



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0115768
(43) 공개일자 2007년12월06일

(51) Int. Cl.

C07D 295/104 (2006.01) C07D 243/08 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-0053659

(22) 출원일자 2007년06월01일

심사청구일자 2007년06월01일

(30) 우선권주장

1020060049951 2006년06월02일 대한민국(KR)

(71) 출원인

박혜영

서울 강남구 압구정동 현대아파트 86-603

(72) 발명자

박혜영

서울 강남구 압구정동 현대아파트 86-603

나홍식

서울 서초구 서초4동 1682 서초래미안아파트 111동 1301호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

허은순, 손민

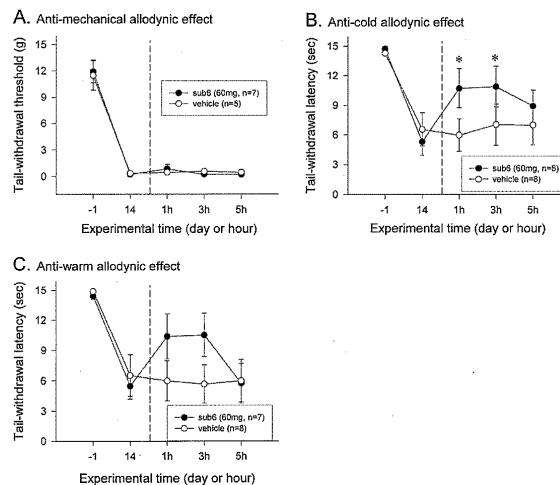
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 신규한 비펩타이드성 화합물, 이의 제조방법 및 이를포함하는 약학 조성물

(57) 요약

본 발명은 신규한 비펩타이드성 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 비펩타이드성 화합물은 브라디키닌 활성 억제효과가 우수하고, 만성 신경병증성 통증 및 염증성 통증의 억제효과가 우수하므로, 브라디키닌에 의해 유발되는 질환, 특히 통증의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

김유립

서울 강서구 방화1동 285-46

이희경

인천 부평구 청천2동 192 우림필유아파트 101동
707호

백승근

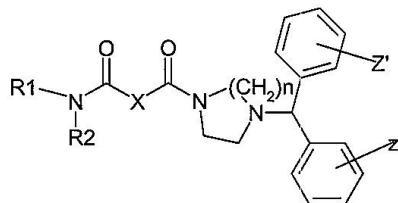
서울 동대문구 용두동 178-2

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

<화학식 1>



상기 화학식 1에서,

R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소; C₁~C₄의 알킬; C₁~C₄의 알콕시; C₃~C₁₀의 시클로알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₅~C₂₀의 헤테로아릴; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₅~C₂₀의 헤테로아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬이며,

X는 C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁~C₄의 알킬레닐; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₆의 알케닐레닐; -CH₂YCH₂-; 또는 -CH₂CH₂Y- 이고,

Y는 O, S 또는 NR₃이며,

R₃는 수소, C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시, 할로겐 또는 -COO-C₁~C₄의 알킬이고,

Z 및 Z'는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 할로겐이며, 및

n은 1 내지 3의 정수이다.

(단 n이 2일 때, X가 -CH₂YCH₂- 이고, Y가 NR₃이며, R₃가 수소인 경우는 제외한다.)

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소; C₁~C₄의 알킬; C₃~C₁₀의 시클로알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬이며,

X는 C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁~C₄의 알킬레닐; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₆의 알케닐레닐; 또는 -CH₂YCH₂- 이고,

Y는 NR₃이며,

R₃는 수소 또는 -COO-C₁~C₄의 알킬이고,

Z 및 Z'는 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐이며, 및

n은 2 또는 3의 정수(단 n이 2일 때, X가 $-\text{CH}_2\text{YCH}_2-$ 이고, Y가 NR_3 이며, R_3 가 수소인 경우는 제외한다.)인 비캡타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 시클로헥실, 4-메틸벤질, 4-메톡시벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질 또는 1-메틸-3-페닐프로필이며,

X는 에틸레닐, 2-메틸프로필레닐, 2,2-디메틸프로필레닐, 에테닐레닐, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{NCOO}(\text{t-부틸})\text{CH}_2-$ 이고,

Z 및 Z'는 각각 독립적으로 수소, F 또는 Cl이며, 및

n은 2 또는 3의 정수(단 n이 2일 때, X가 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$ 인 경우는 제외한다.)인 비캡타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 화합물은

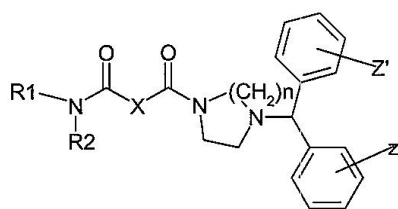
- 1) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(4-메틸벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 2) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 3) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 4) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-시클로헥실-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 5) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N,N,3-트리메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 6) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(4-메틸벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 7) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 8) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 9) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-시클로헥실-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- 10) t-부틸 (디메틸카바모일)메틸 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소에틸카바메이트;
- 11) 2-(2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N,N-디메틸아세트아미드;
- 12) N-(4-메틸벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드;
- 13) N-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드;
- 14) N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일) 부탄아미드;
- 15) N-(시클로헥실)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드;
- 16) N-(4-메틸벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드;
- 17) N-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드;
- 18) N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드;
- 19) N-(시클로헥실)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드;
- 20) N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-N'-1-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)이미노디아세트산 디아미드;
- 21) (Z)-N-(4-메틸벤질)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드;
- 22) (Z)-N-(4-메톡시벤질)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드;
- 23) (Z)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-N-(4-페닐부탄-2-일)-부트-2-엔아미드;
- 24) (Z)-N-(4-메틸벤질)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드;

- 25) (Z)-N-(4-메톡시벤질)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드;
 26) (Z)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-N-(4-페닐부탄-2-일)-부트-2-엔아미드;
 27) 2-(2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N-(4-페닐부탄-2-일)아세트아미드;
 28) 2-(2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)아세트아미드;
 29) N-(4-메틸벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드;
 30) N-(4-메톡시벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드;
 31) N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드;
 및
 32) N-시클로헥실-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드로 이루어진 군으로부터 선택되는 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

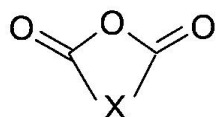
청구항 5

- 1) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 아민 화합물과 축합반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 및
 2) 상기에서 수득한 화학식 4의 화합물을 하기 화학식 5의 화합물과 축합반응시켜 하기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 청구항 1의 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

<화학식 1>



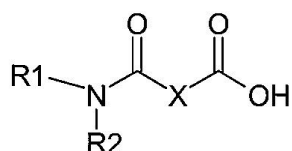
<화학식 2>



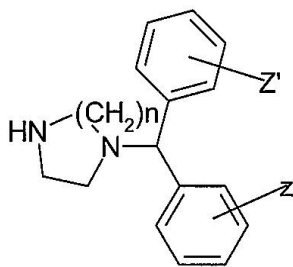
<화학식 3>

R1R2NH

<화학식 4>



<화학식 5>



상기 식에서,

R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소; C₁~C₄의 알킬; C₁~C₄의 알콕시; C₃~C₁₀의 시클로알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₅~C₂₀의 헤테로아릴; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₅~C₂₀의 헤테로아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬이며,

X는 C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁~C₄의 알킬레닐; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₆의 알케닐레닐; -CH₂YCH₂-; 또는 -CH₂CH₂Y- 이고,

Y는 O, S 또는 NR₃이며,

R₃는 수소, C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시, 할로겐 또는 -COO-G-C₄의 알킬이고,

Z 및 Z'는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 할로겐이며, 및

n은 1 내지 3의 정수이다.

(단 n이 2일 때, X가 -CH₂YCH₂- 이고, Y가 NR₃이며, R₃가 수소인 경우는 제외한다.)

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 화학식 2의 화합물은 3-메틸글루타르 무수물 또는 숙신 무수물인 것을 특징으로 하는 청구항 1의 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 화학식 3의 아민 화합물은 4-메틸벤질아민, 4-메톡시벤질아민, 3,4,5-트리메톡시벤질아민, 시클로헥실아민, 디메틸아민 또는 1-메틸-3-페닐프로필아민인 것을 특징으로 하는 청구항 1의 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

청구항 8

청구항 5에 있어서, 상기 화학식 5의 화합물은 1-(4-클로로벤즈히드릴)피페라진 또는 1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판인 것을 특징으로 하는 청구항 1의 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

청구항 9

청구항 5에 있어서, 상기 1)단계 및 2)단계의 축합반응에 사용되는 반응용매는 에틸 에테르(ethyl ether), THF(tetrahydrofuran), 디클로로메탄, 클로로포름, DMSO(dimethyl sulfonyloxide) 및 DMF(Dimethylformamide)

로 이루어진 군으로부터 선택된 1종인 것을 특징으로 하는 청구항 1의 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법.

청구항 10

청구항 1의 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 브라디키닌에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 브라디키닌에 의해 유발되는 질환은 천식, 알레르기성 비염, 관절염, 류마티스성 관절염, 패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크, 과민증, 뇌부종, 혈관신경부종, 급성 췌장염, 위 절제 후 낙하증, 카르시노이드 증, 편두통 및 통증으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종의 질환인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 브라디키닌에 의해 유발되는 질환은 통증인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 통증은 만성 신경병증성 통증 또는 염증성 통증인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <10> 본 발명은 신규한 비펩타이드성 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- <11> 브라디키닌은 내인성의 펩타이드 호르몬으로서 9개의 아미노산으로 이루어져 있으며, 칼리크레인이라는 일군의 단백분해 효소에 의해서 전구체인 키니노겐으로부터 생성된다. 브라디키닌은 염증, 외상, 화상, 쇼크, 알러지 및 특정의 심혈관 질환에 의하여 분비되며, 일단 분비되면 백혈구로부터 통각 구심성 신경 말단을 자극하는 매개자의 분비를 개시하거나 증가시킨다. 브라디키닌이 유발하는 여러 가지 병리생리학적인 반응으로는, 패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크, 과민증, 관절염, 비염, 천식, 염증성 장 질환, 급성 췌장염, 위 절제 후 낙하증, 카르시노이드 증, 편두통, 유전성 혈관부종증 등이다.
- <12> 브라디키닌의 수용체는 여러 가지 브라디키닌 유사체의 효능에 따라 주로 B1과 B2형으로 분류된다. B1 수용체에서의 브라디키닌의 작용은 주로 동맥 및 정맥을 수축시킴을 포함하지만, 말초 저항 혈관을 이완시킬 수도 있다. 그러나, 혈관투과성 증가, 통증 및 혈관확장과 같은 브라디키닌의 보다 중요한 다수의 기능은 B2 수용체에 의해 조정된다. B2 수용체에서 브라디키닌은 저혈압과 염증을 유발하고, 모세혈관 투과성을 높여서 부종 및 통증을 유발하므로, 염증, 심혈관 질환, 통증 및 감기와 같은 다수의 질환에서 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다. 따라서, B1 수용체의 길항제는 해열 및 항염 작용을 갖는 약물로서 유용하며, B2 수용체의 길항제는 천식, 알러지성 비염, 감기, 염증성 관절 질환, 췌장염, 방광염 등에 유용하게 사용될 수 있다.
- <13> 브라디키닌에 대한 제 1세대 길항제는 펩타이드 길항제로서, 주로 브라디키닌의 아미노산 서열 중 7번 위치에 있는 프롤린을 D-페닐알라닌 또는 D-방향족 아미노산으로 대체한 것이며, 대표적인 물질은 NPC-349로 알려진 D-Arg-[Hyp 3, Thi 5,8, D-Phe 7]BK 이다[Vaverk, R. J.; Sewart, J. M. Competitive antagonists of bradykinin. Peptides 1985, 6, 161-164]. 제 2세대 길항제로 개발된 것은, Icatibant(HOE 140)와 Bradycor(CP0127, 다이머릭 펩타이드)이다[Griesbacher, T.; Lembeck, F.; Eckhardt, M.; Henke, St.; Breipohl, G.; Knolle, J. New, long-acting, potent bradykinin antagonists. Br. J. Pharmacol. 1991, 102, 257-304.; Hock, F. J.; Wirth, K.; Albus, U.; Linz, W.; Gerhard, H. J.; Weimer, G.; Henke, S.; Breipohl, G.; Konig, W.; Knolle, J.; Scholkens, B. A. HOE 140, a new potent and long acting bradykinin-antagonist: In vitro studies. Br. J. Pharmacol. 1991, 102, 769-773.; Wirth, K.; Albus, U.; Linz, W.; Alpermann, H. J.; Anagnostopoulos, H.; Henke, S.; Breipohl, G.; Konig, W.; Knolle, J.; Scholkens, B. A.

HOE 140, a new potent and long acting bradykinin-antagonist: In vivo studies. Br. J. Pharmacol. 1991, 102, 77 4-777]. 이들은 제 1세대 길항제에 비하여 B2 수용체에 대해 강한 친화력이 있으며, 생체 내에서 반응 지속 시간이 길지만 경구 투여시 생체 이용률이 낮으므로 아직 그 치료적 사용이 제한되어 있다.

<14> 최근, 브라디키닌 수용체의 비펩타이드성 길항제로서 장기간 경구 투여가 가능하고 만성 염증 질환을 치료할 수 있는 약물들을 개발하기 위하여 많은 연구가 진행되어 왔다. B2 수용체의 비펩타이드성 길항제로서 가장 대표적인 예는, 포스포니움 유도체인 WIN 64338과 헤테로아릴 벤질 에테르인 FR 173657이다[Salvino, J. M.; Seoane, P. R.; Douthy, B. D.; Awad, M. M. A.; Dolle, R. E.; Houck, W. T.; Faunce, D. M.; Sawutz, D. G. Design of potent non-peptide competitive antagonist of the human bradykinin B2 receptor. J. Med. Chem. 1993, 36, 2583-2584, Abe, Y.; Kayakiri, H.; Satoh, S.; Inoue, T.; Sawada, Y.; Inamura, N.; Asanno, M.; Hatori, C.; Oku, T.; Tanaka, H. A novel class of orally active non-peptide bradykinin B2 receptor antagonists. Discovering bioisosteres of the Imidazo[1,2-a]pyridine moiety. J. Med. Chem. 1998, 41, 4062-4079]. 또한 피페라진 잔기를 갖는 제 2세대 항히스타민제 중 일부 화합물에서도 B2 수용체 길항 효과가 미약하게 관찰되었으며, 특히 세티리진(cetirizine)의 탄소 측쇄를 아릴 또는 알킬 쇄로 변형시킴으로써 항히스타민 작용과 항브라디키닌 작용을 나타냄이 관찰되었다. 이와 관련하여, 본 발명자들은 피페라진 잔기를 갖는 화합물 중 우수한 브라디키닌 길항 작용을 갖는 화합물을 개발한 바 있다(대한민국 등록특허공보 제 10-0446711 호). 그러나 더욱 우수한 브라디키닌 길항 작용을 갖는 화합물, 특히 브라디키닌 길항 작용을 가지면서 통증에 대한 억제효과가 우수한 화합물의 개발이 당업계에서 요구되어지고 있다.

<15> 이에, 본 발명자들은 더욱 우수한 브라디키닌 길항 작용을 가지면서 통증에 대한 억제효과가 우수한 화합물에 대해 연구하던 중, 신규한 비펩타이드성 화합물을 제조하였으며, 상기 화합물들이 브라디키닌 활성을 효과적으로 억제시키고, 만성 신경병증성 통증 및 염증성 통증의 억제효과가 우수함을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

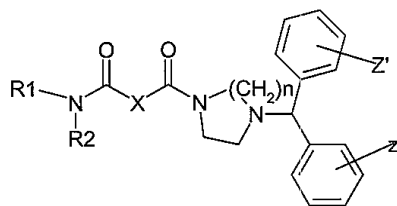
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<16> 본 발명은 신규한 비펩타이드성 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 브라디키닌에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물에 관한 것이다.

발명의 구성 및 작용

<17> 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 비펩타이드성 화합물을 제공한다.

화학식 1



<18>

<19> 상기 화학식 1에서,

<20> R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소; C₁~C₄의 알킬; C₁~C₄의 알콕시; C₃~C₁₀의 시클로알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₅~C₂₀의 헤테로아릴; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₅~C₂₀의 헤테로아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬이며,

<21> X는 C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁~C₄의 알킬레닐; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상

의 치환기로 치환 또는 비치환된 C_6 의 알케닐레닐; $-CH_2YCH_2-$; 또는 $-CH_2CH_2Y-$ 이고,

<22> Y는 O, S 또는 NR_3 이며,

<23> R_3 는 수소, $C_1\sim C_4$ 의 알킬, $C_1\sim C_4$ 의 알콕시, 할로젠 또는 $-COO-C_1\sim C_4$ 의 알킬이고,

<24> Z 및 Z'는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 할로젠이며, 및

<25> n은 1 내지 3의 정수이다.

<26> (단 n이 2일 때, X가 $-CH_2YCH_2-$ 이고, Y가 NR_3 이며, R_3 가 수소인 경우는 제외한다.)

<27> 바람직하게는, 상기 화학식 1에서

<28> R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소; $C_1\sim C_4$ 의 알킬; $C_3\sim C_{10}$ 의 시클로알킬; $C_1\sim C_4$ 의 알킬, $C_1\sim C_4$ 의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 $C_6\sim C_{20}$ 의 아릴로 치환된 $C_1\sim C_4$ 의 알킬이며,

<29> X는 $C_1\sim C_4$ 의 알킬, $C_1\sim C_4$ 의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 $C_1\sim C_4$ 의 알킬레닐; $C_1\sim C_4$ 의 알킬, $C_1\sim C_4$ 의 알콕시 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 $C_6\sim C_6$ 의 알케닐레닐; 또는 $-CH_2YCH_2-$ 이고,

<30> Y는 NR_3 이며,

<31> R_3 는 수소 또는 $-COO-C_1\sim C_4$ 의 알킬이고,

<32> Z 및 Z'는 각각 독립적으로 수소 또는 할로젠이며, 및

<33> n은 2 또는 3의 정수이다.

<34> (단 n이 2일 때, X가 $-CH_2YCH_2-$ 이고, Y가 NR_3 이며, R_3 가 수소인 경우는 제외한다.)

<35> 더욱 바람직하게는, 상기 화학식 1에서

<36> R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 메틸, 시클로헥실, 4-메틸벤질, 4-메톡시벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질 또는 1-메틸-3-페닐프로필이며,

<37> X는 에틸레닐, 2-메틸프로필레닐, 2,2-디메틸프로필레닐, 에테닐레닐, $-CH_2NHCH_2-$ 또는 $-CH_2NCOO(t\text{-부틸})CH_2-$ 이고,

<38> Z 및 Z'는 각각 독립적으로 수소, F 또는 Cl이며, 및

<39> n은 2 또는 3의 정수이다.

<40> (단 n이 2일 때, X가 $-CH_2NHCH_2-$ 인 경우는 제외한다.)

<41> 본 발명의 화학식 1의 비펩타이드성 화합물 중 바람직한 화합물은 구체적으로 하기와 같다:

<42> 1) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(4-메틸벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;

<43> 2) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;

<44> 3) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;

<45> 4) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-시클로헥실-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;

<46> 5) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N,N,3-트리메틸-5-옥소펜탄아미드;

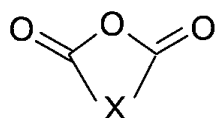
<47> 6) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(4-메틸벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;

<48> 7) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;

<49> 8) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;

- <50> 9) 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-시클로헥실-3-메틸-5-옥소펜탄아미드;
- <51> 10) t-부틸 (디메틸카바모일)메틸 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소에틸카바메이트;
- <52> 11) 2-(2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N,N-디메틸아세트아미드;
- <53> 12) N-(4-메틸벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드;
- <54> 13) N-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드;
- <55> 14) N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일) 부탄아미드;
- <56> 15) N-(시클로헥실)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드;
- <57> 16) N-(4-메틸벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드;
- <58> 17) N-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드;
- <59> 18) N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드;
- <60> 19) N-(시클로헥실)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드;
- <61> 20) N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-N'-1-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)이미노디아세트산 디아미드;
- <62> 21) (Z)-N-(4-메틸벤질)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드;
- <63> 22) (Z)-N-(4-메톡시벤질)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드;
- <64> 23) (Z)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-N-(4-페닐부탄-2-일)-부트-2-엔아미드;
- <65> 24) (Z)-N-(4-메틸벤질)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드;
- <66> 25) (Z)-N-(4-메톡시벤질)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드;
- <67> 26) (Z)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-N-(4-페닐부탄-2-일)-부트-2-엔아미드;
- <68> 27) 2-(2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N-(4-페닐부탄-2-일)아세트아미드;
- <69> 28) 2-(2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)아세트아미드;
- <70> 29) N-(4-메틸벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드;
- <71> 30) N-(4-메톡시벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드;
- <72> 31) N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드; 및
- <73> 32) N-시클로헥실-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드.
- <74> 본 발명의 화학식 1의 비펩타이드성 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 인산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 젖산, 주석산, 푸마르산, 포름산, 프로피온산, 옥살산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 말레인산, 벤조산, 글루콘산, 글리콜산, 숙신산, 4-모폴린에탄술폰산, 캄포술폰산, 4-니트로벤젠술폰산, 히드록시-O-술폰산, 4-톨루엔술폰산, 칼륨투론산, 엠보산, 글루탐산, 아스파르트산 등을 사용할 수 있다.
- <75> 또한, 본 발명은
- <76> 1) 하기 화학식 2의 화합물을 하기 화학식 3의 아민 화합물과 축합반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 제조하는 단계; 및
- <77> 2) 상기에서 수득한 화학식 4의 화합물을 하기 화학식 5의 화합물과 축합반응시켜 상기 화학식 1의 화합물을 제조하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

화학식 2



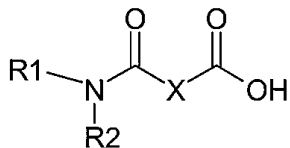
<78>

화학식 3



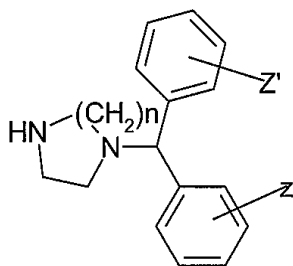
<79>

화학식 4



<80>

화학식 5



<81>

<82>

상기 식에서,

<83>

R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소; C₁~C₄의 알킬; C₁~C₄의 알콕시; C₃~C₁₀의 시클로알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₅~C₂₀의 헤테로아릴; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₂₀의 아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₅~C₂₀의 헤테로아릴로 치환된 C₁~C₄의 알킬이며,

<84>

X는 C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₁~C₄의 알킬레닐; C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 치환기로 치환 또는 비치환된 C₆~C₆의 알케닐레닐; -CH₂YCH₂-; 또는 -CH₂CH₂Y- 이고,

<85>

Y는 O, S 또는 NR₃이며,

<86>

R₃는 수소, C₁~C₄의 알킬, C₁~C₄의 알콕시, 할로겐 또는 -COO-C₁~C₄의 알킬이고,

<87>

Z 및 Z'는 각각 독립적으로 수소, 히드록시 또는 할로겐이며, 및

<88>

n은 1 내지 3의 정수이다.

<89>

(단 n이 2일 때, X가 -CH₂YCH₂- 이고, Y가 NR₃이며, R₃가 수소인 경우는 제외한다.)

<90>

상기 제조방법에서 사용된 화학식 2의 화합물은 3-메틸글루타르 무수물 또는 숙신 무수물이 바람직하다. 또한

상기 화학식 2의 화합물에서 X가 $-\text{CH}_2\text{YCH}_2-$ 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Y}-$ 이고, Y가 NR₃인 경우, R₃는 아미노 보호기를 나타내며, t-부틸옥시카보닐이 바람직하다.

<91> 상기 화학식 3의 아민 화합물은 4-메틸벤질아민, 4-메톡시벤질아민, 3,4,5-트리메톡시벤질아민, 시클로헥실아민, 디메틸아민 또는 1-메틸-3-페닐프로필아민이 바람직하다.

<92> 상기 화학식 5의 화합물은 1-(4-클로로벤즈히드릴)피페라진 또는 1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판이 바람직하다.

<93> 상기 1)단계 및 2)단계에서, 축합반응 조건은 본 발명 분야의 통상의 펩타이드 결합 반응 조건에서 수행될 수 있다. 상기 반응에 사용되는 반응용매로는 에틸 에테르(ethyl ether), THF(tetrahydrofuran), 디클로로메탄, 클로로포름, DMSO (dimethyl sulfonyloxide), DMF(dimethylformamide) 등이 있으며, 이 중 DMF가 바람직하다.

<94> 상기 2)단계에서는, 반응을 촉진시키기 위하여 TEA(triethylamine), DIEA (N,N-diisopropylethylamine) 또는 NMM(N-methyl morpholine)과 같은 염기의 존재 하에 또는 부존재 하에, 당업자라면 누구나 알 수 있는 펩타이드 결합 반응의 커플링제(coupling agent)를 촉매로 사용할 수 있다. 상기 커플링제의 예로는 DIC (diisopropyl carbodiimide), EDC(1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide), TBTU(2-(1-H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluonium tetrafluoro borate), DCC(dicyclohexyl carbodiimide), HATU (dimethylamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)-methylene)-dimethyl-ammonium hexafluorophosphate), PyBOP(benzotriazole-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphonium hexafluorophosphate) 등이 있다. 바람직하게는 DIEA 존재 하에 PyBOP를 반응 촉매로 사용할 수 있다.

<95> 상기 화학식 2의 화합물에서 X가 보호기를 포함한 질소인 경우, 2)단계 이후 HCl-디옥산 및 클로로포름으로 반응시켜 탈보호화 반응을 수행할 수 있다.

<96> 또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 비펩타이드성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 브라디키닌에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

<97> 본 발명에 따른 화합물은 브라디키닌 활성 억제효과가 우수하고, 만성 신경병증성 통증 및 염증성 통증의 억제 효과가 우수하므로, 브라디키닌에 의해 유발되는 질환, 특히 통증의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

<98> 상기 브라디키닌에 의해 유발되는 질환으로는 천식, 알레르기성 비염, 관절염, 류마티스성 관절염, 패혈성 쇼크, 출혈성 쇼크, 과민증, 뇌부종, 혈관신경부종, 급성 췌장염, 위 절제 후 낙하증, 카르시노이드 증, 편두통, 통증 등이 있다.

<99> 본 발명의 조성물은 상기 화학식 1의 비펩타이드성 화합물과 함께 브라디키닌에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료 효과를 갖는 공지의 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다.

<100> 본 발명의 조성물은, 투여를 위해서 상기 기재한 유효성분 이외에 추가로 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 포함하여 제조할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체는 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토덱스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있으며, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다. 또한 희석제, 분산제, 계면활성제, 결합제 및 윤활제를 부가적으로 첨가하여 수용액, 현탁액, 유탁액 등과 같은 주사용 제형, 환약, 캡슐, 파립 또는 정제로 제제화할 수 있다. 더 나아가 당분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최근판), Mack Publishing Company, Easton PA에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

<101> 본 발명의 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구 투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강상태, 식이, 투여시간, 투여방법, 배설율 및 질환의 중증도 등에 따라 그 범위가 다양하다. 상기 화학식 1의 화합물의 일일 투여량은 약 5~250 mg/kg, 바람직하게는 약 8~60 mg/kg 이며, 하루 일회 내지 수회에 나누어 투여하는 것이 더욱 바람직하다.

<102> 본 발명의 조성물은 브라디키닌에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료를 위하여 단독으로, 또는 수술, 호르몬 치료, 약물 치료 및 생물학적 반응 조절제를 사용하는 방법들과 병용하여 사용할 수 있다.

<103> 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

<104> **제조예 1 : 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산의 제조**

<105> 디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 2 mmol의 3-메틸글루타르 무수물을 가하여 녹이고, 여기에 2 mmol의 4-메틸벤질아민을 가하여 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 에틸아세테이트(EtOAc) 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 그 후 유기층을 모아 무수 MgSO₄로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올 혼합용매로 재결정하여 표제 화합물을 수득하였다(흰색 고체, 수율 : 96%).

<106> mp 133-134°C;

<107> ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.16 (s, 4CH), 5.90 (s, NH), 4.41 (d, J=6.0 Hz, CH₂), 2.43-2.46 (m, CH), 2.40 (t, J=7.2 Hz, CH₂), 2.34 (s, CH₃), 2.28 (t, J=6.4 Hz, CH₂), 1.08 (d, J=6.4 Hz, CH₃);

<108> HR-FABMS Calcd for C₁₄H₁₉NO₃ (M⁺+1): 250.1443, Found: 250.1444.

<109> **제조예 2 : 4-(4-메톡시벤질카바모일)-3-메틸부탄산의 제조**

<110> 상기 제조예 1에서 4-메틸벤질아민 대신에 4-메톡시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 74%).

<111> mp 89-90°C;

<112> ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.20 (d, J=9.2 Hz, 2CH), 6.87 (d, J=9.2 Hz, 2CH), 5.94 (s, NH), 4.38 (d, J=5.6 Hz, CH₂), 3.80 (s, OCH₃), 2.36-2.48 (m, CH), 2.32 (dd, J=6.4 Hz, CH₂), 2.23 (dd, J=6.4 Hz, CH₂), 1.06 (d, J=6.4 Hz, CH₃);

<113> HR-FABMS Calcd for C₁₄H₁₉NO₄ (M⁺+1): 266.1392, Found: 266.1382.

<114> **제조예 3 : 4-(3,4,5-트리메톡시벤질카바모일)-3-메틸부탄산의 제조**

<115> 상기 제조예 1에서 4-메틸벤질아민 대신에 3,4,5-트리메톡시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 28%).

<116> mp 118-119°C;

<117> ¹H NMR (CDCl₃) δ 6.50 (s, 2CH), 4.39 (d, J=5.6 Hz, CH₂), 3.85 (s, 3OCH₃), 2.41-2.48 (m, CH), 2.45 (d, J=4.4 Hz, CH₂), 2.31 (d, J=5.6 Hz, CH₂), 1.10 (d, J=6.8 Hz, CH₃);

<118> HR-FABMS Calcd for C₁₆H₂₃NO₆ (M⁺+1): 326.1604, Found: 326.1606.

<119> **제조예 4 : 4-(시클로헥실카바모일)-3-메틸부탄산의 제조**

<120> 상기 제조예 1에서 4-메틸벤질아민 대신에 시클로헥실아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 69%).

<121> mp 133-134°C;

<122> ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.56 (s, NH), 3.73-3.84 (m, CH), 2.35-2.45 (m, CH), 2.30; 2.27 (dd, J=5.6; 6.0 Hz, CH₂), 2.24; 2.21 (dd, J=7.2 Hz, CH₂), 1.93 (d, J=12.0 Hz, CH₂), 1.72 (d, J=12.4 Hz, CH₂), 1.63 (d, J=12.8 Hz, CH₂), 1.41; 1.34 (dd, J=12.0 Hz, CH₂), 1.16 (t, J=11.6 Hz, CH₂), 1.08 (d, J=6.4 Hz, CH₃);

<123> HR-FABMS Calcd for C₁₂H₂₁NO₃ (M⁺+1): 228.1600, Found: 228.1601.

<124> **제조예 5 : 4-(디메틸카바모일)-3-메틸부탄산의 제조**

<125> 상기 제조예 1에서 4-메틸벤질아민 대신에 디메틸아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 1과 동일한 방법으로

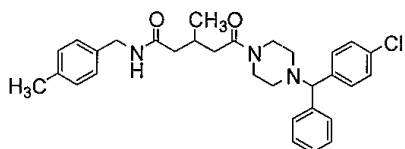
표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 2%).

<126> mp 116-117°C ;

<127> ^1H NMR (CDCl_3) δ 3.05 (s, CH_3), 2.98 (s, CH_3), 2.35-2.49 (m, CH), 2.33 2.31 (dd, $J=5.6$ Hz, CH_2), 2.27; 2.23 (dd, $J=7.6$; 7.2 Hz, CH_2), 1.08 (d, $J=6.0$ Hz, CH_3);

<128> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 196.0950, Found: 196.0949.

<129> **실시예 1 : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(4-메틸벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조**



<130>

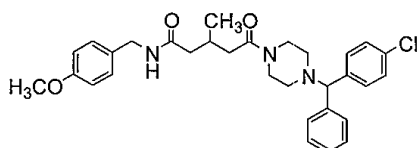
<131> 디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 상기 제조예 1에서 제조한 0.5 mmol의 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산, 0.55 mmol의 1-(4-클로로벤조히드릴)피페라진 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리플루리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA)을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO_3 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 표제 화합물을 얻은 노란색 고체로 수득하였다(수율 : 65%).

<132> mp 62-63°C ;

<133> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=8.0$ Hz, 2CH), 7.29 (d, $J=7.2$ Hz, 2CH), 7.26 (t, $J=8.2$ Hz, 2CH), 7.22 (t, $J=7.3$ Hz, CH), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2CH), 7.11 (d, $J=7.2$ Hz, 2CH), 6.29 (s, NH), 4.37 (d, $J=5.6$ Hz, CH_2), 4.21 (s, CH), 3.59 (t, $J=5.6$ Hz, CH_2), 3.48 (q, $J=5.6$ Hz, CH_2), 2.43 (d, $J=6.8$ Hz, CH_2), 2.34-2.39 (m, CH_2), 2.32 (s, CH_3), 2.28 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 2.25 (d, $J=6.4$ Hz, CH_2), 2.13-2.23 (m, CH), 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, CH_3);

<134> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_2$: ($\text{M}^+ + 1$): 518.2574, Found: 518.2584.

<135> **실시예 2 : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조**



<136>

<137> 상기 실시예 1에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산 대신에 상기 제조예 2에서 제조한 4-(4-메톡시벤질카바모일)-3-메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 63%).

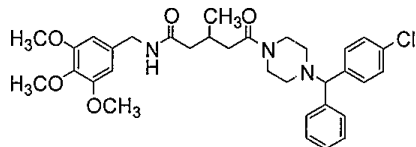
<138> mp 61-62°C ;

<139> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2CH), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 2CH), 7.26 (t, $J=8.2$ Hz, 2CH), 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, CH), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2CH), 6.84 (d, $J=8.0$ Hz, 2CH), 6.31 (s, NH), 4.35 (d, $J=5.6$ Hz, CH_2), 4.21 (s, CH), 3.79 (s, OCH_3), 3.59 (t, $J=5.0$ Hz, CH_2), 3.48 (q, $J=5.2$ Hz, CH_2), 2.42 (d, $J=7.2$ Hz, CH_2), 2.34-2.38 (m, CH_2), 2.28 (d, $J=6.4$ Hz, CH_2), 2.25 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 2.18-2.22 (m, CH), 1.03

(d, $J=6.8$ Hz, CH_3);

<140> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3$: ($M+1$): 534.2523, Found: 534.2528.

<141> **실시예 3** : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조



<142>

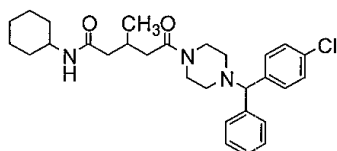
<143> 상기 실시예 1에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산 대신에 상기 제조예 3에서 제조한 4-(3,4,5-트리메톡시벤질카바모일)-3-메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 71%).

<144> mp 72-73°C;

<145> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=8.4$ Hz, 2CH), 7.29 (d, $J=6.8$ Hz, 2CH), 7.27 (t, $J=8.4$ Hz, 2CH), 7.24 (d, $J=7.2$ Hz, CH), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 2CH), 6.56 (s, NH), 6.51 (s, 2CH), 4.35 (d, $J=5.6$ Hz, CH_2), 4.21 (s, CH), 3.83 (d, $J=4.8$ Hz, 3OCH₃), 3.59 (t, $J=4.0$ Hz, CH_2), 3.49 (q, $J=4.0$ Hz, CH_2), 2.41 (d, $J=7.2$ Hz, CH_2), 2.31-2.38 (m, CH_2), 2.29 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 2.25 (d, $J=8.4$ Hz, CH_2), 2.14-2.20 (m, CH), 1.05 (d, $J=6.4$ Hz, CH_3);

<146> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_5$: ($M+1$): 594.2735, Found: 594.2757.

<147> **실시예 4** : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N-시클로헥실-3-메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조



<148>

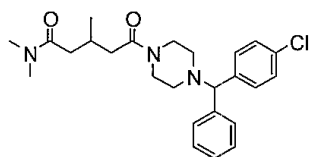
<149> 상기 실시예 1에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산 대신에 상기 제조예 4에서 제조한 4-(4-시클로헥실카바모일)-3-메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 73%).

<150> mp 75-76°C;

<151> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=7.2$ Hz, 2CH), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 2CH), 7.26 (t, $J=8.0$ Hz, 2CH), 7.23 (d, $J=7.6$ Hz, CH), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 2CH), 5.97 (s, NH), 4.21 (s, CH), 3.69-3.79 (m, CH), 3.61 (t, $J=4.8$ Hz, CH_2), 3.51 (q, $J=4.8$ Hz, CH_2), 2.43 (d, $J=6.8$ Hz, CH_2), 2.31-2.39 (m, CH_2), 2.23 (d, $J=7.6$ Hz, CH_2), 2.16-2.20 (m, CH), 2.12 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 1.88 (d, $J=8.8$ Hz, CH_2), 1.69 (d, $J=12.0$ Hz, CH_2), 1.59 (d, $J=12.4$ Hz, CH_2), 1.35 (q, $J=12.7$ Hz, CH_2), 1.14 (t, $J=11.4$ Hz, CH_2), 1.02 (d, $J=6.4$ Hz, CH_3);

<152> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_2$: ($M+1$): 496.2731, Found: 496.2724.

<153> **실시예 5 : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-N,N,3-트리메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조**



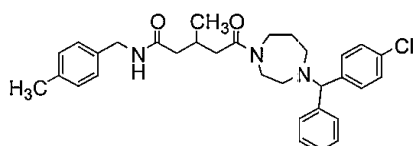
<154>

<155> 상기 실시예 1에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산 대신에 상기 제조예 5에서 제조한 4-(디메틸카바모일)-3-메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(열은 노란색 겔(gel), 수율 : 8%).

<156> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (d, $J=7.2$ Hz, 2CH), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 2CH), 7.26 (t, $J=8.2$ Hz, 2CH), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, CH), 7.21 (d, $J=7.2$ Hz, 2CH), 4.21 (s, CH), 3.60-3.71 (m, CH_2), 3.48-3.59 (m, CH_2), 3.01 (s, CH_3), 2.91 (s, CH_3), 2.57; 2.53 (dd, $J=5.2$; 5.6 Hz, CH), 2.27-2.48 (m, 3CH_2), 2.16-2.26 (m, $1/2\text{CH}_2$), 2.00-2.13 (m, $1/2\text{CH}_2$), 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, CH_3);

<157> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_2$: (M^+): 442.2261, Found: 442.2259.

<158> **실시예 6 : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(4-메틸벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조**



<159>

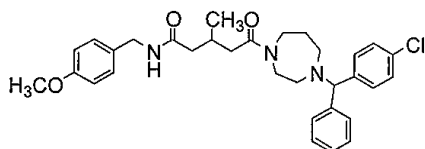
<160> 디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 상기 제조예 1에서 제조한 0.5 mmol의 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산, 0.55 mmol의 1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA)을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO_3 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 표제 화합물을 얻은 노란색 고체로 수득하였다(수율 : 75%).

<161> mp 53-54°C;

<162> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30-7.36 (m, 4CH), 7.23-7.29 (m, 3CH), 7.19-7.23 (m, 2CH), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2CH), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 2CH), 6.42 (s, NH), 4.55 (d, $J=4.8$ Hz, CH), 4.39 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 3.61-3.67 (m, $1/2\text{CH}_2$), 3.49-3.60 (m, CH_2), 3.43-3.48 (m, $1/2\text{CH}_2$), 2.53-2.68 (m, 2CH_2), 2.22-2.47 (m, 2CH_2), 2.13-2.22 (m, CH), 1.77 (q, $J=5.7$ Hz, CH_2), 1.07 (d, $J=6.0$ Hz, CH_3) 2.43 (d, $J=6.8$ Hz, CH_2), 2.34-2.39 (m, CH_2), 2.32 (s, CH_3), 2.28 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 2.25 (d, $J=6.4$ Hz, CH_2), 2.13-2.23 (m, CH), 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, CH_3);

<163> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_2$: (M^+): 532.2731, Found: 532.2720.

<164> **실시예 7 : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(4-메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조**



<165>

<166>

상기 실시예 6에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산 대신에 상기 제조예 2에서 제조한 4-(4-메톡시벤질카바모일)-3-메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(갈색 고체, 수율 : 66%).

<167>

mp 52-53°C;

<168>

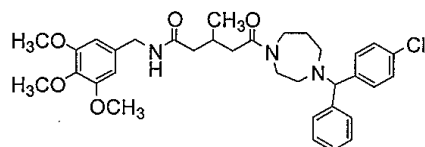
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30-7.36 (m, 4CH), 7.24-7.29 (m, 3CH), 7.18-7.23 (m, 2CH), 6.84 (d, $J=6.8$ Hz, 2CH), 6.43 (s, NH), 4.55 (d, $J=4.4$ Hz, CH), 4.36 (d, $J=5.6$ Hz, CH_2), 3.79 (s, OCH_3), 3.61-3.67 (m, $1/2\text{CH}_2$), 3.53-3.58 (m, CH_2), 3.43-3.48 (m, $1/2\text{CH}_2$), 2.54-2.68 (m, 2CH_2), 2.22-2.47 (m, 2CH_2), 2.13-2.21 (m, CH), 1.77 (q, $J=6.1$ Hz, CH_2), 1.07 (d, $J=6.0$ Hz, CH_3);

<169>

HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_3$: ($\text{M}+1$): 548.2680, Found: 548.2690.

<170>

실시예 8 : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-3-메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조



<171>

<172>

상기 실시예 6에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산 대신에 상기 제조예 3에서 제조한 4-(3,4,5-트리메톡시벤질카바모일)-3-메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 46%).

<173>

mp 60-61°C;

<174>

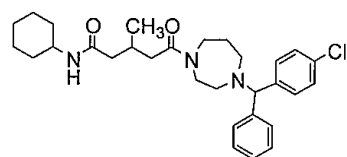
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30-7.35 (m, 4CH), 7.25-7.29 (m, 3CH), 7.18-7.24 (m, 2CH), 6.66 (s, NH), 6.53 (s, 2CH), 4.55 (d, $J=4.0$ Hz, CH), 4.37 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 3.83 (d, $J=5.2$ Hz, 3OCH_3), 3.61-3.67 (m, $1/2\text{CH}_2$), 3.55-3.59 (m, CH_2), 3.46 (t, $J=4.6$ Hz, $1/2\text{CH}_2$), 2.53-2.69 (m, 2CH_2), 2.26-2.47 (m, 2CH_2), 2.16-2.22 (m, CH), 1.77 (q, $J=5.7$ Hz, CH_2), 1.08 (d, $J=5.8$ Hz, CH_3);

<175>

HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{ClN}_3\text{O}_5$: ($\text{M}+1$): 608.2891, Found: 608.2901.

<176>

실시예 9 : 5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-N-시클로헥실-3-메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조



<177>

<178>

상기 실시예 6에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3-메틸부탄산 대신에 상기 제조예 4에서 제조한 4-(4-시클로헥실카바모일)-3-메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 6과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 60%).

<179> mp 62-63°C;

<180> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31-7.35 (m, 4CH), 7.25-7.30 (m, 3CH), 7.18-7.24 (m, 2CH), 5.06 (s, NH), 4.55 (s, CH), 3.71-3.82 (m, CH), 3.63-3.70 (m, $1/2\text{CH}_2$), 3.59 (t, $J=6.0$ Hz, CH_2), 3.46-3.50 (m, $1/2\text{CH}_2$), 2.61-2.68 (m, CH_2), 2.55-2.60 (m, CH_2), 2.35-2.47 (m, CH_2), 2.22-2.33 (m, CH), 2.09-2.15 (m, CH_2), 1.89 (d, $J=12.0$ Hz, CH_2), 1.78 (q, $J=6.0$ Hz, CH_2), 1.70 (d, $J=13.6$ Hz, CH_2), 1.60 (d, $J=12.4$ Hz, CH_2), 1.36 (q, $J=12.5$ Hz, CH_2), 1.15 (t, $J=10.2$ Hz, CH_2), 1.05 (d, $J=5.8$ Hz, CH_3);

<181> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClN}_3\text{O}_2$: (M^+ +1): 510.2887, Found: 510.2864.

<182> **제조예 6 : N-((t-부틸옥시)카보닐)-N'-(디메틸)이미노디아세트산 모노아미드의 제조**

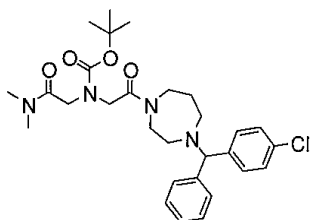
<183> 디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 2 mmol의 N-((t-부틸옥시)카보닐)이미노디아세트산 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카보디아미드 HCl (EDCI)를 가하여 녹이고, 1시간 동안 실온에서 교반 후 2 mmol의 디메틸아민을 가하여 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올 혼합용매로 재결정하여, 흰색고체로 표제 화합물을 33% 수율로 수득하였다.

<184> mp 144-145°C;

<185> ^1H NMR (CDCl_3) δ 4.18 (s, CH_2), 3.89 (s, CH_2), 3.05 (s, 2 CH_3), 1.47 (s, 3 CH_3);

<186> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^+ +1): 261.1450, Found: 261.1444.

<187> **실시예 10 : t-부틸 (디메틸카바모일)메틸 2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소에틸카바메이트의 제조**



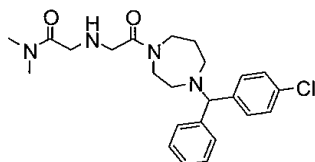
<188>

<189> DMF 3 mL에 상기 제조예 6에서 제조한 0.2 mmol의 화합물, 0.22 mmol의 1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판 및 PyBOP을 가하여 녹이고, 여기에 0.4 mmol의 DIEA를 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO_3 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 옅은 노란색 겔로 표제 화합물을 24% 수율로 얻었다.

<190> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30-7.38 (m, 3CH), 7.22-7.29 (m, 4CH), 7.16-7.22 (m, 2CH), 4.58 (s, CH), 4.18-4.27 (m, CH_2), 4.09-4.16 (m, CH_2), 3.56-3.68 (m, CH_2), 3.38-3.55 (m, CH_2), 2.99 (s, CH_3), 2.93 (s, CH_3), 2.64 (t, $J=5.2$ Hz, CH_2), 2.58 (t, $J=5.6$ Hz, CH_2), 1.73-1.85 (m, CH_2), 1.43 (s, 3 CH_3);

<191> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_4$: (M^+ +1): 543.2738, Found: 543.2741.

<192> **실시예 11 : 2-(2-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N,N-디메틸아세트아미드의 제조**



<193>

<194>

상기 실시예 10에서 제조한 0.05 mmol의 화합물에 4M HCl-디옥산 및 CHCl_3 각 1 mL씩을 가하여 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응액을 감압 하에서 증발시키고, 잔사는 EtOAc와 메탄올(2:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 얻은 노란색 겔로 표제 화합물을 28% 수율로 얻었다.

<195>

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31-7.37 (m, 4CH), 7.26-7.30 (m, 2CH), 7.17-7.25 (m, 3CH), 4.56 (s, CH), 3.67 (t, $J=6.2$ Hz, $1/2\text{CH}_2$), 3.62 (t, $J=5.6$ Hz, $1/2\text{CH}_2$), 3.48-3.56 (m, $5/2\text{CH}_2$), 3.39 (t, $J=5.4$ Hz, $1/2\text{CH}_2$), 2.96 (s, 2CH_3), 2.66 (t, $J=5.0$ Hz, CH_2), 2.57 (t, $J=5.4$ Hz, CH_2), 1.73-1.84 (m, CH_2);

<196>

HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2$: ($\text{M}^+ + \text{Na}$): 465.2033, Found: 465.2040.

<197>

제조예 7 : 3-(4-메틸벤질카바모일)-프로판산의 제조

<198>

디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 2 mmol의 숙신 무수물(succinic anhydride)을 가하여 녹이고, 여기에 2 mmol의 4-메틸벤질아민을 가하여 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올 혼합용매로 재결정하여, 표제 화합물을 수득하였다(흰색 고체, 수율 : 77%).

<199>

mp 146.7-149.2°C;

<200>

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.18-7.14 (m, 4CH), 5.90 (br s, NH), 4.42 (s, CH_2), 2.74 (t, $J=6.0$ Hz, CH_2), 2.55 (t, $J=6.0$ Hz, CH_2) 2.34 (s, CH_3);

<201>

HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ ($\text{M}^+ + 1$): 222.1130, Found: 222.1127.

<202>

제조예 8 : 3-(4-메톡시벤질카바모일)-프로판산의 제조

<203>

상기 제조예 7에서 4-메틸벤질아민 대신에 4-메톡시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 7과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(얇은 노란색 고체, 수율 : 56%).

<204>

mp 156.7-162.9°C;

<205>

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.24-7.19 (m, 4CH), 6.99-6.89 (m, 2H), 5.87 (br s, NH), 4.40 (s, CH_2), 3.80 (s, OCH_3), 2.73 (t, $J=6.4$ Hz, CH_2), 2.56 (t, $J=6.4\text{Hz}$, CH_2);

<206>

HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ ($\text{M}^+ + 1$): 238.1079, Found: 238.1076.

<207>

제조예 9 : 3-(3,4,5-트리메톡시벤질카바모일)-프로판산의 제조

<208>

상기 제조예 7에서 4-메틸벤질아민 대신에 3,4,5-트리메톡시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 7과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(얇은 노란색 고체, 수율 : 18%).

<209>

mp 121.8-126.9°C;

<210>

^1H NMR (CDCl_3) δ 6.49 (s, 2CH), 4.38 (s, CH_2), 3.85 (s, 3OCH_3), 2.74 (t, $J=6.8\text{Hz}$, CH_2), 2.55(t, $J=6.8$ Hz, CH_2);

<211> HR-FABMS Calcd for $C_{14}H_{20}NO_6$ (M^+): 298.1291, Found: 298.1286.

<212> **제조예 10 : 3-(시클로헥실카바모일)-프로판산의 제조**

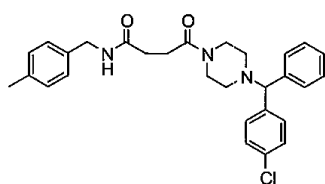
<213> 상기 제조예 7에서 4-메틸벤질아민 대신에 시클로헥실아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 7과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 60%).

<214> mp 169.4-173.6℃;

<215> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.58(s, NH), 3.81-3.74 (m, CH), 2.69 (t, $J=6.4$ Hz, CH_2), 2.51 (t, $J=6.4$ Hz, CH_2), 1.95-1.90 (m, CH_2), 1.75-1.60 (m, $2CH_2$), 1.42-1.13 (m, $2CH_2$);

<216> HR-FABMS Calcd for $C_{10}H_{17}NO_3$ (M^+Na): 222.1106, Found: 222.1103.

<217> **실시예 12 : N-(4-메틸벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드의 제조**



<218>

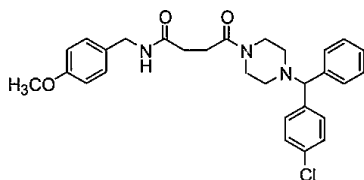
<219> 디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 상기 제조예 7에서 제조한 0.5 mmol의 3-(4-메틸벤질카바모일)-프로판산, 0.55 mmol의 1-(4-클로로벤즈히드릴)피페라진 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리피로리디노스포늄 헥사플로오로포스페이트(PyBOP)를 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA)을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 $NaHCO_3$ 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고 NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 $MgSO_4$ 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하였으며, 그 결과 얻은 노란색 고체로 표제 화합물을 60% 수율로 수득하였다.

<220> mp 74.5-80.3℃;

<221> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37-7.34 (m, 4CH), 7.32-7.13 (m, 5CH), 7.15-7.11 (t, $J=4.4$ Hz, CH_2), 3.46 (t, $J=4.4$ Hz, CH_2), 2.64 (t, $J=6.4$ Hz, CH_2), 2.53 (t, $J=6.4$ Hz, CH_2), 2.36-2.32 (m, $2CH_2$), 2.31(s, CH_3);

<222> HR-FABMS Calcd for $C_{29}H_{33}ClN_3O_2$ (M^+): 490.2261, Found: 490.2249.

<223> **실시예 13 : N-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드의 제조**



<224>

<225> 상기 실시예 12에서 3-(4-메틸벤질카바모일)-3-프로판산 대신에 상기 제조예 8에서 제조한 3-(4-메톡시벤질카바모일)-프로판산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(엷은 노란색 고체, 수율 : 44%).

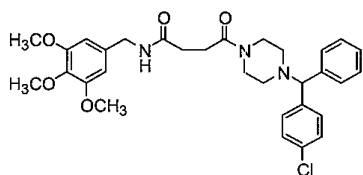
<226> mp 114.0-122.1℃;

<227> 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36- 7.32 (m, 4CH), 7.29-7.19 (m, 5CH), 7.17-7.15 (m, $2CH_2$), 6.82-6.78 (m, $2CH$), 4.31(s, CH_2), 4.19 (s, CH), 3.74 (s, OCH_3), 3.59-3.50 (m, CH_2), 3.44-3.31 (m, CH_2), 2.61 (t, $J=6.4$ Hz,

CH₂), 2.94 (t, *J*=6.4 Hz, CH₂), 2.34-2.33 (m, CH₂), 2.30-2.28 (m, CH₂);

HR-FABMS Calcd for C₂₉H₃₃ClN₃O₃: (M⁺+1): 506.2210, Found: 5506.2196.

실시예 14 : N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드의 제조



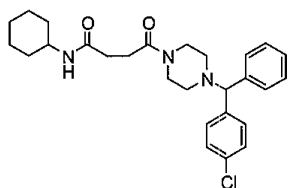
상기 실시예 12에서 3-(4-메틸벤질카바모일)-3-프로판산 대신에 상기 제조예 9에서 제조한 3-(3,4,5-트리메톡시벤질카바모일)-프로판산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 20%).

mp 70.6-73.6°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.37-7.31(m, 4CH), 7.30-7.25(m, 5CH), 6.50(s, 2CH), 4.35(s, CH₂), 4.21 (s, CH), 3.84 (s, 3OCH₃), 3.56-3.46 (m, 2CH₂), 2.66 (t, *J*=6.4Hz, CH₂), 2.54 (t, *J*=6.4Hz, CH₂), 2.38-2.27 (m, 2CH₂);

HR-FABMS Calcd for C₃₁H₃₇ClN₃O₅: (M⁺+1): 566.2422, Found: 566.2415.

실시예 15 : N-(시클로헥실)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)피페라진-1-일)부탄아미드의 제조



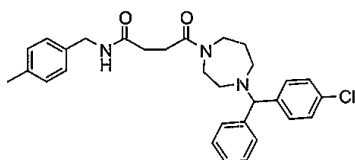
상기 실시예 12에서 3-(4-메틸벤질카바모일)-3-프로판산 대신에 상기 제조예 10에서 제조한 3-(시클로헥실카바모일)-프로판산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 12와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(노란색 고체, 수율 : 52%).

mp 52.6-60.5°C;

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36-7.34 (m, 4CH), 7.30-7.19 (m, 5CH), 5.34 (s, NH), 4.21 (s, CH), 3.60-3.55 (m, CH₂), 3.49-3.46 (m, CH₂), 2.61 (t, *J*=6.8Hz, CH₂), 2.46 (t, *J*=6.8Hz, CH₂), 2.35-2.33 (m, 2CH₂);

HR-FABMS Calcd for C₂₇H₃₅ClN₃O₂: (M⁺+1): 468.2418, Found: 468.2407.

실시예 16 : N-(4-메틸벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드의 제조



DMF 3 mL에 상기 제조예 7에서 제조한 0.5 mmol의 3-(4-메틸벤질카바모일)-프로판산, 0.55 mmol의 1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판 및 PyBOP을 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA)을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO₃ 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주

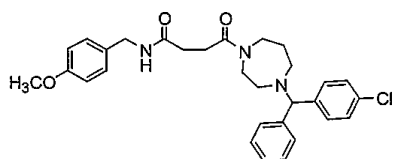
었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 옅은 노란색 고체로 표제 화합물을 58% 수율로 수득하였다.

<244> mp 71.5-73.8°C;

<245> ^1H NMR (CDCl_3); δ 7.36- 7.34 (m, 4CH), 7.23-7.18 (m, 5CH), 7.17-7.11 (m, 4CH), 6.34 (s, NH), 4.55 (s, CH), 4.39 (s, CH_2), 3.66-3.45 (m, 2CH_2), 2.72-2.66 (m, 2CH_2), 2.67-2.53 (m, 4CH), 2.32 (s, CH_3), 1.82-1.73 (m, CH_2);

<246> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$: ($\text{M}+1$): 504.2418, Found: 504.2393.

<247> **실시예 17 : N-(4-메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드의 제조**



<248>

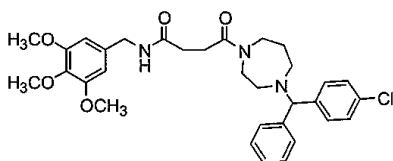
<249> 상기 실시예 16에서 3-(4-메틸벤질카바모일)-3-프로판산 대신에 상기 제조예 8에서 제조한 3-(4-메톡시벤질카바모일)-프로판산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 16과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(옅은 노란색 고체, 수율 : 21%).

<250> mp 54.2-60.4°C;

<251> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36-7.31 (m, 4CH), 7.29-7.20 (m, 5CH), 7.19-7.17 (m, 2CH), 6.84-6.81 (m, 2CH), 6.85 (s, NH), 4.66 (d, $J=6.8\text{Hz}$, CH), 4.35 (d, $J=5.6\text{Hz}$, CH_2), 3.77 (s, OCH_3), 3.63-3.55 (m, CH_2), 3.54-3.41 (m, CH_2), 2.70-2.52 (m, 4CH_2), 1.81-1.71 (m, CH_2);

<252> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$: ($\text{M}+1$): 520.2367, Found: 520.2346

<253> **실시예 18 : N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드의 제조**



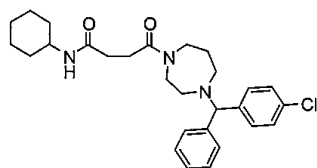
<254>

<255> 상기 실시예 16에서 3-(4-메틸벤질카바모일)-3-프로판산 대신에 상기 제조예 9에서 제조한 3-(3,4,5-트리메톡시벤질카바모일)-프로판산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 16과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(옅은 노란색 고체, 수율 : 41%).

<256> mp 78.1-85.7°C;

<257> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.37-7.33 (m, 4CH), 7.29-7.17 (m, 5CH), 6.52 (s, 2CH), 4.55 (d, $J=6.4\text{Hz}$, CH), 4.37 (d, $J=5.6\text{Hz}$, CH_2), 3.84 (s, 3OCH_3), 3.65-3.62 (m, $1/2\text{CH}_2$), 3.59-3.55 (m, CH_2), 3.48-3.45 (m, $1/2\text{CH}_2$), 2.74-2.53 (m, 4CH_2), 1.83-1.72 (m, CH_2);

<258> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_3\text{O}_5$: ($\text{M}+1$): 580.2578, Found: 580.2588.

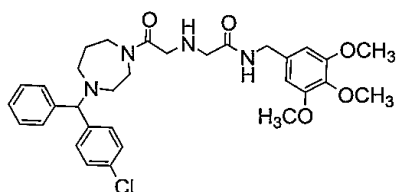
<259> 실시예 19 : N-(시클로헥실)-4-옥소-4-((4-클로로벤즈히드릴)-1,4-디아제판-1-일)부탄아미드의 제조**<260>**

<261> 상기 실시예 16에서 3-(4-메틸벤질카바모일)-3-프로판산 대신에 상기 제조예 10에서 제조한 3-(시클로헥실카바모일)-프로판산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 16과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 55%).

<262> mp 58.4-70.6°C;

<263> ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36-7.32 (m, 4CH), 7.29-7.18 (m, 5CH), 6.16 (s, NH), 4.56 (s, CH), 3.76-3.69 (m, CH), 3.65 (t, $J=5.6\text{Hz}$, $1/2\text{CH}_2$), 3.58 (t, $J=5.6\text{Hz}$, CH_2), 3.45 (t, $J=5.6\text{Hz}$, $1/2\text{CH}_2$), 2.69-2.49 (m, 4CH₂), 1.89-1.85 (m, CH₂), 1.81-1.74 (m, CH₂), 1.71-1.65 (m, CH₂), 1.61-1.56 (m, $1/2\text{CH}_2$), 1.38-1.30 (m, CH₂), 1.19-1.06 (m, CH₂);

<264> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ClN}_3\text{O}_2$: ($M+1$): 482.2574, Found: 482.2551.

<265> 실시예 20 : N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-N'-1-((4-클로로벤질히드릴)-1,4-디아제판-1-일)이미노디아세트산디아미드의 제조**<266>**

<267> DMF 3 mL에 0.5 mmol의 N-((t-부틸옥시)카보닐)-N'-(3,4,5-트리메톡시벤질)이미노디아세트산모노아미드, 0.55 mmol의 1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판 및 PyBOP을 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIEA)을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30 mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO_3 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사는 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-((t-부틸옥시)카보닐)-N'-(3,4,5-트리메톡시벤질)-N'-1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)-1,4-디아제판 이미노디아세트산 디아미드를 얻었다. 상기 얻어진 화합물에 클로로포름(1 mL) 및 4 M HCl-디옥산(1 mL)을 가한 다음, 3시간 동안 방치하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 옅은 노란색 고체의 표제 화합물을 31% 수율로 수득하였다.

<268> mp 78.4-80.7°C;

<269> ^1H NMR (CDCl_3); δ 7.47-7.43 (m, 4CH), 7.29-7.17 (m, 5CH), 6.02 (s, 2CH), 4.89(s, CH), 4.45 (d, $J=6.4\text{Hz}$, CH₂), 3.46 (m, 2CH₂), 3.74 (s, 3OCH₃), 3.65-3.62 (m, $1/2\text{CH}_2$), 3.59-3.50 (m, CH₂), 3.48-3.46 (m, $1/2\text{CH}_2$), 2.75-2.50 (m, 4CH₂), 1.80-1.72 (m, CH₂);

<270> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{ClN}_3\text{O}_5$: ($M+1$): 595.2609, Found: 595.2613.

<271> 제조예 11 : (Z)-3-(4-메틸벤질카바모일)아크릴산의 제조

<272> 디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 1 mmol의 말레인산(maleic acid)을 가하여 녹이고, 여기에 1 mmol의 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸-카보디아미드 HCl (EDCI)을 가하여 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 1시간 후 4-메틸벤질아민을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 30 mL를 넣고 EtOAc 50mL로

추출하였다. 유기층을 10% HCl 30 mL로 세척 후 NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올 혼합용매로 재결정하여, 표제 화합물을 수득하였다(흰색 고체, 수율 : 73%).

<273> mp 143-144°C ;

<274> ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.350(s, 3H), 4.225(s, 2H), 6.077(d, 1H, J=12.8Hz), 6.325(d, 1H, J=12.8Hz), 6.923~6.945(m, 4H)

<275> **제조예 12 : (Z)-3-(4-메톡시벤질카바모일)아크릴산의 제조**

<276> 상기 제조예 11에서 4-메틸벤질아민 대신에 4-메톡시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 11과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 72%).

<277> mp 138-146°C ;

<278> ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.810(s, 3H), 4.395(s, 2H), 6.051(d, 1H, J=12.8Hz), 6.402(d, 1H, J=12.8Hz), 6.553~6.588(m, 2H), 6.766~6.800(m, 2H)

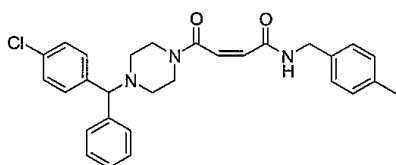
<279> **제조예 13 : (Z)-3-(4-페닐부탄-2-일-카바모일)아크릴산의 제조**

<280> 상기 제조예 11에서 4-메틸벤질아민 대신에 1-메틸-3-페닐프로필아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 11과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 91%).

<281> mp 108-115°C ;

<282> ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.302(d, 3H, J= 6.8Hz), 1.838~1.402 (m, 2H), 2.602~2.630(m, 2H), 3.762~3.796(m, 1H), 6.510(d, 1H, J=12.8Hz), 6.75(d, 1H, J=12.8Hz), 7.08~7.21(m, 5H)

<283> **실시예 21 : (Z)-N-(4-메틸벤질)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드의 제조**



<284>

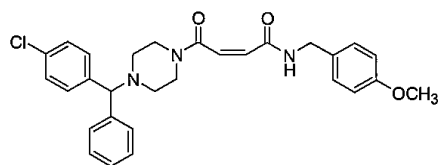
<285> DMF 3 mL에 상기 제조예 11에서 제조한 0.5 mmol의 (Z)-3-(4-메틸벤질카바모일)아크릴산, 0.55 mmol의 1-(4-클로로벤조히드릴)피페라진 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA)을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO_3 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사는 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 옅은 노란색 고체로 표제 화합물을 81% 수율로 수득하였다.

<286> mp 76.1-78.0°C ;

<287> ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.310~2.232(m, 4H), 2.337(s, 3H), 3.441~3.467(m, 2H), 3.591~3.614(m, 2H), 4.204(s, 1H), 4.425(d, 2H, J=5.6Hz), 6.076(d, 1H, J=12.8Hz), 6.328(d, 1H, J=12.8Hz), 7.119~7.169(m, 4H), 7.189~7.234(m, 2H), 7.290~7.308(m, 2H), 7.330~7.360(m, 5H);

<288> FABHRMS (m/z): 488.2105 (M^+ +1, requires $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_3\text{Cl}$:488.2027).

<289> **실시예 22 : (Z)-N-(4-메톡시벤질)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드의 제조**



<290>

<291>

상기 실시예 21에서 (Z)-3-(4-메틸벤질카바모일)아크릴산 대신에 제조예 12에서 제조한 (Z)-3-(4-메톡시벤질카바모일)아크릴산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 21과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(열은 노란색 고체, 수율 : 80%).

<292>

mp 77-78.0°C ;

<293>

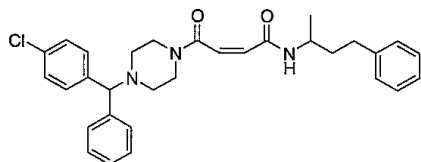
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.290~2.329(m, 4H), 3.429~ 3.454(m, 2H), 3.578~3.619(m, 2H), 3.801(s, 3H), 4.186(s, 1H), 4.396(d, 2H, J=6.0Hz), 6.072(d, 1H, J=12.8Hz), 6.322(d, 1H, J=12.8Hz), 6.850~6.872(m, 2H), 7.196~7.250(m, 4H), 7.284~7.305(m, 2H), 7.330~7.360(m, 4H);

<294>

FABHRMS (m/z): 504.2054(M^+ +1, requires $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: 504.1976).

<295>

실시예 23 : (Z)-4-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-N-(4-페닐부탄-2-일)-부트-2-엔아미드
의 제조



<296>

<297>

상기 실시예 21에서 (Z)-3-(4-메틸벤질카바모일)아크릴산 대신에 제조예 13에서 제조한 (Z)-3-(4-페닐부탄-2-일-카바모일)아크릴산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 21과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(열은 노란색 고체, 수율 : 89%).

<298>

mp 154-157°C ;

<299>

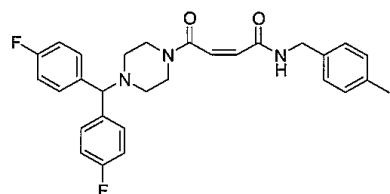
^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.184(d, J=6.8Hz), 1.741~1.824(m, 2H), 2.286~2.386(m, 4H), 2.602~2.633(m, 2H), 3.463~3.489(m, 2H), 3.620~3.694(m, 2H), 4.026~4.063(m, 1H), 4.139(s, 1H), 6.059(d, 1H, J=12.8Hz), 6.305(d, 1H, J=12.8Hz), 7.176~7.196(m, 2H), 7.210~7.324(m, 12H);

<300>

FABHRMS (m/z): 516.2418 (M^+ +1, requires $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$: 516.2340).

<301>

실시예 24 : (Z)-N-(4-메틸벤질)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드
의 제조



<302>

<303>

DMF 3 mL에 상기 제조예 11에서 제조한 0.5 mmol의 (Z)-3-(4-메틸벤질카바모일)아크릴산, 0.55 mmol의 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA)을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO_3 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO_4 로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사는 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이

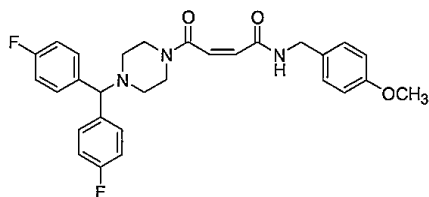
용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 옅은 붉은색 고체의 표제 화합물을 67% 수율로 수득하였다.

<304> mp 68.4-75.0℃;

<305> ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.296~2.305(m, 4H), 2.332(s, H), 3.438~3.487(m, 2H), 3.589~3.614(m, 2H), 4.213(s, 1H), 4.421(d, 2H, $J=6.0\text{Hz}$), 6.070(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 6.319(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 6.963~7.012(m, 4H), 7.114~7.184(m, 4H), 7.308~7.344(m, 4H);

<306> FABHRMS (m/z): 490.2306 ($M^+ + 1$, requires $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{N}_3$ F_2 : 490.2228).

<307> **실시예 25** : (Z)-N-(4-메톡시벤질)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-부트-2-엔아미드의 제조



<308>

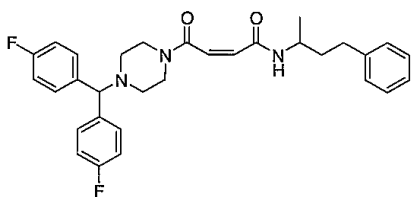
<309> 상기 실시예 24에서 (Z)-3-(4-메틸벤질카바모일)아크릴산 대신에 제조예 12에서 제조한 (Z)-3-(4-메톡시벤질카바모일)아크릴산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 24와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(옅은 노란색 고체, 수율 : 73%).

<310> mp 72.5-75.0℃;

<311> ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 2.292(br s, 4H), 3.342(br s, 2H), 3.587(br s, 2H), 3.787(s, 3H), 4.192(s, 1H), 4.381(d, 2H, $J=5.6\text{Hz}$), 6.058(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 6.300(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 6.837~6.858(m, 2H), 6.957~6.999(m, 4H), 7.176~7.220(m, 2H), 7.307~7.340(m, 4H);

<312> FABHRMS (m/z): 506.2255 ($M^+ + 1$, requires $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_3$ F_2 : 506.2177).

<313> **실시예 26** : (Z)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-4-옥소-N-(4-페닐부탄-2-일)-부트-2-엔아미드의 제조



<314>

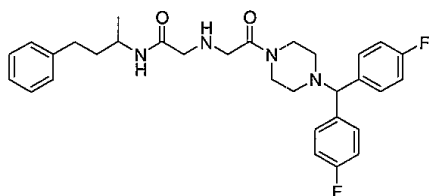
<315> 상기 실시예 24에서 (Z)-3-(4-메틸벤질카바모일)아크릴산 대신에 제조예 13에서 제조한 (Z)-3-(4-페닐부탄-2-일-카바모일)아크릴산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 24와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(옅은 노란색 고체, 수율 : 68%).

<316> mp 148-152℃;

<317> ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 1.183(d, 3H, $J=6.4\text{Hz}$), 1.741~1.808(m, 2H), 2.258~2.378(m, 4H), 2.601~2.661(m, 2H), 3.461~3.488(m, 2H), 3.604~3.686(m, 2H), 4.027~4.064(m, 1H), 4.143(s, 1H), 6.059(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 6.304(d, 1H, $J=12.8\text{Hz}$), 6.937~6.996(m, 4H), 7.176~7.196(m, 4H), 7.248~7.303(m, 5H);

<318> FABHRMS (m/z): 518.2619 ($M^+ + 1$, requires $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$ F_2 : 518.2541).

<319> **실시예 27** : 2-(2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N-(4-페닐부탄-2-일)아세트아미드의 제조



<320>

<321>

DMF 3 mL에 0.5 mmol의 N-((t-부틸옥시)카보닐)-N'-(1-메틸-3-페닐프로필)이미노디아세트산모노아미드, 0.55 mmol의 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 및 PyBOP을 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필 에틸아민(DIEA)을 가하여 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30 mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO₃ 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO₄로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사는 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합용매를 이용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, N-((t-부틸옥시)카보닐)-N'-(1-메틸-3-페닐프로필)-N''-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 이미노디아세트산 디아미드를 얻었다. 상기 얻어진 화합물에 클로로포름(1 mL) 및 4 M HCl-디옥산(1 mL)을 가한 다음, 3시간 동안 방치하였다. 용매를 감압 하에 제거한 후, 흰색 고체의 표제 화합물을 56% 수율로 수득하였다.

<322>

mp 148-152°C;

<323>

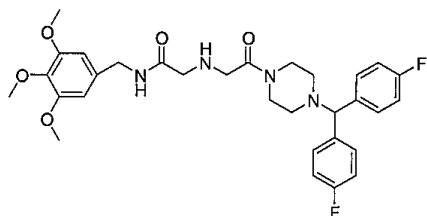
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 1.147(d, 3H, J=6.4Hz), 1.605~1.846(m, 2H), 2.575~2.716(m, 2H), 3.163~3.431(m, 4H), 3.776~3.994(m, 4H), 4.052~4.214(m, 2H), 4.326~4.499(m, 2H), 5.486(br s, 1H), 6.010(s, 1H), 7.046~7.247(m, 8H), 8.173(br s, 4H), 8.520~8.650(m, 1H);

<324>

FABHRMS (m/z): 535.2885 (M⁺+1, requires C₃₁H₃₇N₄O₂F₂: 535.2806).

<325>

실시예 28 : 2-(2-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소에틸아미노)-N-(3,4,5-트리메톡시벤질)아세트아미드의 제조



<326>

<327>

상기 실시예 27에서 N-((t-부틸옥시)카보닐)-N'-(1-메틸-3-페닐프로필)이미노디아세트산모노아미드 대신에 N-((t-부틸옥시)카보닐)-N'-(3,4,5-트리메톡시벤질)이미노디아세트산모노아미드를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 27과 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 63%).

<328>

mp 163-167°C;

<329>

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 3.380~3.414(m, 4H), 3.791(s, 9H), 3.858~3.923(m, 2H), 4.116~4.118(m, 2H), 4.242~4.363(m, 4H), 4.485~4.516(m, 2H), 5.529(s, 1H), 6.643~6.689(m, 2H), 7.199~7.242(m, 4H), 8.187~8.185(m, 4H);

<330>

FABHRMS (m/z): 583.2732 (M⁺+1, requires C₃₁H₃₇N₄O₅F₂: 583.2654).

<331>

제조예 14 : 4-(4-메틸벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산의 제조

<332>

디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 2 mmol의 3,3-디메틸글루타르 무수물(3,3-dimethylglutaric anhydride)을 가하여 녹이고, 여기에 2 mmol의 4-메틸벤질아민을 가하여 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 에틸아세테이트(EtOAc) 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 그 후 유기층을 모아 무수 MgSO₄로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서

제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올 혼합용매로 재결정하여 표제 화합물을 수득하였다(흰색 고체, 수율 : 79%).

<333> mp 85-86°C;

<334> ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.09 (s, OH), 8.32 (t, $J=5.8$ Hz, NH), 7.10-7.15 (m, 4CH), 4.21 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 2.28 (s, CH_2), 2.27 (s, CH_3), 2.19 (s, CH_2), 1.02 (s, 2CH_3);

<335> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: (M^+ +1): 264.1600, Found: 264.1602.

<336> **제조예 15 : 4-(4-메톡시벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산의 제조**

<337> 상기 제조예 14에서 4-메틸벤질아민 대신에 4-메톡시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 14와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 85%).

<338> mp 102-103°C;

<339> ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.05 (s, OH), 8.32 (t, $J=5.8$ Hz, NH), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2CH), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2CH), 4.18 (d, $J=5.6$ Hz, CH_2), 3.72 (s, OCH_3), 2.28 (s, 2CH_2), 1.04 (s, CH_3), 1.02 (s, CH_3);

<340> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ (M^+ +1): 280.1549, Found: 280.1542.

<341> **제조예 16 : 4-(3,4,5-트리메톡시벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산의 제조**

<342> 상기 제조예 14에서 4-메틸벤질아민 대신에 3,4,5-트리메톡시벤질아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 14와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(열은 노란색 고체, 수율 : 54%).

<343> mp 118-119°C;

<344> ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.07 (s, OH), 8.33 (t, $J=5.8$ Hz, NH), 6.56 (d, $J=8.0$ Hz, 2CH), 4.21 (d, $J=6.0$ Hz, CH_2), 3.74 (s, 2OCH_3), 3.62 (s, OCH_3), 2.29 (s, CH_2), 2.21 (s, CH_2), 1.05 (s, 2CH_3);

<345> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: (M^+ +1): 340.1760, Found: 340.1757.

<346> **제조예 17 : 4-(시클로헥실카바모일)-3,3-디메틸부탄산의 제조**

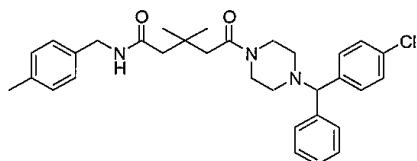
<347> 상기 제조예 14에서 4-메틸벤질아민 대신에 시클로헥실아민을 사용한 것을 제외하고는, 제조예 14와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 67%).

<348> mp 77-78°C;

<349> ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.07 (s, OH), 7.76 (d, $J=8.0$ Hz, NH), 3.53 (s, CH), 2.25 (s, CH_2), 2.09 (s, CH_2), 1.52-1.72 (m, 2CH_2), 1.04-1.30 (m, 3CH_2), 1.05 (s, CH_3), 1.01 (s, CH_3);

<350> HR-FABMS Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: (M^+ +1): 242.1756, Found: 242.1752.

<351> **실시예 29 : N-(4-메틸벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조**



<352>

<353> 디메틸포름아미드(DMF) 3 mL에 상기 제조예 14에서 제조한 0.5 mmol의 4-(4-메틸벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산, 0.55 mmol의 1-(4-클로로벤즈히드릴)피페라진 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄헥사플루오로포스페이트(PyBOP)를 가하여 녹이고, 여기에 1.0 mmol의 N,N-디이소프로필에틸아민(DIEA)을 가하여 실온에서

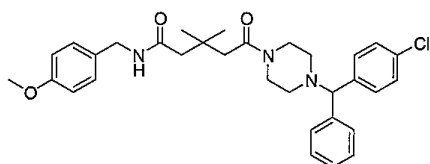
16시간 동안 교반하였다. 반응액에 10% HCl 20 mL를 넣고 EtOAc 30mL로 추출하였다. 유기층을 10% HCl 20 mL로 세척 후 NaHCO₃ 포화용액 20 mL로 2회 씻어주고, NaCl 포화용액 20 mL로 2회 씻어주었다. 유기층을 모아 무수 MgSO₄로 건조하여 감압여과 후 여액의 유기용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc와 메탄올(20:1) 혼합 용매를 이용하여 컬럼크로마토그래피로 정제하였다. 그 결과, 표제 화합물을 얻은 노란색 고체로 수득하였다(수율 : 70%).

<354> mp 63-64 °C ;

<355> ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.05 (t, J=5.8 Hz, NH), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 4CH), 7.30 (d, J=7.2 Hz, 3CH), 7.26 (t, J=8.4 Hz, 2CH), 7.18 (d, J=8.0 Hz, 2CH), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 2CH), 4.38 (d, J=5.6 Hz, CH₂), 4.20 (s, CH), 3.56-3.66 (m, CH₂), 3.51 (t, J=5.0 Hz, CH₂), 2.34-2.37 (m, 2CH₂), 2.33 (s, CH₃), 2.32 (s, 2CH₂), 1.02 (s, 2CH₃);

<356> HR-FABMS Calcd for C₃₂H₃₈ClN₃O₂: (M⁺+1): 532.2731, Found: 532.2719.

<357> **실시예 30** : N-(4-메톡시벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조



<358>

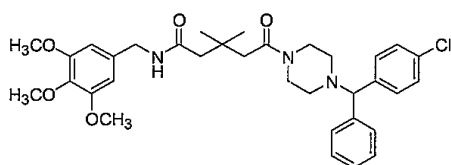
<359> 상기 실시예 29에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산 대신에 상기 제조예 15에서 제조한 4-(4-메톡시벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 29와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 63%).

<360> mp 64-65 °C ;

<361> ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (t, J=5.6 Hz, NH), 7.35 (d, J=6.4 Hz, 4CH), 7.29 (t, J=8.1 Hz, 2CH), 7.26 (d, J=8.8 Hz, 2CH), 7.21 (t, J=8.8 Hz, CH), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 4CH), 4.35 (d, J=6.0 Hz, CH₂), 4.20 (s, CH), 3.79 (s, OCH₃), 3.56-3.65 (m, CH₂), 3.51 (t, J=5.0 Hz, CH₂), 2.33-2.39 (m, 2CH₂), 2.32 (s, CH₂), 2.30 (s, CH₂), 1.05 (s, 2CH₃);

<362> HR-FABMS Calcd for C₃₂H₃₈ClN₃O₃: (M⁺+1): 548.2680, Found: 548.2684.

<363> **실시예 31** : N-(3,4,5-트리메톡시벤질)-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드의 제조



<364>

<365> 상기 실시예 29에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산 대신에 상기 제조예 16에서 제조한 4-(3,4,5-트리메톡시벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 29와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 46%).

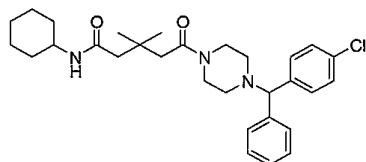
<366> mp 67-68 °C ;

<367> ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.37 (t, J=5.8 Hz, NH), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 4CH), 7.29 (t, J=7.6 Hz, 2CH), 7.26 (d,

J=8.8 Hz, 2CH), 7.21 (t, J=7.2 Hz, CH), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 2CH), 4.37 (d, J=6.0 Hz, CH₂), 4.20 (s, CH), 3.82 (s, 3OCH₃), 3.56-3.67 (m, CH₂), 3.53 (t, J=5.0 Hz, CH₂), 2.34-2.41 (m, 2CH₂), 2.34 (s, CH₂), 2.30 (s, CH₂), 1.06 (s, 2CH₃);

<368> HR-FABMS Calcd for C₃₄H₄₂ClN₃O₅: (M⁺+1): 608.2891, Found: 608.2861.

<369> **실시예 32** : N-시클로헥실-5-(4-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-3,3-디메틸-5-옥소펜탄아미드와제조



<370>

<371> 상기 실시예 29에서 4-(4-메틸벤질카바모일)-3,3-디메틸부탄산 대신에 상기 제2예 17에서 제조한 4-(4-시클로헥실카바모일)-3,3-디메틸부탄산을 사용한 것을 제외하고는, 실시예 29와 동일한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다(흰색 고체, 수율 : 9%).

<372> mp 77-78°C;

<373> ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.65 (d, J=8.4 Hz, NH), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 2CH), 7.29 (t, J=7.4 Hz, 2CH), 7.25 (t, J=8.0 Hz, CH), 7.22 (d, J=6.8 Hz, 2CH), 7.21 (d, J=6.4 Hz, 2CH), 4.21 (s, CH), 3.76 (s, CH), 3.60-3.70 (m, CH₂), 3.55 (t, J=5.0 Hz, CH₂), 2.30-2.43 (m, 2CH₂), 2.24 (s, CH₂), 2.17 (s, CH₂), 1.86 (d, J=12.4 Hz, CH₂), 1.67 (d, J=12.0 Hz, CH₂), 1.29-1.40 (m, CH₂), 1.10-1.28 (m, 2CH₂), 1.05 (s, CH₃), 1.01 (s, CH₃);

<374> HR-FABMS Calcd for C₃₀H₄₀ClN₃O₂: (M⁺+1): 510.2887, Found: 510.2874.

<375> **실험예 1** : 본 발명의 화합물의 브라디키닌 활성 억제효과

<376> 본 발명의 화합물의 브라디키닌 활성 억제효과를 알아보기 위하여, 기니아 피그 회장(guinea-pig ileum)을 사용하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

<377> 실험동물로는 275~500g의 수컷 하틀리계 기니아 피그(Male Hartley guinea-pigs)를 사용하였으며, 실험 전 하룻밤 굶기고 단두하였다. 회장과 맹장 연결부위 2cm 위로부터 40cm를 잘라서 95% O₂/ 5% CO₂ 조성의 공기가 공급되는 37°C 타이로이드 용액(mM)[NaCl 136.9, KCl 2.7, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 1.15, NaH₂PO₄ 0.4, NaHCO₃ 11.9, 글루코스 5.6]에 담갔다. 이 중 회장 끝부분의 10cm를 사용하였다. 회장 근육을 1.5~2cm로 자른 뒤, 37°C 타이로이드 용액이 들어 있는 50ml 기관욕조 (organ bath)에 장치하고, 95% O₂/ 5% CO₂를 타이로이드 용액에 주입시켰다. 1시간 동안 안정화시킨 후, 상기 실시예 1~32에서 제조한 화합물을 각 1μM씩 가하고, 15분 후에 브라디키닌(0.1μM)을 가하였다. 20분마다 2~3회 브라디키닌에 대한 수축 반응을 관찰하여, 회장 수축반응의 민감성과 재현성을 Grass model 76E 다원 기록기(polygraph)로 측정하였다. 회장 중에 재현성이 확인된 것만 사용하였다.

<378> 브라디키닌의 분해를 방지하고 신경 활성과 프로스타글란딘 생성을 막기 위하여 타이로이드 용액에 각 1μM의 캅토프릴, 아트로핀, 디티오프레이틀, 인도메타신을 가하여 사용하였다. 히스타민에 의한 반응을 막기 위하여 비가역적인 H₁ 히스타민 차단제인 디벤아민 1μM을 추가로 가하였다. 대조군으로는 HOE 140을 사용하였다.

<379> 결과는 표 1에 나타내었다.

표 1

실시예	억제율(%)	실시예	억제율(%)
1	64.80±3.62	17	80.86±1.79
2	64.88±4.15	18	72.62±1.68
3	53.10±4.57	19	71.68±3.32
4	60.84±5.70	20	52.56±8.57
5	35.97±2.24	21	78.53±2.96
6	77.59±4.10	22	74.09±5.16
7	78.28±2.34	23	77.54±2.92
8	69.70±2.84	24	84.55±1.28
9	80.27±2.93	25	79.59±2.07
10	54.13±4.76	26	86.61±1.20
11	41.90±6.68	27	76.02±1.88
12	67.91±2.51	28	53.13±6.94
13	57.25±2.19	29	32.92±5.58
14	65.19±3.68	30	31.59±2.73
15	74.84±2.74	31	49.15±3.01
16	67.65±9.64	32	28.01±6.11
대조군(HOE 140)	100.00±0.00		

표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 브라디키닌 활성 억제효과가 우수함을 알 수 있다.

실험예 2 : 본 발명의 화합물의 농도 변화에 따른 브라디키닌 활성 억제효과

본 발명의 화합물의 농도 변화에 따른 브라디키닌 활성 억제효과를 알아보기 위하여, 브라디키닌의 농도(1nM ~ 10 μM)에 변화를 주면서 상기 실험예 1과 동일하게 실험하였다.

약리활성과 구조에 따라 4개의 물질(실시예 6, 15, 16, 20)을 선택하였다. 각 곡선의 끝에는 회장의 최대반응을 확인하기 위해 KCl 80mM을 가하였다. 세척 및 안정화 시킨 후, 상기 실시예 6, 15, 16 및 20의 화합물의 농도(10nM ~ 1 μM)를 변화시키면서 브라디키닌 활성을 측정하였다. HOE 140을 대조군으로 하여 3 nM ~ 1 μM 농도에 서 동일하게 실험하였다.

결과는 표 2에 나타내었다.

표 2

실시예	IC ₅₀ (M)	실시예	IC ₅₀ (M)
6	1.77×10 ⁻⁷	15	1.80×10 ⁻⁷
16	2.27×10 ⁻⁷	20	3.37×10 ⁻⁷
대조군(HOE 140)	5.32×10 ⁻⁸		

표 2에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물은 소량으로도 브라디키닌 활성을 효과적으로 억제함을 알 수 있다.

실험예 3 : 본 발명의 화합물의 만성 신경병증성 통증에 대한 진통효과

본 발명의 화합물의 만성 신경병증성 통증에 대한 진통효과를 알아보기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

1. 만성 신경병증성 통증의 유발 - 꼬리 신경 손상 모델의 제조

생후 8주된 스프래그-돌리 랫트(Sprague-Dawley rat)를 실험군당 4마리씩 넣어, 12시간 간격의 일조 주기

(light-dark cycle, 빛은 오전 7시부터)를 두고 섭씨 22~25℃를 유지하면서 음식과 물을 자유롭게 공급하여 사육하였다.

<392> 만성 신경병증성 통증을 유발시키기 위해, 랫트를 0.5~2% 엔플루란(enflurane)으로 마취시킨 후, 랫트 꼬리에 분포하는 아래/위꼬리줄기(inferior/superior caudal trunks)를 S1과 S2 척수신경 사이에서 절단하였다(도 1). 잘린 줄기의 근위부와 원위부 말단끼리 다시 연결되는 것을 막기 위해, 근위부를 1mm 더 잘랐다.

<393> 이렇게 하여 제조된 모델은 꼬리 부위의 신경을 지배하는 S1 척수 신경이 손상되어, 만성 신경병증성 통증을 느끼게 된다.

<394> 2. 만성 신경병증성 통증에 대한 진통효과 측정

<395> 실험동물의 꼬리에서 만성 신경병증성 통증 검사(기계적, 냉각 및 온각 이질통증 검사)를 하기 위해, 수술 1일 전과 수술 1, 7, 14일 후에 행동 검사를 실시하였다. 꼬리에 기계적, 냉각 및 온각 자극을 주기 위해, 실험동물을 투명한 플라스틱 튜브(4.5×12, 5.5×5, 6.5×18cm; 지름×길이)에 넣어 제압하였다. 행동 검사 전에 실험동물을 1시간 동안 실험 환경에 적응시켰다.

<396> 상기 1에서 제조한 실험동물 모델의 이질통이 최고조에 달할 시기인 신경손상 14일 후에 상기 실시예 6 및 실시예 26에서 제조한 화합물을 각각 60 mg/kg씩 실험동물의 복강 내에 주입하였다. 상기 화합물을 주입하고 1, 3, 5시간 경과 후, 행동검사를 시행하여 본 발명의 화합물의 항-이질통 효과를 측정하였다. 이때 대조군으로는 용매대조군(vehicle)을 사용하였다.

<397> 기계적 이질통증 검사는 상하법(up-down method)을 이용하여 회피 역치(withdrawal threshold)를 측정하였다. 8가지의 폰 프레이 필라멘트(von Frey filaments, 0.4, 0.6, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 8.0, 15.0 g, Stoelting, Wood Dale, IL, USA)를 이용하여, 필라멘트로 찔렀을 때 꼬리를 확 휘두르는 경우를 회피 반응으로 평가하였다. 첫번째 자극을 2.0 g으로 하고 회피 반응이 나타나면 다음번에는 약한 필라멘트를 사용하였으며, 아무 반응이 나타나지 않으면 좀 더 강한 필라멘트를 사용하였다. Dixon 법에 따라 50% 역치를 내삽(interpolation)하였다.

<398> 냉각 및 온각 이질통증 검사는 회피 잠복기(withdrawal latency)를 측정하였다. 각각 4℃(냉) 및 40℃(온)의 수욕에 실험동물의 꼬리를 담근 후 회피 반응을 보일 때까지의 시간을 측정하였으며, 15초까지 반응을 보이지 않을 경우는 15초를 측정결과로 하였다. 이를 5분 간격으로 각각 5회씩 시행하여 이들 값의 평균치를 계산하였으며, 반응시간이 짧을수록 냉각 및 온각 이질통이 심한 것으로 판정하였다.

<399> 본 발명의 실시예 6 및 실시예 26의 화합물의 만성 신경병증성 통증의 억제 효과는 각각 도 2 및 도 3에 나타내었다(A:기계적 이질통증, B:냉각 이질통증, C: 온각 이질통증). 도 2 및 도 3에서 약물을 주입한 시기는 수직점선으로 나타내었으며, n값은 실험에 사용된 쥐의 마리수를 의미한다.

<400> 도 2 및 도 3에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 용매대조군을 처리한 실험군에 비해 만성 신경병증성 통증에 대해 진통의 경향을 나타내었다. 냉각 이질통증을 유발하는 자극에 대해 본 발명의 화합물은 주사 후 1시간에서 통계적으로 유의한 진통효과를 나타내었다(P<0.05). 또한, 온각 이질통증을 유발하는 자극에 대해 본 발명의 화합물은 주사 후 3시간에서 통계적으로 유의한 진통효과를 나타내었다(P<0.05).

<401> 실험예 4 : 본 발명의 화합물의 염증성 통증의 억제 효과

<402> 본 발명의 화합물의 염증성 통증의 억제효과를 알아보기 위하여, 염증 유발 물질인 포르말린(formalin)을 이용하여 하기와 같은 실험을 수행하였다.

<403> 랫트의 한쪽 뒷발에 5% 포르말린 50 μ l와 상기 실시예 3, 6, 14, 20, 26 및 27에서 제조한 화합물을 각각 60 μ g/kg씩 실험동물에 피하 주사하였다(실시예 6의 화합물의 경우 6 μ g/kg도 실험동물에 피하 주사하여 실험하였다.). 랫트의 한쪽 뒷발에 5% 포르말린 50 μ l만을 피하주사한 것을 대조군으로 하였다. 이 후 관찰용 챔버(가로, 세로 16 cm × 14 cm)에 넣어 5분 단위로 60분간 쥐가 발을 핥거나 무는 시간을 측정하였다. 포르말린을 주입한 후 10분까지는 1차 시기(phase I), 10분에서 60분까지는 2차 시기(phase II)로 구분하여 결과를 분석하였다.

<404> 본 발명의 실시예 3, 6, 14, 20, 26 및 27의 화합물의 염증성 통증의 억제효과는 각각 도 4 내지 도 9에 나타내었다.

<405> 도 4에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 대조군에 비하여 2차 시기(약 투여 후 10 분에서 60분까지)에서 염증성 통증에 대한 진통효과가 관찰되었으며, 1차 시기(약 투여 직후부터 10분까지)에서는 아무런 진통효과가

관찰되지 않았다. 도 5 내지 도 9에서도 본 발명의 화합물은 대조군에 비하여 2차 시기에서 염증성 통증에 대해 우수한 진통효과를 나타내었다.

<406> 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

<407> **제제예 1 : 주사액제의 제조**

<408> 유효성분 10mg을 함유하는 주사액제는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

<409> 화학식 1의 화합물 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100ml를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켰다.

<410> 상기 주사액제의 구성성분은 다음과 같다.

<411>	화학식 1의 화합물	1 g
<412>	염화나트륨	0.6 g
<413>	아스코르브산	0.1 g
<414>	증류수	정량

<415> **제제예 2 : 시럽제의 제조**

<416> 화학식 1의 화합물을 유효성분 2%(중량/부피)로 함유하는 시럽은 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

<417> 화학식 1의 화합물, 사카린, 당을 온수 80g에 용해시켰다. 이 용액을 냉각시킨 후, 여기에 글리세린, 사카린, 향미료, 에탄올, 소르브산 및 증류수로 이루어진 용액을 제조하여 혼합하였다. 이 혼합물에 물을 첨가하여 100 ml가 되게 하였다.

<418> 상기 시럽제의 구성성분은 다음과 같다.

<419>	화학식 1의 화합물	2 g
<420>	사카린	0.8 g
<421>	당	25.4 g
<422>	글리세린	8.0 g
<423>	향미료	0.04 g
<424>	에탄올	4.0 g
<425>	소르브산	0.4 g
<426>	증류수	정량

<427> **제제예 3 : 정제의 제조**

<428> 유효성분 15mg이 함유된 정제는 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

<429> 화학식 1의 화합물 250g을 락토오스 175.9g, 감자전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 후, 분쇄해서 14 메쉬체를 통과시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다.

<430> 상기 정제의 구성성분은 다음과 같다.

<431>	화학식 1의 화합물	250 g
<432>	락토오스	175.9 g
<433>	감자전분	180 g
<434>	콜로이드성 규산	32 g
<435>	10% 젤라틴 용액	

<436>	감자전분	160 g
<437>	활석	50 g
<438>	스테아린산 마그네슘	5 g

발명의 효과

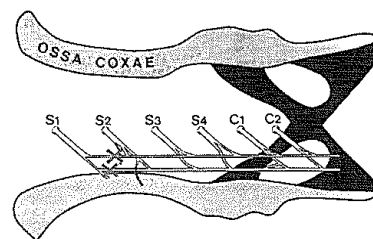
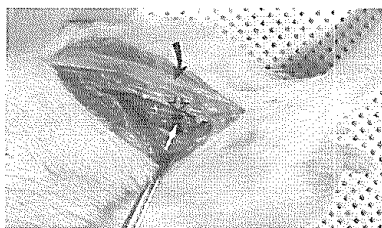
- <439> 본 발명의 비펩타이드성 화합물은 브라디키닌 활성 억제효과가 우수하고, 만성 신경병증성 통증 및 염증성 통증의 억제효과가 우수하므로, 브라디키닌에 의해 유발되는 질환, 특히 통증의 예방 또는 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

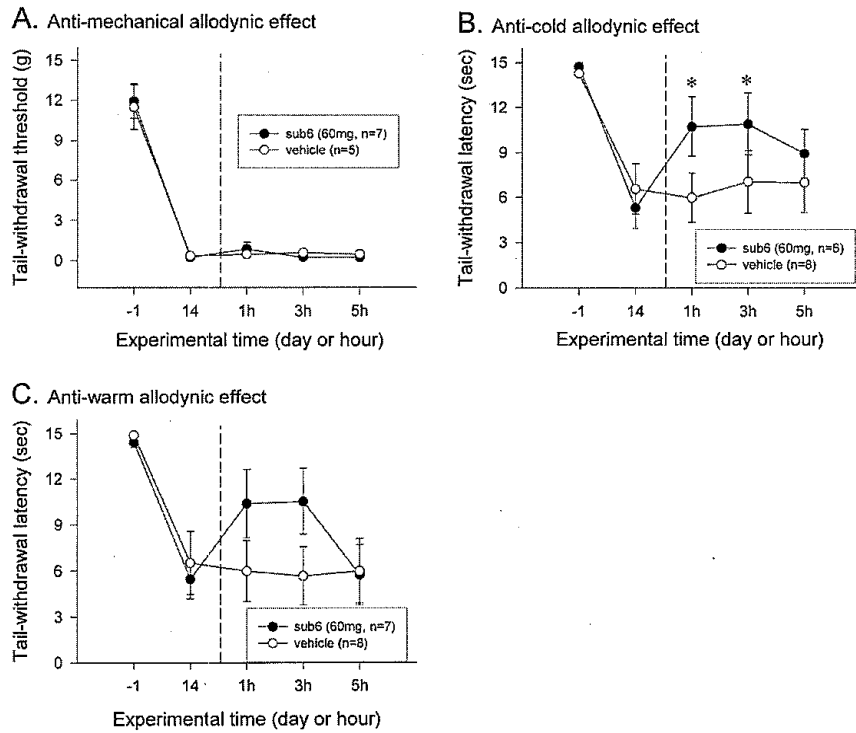
- <1> 도 1은 만성 신경병증성 통증을 유발하기 위하여, 랫트 꼬리에 분포하는 아래/위꼬리줄기(inferior/superior caudal trunks)를 S1과 S2 척수신경 사이에서 절단하는 과정을 나타낸 도이다.
- <2> 도 2는 본 발명의 화합물(실시예 6)의 만성 신경병증성 통증의 억제 효과를 나타낸 도이다(A:기계적 이질통증, B:냉각 이질통증, C: 온각 이질통증).
- <3> 도 3은 본 발명의 화합물(실시예 26)의 만성 신경병증성 통증의 억제 효과를 나타낸 도이다(A:기계적 이질통증, B:냉각 이질통증, C: 온각 이질통증).
- <4> 도 4는 본 발명의 화합물(실시예 3)의 염증성 통증의 억제효과를 나타낸 도이다.
- <5> 도 5는 본 발명의 화합물(실시예 6)의 염증성 통증의 억제효과를 나타낸 도이다.
- <6> 도 6은 본 발명의 화합물(실시예 14)의 염증성 통증의 억제효과를 나타낸 도이다.
- <7> 도 7은 본 발명의 화합물(실시예 20)의 염증성 통증의 억제효과를 나타낸 도이다.
- <8> 도 8은 본 발명의 화합물(실시예 26)의 염증성 통증의 억제효과를 나타낸 도이다.
- <9> 도 9는 본 발명의 화합물(실시예 27)의 염증성 통증의 억제효과를 나타낸 도이다.

도면

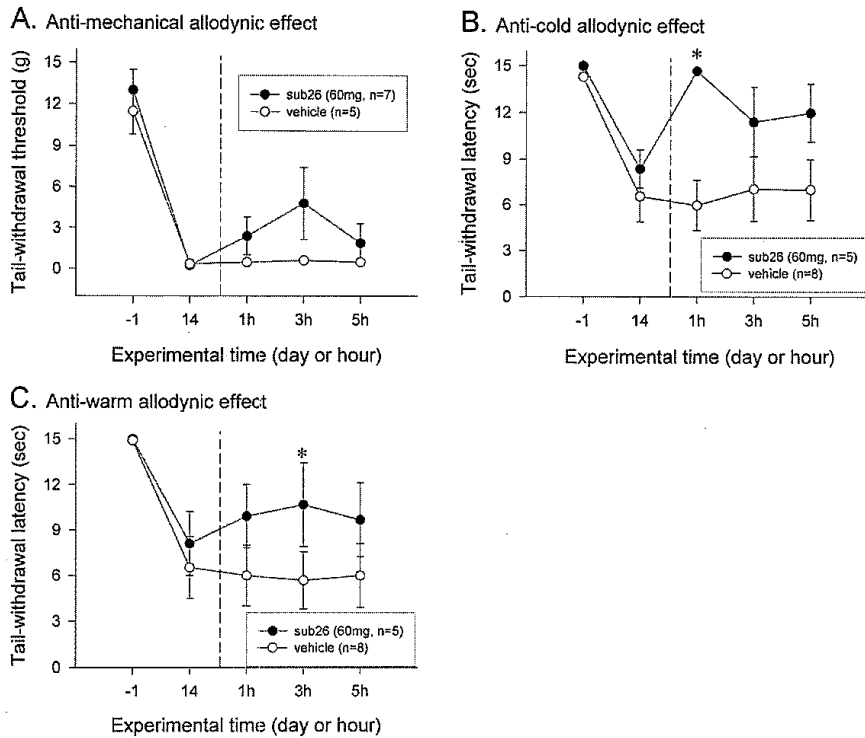
도면1



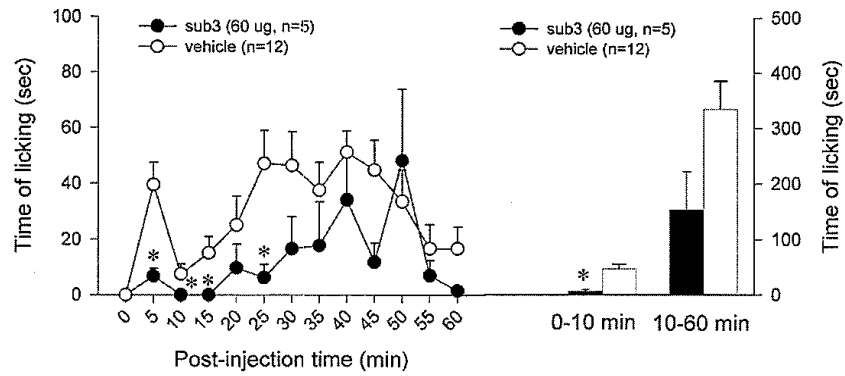
도면2



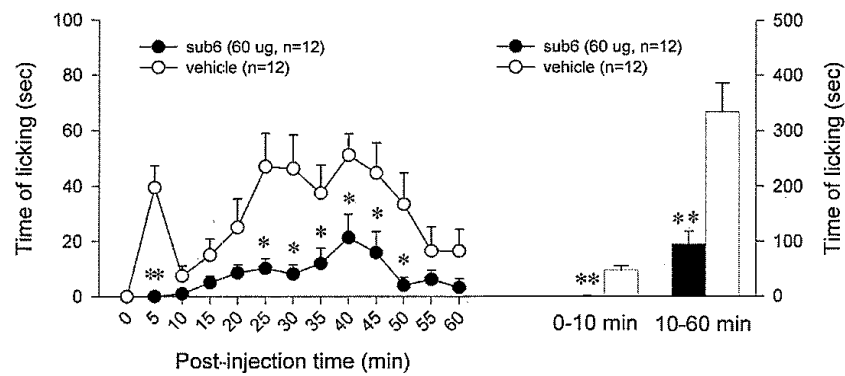
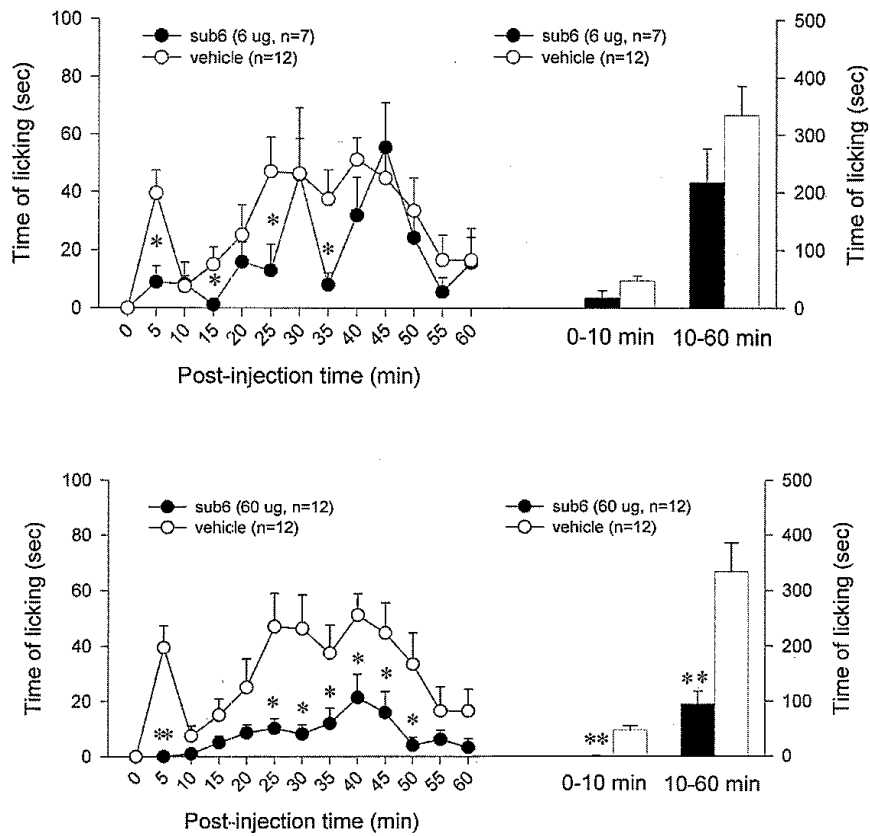
도면3



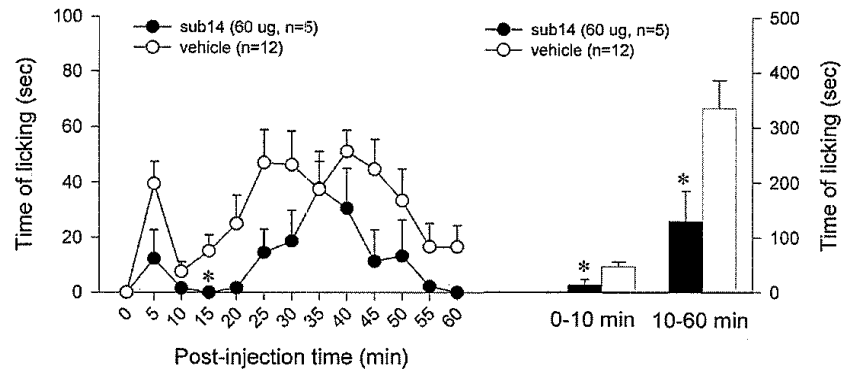
도면4



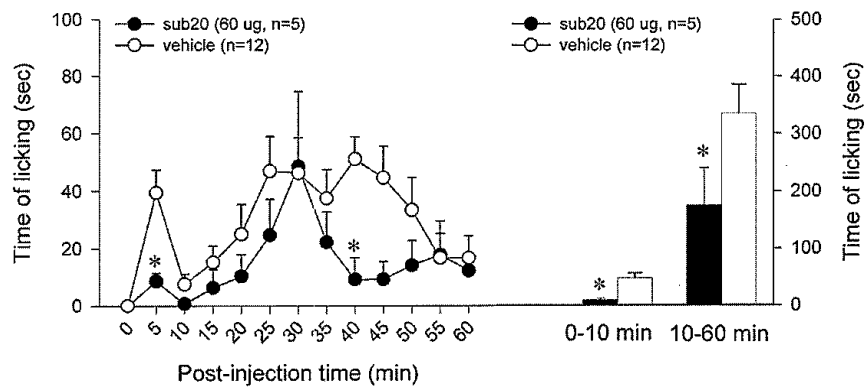
도면5



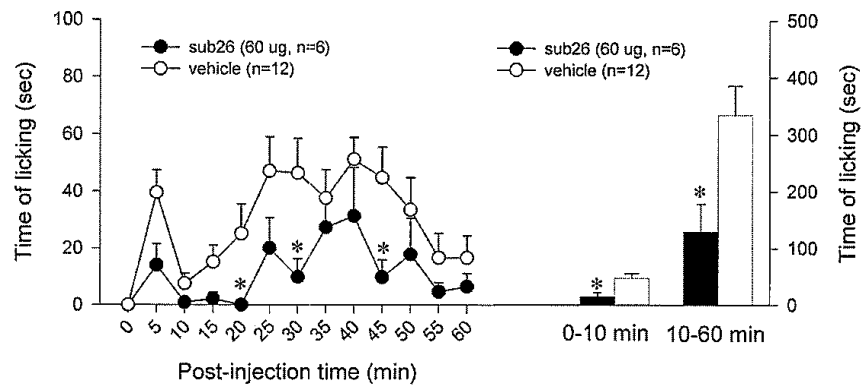
도면6



도면7



도면8



도면9

