	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0084771 (43) 공개일자 2012년07월30일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07C 309/67 (2006.01) C07D 277/46 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01) (21) 출원번호 10-2012-7013707 (22) 출원일자(국제) 2010년10월28일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2012년05월25일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/066324 (87) 국제공개번호 WO 2011/051375 국제공개일자 2011년05월05일 (30) 우선권주장 09174390.6 2009년10월28일 유럽특허청(EPO)(EP)		(71) 출원인 돔페 에스.피.에이. 이탈리아, 라펠라 아이-67100, 비아 캄포 디 필레 에스엔씨 (72) 발명자 베카리, 안드레아 이탈리아, 라펠라 아이-67100, 로칼리따 캄포 디 필레, 씨/오 돔페 에스.피.에이. 아라미니, 안드레아 이탈리아, 라펠라 아이-67100, 로칼리따 캄포 디 필레, 씨/오 돔페 에스.피.에이. (뒷면에 계속) (74) 대리인 강명구
전체 청구항 수 : 총 28 항		
(54) 발명의 명칭 브래디키닌 수용체 길항제로서 유용한 2-아릴-프로피온아미드 유도체 및 이를 함유하는 약학적 조성물		

**(57) 요약**

브래디키닌 B1 경로와 관련된 통증 및 염증과 같은 증상 및 질환의 치료 또는 예방에 유용한 (R,S) 2-아릴-프로피온아미드 유도체, 또는 이의 단일 거울상 이성질체 (R) 및 (S)가 개시된다.

(72) 발명자

**비안치니, 지안루카**

이탈리아, 라펠라 아이-67100, 로칼리따 캄포 디  
필레, 씨/오 돔페 에스.피.에이.

**모리코니, 알레시오**

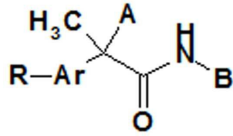
이탈리아, 라펠라 아이-67100, 로칼리따 캄포 디  
필레, 씨/오 돔페 에스.피.에이.

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

브래디키닌 B1 수용체 경로에 의해 매개된 질환 및 병태의 치료 및 예방에서의 용도를 위한 화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)

여기서,

A는 H, CH<sub>3</sub> 및 F로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

Ar은 임의로 치환된 페닐 및 5, 6-원의 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 잔기이고:

-선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-아미노알킬,

-3-6 원의 시클로알킬아미노;

-W-Ar<sub>1</sub> 여기서 W는 O, NH, CO로부터 선택되고 및 Ar<sub>1</sub>은 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 벤조디옥솔릴 및 5-6-원의 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

-임의로 치환된 5 -6-원의 헤테로시클릭 잔기; 및

-X-SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, 여기서 X는 NH 및 O로부터 선택되고 R<sub>1</sub>은 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택됨;

B는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 잔기임:

-H, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노, 카바모일;

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(NH)<sub>p</sub>-Y 여기서 n은 0 내지 3이고, p는 0 또는 1이며 Y는 다음으로부터 선택됨:

- 임의로 치환된 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릭 잔기로부터 선택된 5-6 원의 고리;

-벤질, 5-6 원의 헤테로아릴카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시 및 히드록시 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시.

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>-A 여기서 n은 0 내지 3이고, n'는 0 내지 1이고, Z는 -CONH-, -O-, -NCH<sub>3</sub>-, -CHOH-로부터 선택되며 A는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 페녹시로부터 선택됨;

-CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, 여기서 R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 치환 또는 비치환된 5-6 원의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 5-6 원의 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환된 페닐, 디알킬아미노, -CH<sub>2</sub>-NHCOO-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬, -(COO)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-알킬로부터 선택됨, 이되

여기서 상기 질환 및 병태는 통증, 기도 과민성 및 염증성 질환 및 기도 질환과 관련된 병증, 염증성 장 질환, 피부 질환, 부종, 간 질환, 심혈관계 질환, 퇴행성 신경 질환, 뇌전증, 패혈증성 쇼크, 두통, 편두통, 두부 외상, 암, 패혈증, 치은염, 골다공증, 양성 비대증 및 과민성 방광, 간질성 방광염으로부터 선택되고,

단 A = H 또는 F인 경우,

상기 브래디키닌 B1 수용체 경로에 의해 매개된 질환은 류마티스성 관절염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 궤양성 대장염, 건선, 패혈증, 흑색종, 및 심장 허혈과는 다른 화합물.

## 청구항 2

제1항에 있어서, 여기서 Ar은 치환 또는 비치환된 페닐, 티오펜 및 피롤로부터 선택되는 상기 용도를 위한 화합물.

## 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 Ar은 페닐이고, R은 상기 Ar의 3 또는 4번 위치에 있는 상기 용도를 위한 화합물.

## 청구항 4

제2항에 있어서, 상기 Ar은 티오펜-2-일인 상기 용도를 위한 화합물.

## 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R은 헥스-1-엔-1-일, 2-메틸프로필, 시클로프로필아미노, 치환 또는 비치환된 페닐카보닐, 치환 또는 비치환된 티오펜-카보닐, 치환 또는 비치환된 페닐아미노, 치환 또는 비치환된 1,3-티아졸-2-일-아미노, 치환 또는 비치환된 1,3-옥사졸-2-일-아미노, 치환 또는 비치환된 페녹시, 치환 또는 비치환된 나프탈렌-1-일옥시, 치환 또는 비치환된 나프탈렌-2-일옥시 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 트리플루오로메탄설폰닐옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬설폰닐아미노, 치환 또는 비치환된 페닐설폰닐아미노, 치환 또는 비치환된 페닐설폰닐옥시로부터 선택되는 상기 용도를 위한 화합물.

## 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, B는 H, 에틸, 2-메틸프로프-2-엔-1-일, 2-아미노-2-메틸-프로필, 치환 또는 비치환된 1H-피라졸-4-일, 치환 또는 비치환된 1H-피라졸-5-일, 치환 또는 비치환된 티오펜-3-일, 치환 또는 비치환된 1,3-티아졸-2-일, 피리미딘-4-일, 치환 또는 비치환된 1H-피롤-1-일, 치환 또는 비치환된 4H-1,2,4-티아졸-4-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 치환 또는 비치환된 피페리딘-4-일, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 시클로헥실, 퓨란-2-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 치환 또는 비치환된 피페리딘-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피리딘-2-일-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 페닐아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 시클로헥실아미노-N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 1H-피라졸-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피리딘-4-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 모폴린-4-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피롤리딘-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (벤질아미노)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬아미노)-에틸, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-디알킬아미노)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 2-(tert-부틸아미노)-2-옥소에틸; (페녹시)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, [(벤질)(메틸아미노)]C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, (3,4-디메틸페녹시)-2-, [(디메틸아미노)(4-플루오로페닐)메틸]아미노; (tert-부톡시카보닐)아미노에틸카복시], 카바모일, 퓨란-2-카바미도로부터 선택되는 상기 용도를 위한 화합물.

## 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 I 내 Ar에 결합된 탄소 원자는 R 또는 S 형태인 상기 용도를 위한 화합물.

## 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 상기 용도를 위한

화합물:

4-(1-아미노-2-플루오로-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;  
 4-(2-플루오로-1-([2-(5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)에틸]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;  
 4-(2-플루오로-1-옥소-1-([2-(피리딘-2-일아미노)에틸]아미노)프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;  
 2-플루오로-*N*-(2-설파모일티오펜-3-일)-2-(3-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노)페닐)프로판아미드;  
 2-플루오로-*N*-(2-설파모일페닐)-2-(3-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노) 페닐)프로판아미드;  
 4-(2-메틸-1-([2-(*tert*-부틸아미노)-2-옥소에틸]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;  
 4-(2-메틸-1-옥소-1-([2-(피리딘-4-일)에틸]아미노)프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;  
*N*-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2-[5-(페닐카보닐)티오펜-2-일]프로판아미드;  
 2-{4-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}-*N*-(1-벤질피페리딘-4-일)프로판아미드;  
 2-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}-*N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일) 프로판아미드;  
*N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐] 프로판아미드;  
 2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐]-*N*-[2-(페닐아미노)에틸]프로판아미드;  
 2-{4-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐}-*N*-페닐프로판아미드;  
 2-[3-(시클로프로필아미노)페닐]-*N*-(피리미딘-4-일)프로판아미드;  
 2-(3-([4-(모폴린-4-일)페닐]아미노)페닐)*N*-(피리미딘-4-일)프로판아미드;  
 2-{4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]페닐}-*N*-[2-(모폴린-4-일)에틸]프로판아미드;  
 2-{4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]페닐}-*N*-[2-(시클로헥실아미노)프로필] 프로판아미드;  
*N*-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시] 페닐}프로판아미드;  
*N*-[2-(피롤리딘-1-일)에틸]-2-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐}프로판아미드;  
 3-(1-([2-(4-플루오로페녹시)에틸]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;  
 2-{4-[(프로판-2-일설포닐)아미노]페닐}-*N*-(4-*tert*-부틸-1,3-티아졸-2-일) 프로판아미드;  
*N*-(2-[3-메톡시벤질)(메틸)아미노]에틸)-2-{4-[(프로판-2-일설포닐)아미노] 페닐}프로판아미드;  
*N*-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)-2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐] 프로판아미드;  
*N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐] 프로판아미드;  
 2-{4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐}-*N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일) 프로판아미드;  
 2-{4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐}-*N*-(피리미딘-4-일)프로판아미드;  
 2-{3-[헥스-1-엔-1-일]페닐}-*N*-[2-(프로판-2-일아미노)에틸]프로판아미드;  
 2-{3-[헥스-1-엔-1-일]페닐}-*N*-(피리미딘-4-일)프로판아미드;  
*N*-(3-에틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]아미노}페닐) 프로판아미드;  
*N*-[2-(*tert*-부틸아미노)-2-옥소에틸]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드;  
*N*-(2-[3-메톡시벤질)(메틸)아미노]에틸)-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드;  
*N*-[2-히드록시-3-(3,4-디메틸페녹시)프로필]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]아미노}페닐)프로

판아미드;

2-[3-(페닐카보닐)페닐]-N-(1,3-티아졸-2-일)프로판아미드;

N-시클로헥실-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드;

N-페닐-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드;

N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-[3-(페닐카보닐)페닐] 프로판아미드;

2-[4-(2-메틸프로필)페닐]-N-(피리딘-4-일)프로판아미드;

N-카바모일-2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판아미드;

1-메틸-4-({2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로파노일}아미노)피리미딘-1-이움 요오드;

N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-[4-(2-메틸프로필)페닐] 프로판아미드;

N-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-5-일)-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드;

N-[2-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)에틸]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드;

N-[퓨란-2-일(모폴린-4-일)메틸]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드;

N-[4-(피리딘-4-일메틸)페닐]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노} 페닐)프로판아미드;

N-[2-(퓨란-2-일)프로필]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐) 프로판아미드;

4-(1-{[2-(퓨란-2-일)프로필]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;

4-[1-옥소-1-(피리딘-4-일아미노)프로판-2-일]페닐 트리플루오로메탄설포네이트;

4-{1-옥소-1-[4-(피리딘-4-일메틸)프로판-2-일]아미노}페닐 트리플루오로메탄설포네이트;

4-(1-{[(디메틸아미노)(4-플루오로페닐)메틸]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;

4-(1-{[3-[3-메톡시벤질(메틸)아미노]프로필]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;

4-[3-(3,4-디메틸페녹시)-2-히드록시프로필]아미노-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트;

2-(3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐)-N-(3-에톡시프로필) 프로판아미드;

2-(3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐)-N-(1H-피롤-1-일) 프로판아미드;

N'-{2-[3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐] 프로파노일}퓨란-2-카보히드라지드;

2-(3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐)-N-(피리미딘-4-일) 프로판아미드;

N-에틸-2-(3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노} 페닐)프로판아미드

2-{3-[3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]페닐}-N-[2-(벤질아미노)에틸]프로판아미드;

N-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-[3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐] 아미노}페닐]프로판아미드;

N-(2-아미노시클로헥실)-2-[3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐] 아미노}페닐]프로판아미드;

메틸 3-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로파노일] 아미노프로파노에이트;

N-[2-(벤질아미노)에틸]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드;

N-[3-(디메틸아미노)프로필]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드;

N-[3-(시클로헥실아미노)프로필]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드;

2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-N-(4H-1,2,4-티아졸-4-일)프로판아미드;

2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-N-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸] 프로판아미드;

N-[2-(아세틸아미노)에틸]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드;

2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-N-[2-(모폴린-4-일)에틸] 프로판아미드;  
 2-[4-(피페리딘-1-일)페닐]-N-(피리미딘-4-일)프로판아미드;  
 N-{2-[1-(피리딘-4-일)피페리딘-4-일]에틸}-2-(4-{[2-(1H-피롤-1-일)페닐]아미노}페닐) 프로판아미드;  
 2-[4-[(4-플루오로페닐)아미노]페닐]-N-(피리딘-4-일)프로판아미드;  
 2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-N-(피리미딘-4-일)프로판아미드;  
 2-[3-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-N-(피리딘-4-일)프로판아미드;  
 2-[3-[(4-플루오로페닐)아미노]페닐]-N-(피리딘-4-일)프로판아미드;  
 2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-N-(피라진-2-일)프로판아미드;  
 2-[3-[(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥소1-5-일)아미노]페닐]프로판아미드;  
 2-[4-(피페리딘-1-일)페닐]-N-(피라진-2-일)프로판아미드;  
 2-(4-{[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}페닐)-N-(4H-1,2,4-티아졸-4-일)프로판아미드;  
 2-[4-[(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥소1-5-일)아미노]페닐]프로판아미드;  
 N-(피리딘-4-일)-2-[4-(퀴놀린-3-일아미노)페닐]프로판아미드;  
 4-{1-[ (3,5-디클로로-2-설파모일페닐)아미노]-1-옥소프로판-2-일}페닐-2-클로로벤젠설포네이트;  
 2-[4-{[2-(1H-피롤-1-일)페닐]-N-(피리딘-4-일)프로판아미드.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 중추신경계의 임의의 수준에서 병변에 의해 유발되는 중추성 통증 증후군, 수술후 통증 증후군, 골 및 관절 통증, 반복적 움직임으로 인한 통증, 치아 통증, 암 통증, 근막 통증, 수술전후 통증, 만성 통증, 월경통, 협심증과 관련된 통증 및 염증성 통증의 예방 및/또는 치료에서의 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 췌장염, 방광염, 신산통, 대상포진후 신경통, 신경 손상, 골관절염, 근육 손상, 섬유근육통, 류마티스성 관절염, 류마티스성 질환 및 통풍과 관련된 통증의 예방 및/또는 치료에 대한 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기도 과민성 질환 및 기도 질환과 관련된 염증성 발증은 천식, 기관지수축, 직업성 천식, 천식의 바이러스- 또는 세균성-악화, 비-알러지성 천식, "영유아 천식 증후군", 만성 폐쇄성 폐 질환 및 진폐증으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 만성 폐쇄성 폐 질환은 폐기종, ARDS, 기관지염, 폐렴, 알러지성 및 혈관운동신경성 비염을 포함하는 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 13

제11항에 있어서, 상기 진폐증은 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 연초중독증 및 면폐증을 포함하는 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 14

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 화상, 염좌 및 골절, 대뇌 부종, 혈관부종, 당뇨병성 혈관병증, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 망막증, 인슐린염과 관련된 당뇨병 증상으로부터 유발되는 부종의 치료에 대한 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 15

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염증성 장 질환은 크론병, 궤양성 대장염 및 포도막염을 포함하는 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염증성 피부 질환은 건선 및 습진인 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 17

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압성 심부전증, 허혈성 심장 질환인 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 18

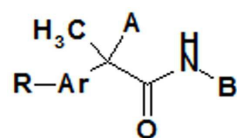
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 상기 암은 전립선 암, 췌장 암, 신경교종, 유방 암; 연골 육종, 대장 암, 뇌 종양 및 골수종으로부터 선택되는 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 19

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 여기서 상기 퇴행성 신경 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증으로부터 선택되는 상기 용도를 위한 화합물.

#### 청구항 20

화학식 (I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염:



(I)

여기서

A는 CH<sub>3</sub>이고;

Ar은 치환 또는 비치환 페닐 및 5, 6-원의 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고;



R 은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 잔기이고:

-선형 또는 분지형  $C_1-C_6$ -알킬 또는  $C_2-C_8$ -알케닐,  $C_1-C_4$ -아미노알킬,

-3-6 원의 시클로알킬아미노;

- $W-Ar_1$  여기서 W는 O, NH, CO로부터 선택되며  $Ar_1$ 은 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 벤조디옥솔릴 및 5-6-원의 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

-임의로 치환된 5-6-원의 헤테로시클릭 잔기; 및

- $X-SO_2R_1$ , 여기서 X는 NH 및 O로부터 선택되고  $R_1$ 은 선형 또는 분지형  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  할로알킬 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택됨;

B는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 잔기임:

-H, 선형 또는 분지형  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_8$ -알케닐,  $C_1-C_4$  알킬아미노, 카바모일;

- $(CH_2)_n-(NH)_p-Y$  여기서 n은 0 내지 3이고, p는 0 또는 1이며 Y는 다음으로부터 선택됨:

- 임의로 치환된 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릭 잔기로부터 선택된 5-6 원의 고리;

-벤질, 5-6 원의 헤테로아릴카보닐,  $C_1-C_6$ -알킬, 선형 또는 분지형  $C_1-C_3$ -알킬카보닐,  $C_1-C_6$ -알콕시 및 히드록시 치환된  $C_1-C_6$ -알콕시.

- $(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-A$  여기서 n은 0 내지 3이고,  $n'$ 은 0 내지 1이고, Z는  $-CONH-$ ,  $-O-$ ,  $-NCH_3-$ ,  $-CHOH-$ 로부터 선택되며 A는 선형 또는 분지형  $C_1-C_4$  알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 페녹시로부터 선택됨;

- $CH(R_a)R_b$ , 여기서  $R_a$  및  $R_b$ 는 독립적으로 치환 또는 비치환된 5-6 원의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 5-6 원의 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환된 페닐, 디알킬아미노,  $-CH_2-NHCOO-C_1-C_4$ -알킬,  $-(COO)C_1-C_4$ -알킬로부터 선택됨.

## 청구항 21

제20항에 있어서, Ar은 치환 또는 비치환된 페닐, 티오펜 및 피롤로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 22

제21항에 있어서, 상기 Ar이 페닐인 경우, R은 상기 Ar의 3 또는 4번 위치에 있는 화합물.

## 청구항 23

제22항에 있어서, 상기 Ar은 티오펜-2-일인 화합물.

## 청구항 24

제20항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R은 헥스-1-엔-1-일, 2-메틸프로필, 시클로프로필아미노, 치환 또는 비치환된 페닐카보닐, 치환 또는 비치환된 티오펜-카보닐, 치환 또는 비치환된 페닐아미노, 치환 또는 비치환된 1,3-티아졸-2-일-아미노, 치환 또는 비치환된 1,3-옥사졸-2-일-아미노, 치환 또는 비치환된 페녹시, 치환 또는 비치환된 나프탈렌-1-일옥시, 치환 또는 비치환된 나프탈렌-2-일옥시 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 트리플루오로메탄설포닐옥시,  $C_1-C_4$  알킬설포닐아미노, 치환 또는 비치환된 페닐설포닐아미노, 치환 또는 비치환된 페닐설포닐옥시로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 25

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, B는 H, 에틸, 2-메틸프로프-2-엔-1-일, 2-아미노-2-메틸-프로필, 치환 또는 비치환된 1*H*-피라졸-4-일, 치환 또는 비치환된 1*H*-피라졸-5-일, 치환 또는 비치환된 티오펜-3-일, 치환 또는 비치환된 1,3-티아졸-2-일, 피리미딘-4-일, 치환 또는 비치환된 1-*H*-피롤-1-일, 치환 또는 비치환된 4*H*-1,2,4-티아졸-4-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 치환 또는 비치환된 피페리딘-4-일, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 시클로헥실, 푸란-2-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 치환 또는 비치환된 피페리딘-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피리딘-2-일-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 페닐아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 시클로헥실아미노-N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 1*H*-피라졸-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피리딘-4-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 모폴린-4-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피롤리딘-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (벤질아미노)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬아미노)-에틸, -(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-디알킬아미노)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 2-(*tert*-부틸아미노)-2-옥소에틸; (페녹시)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, [(벤질)(메틸아미노)]C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, (3,4-디메틸페녹시)-2-, [(디메틸아미노)(4-플루오로페닐)메틸]아미노; (*tert*-부톡시카보닐)아미노에틸카복시], 카바모일, 푸란-2-카바미도로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서 4-(2-메틸-1-[[2-(*tert*-부틸아미노)-2-옥소에틸]아미노]-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트 및 4-(2-메틸-1-옥소-1-[[2-(피리딘-4-일)에틸]아미노]프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물.

## 청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 내 상기 Ar에 결합된 탄소 원자는 R 또는 S 형태인 화합물.

## 청구항 28

약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 희석제와 혼합된 제20항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 본 발명은 브래디키닌 B1 경로와 관련된 통증 및 염증과 같은 증상 및 질환의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 (R,S) 2-아릴-프로피온아미드 유도체, 이의 단일 거울상 이성질체 (R) 및 (S)에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 노나펩티드 브래디키닌 (BK) 및 생리적으로-관련된 테카펩티드 칼리딘 (KD)은 칼리크레인-키닌 계통의 단수명 성분으로서 생성되는 내인성 혈관활성 펩티드이다. 이들은 말초 신경계 (PNS) 및 중추 신경계(CNS)에서 정상적인 생리적 과정의 조절에 핵심적인 역할을 하며, 기관지천식, 혈장 유출, 프로스타글란딘 및 류코트리엔의 방출, 평활근 수축 및 이완 및 통각을 포함하는 다수의 염증 반응의 효과기(effector)이다[Austin C.E. 등, *J. Biol. Chem.* (1997) 272, 11420-11425; Hess J.F. 등 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (1992) 184, 260-268]. 병태생리학적 상태 하에서, 상승된 수준의 키닌이 트립신-유사 세린 프로테아제, 칼리크레인 및 조직 칼리크레인의 효소적 작용에 의해 순환 전구 키니노겐으로부터 급격히 생산된다. 키닌은 7TM-GPCR 상과(superfamily)에 속하는 두 세포 표면 수용체, BKB1R 및 BKB2R과 상호작용하면서 그 작용을 나타낸다. Gα<sub>q</sub> 단백질 소단위체를

통해 이들은 포스포리파아제 C-의존적 경로를 자극하여 세포 내 자유 칼슘 농도 및 이노시톨 인산염 형성을 증가시키는 반면,  $G_{\alpha i}$  소단위체 활성화를 통해 이들은 아데닐사이클라제를 저해하여, 그 결과, cAMP의 형성을 저해한다. BKB2R은 대부분의 세포 및 조직 유형에서 본질적으로 발현되고, 혈장 및 조직에서 각각 생산 후 BK 및 KD로 인한 급성 효과의 대부분을 조절한다. 비록 최근 데이터에 래트 및 마우스 CNS에서 본질적인 BKB1R의 존재가 나타났다고 하더라도, BKB1R은 생리적인 상태 하에서 본질적으로 거의 발현되지 않으며 염증성 발작 또는 유해 자극에 따라 유도되어, BKB1R을 특히 흥미로운 약물 표적으로 만든다.

[0003] 병태생리학적 상태 하에서 키닌의 과생산은 통증, 염증, 저혈압, 천식, 대장염, 비염, 궤양염, 패혈증 및 류마티스성 관절염을 포함하는 다수의 임상적으로-관련된 질환의 발병에 관련된다 [Leeb-Lundberg L.M.F. 등, *Pharmacol. Rev.* (2005) 57, 57, 27-77]. BK는 또한 알츠하이머병과 관련된 말초 염증 과정 [Huang H.M. 등, *J. Neurochem.* (1995) 64, 761-766 및 Yong Y.I. 등, *FASEB J* (2003) vol. 17:2319-2321], 다발성 경화증 (Prat A. 등, *Neurology* (1999), vol.53: 2087), 여러 고형암의 성장 [Stewart J.M. *Curr. Pharm. design* (2003) 9, 2036-2042]에 관련되며, 또한 울혈성 심부전증, 고혈압 및 허혈성 심장 질환을 완화시킴에 있어서 BKB2R 길항제에 의해 증명된 바와 같이, 심혈관계 질환에서 역할을 하는 것으로 생각된다 [Heitsch H. *Expert Opin. Investig. Drugs* (2003) 12, 759-770]. 상기 BK는 또한 크론병 및 궤양성 대장염과 같은 만성 염증성 장 질환에서, 상기 병리에 의해 영향을 받는 환자의 장 내 브래디키닌 수용체 BR1 및 BR2의 존재에 의해 증명된 바와 같이, 핵심적인 역할을 한다 (Stadnicki A. 등, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2005), vol. 289: G316-G366). 게다가 높은 수준의 브래디키닌은 간질성 방광염의 발병 및 증상에 참여할 수 있음이 증명되었다 (Rosamilia A. 등, *Journal of Urology* Vol. 162, 129-134 July, 1999). 통증 및 염증의 관리에 있어서, 키닌, 특히 BK의 추정되는 역할은 잘 문서화되어 있고 [Marceau F. 등 *Nat. Rev. Drug Discov.* (2004) 3, 845-852], 강력한 및 선택적인 BK 길항제의 개발에 자극제를 제공한다. 상기 BKB1R은 염증을 치료하기 위한 흥미로운 표적인데, 왜냐하면 이는 대부분의 계통 내 정상 조직에서는 부재이나, 염증성 사이토카인, 미토젠-활성화된 단백질 키나제 (MAPK) 경로 및 핵 인자  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ )와 같은 일부 전사 인자의 제어 하에서 조직 손상 이후에 유발되기 때문이다. BKB1R은 탈감각화에 대하여 BKB2R보다 더욱 내성이 있어 [Marceau F. 등 *Pharmacol. Rev.* (1998) 50, 357-386] BKB1R 길항이 만성 또는 지속되는 염증 계통에 BKB2R 길항보다 더욱 적합하도록 만든다. 또한, 상기 제안된 국소 빈혈, 당뇨병 및 다른 병리적 상태 내 미소 순환상에서 내피 BKB2R에 의해 매개되는 키닌의 보호 효과는 BKB2R 길항제에 제한되는 잠재적인 관련성이다. 이를 기초로, 고전적 펩티드 길항제를 대체하는, BKB1 수용체에 결합하는 신규 비-펩티드 리간드의 동정을 위해 여러 연구 프로그램이, 또한 산업체에 의해, 개발되었다. 최근 몇 년 동안 이러한 노력은 항-염증성 특성을 갖는 유용한 치료제가 BK 수용체 경로에 의해 매개되는 질환을 경감시킬 것이라는 예측과 함께 고조되었다[Bock M.G. 등 *Current Opinion in Chem. Biol.* (2000) 4, 401-406].

[0004] 비 펩티드 BKB1R 길항제는 2000년 이후 문헌에 나타났으며, 상이한 실험실에 의해 생성되고 상이한 화학적 부류에 속하는 개시된 구조들의 몇몇은, 사람 B1 수용체에 도킹 가설을 유도하는 것을 가능하게 하는 공통 모이어티 "RN-SO<sub>2</sub>-페닐" [Marceau F. *TRENDS Pharmacol. Sc.* (2005) 26, 116-118]의 존재에 의해 결정된 가능한 공통 약물특이분자단(pharmacophore)을 공유하는 것으로 보이고, 선택된 화합물 내에서 구조적 공동체 및 우선적인 분자 작용 모드를 시사한다.

[0005] 최근 몇 년을 따라 여러 부류의 비 펩티드 BKB1R 길항제가 개시되었다. 3가지 주된 부류가 여러 제약 회사에 의해 청구되었다:

[0006] N-(아릴설폰닐)아미노산 유도체 [사노피(Sanofi)의 W09725315 (1997); 노바티스(Novartis)의 WO 00075107 (2000) 및 W002092556 (2002); 바이어(Bayer) AG의 W003007958 (2003); 엘란(Elan) 제약회사의 W003093245 (2003); Lab. Fournier SA의 FR2840897 (2003); 머크(Merck) & Co. INC.의 W02004/054584 (2004)]; 바이아릴 유도체 [파마코페이아(Pharmacopeia) Inc.의 W00105783 (2001); 머크(Merck) & Co. INC.의 US2004034064 (2004), US2004029920 (2004), US 2004063761 (2004) 및 마지막으로 또한 US 2006/0111392]; 벤조디아제핀 유도체 [머크(Merck) & Co. INC.의 W002099388 (2002)].

[0007] 본 출원인은 특정 부류의 2-아릴프로피온산 유도체의 단일 거울상 이성질체 R 및/또는 S가 IL-8에 의해 유도된 PMN 백혈구의 주화성 및/또는 C5a에 의해 유도된 PMN 백혈구 및 모노사이트의 주화성의 저해 활성을 나타내어 이들 화합물이 패혈증, 건선, 궤양성 대장염, 류마티스성 관절염, 흑색종, 수포성 천포창 및 유사천포창, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 및 특히 급성 호흡곤란 증후군 (ARDS), 특발성 섬유증, 사구체 신염과 같은 작용 메커니즘에 관련된 병리의 치료에, 및 국소 빈혈 및 재관류에 의해 유발되는 손상의 예방 및 치료에 특히 유용함을 발

견하였다.

[0008] 예를 들면:

[0009] - W02006/06399는 (R)-2-페닐프로피온아미드 및 (R)-2-페닐프로피오닐설폰아미드가 C5a 유도된 PMN 주화성에 대해 놀라운 강력한 저해 효과를 나타냄을 개시한다.

[0010] - W002/068377은 (R)-2-아릴프로피온산의 오메가 아미노알킬아미드의 전체 부류가 C5a 유도된 PMN 및 모노사이트에 대해 저해 효과를 나타내며, 이들 화합물의 선택된 부류만이 IL-8 유도된 PMN 주화성의 강한 저해활성도 나타냄을 개시한다.

[0011] - W02005/090295는 2 (R)-(4-트리플루오로-메탄-설폰닐옥시페닐)프로피오닐아미드가 CXCR1 및 CXCR2 막 수용체와 IL-8의 상호작용에 의해 유도된 호중구 (PMN 백혈구)의 주화 활성화를 저해할 수 있음을 개시한다.

[0012] - W02005028425는 IL-8에 의해 유도된 PMN 주화성의 저해 활성을 나타내는 2 아릴프로피온아미드 아미딘 유도체 또는 상응하는 단일 (R) 또는 (S) 거울상 이성질체를 개시한다.

[0013] - W02008/075184는 IL-8에 의해 유도된 PMN의 주화성을 저해하는 2 아릴-2-플루오로-프로피온산 유도체 또는 단일 R 또는 S 거울상 이성질체를 개시한다.

## 발명의 내용

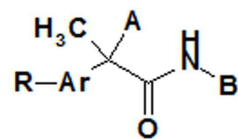
[0014] 본 발명의 개요

[0015] 본 출원인은 이제 특정 2-아릴프로피온아미드 유도체가 또한 선택적인 B1 브래디키닌 길항제임을 발견하였다. 따라서 상기 화합물은 B1 수용체-의존적 브래디키닌 경로에 따른 병리의 치료에 유용하다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명의 상세한 설명

[0017] 선택적인 B1 브래디키닌 길항제인 (R,S)-2-아릴-프로피온아미드는 화학식 (I)의 유도체 및 이의 단일 (R) 및 (S) 거울상 이성질체 뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0018]

[0019] (I)

[0020] 여기서

[0021] A는 H, CH<sub>3</sub> 및 F로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0022] Ar은 임의로 치환된 페닐 및 5, 6-원의 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로아릴은 바람직하게 티오펜 및 피롤로부터 선택되고;

[0023] R은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 잔기이고:

[0024] -선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-아미노알킬,

[0025] -3-6원의 시클로알킬아미노;

[0026] -W-Ar<sub>1</sub> 여기서 W는 O, NH, CO로부터 선택되고, Ar<sub>1</sub>은 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 벤조디옥솔릴 및 5-6-원의 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택됨;

[0027] -임의로 치환된 5 -6-원의 헤테로시클릭 잔기; 및

- [0028]  $-X-SO_2R_1$ , 여기서 X는 NH 및 O로부터 선택되고, R<sub>1</sub>은 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬 및 임의로 치환된 페닐로부터 선택됨;
- [0029] B는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택된 잔기이다:
- [0030] -H, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-알케닐, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬아미노, 카바모일;
- [0031]  $-(CH_2)_n-(NH)_p-Y$  여기서 n은 0 내지 3이고, p는 0 또는 1이며 Y는 다음으로부터 선택됨:
- [0032] -임의로 치환된 페닐, 헤테로아릴, 시클로알킬 및 헤테로시클릭 잔기로부터 선택된 5-6원의 고리;
- [0033] -벤질, 5-6 원의 헤테로아릴카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬카보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시 및 히드록시 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알콕시.
- [0034]  $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_{n'}-A$  여기서 n은 0 내지 3이고, n'는 0 내지 1이며, Z는 -CONH-, -O-, -NCH<sub>3</sub>-, -CHOH-로부터 선택되고, A는 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 페녹시로부터 선택됨;
- [0035]  $-CHR_aR_b$ , 여기서 R<sub>a</sub> 및 R<sub>b</sub>는 독립적으로 치환 또는 비치환된 5-6 원의 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 5-6 원의 헤테로시클릭, 치환 또는 비치환된 페닐, 디알킬아미노,  $-CH_2-NHCOO-C_1-C_4$ -알킬,  $-(COO)C_1-C_4$ -알킬로부터 선택됨.
- [0036] 상기 정의에 있어서 용어 "치환된"은 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬, 할로젠, 히드록시, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알콕시, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-머캡토, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 할로-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알콕시, 아미노, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알킬아미노, 선형 또는 분지형 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-알칸설포나미드로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환됨을 의미한다.
- [0037] 특히 바람직한 화합물에 있어서 용어 "치환된"은 메틸, 에틸, 이소프로필, tert-부틸, Cl, F, 히드록시, 메톡시, 티오메틸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 이소프로필설포닐, 설포나미도, 아미노로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기에 의해 치환됨을 의미한다.
- [0038] 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, Ar이 페닐인 경우, R은 방향족 고리의 3 또는 4번 위치에 위치되어 있다.
- [0039] R은 바람직하게 다음의 잔기들로부터 선택된다: 헥스-1-엔-1-일, 2-메틸프로필, 시클로프로필아미노, 치환 또는 비치환된 페닐카보닐, 치환 또는 비치환된 티오펜-카보닐, 치환 또는 비치환된 페닐아미노, 치환 또는 비치환된 1,3-티아졸-2-일-아미노, 치환 또는 비치환된 1,3-옥사졸-2-일-아미노, 치환 또는 비치환된 페녹시, 치환 또는 비치환된 나프탈렌-1-일옥시, 치환 또는 비치환된 나프탈렌-2-일옥시 모폴린-4-일, 피페리딘-1-일, 트리플루오로메탄설포닐옥시, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬설포닐아미노, 치환 또는 비치환된 페닐설포닐아미노, 치환 또는 비치환된 페닐설포닐옥시.
- [0040] B는 바람직하게 H, 에틸, 2-메틸프로프-2-엔-1-일, 2-아미노-2-메틸-프로필, 치환 또는 비치환된 1H-피라졸-4-일, 치환 또는 비치환된 1H-피라졸-5-일, 치환 또는 비치환된 티오펜-3-일, 치환 또는 비치환된 1,3-티아졸-2-일, 피리미딘-4-일, 치환 또는 비치환된 1H-피롤-1-일, 치환 또는 비치환된 4H-1,2,4-티아졸-4-일, 치환 또는 비치환된 피리딘-4-일, 피라진-2-일, 치환 또는 비치환된 피페리딘-4-일, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 시클로헥실, 퓨란-2-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 치환 또는 비치환된 피페리딘-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피리딘-2-일-아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 페닐아미노-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 시클로헥실아미노-N-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 1H-피라졸-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피리딘-4-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 모폴린-4-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, 피롤리딘-1-일-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-알킬아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (벤질아미노)-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-알킬아미노)-에틸,  $-(C_1-C_4\text{-디알킬아미노})C_1-C_3\text{-알킬}$ , 2-(tert-부틸아미노)-2-옥소에틸; (페녹시)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, [(벤질)(메틸아미노)]C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>알킬, (3,4-디메틸페녹시)-2-, [(디메틸아미노)(4-플루오로페닐)메틸]아미노; (tert-부톡시카보닐)아미노에틸카복시], 카바모일, 퓨란-2-카바미도로부터 선택된다.
- [0041] 특히 바람직한 본 발명의 화합물은 다음과 같다:
- [0042] 4-(1-아미노-2-플루오로-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0043] 4-(2-플루오로-1-{[2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트

트

- [0044] 4-(2-플루오로-1-옥소-1-{2-(피리딘-2-일아미노)에틸}아미노)프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0045] 2-플루오로-N-(2-설파모일티오펜-3-일)-2-(3-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일}아미노)페닐)프로판아미드
- [0046] 2-플루오로-N-(2-설파모일페닐)-2-(3-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일}아미노) 페닐)프로판아미드
- [0047] 4-(2-메틸-1-{2-(tert-부틸아미노)-2-옥소에틸}아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0048] 4-(2-메틸-1-옥소-1-{2-(피리딘-4-일)에틸}아미노)프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0049] N-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[5-(페닐카보닐)티오펜-2-일]프로판아미드
- [0050] 2-{4-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}-N-(1-벤질피페리딘-4-일)프로판아미드
- [0051] 2-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}-N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일) 프로판아미드
- [0052] N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐] 프로판아미드
- [0053] 2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐]-N-[2-(페닐아미노)에틸]프로판아미드
- [0054] 2-{4-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐}-N-페닐프로판아미드
- [0055] 2-[3-(시클로프로필아미노)페닐]-N-(피리미딘-4-일)프로판아미드
- [0056] 2-(3-{4-(모폴린-4-일)페닐}아미노)페닐)N-(피리미딘-4-일)프로판아미드
- [0057] 2-{4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]페닐}-N-[2-(모폴린-4-일)에틸]프로판아미드
- [0058] 2-{4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]페닐}-N-[2-(시클로헥실아미노)프로필] 프로판아미드
- [0059] N-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시] 페닐}프로판아미드
- [0060] N-[(2-피롤리딘-1-일)에틸]-2-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐}프로판아미드
- [0061] 3-(1-{2-(4-플루오로페녹시)에틸}아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0062] 2-{4-[(프로판-2-일설포닐)아미노]페닐}-N-(4-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일) 프로판아미드
- [0063] N-{2-[(3-메톡시벤질)(메틸)아미노]에틸}-2-{4-[(프로판-2-일설포닐)아미노] 페닐}프로판아미드
- [0064] N-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)-2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐] 프로판아미드
- [0065] N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐] 프로판아미드
- [0066] 2-{4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐}-N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일) 프로판아미드
- [0067] 2-{4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐}-N-(피리미딘-4-일)프로판아미드
- [0068] 2-{3-[헥스-1-엔-1-일]페닐}-N-[2-(프로판-2-일아미노)에틸]프로판아미드
- [0069] 2-{3-[헥스-1-엔-1-일]페닐}-N-(피리미딘-4-일)프로판아미드
- [0070] N-(3-에틸-1H-피라졸-5-일)-2-(4-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일}아미노)페닐) 프로판아미드
- [0071] N-[2-(tert-부틸아미노)-2-옥소에틸]-2-(4-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일}아미노) 페닐)프로판아미드
- [0072] N-{2-[(3-메톡시벤질)(메틸)아미노]에틸}-2-(4-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일}아미노)페닐)프로판아미드
- [0073] N-[2-히드록시-3-(3,4-디메틸페녹시)프로필]-2-(4-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일}아미노)페닐)프로판아미드
- [0074] 2-[3-(페닐카보닐)페닐]-N-(1,3-티아졸-2-일)프로판아미드
- [0075] N-시클로헥실-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드
- [0076] N-페닐-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드



- [0077] *N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-[3-(페닐카보닐)페닐] 프로판아미드
- [0078] 2-[4-(2-메틸프로필)페닐]-*N*-(피리딘-4-일)프로판아미드
- [0079] *N*-카바모일-2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판아미드
- [0080] 1-메틸-4-({2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로파노일}아미노)피리미딘-1-이움 요오드
- [0081] *N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-[4-(2-메틸프로필)페닐] 프로판아미드
- [0082] *N*-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드
- [0083] *N*-[2-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)에틸]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드
- [0084] *N*-[퓨란-2-일(모폴린-4-일)메틸]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노} 페닐)프로판아미드
- [0085] *N*-[4-(피리딘-4-일메틸)페닐]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노} 페닐) 프로판아미드
- [0086] *N*-[2-(퓨란-2-일)프로필]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐) 프로판아미드
- [0087] 4-(1-{[2-(퓨란-2-일)프로필]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐
- [0088] 트리플루오로메탄설포네이트
- [0089] 4-[1-옥소-1-(피리딘-4-일아미노)프로판-2-일]페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0090] 4-{1-옥소-1-[4-(피리딘-4-일메틸)프로판-2-일]아미노}페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0091] 4-(1-{[(디메틸아미노)(4-플루오로페닐)메틸]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0092] 4-(1-{[3-[3-메톡시벤질(메틸)아미노]프로필]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0093] 4-[3-(3,4-디메틸페녹시)-2-히드록시프로필]아미노-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0094] 2-(3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐)-*N*-(3-에톡시프로필) 프로판아미드
- [0095] 2-(3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐)-*N*-(1*H*-피롤-1-일) 프로판아미드
- [0096] *N*'-{2-[3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐아미노)페닐]프로파노일}퓨란-2-카보히드라지드
- [0097] 2-(3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐)-*N*-(피리미딘-4-일) 프로판아미드
- [0098] *N*-에틸-2-(3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노} 페닐)프로판아미드
- [0099] 2-{3-[3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]페닐}-*N*-[2-(벤질아미노)에틸] 프로판아미드
- [0100] *N*-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-[3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐] 프로판아미드
- [0101] *N*-(2-아미노시클로헥실)-2-[3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐] 프로판아미드
- [0102] 메틸 3-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로파노일] 아미노프로파노에이트
- [0103] *N*-[2-(벤질아미노)에틸]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드
- [0104] *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드
- [0105] *N*-[3-(시클로헥실아미노)프로필]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드
- [0106] 2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-*N*-(4*H*-1,2,4-티아졸-4-일)프로판아미드
- [0107] 2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-*N*-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸] 프로판아미드
- [0108] *N*-[2-(아세틸아미노)에틸]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드
- [0109] 2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-*N*-[2-(모폴린-4-일)에틸] 프로판아미드
- [0110] 상기 2-아릴프로피온아미드 유도체는 이의 선택적인 BKB1R 길항제의 특성 때문에 브래디키닌 생물학적 활성을 효과적으로 저해할 수 있는 능력을 나타낸다.
- [0111] 따라서, 본 발명의 목적은 브래디키닌 B1 수용체-활성화된 경로의 저해제로서 사용하기 위한 상기 화합물이다.

- [0112] 본 발명의 배경기술에서 이미 논의된 바와 같이 이 경로는 통증 및 염증을 포함하는 질환의 발병의 원인이 된다.
- [0113] 따라서, 본 발명의 추가적인 목적은 통증 및 염증의 예방 및/또는 치료를 위한 상기 화합물의 용도이다.
- [0114] 특히, 본 발명의 목적은 내장 통증, 바람직하게는 췌장염, 방광염, 신장통; 신경병증성 통증, 바람직하게는 대상포진 후 신경통, 신경 손상; 신경계의 임의의 부위에서 병변에 의해 유발되는 중추성 통증 증후군 및 수술 후 통증 증후군; 골 및 관절 통증, 바람직하게는 골관절염; 반복적 움직임으로 인한 통증; 치아 통증; 암 통증; 근막 통증, 바람직하게는 근육 손상, 섬유근육통 및 수술 후 통증; 만성 통증; 월경통; 협심증과 관련된 통증 및 염증-관련 통증, 다양한 기원의 통증, 바람직하게는 골관절염, 류마티스성 관절염, 류마티스성 질환 및 통풍으로부터 유도된 통증의 예방 및/또는 치료를 위한 상기 화합물의 용도이다.
- [0115] 본 발명의 추가적인 목적은 기도 과민성 및 기도 질환과 관련된 염증 현상, 바람직하게는 알러지성 천식, 기관지 수축, 직업성 천식, 천식의 바이러스성- 또는 세균성-악화, 기타 무-알러지성 천식 및 "영유아 천식 증후군"을 포함하는 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 본 발명의 화합물의 용도이다. 바람직하게, 상기 만성 폐쇄성 폐 질환은 폐기종, ARDS, 기관지염, 폐렴, 알러지성 및 혈관운동신경성 비염, 및 진폐증을 포함한다.
- [0116] 바람직하게, 상기 진폐증은 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 첩모탈락증, 철침착증, 연초중독증 및 먼폐증을 포함한다.
- [0117] 본 발명의 더욱 추가적인 목적은 염증성 장 질환, 바람직하게는 크론병 및 궤양성 대장염 및 포도막염; 염증성 피부 질환, 바람직하게는 건선 및 습진; 화상, 염좌 및 골절로부터 유발된 부종; 대뇌 부종 및 혈관부종; 당뇨병성 혈관병증; 당뇨병성 신경병증; 당뇨병성 망막증; 인슐린염과 관련된 당뇨병 증상; 간 질환; 다발성 경화증; 심혈관계 질환, 바람직하게는 아테롬성 동맥 경화증; 울혈성 심부전증; 심근경색증; 퇴행성 신경 질환, 바람직하게는 파킨슨병 및 알츠하이머병, 다발성 경화증; 뇌전증; 패혈증성 쇼크; 군발성 두통, 편두통을 포함하는 두통; 두부 외상; 암, 바람직하게는 전립선 암, 췌장 암, 신경교종, 유방 암; 연골 육종, 대장 암, 뇌 종양 및 골수종; 패혈증; 치은염; 골다공증; 양성 비대증, 과민성 방광, 간질성 방광염의 예방 및/또는 치료를 위한 본 발명의 화합물의 용도이다.
- [0118] 본 발명의 화합물 및 이의 적절한 담체를 포함하는 약학적 조성물 또한 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0119] 본 발명의 화합물은 통상적으로 사용되는 보조제, 담체, 희석제 또는 부형제와 함께 약학적 조성물 및 이의 단위 투여량 형태로 사실상 위치될 수 있고, 이러한 형태로 경구용으로 정제 또는 충전된 캡슐과 같은 고체, 또는 용액, 현탁액, 에멀전, 엘릭시르제와 같은 액체, 또는 이들로 충전된 캡슐로서 사용될 수 있거나 비경구(피하 포함)용으로 멸균 주사가 가능한 용액의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 약학적 조성물 및 이의 단위 투여량 형태는 부가적인 활성 화합물 또는 원칙이 있거나 없이 통상적인 비율에 있는 성분들을 포함할 수 있으며, 이러한 단위 투여량 형태는 적용될 의도된 일일 투여량 범위에 상응하는 활성 성분의 임의의 적절한 효과적인 양을 함유할 수도 있다.
- [0120] 의약으로서 사용될 경우, 이 발명의 산(acid)은 전형적으로 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 제약 분야에 잘 알려진 방식으로 제조될 수 있고, 적어도 하나의 활성 화합물을 포함한다. 일반적으로, 이 발명의 화합물은 약학적으로 효과적인 양으로 투여된다. 실제로 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 병태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 연령, 체중, 및 개별적인 환자의 반응, 환자의 증상의 중증도, 등을 포함하는 관련된 상황을 고려하여 의사에 의해 결정될 수 있다.
- [0121] 본 발명의 약학적 조성물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥, 근육 내, 및 비강 내를 포함하는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 의도된 전달 경로에 따라, 상기 화합물은 주사가 가능한 또는 경구 조성물로서 체제화된다. 경구 투여용 조성물은 부피가 큰 액체 용액 또는 현탁액, 또는 부피가 큰 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 더욱 흔히, 상기 조성물은 정확한 투여를 가능하게 하도록 단위 투여량 형태로 존재한다. 용어 "단위 투여량 형태"는 사람 개체 및 다른 포유동물에 대한 단일화된 투여량으로서 적절한 물리적으로 구별된 단위를 말하며, 각각의 단위는 적절한 약학적 부형제와 공동으로 소정의 치료적 효과를 생성하기 위해 계산된 활성 물질의 예정된 양을 함유한다. 전형적인 단위 투여량 형태는 액체 조성물의 미리충전된, 미리측정된 앰플 또는 주사기 또는 고체 조성물의 경우 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에 있어서, 상기 산 화합물은 보통 비주류 성분이고 (약 0.1 내지 약 50중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40중량%) 나머지는 바람직한 투여량 형태를 형성하는 데에 도움이 되는 다양한 비활성 또는 담체 및 가공보조제이다.



- [0122] 경구 투여용으로 적절한 액체 형태는 완충액, 현탁제 및 분산제, 착색제, 착향제 등을 갖는 적절한 수성 또는 비수성 비히클을 포함할 수 있다. 이하에 기술된 주사가 가능한 조성물을 포함하는 액체 형태는 과산화수소물 또는 과산화물 형성과 같은 어떠한 빛의 촉매 효과도 피하기 위하여, 항상 빛의 부재하에서 보관된다. 고체 형태는 예를 들면, 임의의 다음 성분들, 또는 유사한 특성의 화합물을 포함할 수 있다: 미결정 셀룰로오스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 락토오스와 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔(Primogel), 또는 옥수수 전분과 같은 봉해제; 스테아르산 마그네슘과 같은 활택제; 콜로이드성 이산화규소와 같은 유동화제; 수크로오스 또는 사카린과 같은 감미제; 또는 페퍼민트, 메틸 살리실산염, 또는 오렌지 향료와 같은 착향제.
- [0123] 주사가 가능한 조성물은 전형적으로 주사가 가능한 멸균 식염수 또는 인산-완충 식염수 또는 당해 분야에 공지된 다른 주사가 가능한 담체를 기초로 한다. 상기에서 언급한 바와 같이, 이러한 조성물 내 화학식 I의 산 유도체는 전형적으로 비주류 성분이고, 흔히 0.05 내지 10중량% 범위이며, 나머지는 주사가 가능한 담체 등이다. 평균 일일 투여량은 질병의 중증도 및 환자의 상태 (연령, 성별 및 체중)와 같은 다양한 요소에 따라 달라질 것이다. 용량은 일반적으로 1일당 1 mg 또는 미량 mg 내지 1500 mg의 화학식 (I)의 화합물로 변화할 수 있으며, 선택적으로 다회 투여로 나누어질 수 있다. 본 발명의 화합물의 낮은 독성 때문에 더 높은 투여량으로 장기간에 걸쳐 투여될 수 도 있다.
- [0124] 상기에서 기술된 경구 투여용 또는 주사가 가능한 조성물의 성분은 단지 대표적인 것이다. 추가적인 물질뿐만 아니라 가공 기술 등이 참고로서 본 명세서에 포함된 "레밍톤 약과학 핸드북(Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook)" 19번째 개정판, 1995, Mack 출판사, 동부, 펜실베이니아, 의 제7장에 기재되어 있다.
- [0125] 본 발명의 화합물은 또한 서방성 형태로 또는 서방성 약물 송달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 서방성 물질의 기재 또한 상기와 같이 레밍톤 핸드북에 포함된 물질들에서 확인될 수 있다.
- [0126] 본 발명은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되지 않는 다음의 실시예에 의하여 설명될 것이다.
- [0127] **물질 및 방법**
- [0128] 화학식 (I)의 화합물의 합성에서 시약으로서 사용된 일반식  $RNH_2$ 의 아민은 일반적으로 시판되는 공지된 제품이거나, 문헌에 기술된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0129] 다음의 아릴프로피온산은 이미 기술되어 있거나 시판된다: 2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판산, 2-[3-(페닐카보닐)페닐] 프로판산, 2-(4-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시)페닐]프로판산, 2-{4-[(프로판-2-일설포닐)옥시]페닐}프로판산, 2-플루오로-2-(4-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시)페닐]프로판산, 2-(4-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일}아미노)페닐]프로판산, 2-(4-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일}아미노)페닐]프로판산, 2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐]프로판산, 2-플루오로-2-(3-{4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일}아미노)페닐]프로판산.
- [0130]  $^1H$ -NMR 스펙트럼은 Bruker ARX 300 스펙트로미터 상에서 기록되었다. LC-MS 스펙트럼은 LCQ DECA XP 플러스 (THERMO FINNIGAN) 장치와 결합되고 C18 Phenomenex Gemini 컬럼이 장착된 서베이어(Surveyor)(THERMO FINNIGAN) 상에서 기록되었다. 용리액 혼합물은 90:10 내지 10:90의 구배를 따라 사용된 완충액 10 mM pH 4.2  $HCOO^- NH_4^+$ /HCOOH 및  $CH_3OH$ 으로 이루어졌다.
- [0131] **아릴프로피온산의 합성**
- [0132] **2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판산 (I)**
- [0133] 응축기 및 자석 교반기가 장착된 500 cc 둥근바닥 플라스크에 실온에서 시판되는 2-(4-히드록시페닐)프로판산 (20 g, 0.12 mol)을  $CH_3OH$  (50ml)에 용해시켰고, 농축된  $H_2SO_4$  (2 mL, 0.05 mol)을 상기 용액에 한방울씩 첨가 하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류되도록 하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 용액을  $CH_2Cl_2$  (20 ml)로 희석하고, 포화  $NaHCO_3$  수용액 (3 x 150ml)으로 추출하고; 수집된 유기층을 무수  $Na_2SO_4$ 상에서 건조시켰으며, 진공 하에서 증발시켜 추가적인 정제 없이 다음 단계 반응에 사용되는 순수한 메틸 2-(4-히드록시페닐)프로파노에이트 (18 g, 0.10 mol)를 오렌지색 오일 형태로 얻었다.
- [0134] 50 ml 둥근바닥 플라스크에 질소 환류 하에서,  $Cu(OAc)_2$  (0.49 g, 2.7 mmol) 및 촉매량의 4Å 분자 체를 건조  $CH_2Cl_2$  (0.1 mL) 내에 현탁시켰다. 10분 동안 교반시킨 후, 피리딘 (0.45 ml, 5.4 mol)을 첨가하였다. 질소 주

입을 제거하고  $\text{CaCl}_2$ -튜브로 치환하였으며; 피리딘 (0.65 ml, 8.1 mmol) 내 메틸-2-(4-히드록시페닐)프로파노에이트 (0.5 g, 2.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 바로 후에 작은 부의 나프틸보론산 (0.7 g, 4.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하도록 하였고, 반응이 완료될 때 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 조 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르/ $\text{EtOAc}$  8:1)로 정제하여 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용되는 중간체 메틸 2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐] 프로파노에이트 (0.55 g, 1.8 mmol)를 얻었다.

[0135] 다이옥산 (2 mL) 내 메틸-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로파노에이트 (0.5 g, 1.63 mmol)의 현탁액에 실온에서, 2M NaOH (4 mL, 0.8 mmol)을 한방울씩 첨가하였다. 결과로 나타나는 어두운 용액을 실온에서 8시간 동안 교반하였으며, 이후 이를 진공 하에서 증발시키고, 조생성물을  $\text{EtOAc}$  (3 mL)에 용해시키고 물 (3 x 5 mL)로 추출하였다. 수성 추출물을 수집한 후 10%  $\text{w/v}$   $\text{KHSO}_4$  (2 mL)로 산성화시키고  $\text{EtOAc}$  (3 x 5 mL)로 역추출하였다. 수집된 유기층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 진공 하에서 증발시켜 조 생성물을 얻었고, 이후 석유 에테르에서 펄핑 (pulping) 후 순수한 2-[4-나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판산 (I) (0.3 g, 1.027 mmol, 마지막 중간체로부터 63 % 수율)을 왁스 고체로서 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.2 (d, 1H., J=7.9 Hz), 7.90 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.65 (d, 1H, J=8.1 Hz), 7.6-7.46 (m, 2H), 7.41 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.32 (d, 2H, J=8.1 Hz), 7.1-6.95 (m, 3H), 3.8 (q, 1H, J=7 Hz), 1.55 (d, 3H, J=7 Hz). MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$  292 .

[0136] 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)페닐)프로판산 (II)

[0137] 응축기가 장착된 250 ml 둥근바닥 플라스크에, 농축된  $\text{H}_2\text{SO}_4$ 의 몇 방울을 시판되는  $\text{CH}_3\text{OH}$  (30 mL) 내 (3-히드록시페닐)아세트산 (25 g, 0.165 mol)의 용액에 첨가하고, 그 결과로 생성되는 혼합물을 4시간 동안 환류 하에서 교반되도록 하였다. 출발 물질이 완전히 보이지 않게 된 후(TLC)  $\text{CHCl}_3$  (30 mL)을 첨가하고 유기층을 1M NaOH (2 x 20mL)로 추출하고, 물 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고 진공 하에서 증발시켜 임의의 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용되는 순수한 메틸(3-히드록시페닐)아세테이트 (24 g, 0.14 mol)를 갈색 오일로서 얻었다.

[0138] 드로핑 깔대기 및 자석 교반기가 장착된 3목 250 ml 둥근바닥 플라스크에,  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 mL) 내 메틸(3-히드록시페닐)아세테이트 (10g, 0.058 mol)의 용액을  $-20^\circ\text{C}$ 까지 냉각시키고 트리에틸아민 (12.4 mL, 0.075 mol)을 한방울씩 첨가하였다; 그 결과로 생성되는 혼합물을 30분 동안 교반되도록 한 후, 트리플루오로메탄설폰산 무수물 (12.6 mL, 0.075 mol)을 첨가하였고, 얼음-수조를 제거하고 용액을 2시간 동안 더 교반시켰다. 출발 물질이 완전히 보이지 않게 된 후(TLC) 반응 혼합물을 1N HCl (30 mL)로 희석시키고 물 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고 진공 하에서 증발시켜 임의의 추가적인 정제 없이 다음 단계에 사용되는 메틸 (3-([트리플루오로메틸]설폰닐)옥시)페닐)아세테이트 (9 g, 0.031 mol)를 노란색 오일로 얻었다.

[0139] 250 ml 둥근바닥 플라스크에 리튬 헥사메틸디실라지드 (THF 내 1M, 31.4 mL, 0.031 mol) 및 메틸(3-([트리플루오로메틸]설폰닐)옥시)페닐)아세테이트 (8.9 g, 0.03 mol)를 질소 분위기 하에서 무수 THF (170 ml) 내에 용해시켰다.  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각시킨 후 20분 동안 교반시키면서 요오도메탄 (1.86 mL, 0.03 mol)을 한방울씩 첨가하였다. 결과로 생성되는 혼합물을 실온까지 데워지도록 하였고 밤새 교반시켰다.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (30 ml)의 수용액을 첨가하고 수층을  $\text{EtOAc}$  (2 x 20 mL)로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 물 (2 x 20 ml)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 상에서 건조시키고 감압 하에서 증발시켜 조 잔사를 얻었으며, 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산/ $\text{EtOAc}$  9:1)에 의한 정제 후, 다음 단계에 사용되는 메틸 2-(3-([트리플루오로메틸]설폰닐)옥시)페닐)프로파노에이트 (7.5 g, 0.025 mol, 75% 수율)를 노란색 오일로 얻었다.

[0140] 건조 톨루엔 (2 mL) 내 메틸 2-(3-([트리플루오로메틸]설폰닐)옥시)페닐)프로파노에이트 (0.13 g, 4.3 mmol) 및 3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)아닐린 (0.1 g, 5.2 mmol)의 용액에,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (8 mg, 8.7 mmol), 산포스 (Xantphos) (7.5 mg, 1.3 mmol) 및  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (0.18 g, 8.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $150^\circ\text{C}$ 에서 가열하였고 마이크로파 조사 하에서 교반시켰다. 2시간 동안 교반시킨 후 용매를 증발시키고 잔사를 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산/ $\text{EtOAc}$  9:1)에 의해 정제하여 다음 단계를 위해 충분히 순수한 메틸 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)페닐)프로파노에이트 (0.8 g, 2.4 mmol, 수율 56 %)를 얻었다.

[0141] 응축기 및 자석 교반기가 장착된 100ml 둥근바닥 플라스크에, 메틸 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)프로파노에이트 (0.73 g, 2.1 mmol)를 실온에서 1,4-디옥산 (20 mL) 내에 현탁시켰고, 1M NaOH (4.2

mL, 4.2 mmol)를 드리핑으로 첨가하였으며 그 결과로 생성되는 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 용매를 진공 하에서 증발시켰고 조 혼합물을 EtOAc (10 mL)에서 희석하였으며 물 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 수집된 수 층을 1N HCl로 pH 2까지 산성화시켰고, 염수 (2 x 5 mL)로 세척하였으며 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시켰고 및 감압 하에서 증발시켜 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-페닐)프로판산 (II) (0.72 g, 2.0 mmol, 수율 95%)을 노란색 오일로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.9 (bs, 1H, NH), 7.2 (t, 1H, J=8 Hz), 7.12 (s, 1H), 7.0 (dd, 1H, J<sup>1</sup>=7.8 Hz, J<sup>2</sup>=1.1 Hz), 6.90 (d, 1H, J=7.8Hz), 6.83 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.65 (q, 1H, J=7Hz), 1.43 (d, 3H, J=7Hz). MS (ESI): m/z [M+H]<sup>1+</sup> 340.

[0142] 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-페닐)프로판산 (III)

[0143] 응축기 및 자석 교반기가 장착된 500 cc 둥근바닥 플라스크에, 메틸 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-페닐)프로판노에이트 (1.2 g, 3.8 mmol) (상기에서 기술된 바와 같이 제조됨)을 실온에서 아세트산 (10 mL) 내에 현탁시키고 37% HCl (5 mL)을 드리핑으로 첨가하였다. 그 결과로 생성되는 용액을 밤새 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 용액을 진공 하에서 증발시켰고, 조 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)에서 희석하였고 물 (2 x 10 mL)로 세척하였다; 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시켰고 감압 하에서 증발시켜 순수한 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)-페닐)프로판산 (III) (1.09 g, 3.6 mmol, 수율 95%)을 무색 오일로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50-7.35 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J=7.3Hz), 3.83 (q, 1H, J=7.3Hz), 1.58 (d, 3H, J=7.3Hz). MS (ESI): m/z [M+H]<sup>1+</sup> 299.

[0144] 2-(4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐)프로판산 (IV)

[0145] II의 합성에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 절차에 따르나, 시판되는 (4-히드록시페닐)아세트산으로부터 출발하여, 중간체 메틸 2-(4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐)프로판노에이트가 갈색 오일로 순수하게 분리되었으며, 앞에서 기술된 조건과 동일한 조건에서 시판되는 2,3-디메톡시아닐린으로 처리한 후 에스테르 가수분해 이후 25% 전체 수율의 2-(4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐)프로판산 (IV)을 무색 오일로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 9.25 (bs, 1H), 7.60 (t, 1H, J=7Hz), 7.41 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.32-7.20 (m, 4H), 3.8 (q, 1H, J=7.3Hz), 1.59 (d, 3H, J=7.3Hz). MS (ESI): m/z [M+H]<sup>1+</sup> 302.

[0146] 2-(3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐)프로판산 (V)

[0147] 시판되는 (3-히드록시페닐)아세트산을 I에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 절차에 따라 요오도메탄으로 메틸화하여 중간체 메틸 2-(3-히드록시페닐)프로판노에이트를 얻었으며, 화합물 (I)에 대하여 앞에서 기술된 동일 조건에서 시판되는 3-(트리플루오로메톡시)페닐보론산으로 처리한 후 23% 전체 수율의 2-(3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐)프로판산 (V)을 무색 오일로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60-7.35 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.0 (m, 2H), 3.83 (q, 1H, J=7.3Hz), 1.58 (d, 3H, J=7.3Hz). MS (ESI): m/z [M+H]<sup>1+</sup> 327.

[0148] 2-(4-[2,6-디클로로-3-메틸페닐]아미노)페닐)프로판산 (VI)

[0149] II의 합성에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 절차에 따르나, 시판되는 (4-히드록시페닐)아세트산으로부터 출발하여, 중간체 메틸 2-(4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐]아미노)페닐)프로판노에이트가 갈색 오일로 순수하게 분리되었으며, 앞에서 기술된 동일한 조건에서 시판되는 2,6-디클로로-3-메틸아닐린으로 처리한 후 에스테르 가수분해 이후 28% 전체 수율의 2-(4-[2,6-디클로로-3-메틸페닐]아미노)페닐)프로판산 (VI)을 무색 오일로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 8.7 (bs, 1H), 7.41 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.20 (d, 2H, J=8.9Hz), 7.02 (d, 1H, J=7.2Hz), 6.80 (d, 1H, J=7.2Hz), 3.8 (q, 1H, J=7.3Hz), 2.3 (s, 3H), 1.59 (d, 3H, J=7.3Hz). MS (ESI): m/z [M+H]<sup>1+</sup> 325.

[0150] 2-(4-[(4-(모폴린-4-일)페닐]아미노)페닐)프로판산 (VII)

[0151] II의 합성에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 합성 절차에 따르나, 시판되는 (4-히드록시페닐)아세트산으로부터

출발하여, 중간체 메틸 2-(4-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)페닐)프로파노에이트가 갈색 오일로 순수하게 분리되었으며, 앞에서 기술된 동일한 조건에서 시판되는 4-모폴리노아닐린으로 처리한 후 에스테르 가수분해 이후 34% 전체 수율의 2-(4-([4-(모폴린-4-일)페닐]아미노)페닐)프로판산 (VII)을 무색 오일로 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.5 (bs, 1H), 7.41 (d, 2H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 2H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.0 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.7 (d, 2H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.8 (m, 5H), 3.0 (m, 4H), 1.62 (d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ). MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$  327.

[0152] 2-{4-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐}프로판산 (VIII)

[0153] VI의 합성에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 절차에 따르나, 중간체 메틸 2-(4-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)페닐)프로파노에이트를 시판되는 2,6-디클로로아닐린과 반응시켜, 30% 전체 수율의 2-{4-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐}프로판산 (VIII)을 무색 오일로 분리하였다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.65 (bs, 1H), 7.41 (d, 2H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 2H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.1 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 6.90 (t, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ), 3.8 (q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.59 (d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ). MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$  311.

[0154] 2-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]페닐}프로판산 (IX)

[0155] VI의 합성에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 절차에 따르나, 중간체 메틸 2-(4-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)페닐)프로파노에이트를 시판되는 시클로프로판메틸아민과 반응시켜 24% 전체 수율의 2-{4-[(시클로프로필메틸)아미노]페닐} 프로판산 (IX)을 무색 오일로 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.65 (bs, 1H), 7.41 (d, 2H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 2H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 3.8 (q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.5 (d, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.59 (d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 0.9 (m, 1H), 0.4 (m, 2H), 0.1 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$  220.

[0156] 2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐]프로판산 (X)

[0157] I의 합성에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 절차에 따르나, 중간체 메틸-2-(3-히드록시페닐)프로파노에이트를 시판되는 3-플루오로페닐보론산과 반응시켜, 40% 전체 수율의 2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐]프로판산 (X)을 무색 오일로 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.70-7.40 (m, 5H), 7.27 (s, 1H), 7.20-7.00 (m, 2H), 3.83 (q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.58 (d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ). MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$  261.

[0158] 2-{4-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}프로판산 (XI)

[0159] VI의 합성에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 절차에 따르나, 중간체 메틸 2-(4-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)페닐)프로파노에이트를 시판되는 시판되는 3-메톡시아닐린과 반응시켜 25% 전체 수율의 2-{4-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}프로판산 (XI)을 무색 오일로 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.68 (bs, 1H), 7.41 (d, 2H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.20 (d, 2H,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.05 (t, 1H,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 6.8-6.6 (m, 3H), 3.8 (q, 1H,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 3.70 (s, 3H), 1.59 (d, 3H,  $J=7.3\text{Hz}$ ). MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$  272.

[0160] 2-{4-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐}프로판산 (XII)

[0161] I의 합성에 대한 상기 기술된 절차와 동일한 절차에 따르나, 중간체 메틸-2-(4-히드록시페닐)프로파노에이트를 시판되는 시판되는 3-(트리플루오로메톡시)페닐보론산과 반응시켜, 32% 전체 수율의 2-{4-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐} 프로판산 (XII)을 무색 오일로 얻었다.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6-7.40 (m, 3H), 7.35-7.30 (m, 3H), 7.0 (d, 2H,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 3.8 (q, 1H,  $J=7\text{Hz}$ ), 1.55 (d, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ). MS (ESI):  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^{1+}$  327.

[0162] 2-메틸-2-(4-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)페닐)프로판산 (XIII)

[0163] 250 ml 둥근바닥 플라스크에 리튬 헥사메틸디실라지드 (THF 내 1M, 5 mL, 6.3 mmol) 및 메틸-2-(4-((트리플루오로메틸)설폰닐)옥시)페닐)프로파노에이트 (1.4 g, 4.5 mmol)를 질소 분위기 하에서 무수 THF (5 mL)에 용해시켰다.  $-78^\circ\text{C}$ 까지 냉각시킨 후 20분 동안 교반시키면서 요오도메탄 (0.4 mL, 6.3 mmol)을 드리핑으로 첨가하였다. 결과로 생성되는 혼합물을 실온까지 데워지도록 하고 밤새 교반시켰다.  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  (30 mL)의 수용액을 첨가하였고 및 수층을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 물 (2 x 20 mL)로 세척하였고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$



상에서 건조시켰으며 감압 하에서 증발시켜 조 잔사를 얻었고, 플래쉬 크로마토그래피 (n-헥산/EtOAc 9:1)에 의한 정제 후에, 다음 단계에 사용되는 메틸-2-메틸-2-(4-{[(트리플루오로메틸)설폰닐]옥시}페닐)프로파노에이트 (1.2 g, 4.1 mmol, 93% 수율)를 무색 오일로 얻었다.

[0164]

응축기 및 자석 교반기가 장착된 500 cc 둥근바닥 플라스크에, 37% HCl (5mL)를 실온에서 AcOH (10 mL) 내 메틸-2-메틸-2-(4-{[(트리플루오로메틸)설폰닐]옥시}페닐)프로파노에이트 (1.2 g, 4.1 mmol)의 현탁액에 드리핑으로 첨가하였다. 결과로 생성되는 용액을 밤새 교반 하에서 환류시켰다. 실온에서 냉각시킨 후, 용매를 진공 하에서 증발시켰고 조 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL)에서 희석시켰으며 유기상을 물 (2 x 10 mL)로 세척하였고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시켜 85% 수율의 2-메틸-2-(4-{[(트리플루오로메틸)설폰닐]옥시} 페닐)프로판산 (XIII) (1.09 g, 3.5 mmol)을 무색 오일로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.40 (d, 2H, J=8.5Hz), 7.24 (d, 2H, J=8.5Hz), 1.63 (s, 6H). MS (ESI): m/z [M+H]<sup>1+</sup> 313.

[0165]

#### 2-{3-[(1-헥스-1-엔-1-일)페닐]프로판산 (XIV)}

[0166]

무수 N-메틸-2-피롤리돈 (6 mL) 내 메틸 2-(3-{[(트리플루오로메틸)설폰닐]옥시}페닐)프로파노에이트 (II에 대해 상기 기재된 바와 같이 제조됨) (0.52 g, 2.24 mmol)의 용액에 질소 하에서 및 격렬하게 교반시키면서, LiCl (0.285 g, 6.73 mmol), CuI (20 mg, 0.112 mmol), AsPh<sub>3</sub> (54 mg, 0.18 mmol), 및 Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (42 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 10분 동안 교반시킨 후, 1-헥스엔-1-트리부틸주석 (Labadie J.W. 등 J. Org. Chem., 1983, 105, 6129-6137에 따라 제조됨) (1.01 g, 2.70 mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 교반하도록 하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 포화 KF (20 mL) 용액을 첨가하였으며 수층을 Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL)로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 물 (2 x 20 mL)로 세척하였고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시켰으며 진공 하에서 증발시켜 조 잔사를 얻었고, 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르/ EtOAc 8:1)에 의한 정제 후, 가수분해의 마지막 단계에 사용되는 메틸 2-(3-{[(1-헥스-1-엔-1-일)페닐]프로파노에이트 (0.41g, 1.68 mmol, 75% 수율)를 얻었다. CH<sub>3</sub>OH (4 mL)에 용해된 메틸 에스테르에 20% KOH의 알콜 용액 (2 mL)을 첨가하였고, 그 결과로 생성되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하도록 하였다. 용매 증발 후 잔사를 물 (10 mL)로 희석시켰으며 Et<sub>2</sub>O (2 x 10 mL)로 세척하고, 1N HCl로 pH 2까지 산성화시켰으며 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 수집된 유기 추출물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시켰고 진공 하에서 증발시켜 조 잔사를 얻었으며, 조 잔사는 석유 에테르 (20 mL)에서 걸쭉해지고 여과 후, 2-{3-[(헥스-1-엔-1-일)페닐]프로판산 (XIV) (0.35 g, 1.51 mmol, 90% 수율)을 흰색 고체로서 E/Z 이성질체의 3:1 혼합물로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60-7.45 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J=7.3Hz), 6.50-6.10 (m, 2H), 3.83 (q, 1H, J=7.3Hz), 2.00 (m, 2H), 1.58 (d, 3H, J=7.3Hz), 1.50-1.15 (m, 4H), 0.9 (t, 3H, J=6.9Hz). MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 233.

[0167]

#### 화학식 (I)의 아미드의 일반적인 합성

[0168]

##### 실시예 1

[0169]

#### 4-(1-아미노-2-플루오로-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설폰네이트

[0170]

2-메틸-2-(4-{[(트리플루오로메틸)설폰닐]옥시}페닐)프로판산 (0.88 g, 2.78 mmol)을 SOCl<sub>2</sub> (5 mL)에 용해시켰고, 그 결과로 생성되는 용액을 3시간 동안 환류온도에서 교반하도록 하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에서 증발시켰으며, 조 아실 클로라이드를 무수 THF (5 mL)로 희석시켰고 0-5℃에서 냉각시켰다. 상기 산이 완전히 보이지 않을 때까지 암모니아 기체를 상기 용액 내에서 버블링하였다(반응을 TLC로 모니터링하였다). 용매를 감압 하에서 증발시켰으며 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)로 희석시켰고 포화 NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL) 용액 및 H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL)로 세척하였고; 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조시켰으며 진공 하에서 증발시켰고 조생성물은 이소프로필 에테르 내에서 걸쭉해지고 여과 후 순수한 4-(1-아미노-2-플루오로-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설폰네이트(0.74 g, 85% 수율)를 흰색 고체로 얻었다. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75 (d, 2H, J = 7Hz), 7.30 (d, 2H, J = 7Hz), 6.42 (bs, 1H, CONH), 5.47 (bs, 1H, CONH), 1.95 (d, 3H, J = 23Hz).

[0171]

##### 실시예 2

- [0172] 4-(2-플루오로-1-([2-(5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)에틸]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0173] 2-메틸-2-(4-((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)페닐)프로판산 (0.88 g, 2.78 mmol)을 SOCl<sub>2</sub> (5 mL) 내에 용해시켰고 그 결과로 생성되는 용액을 3시간 동안 환류 온도에서 교반하도록 하였다. 실온에서 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에서 증발시켰고, 조 아실 클로라이드를 건조 THF (5 mL)로 희석시켰으며 0-5℃에서 냉각시켰다. 2-(5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)에탄아민 (0.76 g, 6.11 mmol) (Attaryan O.S. 등, Russ. J. Gen. Chem., 2008, 78, 136-138에 기술된 대로 제조됨)을 격렬한 교반 하에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 반응을 TLC로 모니터링하였으며 2-4 시간 동안 실온에서 교반하도록 하였다; 출발물질 산(acid)이 완전히 보이지 않은 후, 용매를 감압 하에서 증발시켰으며, 잔사를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 및 H<sub>2</sub>O (10 mL)로 희석시켰다; 두 상을 논의하여 분리하였고 유기상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (3 x 10 mL) 용액 및 H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL)로 세척하였고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>상에서 건조하였으며 진공 하에서 증발시켜 순수한 4-(2-플루오로-1-([2-(5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)에틸]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트(0.82 g, 70% 수율)를 무색 오일로 얻었다.
- [0174] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 424 Rt = 1.65 분.
- [0175] 동일한 실험 절차에 따라 및 출발 물질로서 상응하는 상기 기술된 아틸프로피온산을 사용하여, 다음의 화합물들을 합성하였다:
- [0176] 실시예 3
- [0177] 4-(2-플루오로-1-옥소-1-([2-(피리딘-2-일아미노)에틸]아미노)프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0178] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 436; Rt = 1.67 분.
- [0179] 실시예 4
- [0180] 2-플루오로-*N*-(2-설파모일티오펜-3-일)-2-(3-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노)페닐)프로판아미드
- [0181] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 495; Rt = 3.86 분.
- [0182] 실시예 5
- [0183] 2-플루오로-*N*-(2-설파모일페닐)-2-(3-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노) 페닐)프로판아미드
- [0184] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 489; Rt = 3.88 분.
- [0185] 실시예 6
- [0186] 4-(2-메틸-1-([2-(*tert*-부틸아미노)-2-옥소에틸]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0187] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 425; Rt = 1.67 분.
- [0188] 실시예 7
- [0189] 4-(2-메틸-1-옥소-1-([2-(피리딘-4-일)에틸]아미노)프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0190] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 417; Rt = 1.64 분.
- [0191] 실시예 8
- [0192] *N*-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-2-[5-(페닐카보닐)티오펜-2-일]프로판아미드
- [0193] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 368; Rt = 1.22 분.
- [0194] 실시예 9
- [0195] 2-{4-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}-*N*-(1-벤질피페리딘-4-일)프로판아미드
- [0196] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 444; Rt = 9.72 분.

- [0197] 실시예 10
- [0198] 2-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}-*N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일) 프로판아미드
- [0199] MS (ESI) : m/z [M+HCOOH-H]<sup>1+</sup> 409; Rt = 10.55 분.
- [0200] 실시예 11
- [0201] *N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐] 프로판아미드
- [0202] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 353; Rt = 11.34 분.
- [0203] 실시예 12
- [0204] 2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐]-*N*-[2-(페닐아미노)에틸]프로판아미드
- [0205] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 393; Rt = 9.50 분.
- [0206] 실시예 13
- [0207] 2-{4-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐}-*N*-페닐프로판아미드
- [0208] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 439; Rt = 9.84 분.
- [0209] 실시예 14
- [0210] 2-[3-(시클로프로필아미노)페닐]-*N*-(피리미딘-4-일)프로판아미드
- [0211] MS (ESI) : m/z [M-H]<sup>1+</sup> 295; Rt = 10.28 분.
- [0212] 실시예 15
- [0213] 2-(3-{[4-(모폴린-4-일)페닐]아미노}페닐)*N*-(피리미딘-4-일)프로판아미드
- [0214] MS (ESI) : m/z [M-H]<sup>1+</sup> 402; Rt = 10.30 분.
- [0215] 실시예 16
- [0216] 2-{4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]페닐}-*N*-[2-(모폴린-4-일)에틸]프로판아미드
- [0217] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 436; Rt = 9.70 분.
- [0218] 실시예 17
- [0219] 2-{4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]페닐}-*N*-[2-(시클로헥실아미노)프로필] 프로판아미드
- [0220] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 460; Rt = 9.72 분.
- [0221] 실시예 18
- [0222] *N*-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시] 페닐}프로판아미드
- [0223] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 397; Rt = 9.73 분.
- [0224] 실시예 19
- [0225] *N*-[(2-피롤리딘-1-일)에틸]-2-{3-[3-(트리플루오로메톡시)페녹시]페닐}프로판아미드
- [0226] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 423; Rt = 9.72 분.
- [0227] 실시예 20
- [0228] 3-(1-{[2-(4-플루오로페녹시)에틸]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0229] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 436 Rt = 1.70 분.

- [0230] 실시예 21
- [0231] 2-{4-[(프로판-2-일설포닐)아미노]페닐}-*N*-(4-*tert*-부틸-1,3-티아졸-2-일) 프로판아미드
- [0232] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 410 Rt = 1.68 분.
- [0233] 실시예 22
- [0234] *N*-(2-[(3-메톡시벤질)(메틸)아미노]에틸)-2-{4-[(프로판-2-일설포닐)아미노] 페닐}프로판아미드
- [0235] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 462 Rt = 1.51 분.
- [0236] 실시예 23
- [0237] *N*-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)-2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐] 프로판아미드
- [0238] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 314; Rt = 10.35 분.
- [0239] 실시예 24
- [0240] *N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐] 프로판아미드
- [0241] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 354; Rt = 10.12 분.
- [0242] 실시예 25
- [0243] 2-{4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐}-*N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일) 프로판아미드
- [0244] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 395; Rt = 10.73 분.
- [0245] 실시예 26
- [0246] 2-{4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐}-*N*-(피리미딘-4-일)프로판아미드
- [0247] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 379; Rt = 10.91 분.
- [0248] 실시예 27
- [0249] 2-{3-[헥스-1-엔-1-일]페닐}-*N*-(2-(프로판-2-일아미노)에틸)프로판아미드
- [0250] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 317; Rt = 10.05 분.
- [0251] 실시예 28
- [0252] 2-{3-[헥스-1-엔-1-일]페닐}-*N*-(피리미딘-4-일)프로판아미드
- [0253] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 309; Rt = 12.86 분.
- [0254] 실시예 29
- [0255] *N*-(3-에틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]아미노}페닐) 프로판아미드
- [0256] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 408; Rt = 1.28 분.
- [0257] 실시예 30
- [0258] *N*-(2-(*tert*-부틸아미노)-2-옥소에틸)-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]아미노} 페닐)프로판아미드
- [0259] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 413; Rt = 1.24 분.
- [0260] 실시예 31
- [0261] *N*-(2-[(3-메톡시벤질)(메틸)아미노]에틸)-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드



- [0262] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 491; Rt = 1.30 분.
- [0263] 실시예 32
- [0264] *N*-[2-히드록시-3-(3,4-디메틸페녹시)프로필]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-옥사졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드
- [0265] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 478; Rt = 1.68 분.
- [0266] 실시예 33
- [0267] 2-[3-(페닐카보닐)페닐]-*N*-(1,3-티아졸-2-일)프로판아미드
- [0268] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-7.85 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.40 (d, 1H, J = 3Hz), 6.95 (d, 1H, J = 3Hz), 3.95 (q, 1H, J = 7Hz), 1.70 (d, 3H, J = 7Hz).
- [0269] 실시예 34
- [0270] *N*-시클로헥실-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드
- [0271] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 336; Rt = 11.41 분.
- [0272] 실시예 35
- [0273] *N*-페닐-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드
- [0274] MS (ESI) : m/z [M+H]<sup>1+</sup> 330; Rt = 11.28 분.
- [0275] 실시예 36
- [0276] *N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-[3-(페닐카보닐)페닐] 프로판아미드
- [0277] MS (ESI) : m/z [M-H]<sup>1-</sup> 346; Rt = 10.30 분.
- [0278] 실시예 37
- [0279] 2-[4-(2-메틸프로필)페닐]-*N*-(피리딘-4-일)프로판아미드
- [0280] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, 2H, J = 3Hz), 7.40 (d, 2H, J = 3Hz), 7.25 (d, 2H, J = 7Hz), 7.10 (d, 2H, J = 7Hz), 7.05 (bs, 1H, CONH), 3.75 (q, 1H, J = 7Hz), 2.50 (d, 2H, J = 7Hz), 1.90 (m, 1H), 1.60 (d, 3H, J = 7Hz), 0.90 (d, 6H, J = 7Hz).
- [0281] 실시예 38
- [0282] *N*-카바모일-2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판아미드
- [0283] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19-8.03 (bs, 2 H, CONH), 7.25 (d, 2H, J = 7Hz), 7.10 (d, 2H, J = 7Hz), 5.25 (bs, 1H, CONH), 3.64 (q, 1H, J = 7Hz), 2.46 (d, 2H, J = 7Hz), 1.86 (m, 1H), 1.53 (d, 3H, J = 7Hz), 0.91 (d, 6H, J = 7Hz).
- [0284] 실시예 39
- [0285] 1-메틸-4-({2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로파노일}아미노)피리미딘-1-이움 요오드
- [0286] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.35 (s, 1H), 8.93 (d, 1H, J = 7Hz), 8.45 (d, 1H, J = 7Hz), 7.32 (d, 2H, J = 7Hz), 7.14 (d, 2H, J = 7Hz), 4.10 (q, 1H, J = 7Hz), 4.06 (s, 3H), 2.42 (d, 2H, J = 7Hz), 1.81 (m, 1H), 1.44 (d, 3H, J = 7Hz), 0.85 (d, 6H, J = 7Hz).
- [0287] 실시예 40
- [0288] *N*-(1,3-디메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-[4-(2-메틸프로필)페닐] 프로판아미드

- [0289] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  300;  $R_t$  = 11.60 분.
- [0290] 실시예 41
- [0291] *N*-(1-에틸-3-메틸-1*H*-피라졸-5-일)-2-(4-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노)페닐)프로판아미드
- [0292] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  424;  $R_t$  = 1.59 분.
- [0293] 실시예 42
- [0294] *N*-[2-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)에틸]-2-(4-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노)페닐)프로판아미드
- [0295] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  455;  $R_t$  = 1.73 분.
- [0296] 실시예 43
- [0297] *N*-[퓨란-2-일(모폴린-4-일)메틸]-2-(4-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노)페닐)프로판아미드
- [0298] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  495;  $R_t$  = 1.65 분.
- [0299] 실시예 44
- [0300] *N*-[4-(피리딘-4-일메틸)페닐]-2-(4-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노)페닐)프로판아미드
- [0301] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  483;  $R_t$  = 1.66 분.
- [0302] 실시예 45
- [0303] *N*-[2-(퓨란-2-일)프로필]-2-(4-([4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노)페닐)프로판아미드
- [0304] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  424;  $R_t$  = 1.68 분.
- [0305] 실시예 46
- [0306] 4-(1-([2-(퓨란-2-일)프로필]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐
- [0307] 트리플루오로메탄설폰네이트
- [0308] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  483;  $R_t$  = 1.66 분.
- [0309] 실시예 47
- [0310] 4-[1-옥소-1-(피리딘-4-일아미노)프로판-2-일]페닐 트리플루오로메탄설폰네이트
- [0311]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.45 (d, 2H,  $J$  = 7Hz), 7.45 (m, 4H), 7.30 (d, 2H,  $J$  = 7Hz), 3.75 (q, 1H,  $J$  = 7Hz), 1.60 (d, 3H,  $J$  = 7Hz).
- [0312] 실시예 48
- [0313] 4-{1-옥소-1-[4-(피리딘-4-일메틸)프로판-2-일]아미노}페닐 트리플루오로메탄설폰네이트
- [0314] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  465;  $R_t$  = 1.30 분.
- [0315] 실시예 49
- [0316] 4-(1-([2-(디메틸아미노)(4-플루오로페닐)메틸]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설폰네이트
- [0317] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  463;  $R_t$  = 1.31 분.
- [0318] 실시예 50
- [0319] 4-(1-([3-[3-메톡시벤질(메틸)아미노]프로필]아미노)-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설폰네이트
- [0320] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  489;  $R_t$  = 1.33 분.

- [0321] 실시예 51
- [0322] 4-[3-(3,4-디메틸페녹시)-2-히드록시프로필]아미노-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트
- [0323] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  476;  $R_t$  = 1.73 분.
- [0324] 실시예 52
- [0325] 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)페닐)-*N*-(3-에톡시프로필) 프로판아미드
- [0326] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  425;  $R_t$  = 11.91 분.
- [0327] 실시예 53
- [0328] 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)페닐)-*N*-(1*H*-피롤-1-일) 프로판아미드
- [0329] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  404;  $R_t$  = 11.62 분.
- [0330] 실시예 54
- [0331] *N'*-(2-[3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)페닐) 프로파노일}퓨란-2-카보히드라지드
- [0332] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  439;  $R_t$  = 11.49 분.
- [0333] 실시예 55
- [0334] 2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)페닐)-*N*-(피리미딘-4-일) 프로판아미드
- [0335] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  417;  $R_t$  = 11.78 분.
- [0336] 실시예 56
- [0337] *N*-에틸-2-(3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노) 페닐)프로판아미드
- [0338] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  367;  $R_t$  = 11.51 분.
- [0339] 실시예 57
- [0340] 2-{3-[3-(3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노)페닐}-*N*-[2-(벤질아미노)에틸]프로판아미드
- [0341] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  472;  $R_t$  = 10.05 분.
- [0342] 실시예 58
- [0343] *N*-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-[3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐] 아미노)페닐]프로판아미드
- [0344] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  410;  $R_t$  = 9.71 분.
- [0345] 실시예 59
- [0346] *N*-(2-아미노시클로헥실)-2-[3-([3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐] 아미노)페닐]프로판아미드
- [0347] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  436;  $R_t$  = 9.98 분.
- [0348] 실시예 60
- [0349] 메틸 3-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로파노일] 아미노프로파노에이트
- [0350] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  493;  $R_t$  = 12.65 분.
- [0351] 실시예 61
- [0352] *N*-[2-(벤질아미노)에틸]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드
- [0353] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  425;  $R_t$  = 10.23 분.

- [0354] 실시예 62
- [0355] *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드
- [0356] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  377;  $R_t$  = 9.77 분.
- [0357] 실시예 63
- [0358] *N*-[3-(시클로헥실아미노)프로필]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드
- [0359] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  431;  $R_t$  = 10.45 분.
- [0360] 실시예 64
- [0361] 2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-*N*-(4-*H*-1,2,4-티아졸-4-일)프로판아미드
- [0362] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  359;  $R_t$  = 11.30 분.
- [0363] 실시예 65
- [0364] 2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-*N*-[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸] 프로판아미드
- [0365] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  403;  $R_t$  = 9.82 분.
- [0366] 실시예 66
- [0367] *N*-[2-(아세틸아미노)에틸]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드
- [0368] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  377;  $R_t$  = 11.50 분.
- [0369] 실시예 67
- [0370] 2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]-*N*-[2-(모폴린-4-일)에틸] 프로판아미드
- [0371] MS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  405;  $R_t$  = 10.28 분.
- [0372] **생물학적 평가**
- [0373] 칼슘 이동 분석 (FLIPR) - 천연 B1 수용체를 발현하는 사람 (IMR-90) 폐 섬유아세포를 트립신처리로 채취하여 검정 벽/투명 바닥 96-웰 플레이트(Costar 3904; Corning Life Sciences, Acton, MA) 내에 대략 13,000 세포/웰로 파종하였다. 1 일 배양 후, 세포들을 2시간 동안 10% FBS/MEM 내 사람 IL-1 $\beta$  (0.35 ng/ml)로 처리하여 BKB1 수용체를 상향 조절하였다. 유도된 세포들에 음이온 수송 저해제 (1% FBS/MEM 내 2.5 mM 프로베네시드)의 존재 하에서 37°C에서 1.5시간 동안 2.3  $\mu$ M 플루오-4/아세톡시메틸 에스테르 (Invitrogen)와 함께 배양함으로써 형광 칼슘 표시자를 로딩하였다. 세포의 염료를 분석용 완충액 (2.5 mM 프로베네시드, 중탄산염 또는 페놀 레드 없는 20 mM HEPES/HBSS 내 0.1% BSA, pH 7.5)으로 세척함으로써 제거하였고 세포 플레이트를 사용할 때까지 어두운 곳에서 유지시켰다. 시험 화합물은 8가지의 농도에서 3번씩 분석되었다. 상기 세포 플레이트에 시험 화합물의 첨가 및 35°C에서 5분 동안 배양, 이후 2 내지 8 nM 최종 BK1 작용제 테스Arg<sup>10</sup>-칼리딘 (DAKD, 3 x EC<sub>50</sub>)의 첨가를 칼슘에 의한 형광발광을 지속적으로 모니터링하는 동안 형광계 조영 플레이트 리더 (FLIPR; Molecular Devices)에서 수행하였다.
- [0374] B2 수용체에 대한 반응을, IL-1 $\beta$  처리가 필요 없고 작용제로서 DAKD 대신 브래디키닌 (최종 0.7 nM; 3 x EC<sub>50</sub>)을 사용하는 것을 제외하고 동일한 방식으로 IMR-90 세포 내에서 측정하였다.
- [0375] 본 발명의 화합물 1-82는 상기 기술된 분석에서 시험되었고, BKB1 수용체-발현 세포에서 4-7의 범위의 pIC<sub>50</sub>으로서 칼슘 이동을 저해하는 활성을 발견하였으나, 동일한 화합물이 BKB2 수용체-발현 세포 생물학적 분석에서는 비활성임을 발견하였다.

[0376] 바람직한 화합물의 목록

N.	화학 구조식	화학 명칭	pIC <sub>50</sub> (hBK)
1		4-(1-아미노-2-플루오로-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트	5.19
2		4-(2-플루오로-1-{[2-(5-메틸-1H-피라졸-1-일)에틸]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트	5.21
3		4-(2-플루오로-1-옥소-1-{[2-(피리딘-2-일)아미노]에틸}아미노)프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트	4.88
4		2-플루오로-N-(2-설파모일티오펜-3-일)-2-(3-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드	5.37
5		2-플루오로-N-(2-설파모일티오펜-3-일)-2-(3-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드	5.06
6		4-(2-메틸-1-{[2-(tert-부틸아미노)-2-옥소에틸]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트	4.75
7		4-(2-메틸-1-옥소-1-{[2-(피리딘-4-일)에틸]아미노}프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트	4.94
8		N-(1-에틸-3-메틸-1H-피라졸-4-일)-2-[5-(페닐카보닐)티오펜-2-일]프로판아미드	5.58
9		2-{4-[(3-메톡시페닐)아미노]페닐}-N-(1-벤질피페리딘-4-일)프로판아미드	5.11
10		2-{[4-(3-메톡시페닐)아미노]페닐}-N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일) 프로판아미드	5.10
11		N-(1,3-디메틸-1H-피라졸-5-일)-2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐] 프로판아미드	4.95

[0377]

12		2-[3-(3-플루오로페녹시)페닐]-N-[2-(페닐아미노)에틸]프로판아미드	5.14
13		2-{4-[(2,6-디클로로페닐)아미노]페닐}-N-페닐프로판아미드	5.49
14		2-[3-(시클로프로필아미노)페닐]-N-[2-(피리미딘-4-일)에틸]프로판아미드	5.20
15		2-(3-{[4-(모폴린-4-일)페닐]아미노}페닐)-N-[2-(피리미딘-4-일)에틸]프로판아미드	5.04
16		2-{4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]페닐}-N-[2-(모폴린-4-일)에틸]프로판아미드	4.92
17		2-{4-[(2,6-디클로로-3-메틸페닐)아미노]페닐}-N-[2-(시클로헥실아미노)에틸]프로판아미드	5.27
18		N-(2-아미노-2-메틸프로필)-2-[3-(3-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐]프로판아미드	5.68
19		N-[(2-피롤리딘-1-일)에틸]-2-[3-(3-(트리플루오로메톡시)페녹시)페닐]프로판아미드	5.11
20		3-(1-[[2-(4-플루오로페녹시)에틸]아미노]-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트	4.78
21		2-{4-[(프로판-2-일설포닐)아미노]페닐}-N-(4-tert-부틸-1,3-티아졸-2-일)프로판아미드	5.04
22		N-{2-[(3-메톡시벤질)아미노]에틸}-2-[4-[(프로판-2-일설포닐)아미노]페닐]프로판아미드	5.09
23		N-(2-메틸프로프-2-엔-1-일)-2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐]프로판아미드	4.66

[0378]

24		<i>N</i> -(1,3-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2-[3-(티오펜-2-일카보닐)페닐] 프로판아미드	5.13
25		2-{4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐}- <i>N</i> -(1,3-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)프로판아미드	5.51
26		2-{4-[(2,3-디메톡시페닐)아미노]페닐}- <i>N</i> -(피리미딘-4-일)프로판아미드	5.24
27		2-{3-[헥스-1-엔-1-일]페닐}- <i>N</i> -[2-(프로판-2-일아미노)에틸]프로판아미드	5.07
28		2-{3-[헥스-1-엔-1-일]페닐}- <i>N</i> -(피리미딘-4-일)프로판아미드	5.07
29		<i>N</i> -(3-에틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2-{4-[(4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]페닐}프로판아미드	5.15
30		<i>N</i> -[2-( <i>tert</i> -부틸아미노)-2-옥소에틸]-2-{4-[(4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]페닐}프로판아미드	5.11
31		<i>N</i> -{2-[(3-메톡시벤질)(메틸)아미노]에틸}-2-{4-[(4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]페닐}프로판아미드	5.11
32		<i>N</i> -[2-(4-히드록시-3-(3,4-디메틸페녹시)프로필)-2-옥소에틸]-2-{4-[(4-(트리플루오로메틸)페닐)아미노]페닐}프로판아미드	5.08
33		2-[3-(페닐카보닐)페닐]- <i>N</i> -(1,3-티아졸-2-일)프로판아미드	4.99
34		<i>N</i> -시클로헥실-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드	5.07
35		<i>N</i> -페닐-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드	5.00

[0379]

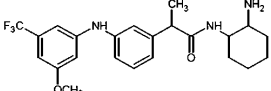
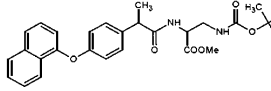
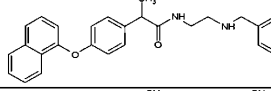
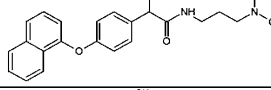
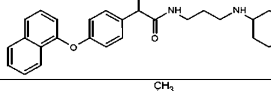
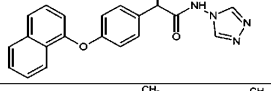
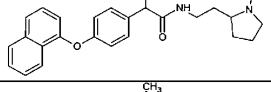
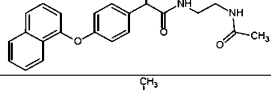
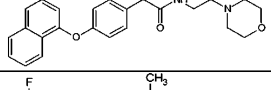
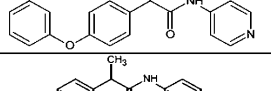
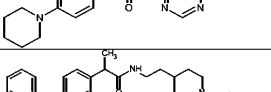
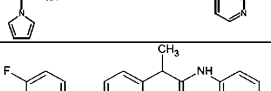
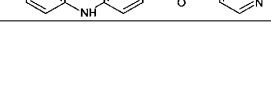
36		<i>N</i> -(1,3-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2-[3-(페닐카보닐)페닐]프로판아미드	5.01
37		2-[4-(2-메틸프로필)페닐]- <i>N</i> -(피리딘-4-일)프로판아미드	5.86
38		<i>N</i> -카바모일-2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판아미드	4.70
39		1-메틸-4-({2-[4-(2-메틸프로필)페닐]프로판로일}아미노)피리미딘-1-이움	4.90
40		<i>N</i> -(1,3-디메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2-[4-(2-메틸프로필)페닐] 프로판아미드	5.68
41		<i>N</i> -(1-에틸-3-메틸-1 <i>H</i> -피라졸-5-일)-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드	5.0
42		<i>N</i> -[2-(3,5-디메틸피페리딘-1-일)에틸]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드	5.18
43		<i>N</i> -[퓨란-2-일(모폴린-4-일)메틸]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드	4.89
44		<i>N</i> -[4-(피리딘-4-일메틸)페닐]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드	4.94
45		<i>N</i> -[2-(퓨란-2-일)프로필]-2-(4-{[4-(트리플루오로메틸)-1,3-티아졸-2-일]아미노}페닐)프로판아미드	4.96
46		4-(1-{[2-(퓨란-2-일)프로필]아미노}-1-옥소프로판-2-일)페닐 트리플루오로메탄설포네이트	4.86
47		4-[1-옥소-1-(피리딘-4-일아미노)프로판-2-일]페닐 트리플루오로메탄설포네이트	5.49

[0380]



48		4-((1-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	4.90
49		4-((1-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	5.09
50		4-((1-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	5.44
51		4-((1-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	4.94
52		2-((3-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	5.05
53		2-((3-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	4.84
54		N-((2-((3-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine)methyl)pyridine	5.07
55		2-((3-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	5.28
56		N-ethyl-2-((3-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	5.11
57		2-((3-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine	5.46
58		N-((2-((3-((4-(trifluoromethylsulfonyl)phenyl)propan-2-ylideneamino)phenyl)methyl)pyridine)methyl)pyridine	5.23

[0381]

59		<i>N</i> -(2-아미노시클로헥실)-2-[3-{[3-메톡시-5-(트리플루오로메틸)페닐]아미노}페닐]프로판아미드	5.16
60		메틸 3-[( <i>tert</i> -부톡시카보닐)아미노]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로파노일아미노프로파노에이트	4.98
61		<i>N</i> -[2-(벤질아미노)에틸]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드	5.49
62		<i>N</i> -[3-(디메틸아미노)프로필]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드	5.42
63		<i>N</i> -[3-(시클로헥실아미노)프로필]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드	5.41
64		2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]- <i>N</i> -(4 <i>H</i> -1,2,4-티아졸-4-일)프로판아미드	5.05
65		2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]- <i>N</i> -[2-(1-메틸피롤리딘-2-일)에틸] 프로판아미드	5.32
66		<i>N</i> -[2-(아세틸아미노)에틸]-2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]프로판아미드	5.18
67		2-[4-(나프탈렌-1-일옥시)페닐]- <i>N</i> -[2-(모폴린-4-일)에틸] 프로판아미드	5.39
68		2-[4-(3-플루오로페닐)페닐]- <i>N</i> -(피리딘-4-일)프로판아미드	5.21
69		2-[4-(피페리딘-1-일)페닐]- <i>N</i> -(피리미딘-4-일)프로판아미드	4.85
70		<i>N</i> -{2-[1-(피리딘-4-일)피페리딘-4-일]에틸}-2-[4-{[2-(1 <i>H</i> -피롤-1-일)페닐]아미노}페닐]프로판아미드	6.15
71		2-[4-[(4-플루오로페닐)아미노]페닐]- <i>N</i> -(피리딘-4-일)프로판아미드	5.35

[0382]

72		2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-N-(피리미딘-4-일)프로판아미드	5.47
73		2-[3-(나프탈렌-2-일옥시)페닐]-N-(피리딘-4-일)프로판아미드	5.55
74		2-{3-[(4-플루오로페닐)아미노]페닐}-N-(피리딘-4-일)프로판아미드	6.00
75		2-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]-N-(피라진-2-일)프로판아미드	5.92
76		2-{3-[(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥소 1-5-일)아미노]페닐}프로판아미드	5.05
77		2-[4-(피페리딘-1-일)페닐]-N-(피라진-2-일)프로판아미드	5.36
78		2-(4-[(4-클로로페닐)설포닐]아미노)페닐)-N-(4H-1,2,4-티아졸-4-일)프로판아미드	6.05
79		2-{3-[(2,2-디플루오로-1,3-벤조디옥소 1-5-일)아미노]페닐}프로판아미드	5.87
80		N-(피리딘-4-일)-2-[4-(퀴놀린-3-일아미노)페닐]프로판아미드	5.28
81		4-{1-[(3,5-디클로로-2-설파모일페닐)아미노]-1-옥소프로판-2-일}페닐 2-클로로벤젠설포네이트	5.06
82		2-[4-{[2-(1H-피롤-1-일)페닐]-N-(피리딘-4-일)프로판아미드	5.24

[0383]