2H). LCMS [M+H]⁺ = 368. HPLC(물/ACN + 0.1% TFA 구배) 254 nm에서 100%.

[0351] 실시예 19 - T25의 합성

T25를 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 8에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스 반응을 거쳐 비페닐 아크릴아미드(23)를 산출하고, 인돌론 피나콜 봉산 에스테르(24)와 교차 커플링하여 인돌론 아크릴아미드(25)를 제조하였다. 화합물 25의 후속 수소화로 T25를 산출하였다.

[0353] T25를 합성하기 위해, 인돌론 피나콜 봉산 에스테르(24)가 필요하였다. 따라서, 1,4-디브로모-2-니트로벤젠을 디메틸 말로네이트로 알킬화하여 아릴 말로네이트(26)를 얻고, 탈카복실화하고 고리화하여 브로모인돌론(27)을 형성하였다; 이를 다시 비스(피나콜레이토)디보란과 반응시켜 인돌론 피나콜 봉산 에스테르(24)를 형성하였다(도 9).

[0354] 디메틸 2-(4-브로모-2-니트로페닐)말로네이트(26)의 제조

[0355] DMF(75 mL) 중 칼륨 *tert*-부톡시드(21.6 g, 193.00 mmol) 혼합물에 디메틸 말로네이트(22.40 mL, 196.00 mmol)를 첨가하였다. 반응은 발열성이었고, 고체가 침전되어 나왔다. 반응 혼합물을 10 분 동안 90°C까지 가열한 뒤 상온까지 냉각하였다. 2,5-디브로모니트로벤젠(25.50 g, 91 mmol)을 고체로 첨가하였다. 반응 혼합물은 보라색으로 변했고, 2 시간 동안 90°C에서 교반하였다. 상온까지 냉각 후, 이를 냉장 5% 염화수소산 용액 상에 붓고 분리 깔때기로 옮겼다. 조정제 물질을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2x). 합한 에틸 아세테이트 추출물을 물 및 염수로 세정하여 밝은 황색 오일을 얻었다. 조정제 오일을 셀라이트 상에 사전 흡착시키고, 헵탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 10% 에틸 아세테이트)로 용출하며 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하고 DCM 및 헵탄으로부터 재결정화하여 디메틸 2-(4-브로모-2-니트로페닐)말로네이트(26)를 담황색 침상으로 얻었다(26.78 g, 87%); mp 85.8°C 내지 87.1°C. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.18(d, 1H, *J* 2.1 Hz), 7.75(dd, 1H, *J* 2.1, 8.4 Hz), 7.40(d, 1H, *J* 8.4 Hz), 5.26(s, 1H), 3.78(s, 6H).

[0356] 6-브로모인돌린-2-온(27)의 제조

[0357] 리튬 클로라이드(6.36 g, 156.0 mmol)를 디메틸 2-(4-브로모-2-니트로페닐)말로네이트(26)(26.0 g, 78.30 mmol) 용액에 첨가하고 20 시간 동안 100°C에서 가열하였다. 상온까지 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 염수 간에 분획화하였다. 층을 분리한 뒤 염수로 다시 세정하고 농축하였다. 진한 황갈색 오일을 아세트산(100 mL) 중에 용해시키고 철 분말(17.50 g, 313.0 mmol)을 첨가하였다(발열반응). 이어서 반응물을 1 시간 동안 110°C에서 가열하였다. 아세트산을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔여물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고 철 분말을 셀라이트를 통해 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 1M 염화수소산 및 물로 세정한 뒤 상 분리지(IPS)를 통해 여과하였다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤, 클로로포름으로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 원하는 물질을 함유하는 분획을 합하고, 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤 헵탄 중 에틸 아세테이트 구배(20% 내지 80% 에틸 아세테이트)로 다시 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 투명 분획을 합하고 DCM 및 메탄올로부터 재결정화하여 6-브로모인돌린-2-온(27)을 황색 침상으로 얻었다(4.32 g, 26%); mp 208°C 내지 214°C. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.47(br s, 1H), 7.14(d, 1H, *J* 7.9 Hz), 7.09(dd, 1H, *J* 1.8, 7.9 Hz), 6.94(d, 1H, *J* 1.8 Hz), 3.44(s, 2H).

[0358] 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2-일)인돌린-2-온(24)의 제조

[0359] DMSO(30 mL) 중 6-브로모인돌린-2-온(27)(2.00 g, 9.40 mmol), 비스피나콜라토디보론(6.00 g, 23.60 mmol), 아세트산칼륨(2.76 g, 28.2 mmol) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스파노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(0.40 g, 0.55 mmol)을 18 시간 동안 90°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 상온까지 냉각한 뒤 물 및 에틸 아세테이트 간에 분획화하였다. 층을 분리하고, 수성층을 다시 에틸 아세테이트로 추출하였다(2x). 합한 유기층을 물 및 염수로 세정하고 농축하여 보라색 고체를 얻었다. 조정제 물질을 셀라이트 상에 사전 흡착시킨 뒤 헵탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 50% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피를 수행하였다(DCVC). 유사 분획을 합하고 DCM 및 PE로부터 재결정화하여 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2일)인돌린-2-온(24)을 2개 산물에서 무색 고체로 얻었다(1.33 g, 55%); mp 178.5°C 내지 181.4°C. ¹H NMR(200 MHz, CDCl₃) δ 8.61(br s, 1H), 7.46(d, 1H, *J* 7.4 Hz), 7.30(s, 1H), 7.21(d, 1H, *J* 7.4 Hz), 3.53(s, 2H), 1.32(s, 12H).

[0360] (E)-3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비]페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(23)의 제조

[0361] 3-포르밀비페닐-4-일트리플루오로메탄설포네이트(14)(3.80 g, 11.50 mmol) 및 디에틸(2-아미노-2-옥소에틸)포스

포네이트(18)(2.25 g, 11.50 mmol)를 건조 THF(100 mL) 중에 용해시키고, 분말화된 수산화나트륨(0.92 g, 23.00 mmol)의 강력 교반 혼탁액에 천천히 첨가하였다. rt에서 1 h 동안 교반 후, 반응 혼합물을 염수 및 에틸 아세테이트 간에 분획화하였다. 황색 부산물을 여과에 의해 제거하고 층을 분리하였다. 유기층을 농축한 뒤 헬탄 중 에틸 아세테이트 구배(0% 내지 20% 에틸 아세테이트)로 용출하면서 크로마토그래피에 의해 정제한 뒤 (DCVC) DCM 및 PE로부터 재결정화하여 (*E*)-3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(23)를 베이지색 고체로 얻었다(0.82 g, 19%); mp 130.6°C 내지 132.3°C. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 – 8.04(m, 1H), 7.88 – 7.82(m, 1H), 7.79 – 7.73(m, 2H), 7.65 – 7.41(m, 6H), 7.33(br s, 1H), 6.93(d, 1H, J_{trans} 16 Hz). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 165.6, 146.4, 141.1, 138.0, 130.0, 129.5, 129.1, 128.6, 128.4, 127.7, 127.1, 126.4, 122.8, 118.1(q, J 321 Hz). EIMS: m/z 실측치: M^{+} 371.0420, $C_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}^{32}$ 는 371.0434를 필요로 함. EIMS: m/z 371(M^{+} , 62%), 195(100), 167(100).

[0362] (*E*)-3-(4-(2-옥스인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(25)의 제조

톨루엔(10 mL) 및 에탄올(2 mL) 중 (*E*)-3-(3-아미노-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(23)(0.50 g, 1.35 mmol), 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보로란-2일)인돌린-2-온(24)(0.43 g, 1.68 mmol), 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.100 g, 0.09 mmol) 및 수성 탄산나트륨(1M)(3.0 mL, 3.00 mmol)으로부터 P5를 생성하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 조정제 물질을 수성 작업으로부터 여과에 의해 수집한 뒤 DCM 및 메탄올 중 분쇄에 의해 정제하여 (*E*)-3-(4-(2-옥스인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(25)를 흐린 레몬색 침상으로 얻었다(0.36 g, 75%); mp 263°C 내지 267°C(분해). ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.80 – 7.70(m, 3H), 7.57 – 7.37(m, 5H), 7.46(br s, 1H), 7.32(d, 1H, J 7.6 Hz), 7.12(br s, 1H), 6.89(d, 1H, J 7.6 Hz), 6.80 – 6.72(m, 2H), 3.55(s, 2H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 177.4, 166.5, 143.9, 141.1, 139.6, 139.4, 138.8, 137.4, 133.1, 130.9, 129.0, 127.8, 127.6, 126.8, 125.3, 124.4, 124.3, 123.7, 122.6, 110.1, 35.6. EIMS: m/z 실측치; M^{+} 354.1356, $C_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 는 354.1363을 필요로 함. EIMS: m/z 354(M^{+} , 13%), 310(100), 309(43).

[0364] 3-(4-(2-옥소인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T25)의 제조.

메탄올(30 mL) 중 (*E*)-3-(4-(2-옥스인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(25)(0.11 g, 0.30 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(50% wt 물)으로부터 T18을 생성하기 위해 이용된 방법에 따라 제조하였다. 여과액을 농축하여 3-(4-(2-옥소인돌린-6-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T25)를 담황색 고체로 얻었다(0.96 g, 89%); mp 219°C – 222°C. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44(s, 1H), 7.74 – 7.65(m, 2H), 7.65 – 7.58(m, 1H), 7.56 – 7.43(m, 3H), 7.42 – 7.34(m, 1H), 7.31 – 7.19(m, 3H), 6.94 – 6.87(m, 1H), 6.80 – 6.71(m, 2H), 3.53(s, 2H), 2.84(t, 2H, J 7.9 Hz), 2.31(t, 2H, J 7.9 Hz). ^{13}C NMR(50 MHz, DMSO- d_6) δ 176.5, 173.4, 143.8, 140.6, 140.2, 140.0, 139.2, 139.1, 130.3, 128.9, 127.4, 127.3, 126.7, 124.6, 124.2(2 개 신호 일치), 121.9, 109.7, 36.2, 35.6, 28.2. EIMS: m/z 실측치: M^{+} 356.1531, $C_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{N}$ 은 356.1531을 필요로 함. EIMS: m/z 356(M^{+} , 100%), 297(70). HPLC 순도(35% ACN/0.1% TFA, 256 nm): 97.57%.

[0366] 실시예 20 – T31의 합성

[0367] T31을 제조하기 위해 이용된 합성 경로를 도 10에 나타낸다. 간략하게, 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)를 벤즈이미다졸론 피나콜 봉산 에스테르(24)와 교차 커플링하여 벤즈이미다졸론(28)을 제조한 뒤, 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)와 호너-와즈워스-에몬스 반응을 거쳐 벤즈이미다졸론 아크릴아미드(29)를 산출하였다. 화합물 29의 후속 수소화로 T31을 산출하였다.

[0368] 4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데하이드(28)의 제조

[0369] 탈기된 디옥산/에탄올/H₂O(5:1:1, 20 mL) 중 2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조이미다졸-5-봉산 피나콜 에스테르(24)(574 mg, 2.2 mmol), 3-포르밀비페닐-4-일 트리플루오로메탄설포네이트(14)(663 mg, 2.0 mmol) 및 탄산나트륨(426 mg, 4.0 mmol)의 혼탁액에 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(116 mg, 0.1 mmol)을 첨가하였다.

반응물을 밀봉 투브에서 2 h 동안 110°C에서 가열하였다. TLC(1:2 DCM;PE)에 의한 분석은 트리플레이트가 소비되었음을 시사하였다. 반응물을 농축 건조한 후 동일 부피의 DCM 및 수중에 취하고, 20 분 동안 강력 교반하여 모든 덩어리가 부서지고 미세 침전이 획득됨을 확인하였다. 고체를 부흐너 깔때기 상에서 강화 무회 여과지(540)를 통해 여과에 의해 수집하고 DCM 및 물로 철저히 세정하였다. 고체를 40°C에서 진공 중 건조하여 4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데하이드(28)(365 mg, 58%)를 담 황색 고체로 얻었다. ^1H NMR(200 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82(brs, 2H), 9.95(s, 1H), 8.15 - 7.96(m, 2H), 7.76(m, 2H), 7.68 - 7.36(m, 4H), 7.12 - 6.95(m, 3H). ^{13}C NMR(50 MHz, DMSO- d_6) δ 192.1, 155.4, 144.6, 139.1, 138.7, 133.7, 131.8, 131.7, 130.1, 130.0, 129.2, 128.0, 126.7, 125.1, 122.9, 109.7, 108.4(1 개의 신호는 관찰되지 않음). EIMS: m/z 실측치: M^{+} 314.1050, $C_{20}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ 는 314.1055를 필요로 함. EIMS: m/z 314(M^{+} , 100%).

[0370] (*E/Z*)-3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(29)의 제조

[0371] 4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르브알데하이드(28)(350 mg, 1.1 mmol) 및 디에틸(카바모일메틸)포스포네이트(18)(217 mg, 1.1 mmol)를 건조 THF(15 mL) 중에 용해시키고, THF(10 mL) 중 분말화된 KOH(125 mg, 2.2 mmol)의 강력 교반 혼탁액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 아르곤 분위기 하에 1 h 동안 rt에서 교반하였다. TLC(1:99 메탄올:DCM)에 의한 분석은 카르브알데하이드가 소비되었음을 시사하였다. THF를 진공 하에 제거하고, 잔여물을 동일 부피의 DCM 및 수중에 취해 30 분 동안 강력 교반하였다; 모든 덩어리가 부서지고 미세 침전을 획득했음을 확인하였다. 고체를 부흐너 깔때기 상에서 강화 무회 여과지(540)를 통해 여과에 의해 수집하고 DCM 및 물로 철저히 세정하였다. 고체를 40°C에서 진공 중에 건조하여 (*E/Z*)-3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(29)(247 mg, 56%)를 황색/갈색 고체로 산출하였다. ^1H NMR(200 MHz, DMSO- d_6) δ 10.74(brs, 1H), 10.70(brs, 1H), 7.93(d, 1H, J 1.8), 7.80 - 7.67(m, 3H), 7.58 - 7.34(m, 6H), 7.14 - 6.98(m, 2H), 6.94 - 6.83(m, 2H), 6.74(d, 1H, J 15.8 Hz). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 166.6, 155.4, 141.5, 139.5, 139.1, 137.8, 133.1, 131.7, 131.2, 129.8, 129.3, 129.0, 127.7, 127.5, 126.7, 124.4, 123.4, 122.4, 109.5, 108.3. EIMS: m/z 실측치: M^{+} 355.1315, $C_{22}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{F}_3$ 는 355.1315를 필요로 함. EIMS: m/z 355(M^{+} , 31%).

[0372] 3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T31)의 제조

[0373] 메탄올(20 mL) 중 (*E/Z*)-3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)아크릴아미드(29)(240 mg, 0.7 mmol) 및 탄소 상 10% 팔라듐(H_2O 중 50% wt, 100 mg)을 2 h 동안 50 psi에서 수소 분위기 하에 rt에서 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 철저히 세정하며 GF 여과지를 통해 중력 여과한 뒤 농축하였다. 제조용 HPLC(55% 메탄올/ H_2O , 70 mL/분, 280 nm, 300 x 40 mm Deltaprep C₁₈ 칼럼)로 정제하여 3-(4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-[1,1'-비페닐]-3-일)프로판아미드(T31)(177 mg, 73%)를 펑크색 고체로 산출하였다; mp 250°C 내지 251°C. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.67(d, 2H, J 7.8 Hz), 7.69(m, 2H), 7.60(d, 1H, J 1.9 Hz), 7.53 - 7.45(m, 3H), 7.37(m, 1H), 7.28 - 7.21(m, 2H), 6.99(d, 1H, J 7.8 Hz), 6.90(dd, 1H, J 1.6, 7.9 Hz), 6.89 - 6.86(m, 1H), 6.74(brs, 1H), 2.84(m, 2H), 2.30(m, 2H). ^{13}C NMR(100 MHz, DMSO- d_6) δ 173.4, 155.4, 140.9, 140.0, 139.3, 138.8, 133.1, 130.6, 129.7, 128.9, 128.8, 127.3, 127.2, 126.6, 124.1, 121.3, 109.0, 108.1, 36.1, 28.3. EIMS: m/z 실측치: M^{+} 357.1469, $C_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ 는 357.1472를 필요로 함. EIMS: m/z 357(M^{+} , 30%). HPLC 순도(40% ACN/ H_2O , 282 nm): 94.51%.

[0374] 실시예 21 - 시험관내 스크리닝

[0375] 시험 화합물을 이용한 A10 배아 혈관 평활근 세포(ATCC, CRL-1476)의 처리 후 xCELLigence SP 시스템(Roche)을 이용해서 세포 임피던스(세포 지수) 변화를 측정하였다. 상기 시험관내 분석은 실시예 22에서 후술된 동물 모델에서 수득된 혈압 데이터와 연관되어 더 많은 수의 화합물의 더 빠른 스크리닝을 위해 이용될 수 있었다. 상기 시험관내 세포 기반 실험 시스템에서, 음의 임피던스 프로필은 래트에서 혈압 감소와 연관되며 - 임피던스 감소

는 혈관확장과 관련되고 임피던스 증가는 혈관수축과 관련된다(Stallaert W, Dorn JF, van der Westhuizen E, Audet M & Bouvier M. Impedance responses reveal β -adrenergic signaling pluridensitometry and allow classification of ligands with distinct signalling profiles PLoS ONE 2012; 7(1):e29420, doi: 10.1371/journal.pone.0029420).

[0376] 간략하게, 세포 배양 배지 50 μl (37°C에서 10% 소 태아 혈청으로 보강된 DMEM 젤 글루코스)를 E-Plate 96(Roche)의 각 웰에 첨가하고, 각 웰에서의 배경 임피던스를 측정하였다. 이어서 A-10 세포 혼탁액(10,000 세포/웰) 50 μl 를 E-Plate 96의 적절한 웰에 첨가하였다. 세포 배양 인큐베이터 내에서 RTCA SP Station의 E-Plate 96의 각 웰에 대해 세포 지수를 모니터링하였다. 5% CO₂ 및 95% 습도에서 16 시간 내지 20 시간 동안 하룻밤 인큐베이션 후, 시험 화합물(시험 화합물을 DMSO 중에 제조하고 세포 배양 배지로 최종 DMSO 농도 0.25%로 희석함) 100 μl 를 E-Plate 96의 적절한 웰에 첨가하고, 화합물 처리 직후 3 시간 동안 20 초마다 세포 지수 값을 측정하였다. 세포 지수 값은 비히클-처리된 세포의 세포 지수를 감산하여 기준선-교정되고 화합물 첨가 직전 시점의 세포 지수로 나누어서 정규화된다. 시간의 함수로서 기준선 정규화 세포 지수를 Roche RTCA 소프트웨어를 이용해서 도시하였다.

[0377] 화합물은 혈관 평활근 세포와의 상호작용에 의해 이들 세포가 이완하여 혈관확장 및 혈압 감소를 일으키도록 유도함으로써 혈압 감소를 달성할 수 있다. 이들은 직접적 혈관확장제로 명명된다. A10 혈관 평활근 세포에 대한 음의 임피던스 반응은 시험 화합물이 직접적 혈관확장제임을 시사한다(도 11).

[0378] 시험 화합물을 이용한 소 대동맥 내피 세포(European Collection of Cell Cultures)의 처리 후 xCELLigence SP 시스템(Roche)을 또한 이용하여 세포 임피던스(세포 지수) 변화를 측정하였다. 채용된 방법은 상술된 A10 배아 혈관 평활근 세포에 대한 것과 동일하지만, 10% 대신 15% 소 태아 혈청으로 보강된 세포 배양 배지를 이용한다.

[0379] 화합물은 혈관 내피 세포와 상호작용하여 물질, 예컨대 산화질소 및 내피-유래 과분극화 인자의 방출을 유도할 수 있고, 이는 다시 혈관 평활근 세포 상에서 혈관확장 및 혈압 저하를 유도하는 작용을 한다. 이러한 화합물은 간접적 혈관확장제로 명명된다. 소 대동맥 내피 세포에 대한 음의 임피던스 반응은 시험 화합물이 간접적 혈관 확장제임을 시사한다(도 12).

[0380] 실시예 22 - 생체내 스크리닝

[0381] 경구 연구

[0382] 14 주령 SHR(2.2% 염 식이; Glen Forrest Stockfeeders)을 0 시점 대조군, 음용 용액 중 시험 화합물 처리(100 또는 500 pmol/kg/분) 또는 대조군 음용 용액(탈이온화 중류수 중 5% 에탄올(각 군 n=5)로 무작위 배정하였다. 0 시점 대조군에 배정된 래트를 마취하고 이들의 심장 및 신장을 적출한 반면, 대조군 및 시험 화합물 처리에 배정된 래트를 주 2 회 측량하고, 음용 용액 중 시험 화합물 농도의 조정을 허용하도록 이들의 음용 용액 섭취를 모니터링하여 4 주 연구 기간에 걸쳐 일정한 용량을 유지하였다. 혈압을 꼬리 가압대 혈류측정(PowerLab, ADInstruments, Castle Hill, NSW, Australia)에 의해 주 2 회 측정하였다.

[0383] 4 주 후 래트를 마취하고, 섬유증 정량을 위해 이들의 심장 및 신장을 적출하였다.

[0384] 섬유증 정량

[0385] 조직 섬유증을 정량하기 위해, 3 mm 두께 이하의 조직 슬라이스를 24 시간 동안 10% 완충 포르말린 중에 고정하고, 처리하고, 파라핀 중에 포매하였다. 3 마이크론 횡단 섹션을 Masson의 삼색 염색을 이용해서 염색하였다. 횡단 섹션으로부터 x20 배율의 최소 20 개 무작위 필드(각각 2 수준에서 5 개씩)를 디지털화하고, 섬유증 정도를 Image-Pro Plus V.5(Media Cybernetics, Bethesda, MD, USA)를 이용해서 각각의 디지털화 이미지의 필드 면적 백분율로 결정한 뒤 평균내어 각각의 래트에 있어서 조직에 대한 섬유증 수준을 결정하였다.

[0386] 결과

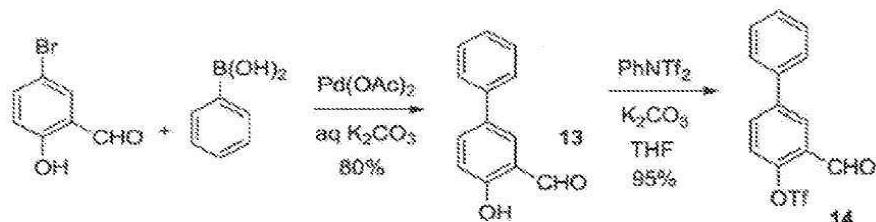
[0387] 경구 T1, T2, T20, T31, T48 또는 T70 100 pmol/kg/분 또는 500 pmol/kg/분으로 4 주 처리 후 2.2% 염 식이 상의 동물에 대해 관찰된 평균 수축기 혈압은 대조군에 비해 감소된 혈압을 나타내었다(도 13). 평균 이완기 혈압은 또한 T1, T2, T31 및 T70에 있어서 대조군에 비해 감소되었다.

[0388] T1, T2, T20, T31, T48 및 T70에 있어서 평균 수축기 혈압 결과를 A10 혈관 평활근 세포(도 14) 및 소 대동맥 내피 세포(도 15) 상에서 화합물의 기준선 정규화 세포 지수와 비교하였고 생체내 및 시험관내 결과 간 연관성을 나타내었다.

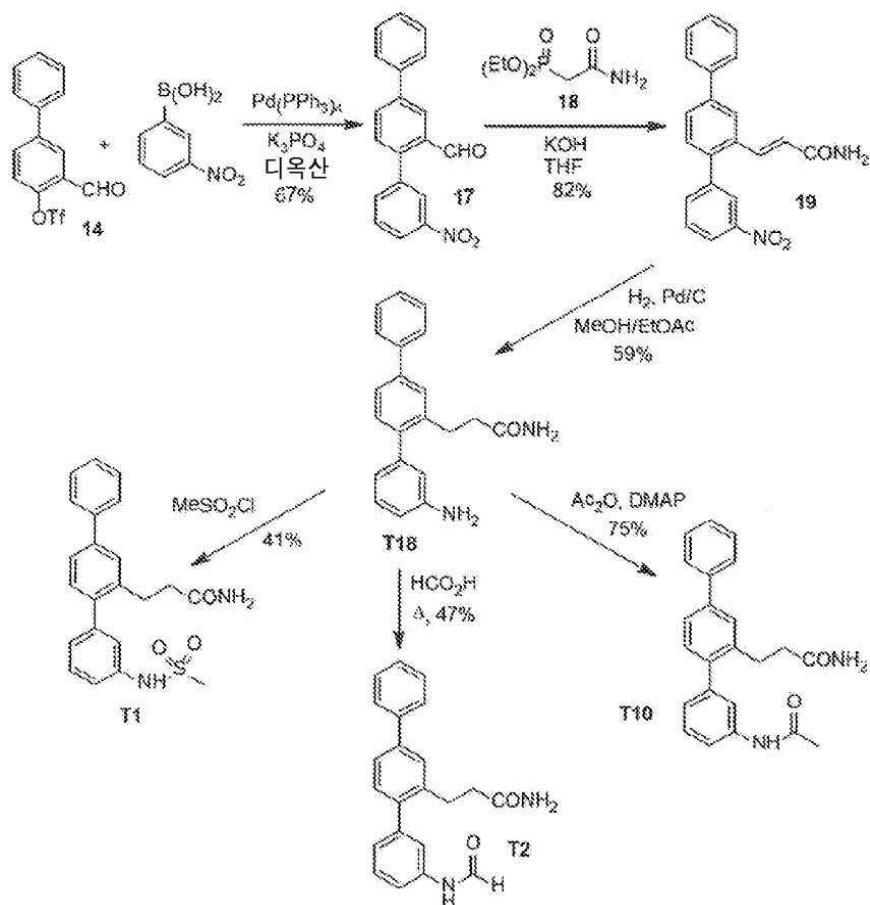
- [0389] 2.2% 염 식이 상에서 18 주령 SHR에서 경구 T1, T2, T20, T31, T48 또는 T70 500 pmol/kg/분으로 4 주 처리 후 심장에서의 섬유증이 대조군에 비해 감소된다(도 16).
- [0390] 2.2% 염 식이 상에서 18 주령 SHR에서 경구 T1, T2, T20, T31, T48 또는 T70 500 pmol/kg/분으로 4 주 처리 후 신장에서의 섬유증이 대조군에 비해 감소된다(도 17).
- [0391] 소 대동맥 내피 세포 상에서 T1, T2, T20, T31, T48 및 T70의 기준선 정규화 세포 지수를 화합물에 대한 심근 섬유증 결과(도 18) 및 신장 섬유증 결과(도 19)와 비교하였고, 생체내 및 시험관내 결과 간 연관성을 나타내었다.
- [0392] 2.2% 염 식이 상에서 대조군 래트(A) 또는 T1(B), T2(C), T20(D) 또는 T31(e) 500 pmol/kg/분으로 4 주 동안 처리된 래트의 심장으로부터의 조직학적 색션(도 20)은 대조군이 우측 하부 사분면에서 위쪽 대각선으로 그리고 대혈관뿐만 아니라 혈관경 사진에 걸쳐 더 작은 양으로 존재하는 여러 근섬유 주변으로 연장되는 밝은 회색 밴드(화살표 참고)로 나타나는 광범위한 섬유증을 가짐을 나타내었다(근섬유는 구별되는 더 진한 회색 영역으로 나타남). T1, T2, T20 및 T31 처리된 래트로부터의 색션에서는 구별되는 섬유증 영역이 존재하지 않으며, 근섬유는 단면에서 다양한 색조의 진한 회색으로 나타난다.
- [0393] 2.2% 염 식이 상에서 대조군 래트(A) 또는 T1(B), T2(C), T20(D) 또는 T31(e) 500 pmol/kg/분으로 4 주 동안 처리된 래트의 신장으로부터의 조직학적 색션(도 21)은 중앙의 2 개 세관이 사라진 반면(화살표), 대조군이 모든 세관을 완전하게 둘러싼 두꺼운 더 밝은 회색 밴드로 나타나는 광범위한 섬유증을 가짐을 나타내었다. T1, T2, T20 및 T31 처리된 래트로부터의 색션에서는 섬유증이 전체 세관이 아닌 일부를 불완전하게 둘러싼 얇은 밴드로 감소되었다.

도면

도면1



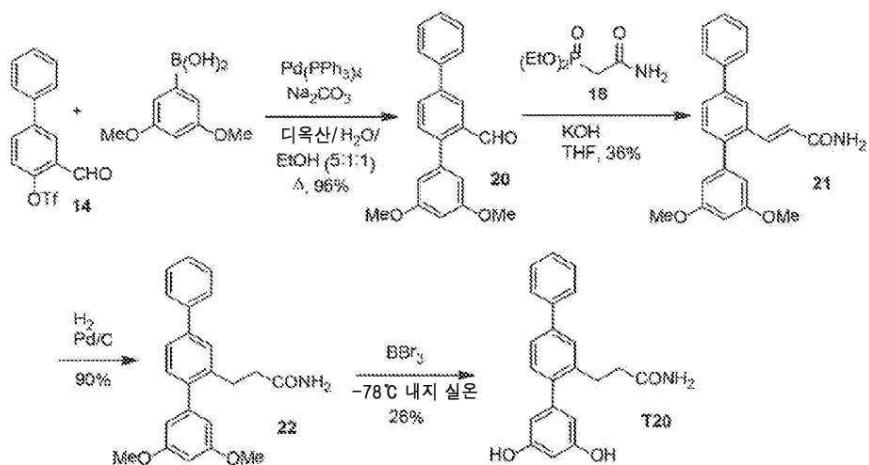
도면2



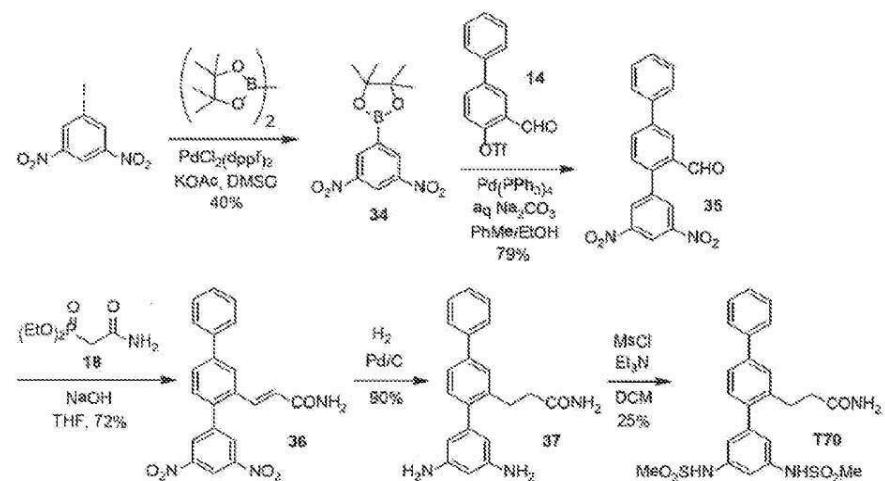
도면3



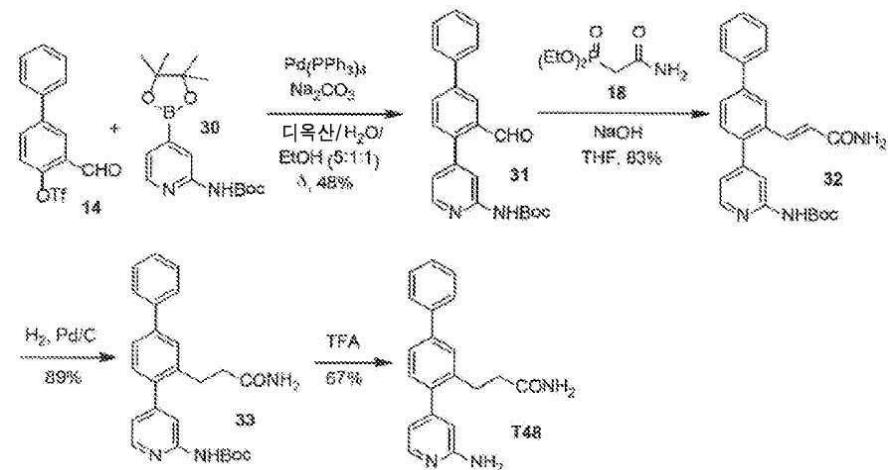
도면4



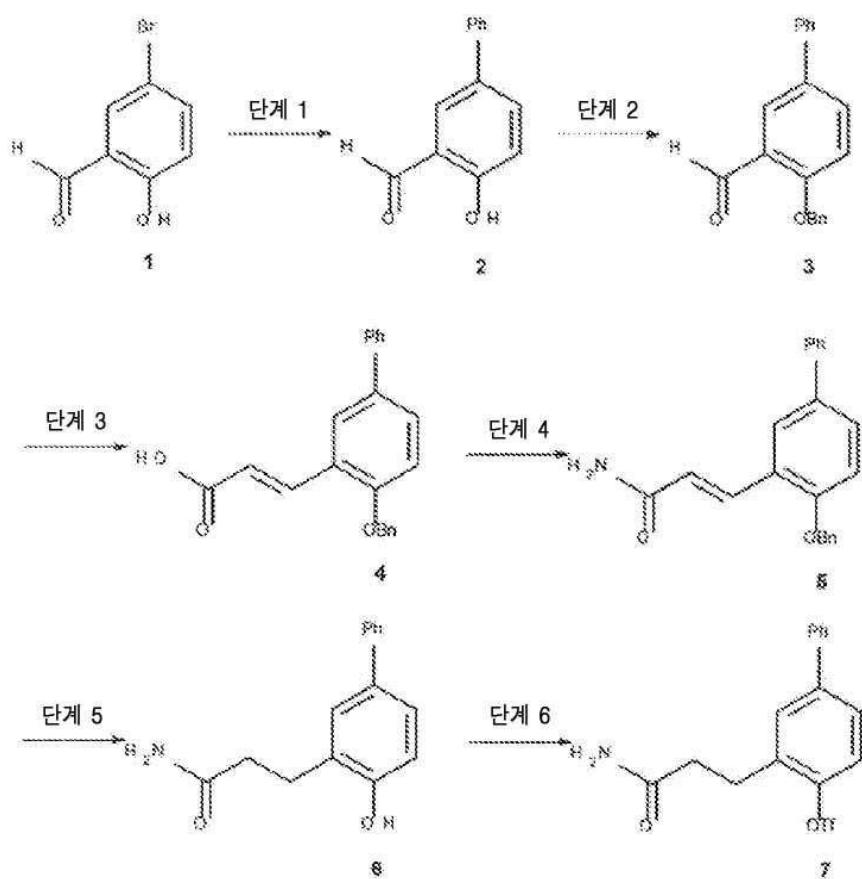
도면5



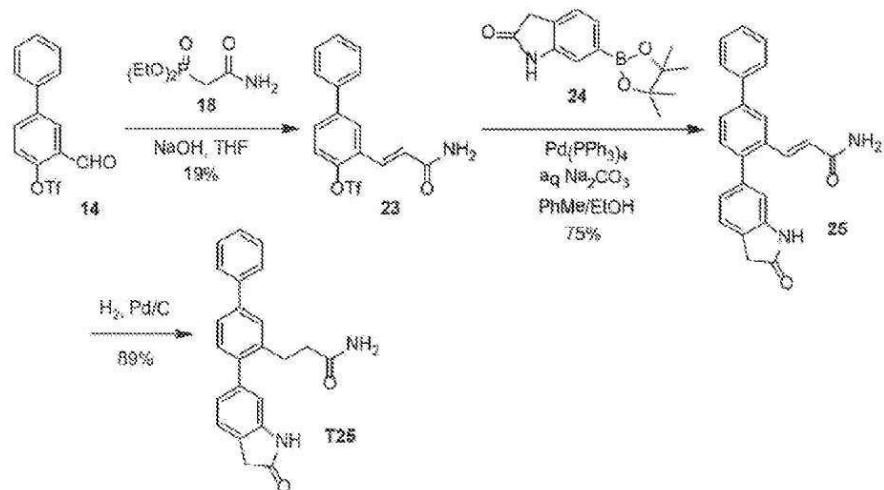
도면6



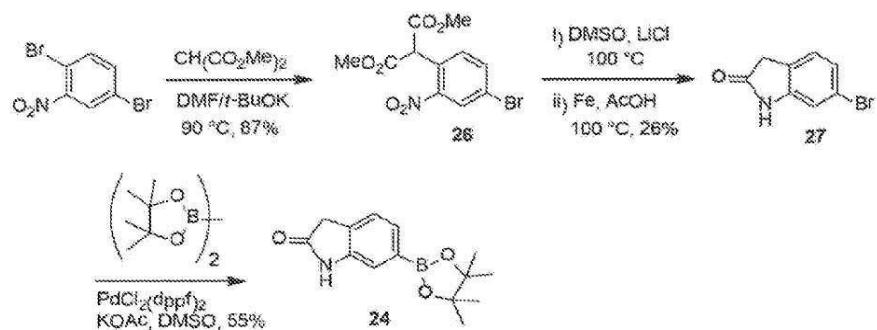
도면7



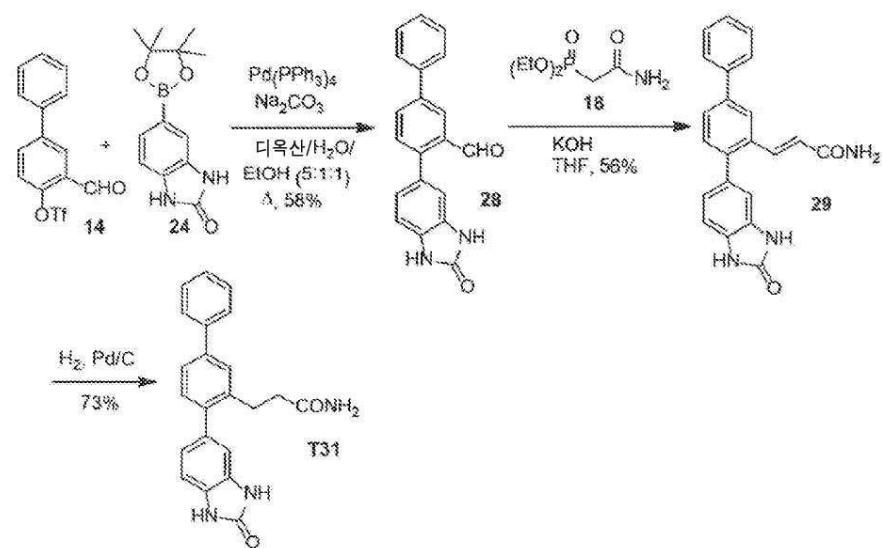
도면8



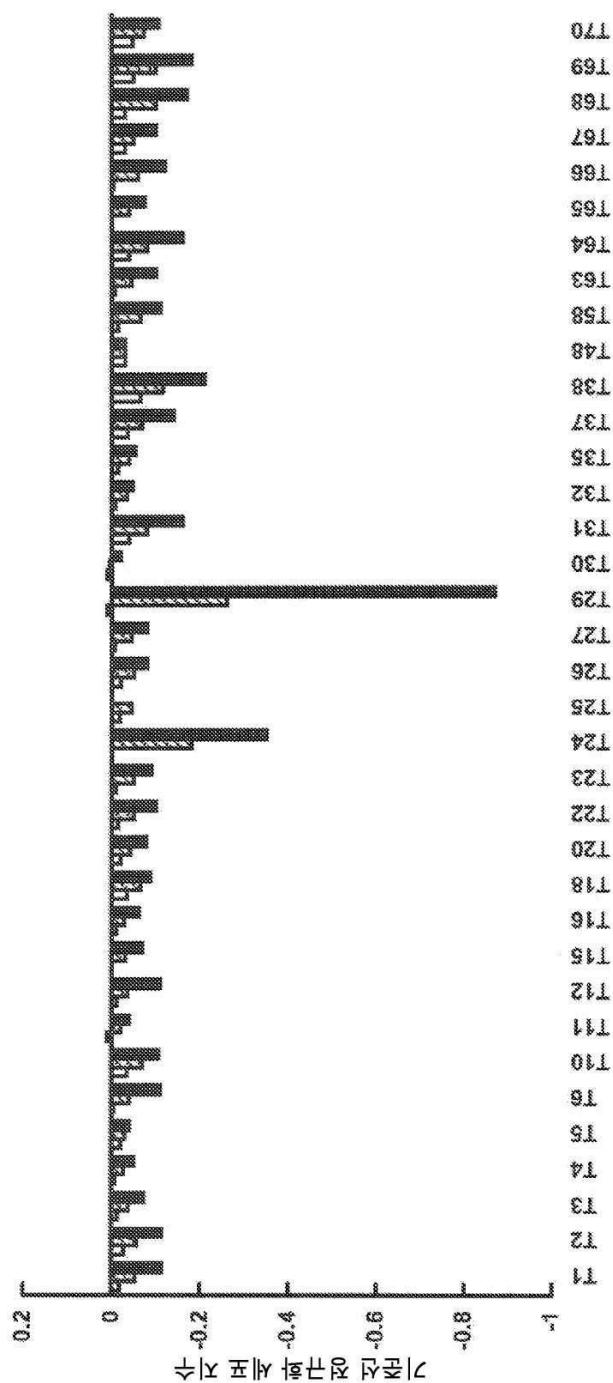
도면9



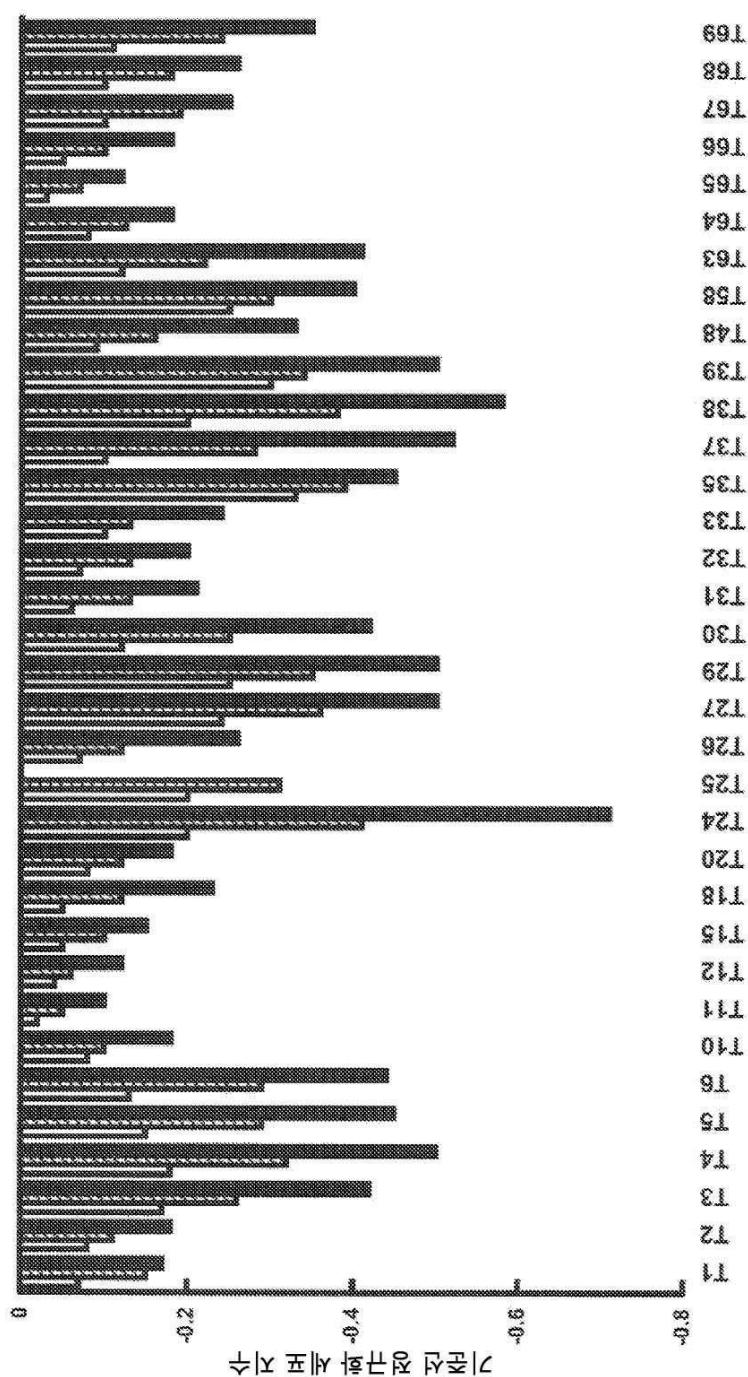
도면10



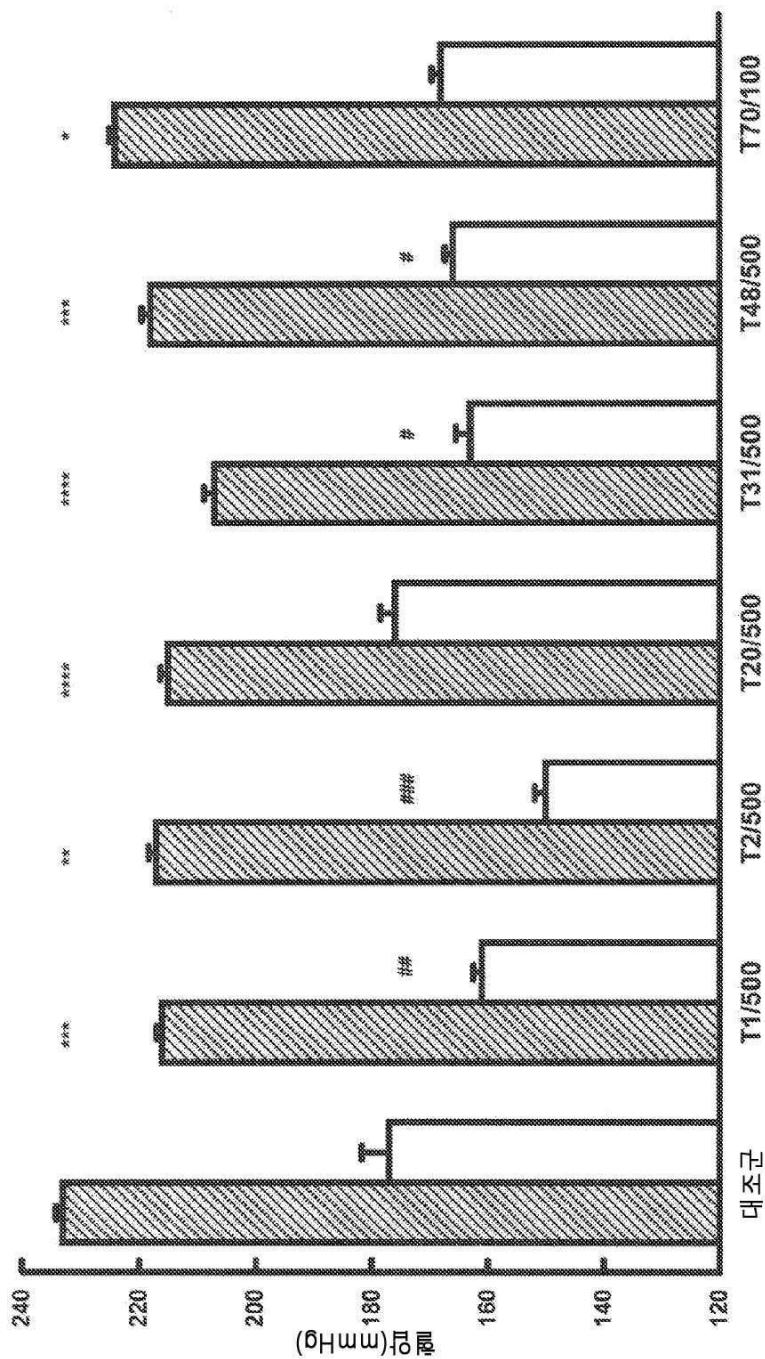
도면11



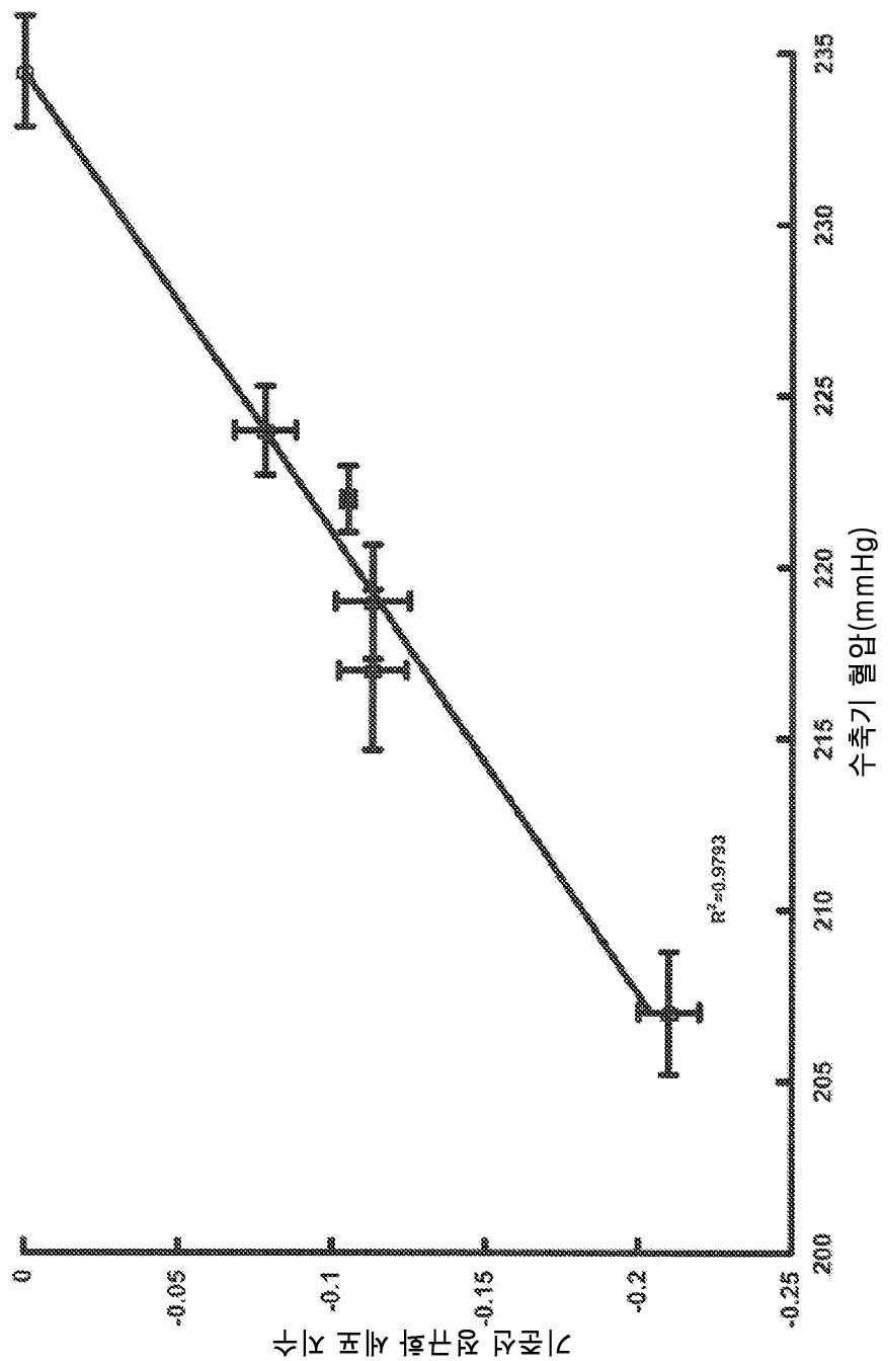
도면12



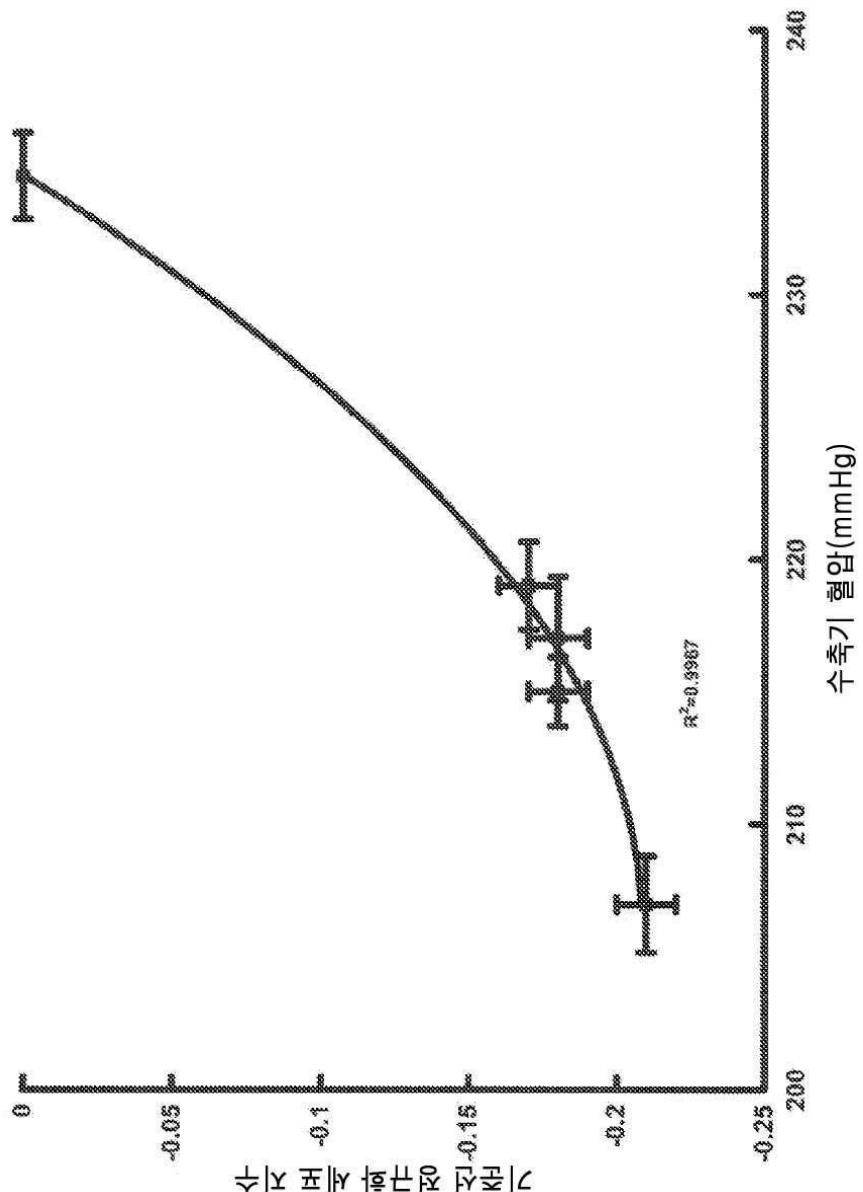
도면13



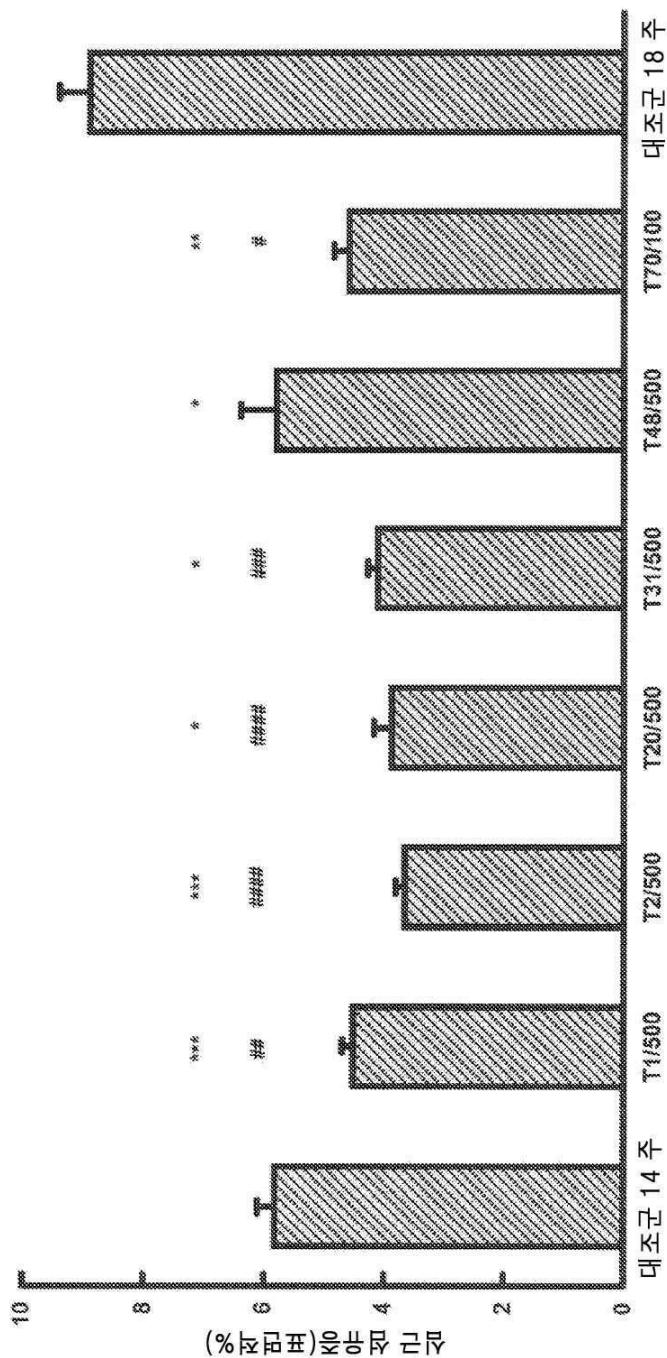
도면14



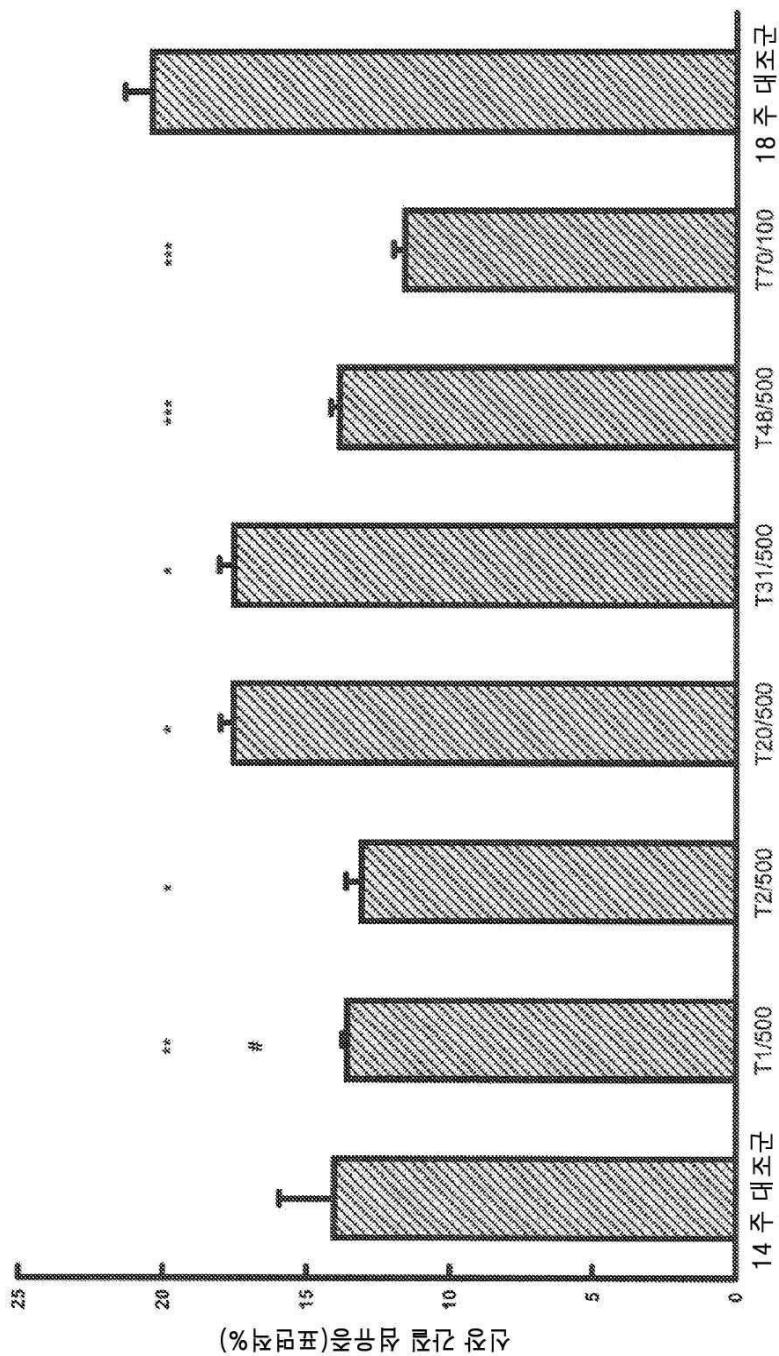
도면15



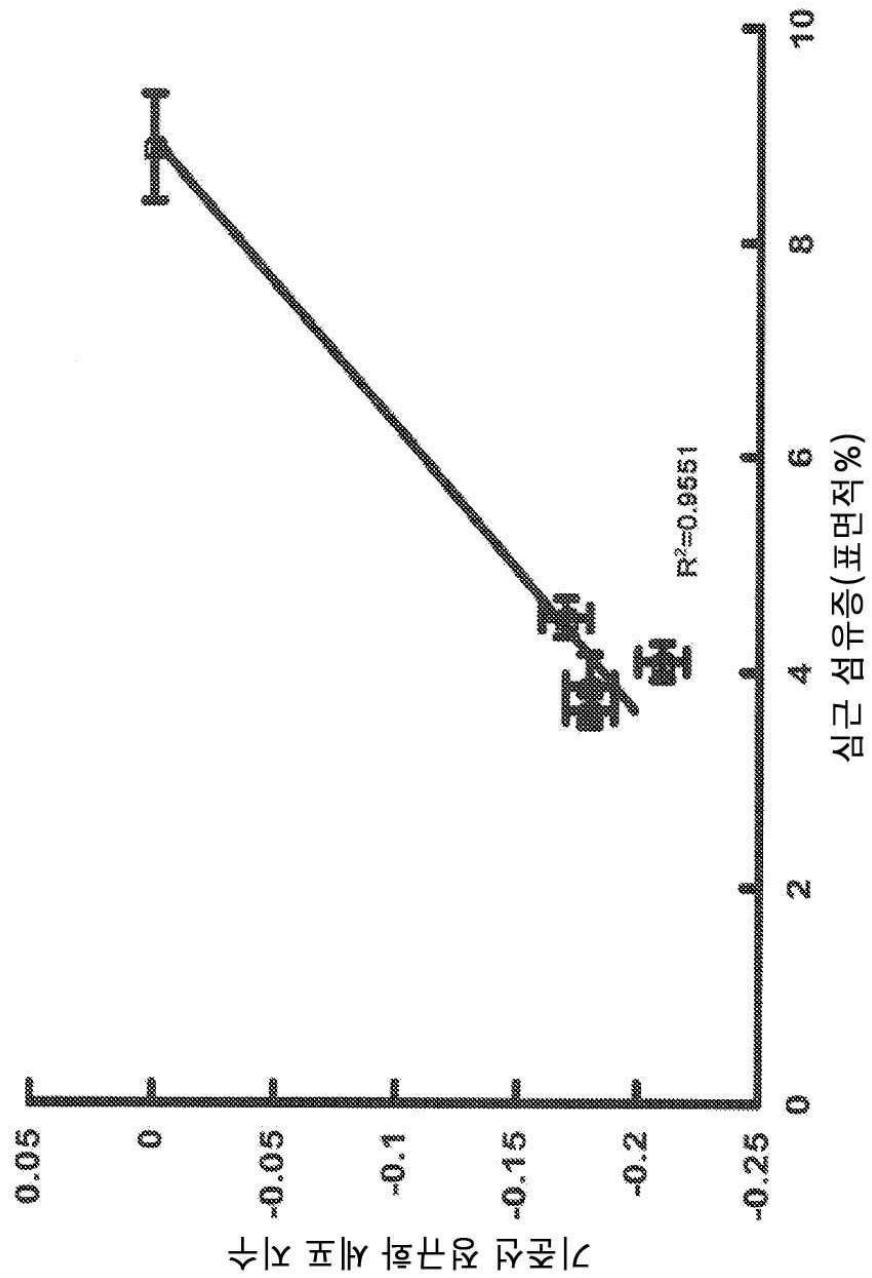
도면16



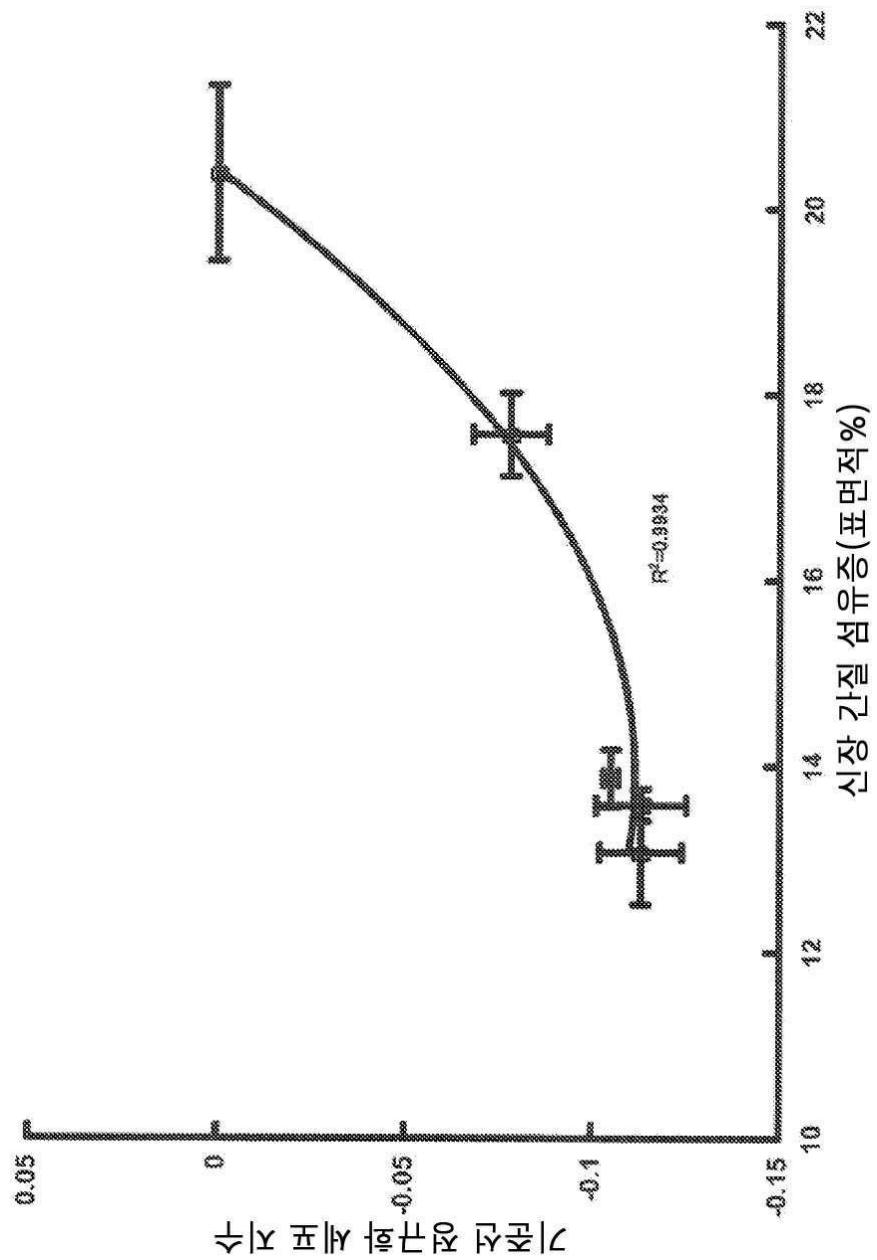
도면17



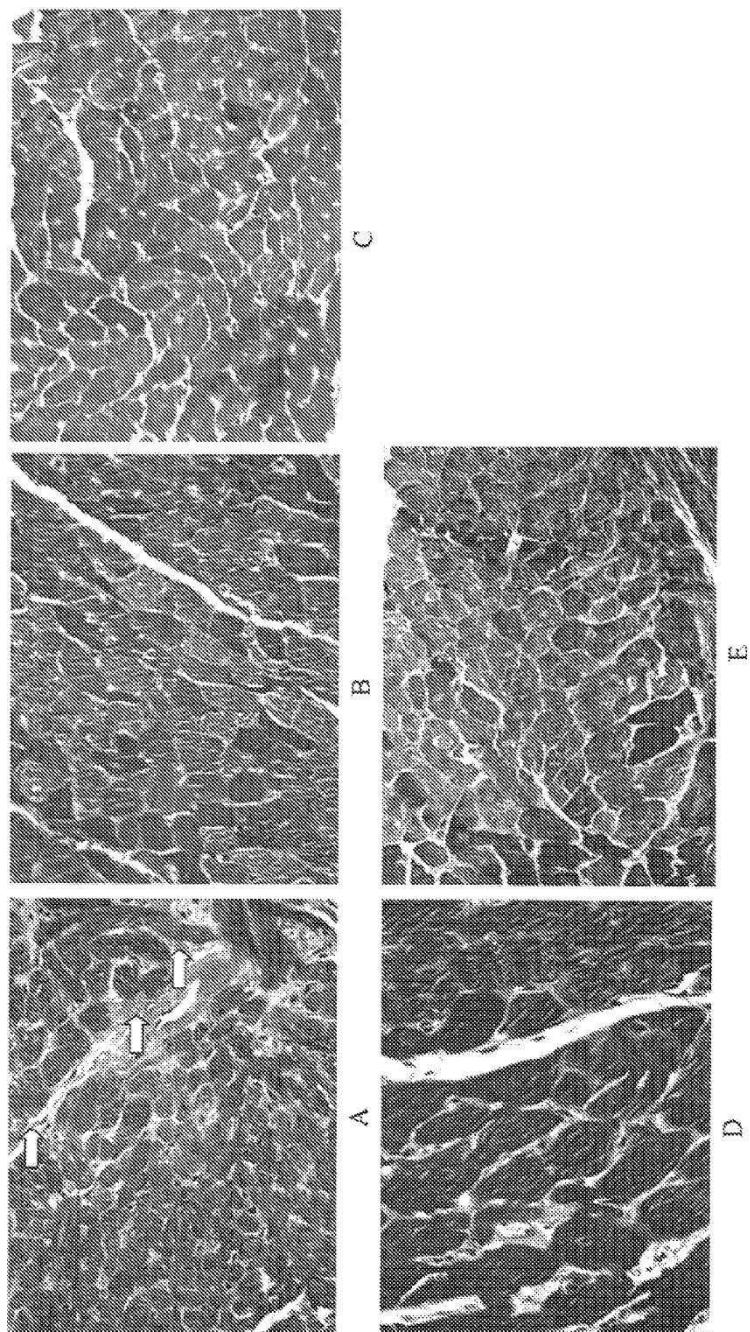
도면18



도면19



도면20



도면21

