

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2013년 6월 6일 (06.06.2013)



(10) 국제공개번호
WO 2013/081400 A2

- (51) 국제특허분류:
C07D 215/16 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01) A61P 17/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2012/010257
- (22) 국제출원일: 2012년 11월 29일 (29.11.2012)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2011-0125851 2011년 11월 29일 (29.11.2011) KR
10-2012-0136814 2012년 11월 29일 (29.11.2012) KR
- (71) 출원인: 주식회사 비보존 (VIVOZON, INC.) [KR/KR];
136-855 서울시 성북구 정릉로 161 (정릉동, 고려대학교 보건과학대학 진리관 5층), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 이두현 (LEE, Doo Hyun); 100-754 서울시 중구 신당3동 남산타운아파트 12동 905호, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 다래 (DARAE IP FIRM); 135-080 서울시 강남구 테헤란로 131, 10층 (역삼동, 한국지식재산센터), Seoul (KR).

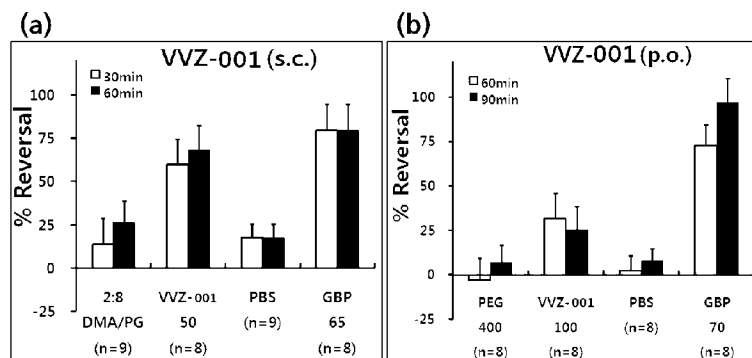
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: NOVEL BENZAMIDE DERIVATIVE AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭 : 신규한 벤즈아마이드 유도체 및 그 용도



(57) Abstract: The present invention relates to a novel benzamide derivative and a pharmaceutical use thereof, and more specifically, to a novel benzamide derivative of formula 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a composition containing same for the prevention and treatment of pain and itching. The benzamide derivative and the pharmaceutically acceptable salt according to the present invention have a remarkable effect on the suppression of pain. The benzamide derivative and the pharmaceutically acceptable salt have an effect on the suppression of pain not only in a neuropathic animal model but also in a formalin model and other pain-induced models, and thus can be used for the suppression of various kinds of pain such as nociceptive pain and chronic pain. Further, it is confirmed that the present invention has an antipruriginous effect on an itch model in which an established mechanism of pain and concept of treatment is applied, and therefore the antipruriginous composition is useful since the composition can be used for the radical treatment of atopy by suppressing and treating the early itching phase to prevent skin damage and inflammatory response after the scratching phase.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2013/081400 A2



본 발명은 신규한 벤즈아마이드 유도체 및 이의 약제학적 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 화학식 1의 구조식을 가지는 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 이를 포함하는 통증 또는 소양증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 신규 벤즈아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 우수한 통증 억제 효과를 나타내며, 신경병증성 동물모델 뿐만 아니라, 포르말린 모델과 같은 기타 통증 유발 모델에서도 통증 억제 효과를 나타내어 침해성 통증, 만성통증 등 다양한 통증의 억제를 위하여 활용될 수 있다. 아울러, 통증에서 확립된 기전과 치료 개념이 적용되고 있는 가려움증 모델에 대해서도 항소양 효능을 가짐이 확인된바, 항소양증 조성물로서 초기 가려움 단계를 억제, 치료하여 긁기 단계 이후의 피부 손상이나 염증반응을 막아 아토피의 근본적인 치료에 활용될 수 있어 유용하다.

명세서

발명의 명칭: 신규한 벤즈아마이드 유도체 및 그 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 신규한 벤즈아마이드 유도체 및 이의 약제학적 용도에 관한 것으로, 보다 상세하게는 화학식 1의 구조식을 가지는 신규한 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 이를 포함하는 통증 또는 소양증의 예방 또는 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 통증의 신경병리학에 대한 연구가 활발하게 진행되고 치료법에 대한 다양한 연구가 이루어져 왔으나, 현재까지도 통증 치료의 대부분을 과거에 이미 개발된 마약성 진통제에 의존하고 있는 것이 실정이다.
- [3] 지금까지 개발된 통증 완화제는 말초 신경 또는 중추신경에 작용하여 통증을 완화하는 작용을 하며, 대표적으로 비스테로이드성 항염제(NSAID), COX-2 저해제, 오피에이트(Opiate) 및 모르핀유사작용제(morphinomimetics), 플루피르틴(flupirtin) 등으로 구분될 수 있다.
- [4] 비스테로이드성 항염제(NSAID)로 대표적인 파라세타몰(paracetamol, acetaminophen)은 중추신경계에 작용하는 것으로 추정되며, Cyclooxygenase를 저해하여, Prostaglandin 생산을 억제함으로써, 통증과 더불어 염증까지 완화시키는 것으로 알려져 있다. 파라세타몰은 부작용이 적어 비교적 안전하지만, 권장량 이상을 복용했을 경우, 간에 치명적인 손상이 유발되는 문제가 있으며, 특히 NSAIDs 계열의 약물은 이와 더불어 청각이상, 알러지, 시각장애, 위염 등의 부작용이 있다.
- [5] 한편, COX-2 저해제는 NSAIDs의 타겟으로 알려진 Cyclooxygenase의 COX-1 및 COX-2 중에서 통증에 작용하는 것으로 알려진 COX-2를 타겟으로 하는 물질로서, rofecoxib(Vioxx) 및 celecoxib이 대표적이다. COX-2 저해제는 NSAIDs와 비교했을 경우, 동일한 통증 완화효과를 나타내지만, 부작용이 적다는 특징이 있으나, 심장 및 뇌혈관계에 이상을 초래할 수 있어, rofecoxib은 시판이 금지되었고, 안전성에 있어서 논란의 대상이 되고 있다.
- [6] 오피에이트(Opiate) 및 모르핀유사작용제(morphinomimetics)에는 대표적으로 모르핀(morphine)과 더불어 코데인(codeine), 옥시코돈(oxycodone), 하이드로코돈(hydrocodone), 디하이드로모르핀(dihydromorphine), 페티딘(pethidine) 등을 들 수 있다. 상기 약물은 대뇌의 오피오이드 수용체(opioid receptor)에 작용하여 통증 완화효과를 나타낸다. 이 계열 약물인 Tramadol은 구조적으로는 코데인(codeine)보다는 벤라팩신(venlafaxine)에 가깝지만, 오피오이드 수용체(opioid receptor)에 대한 활성작용과 더불어, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제 효과를 가지는 특징이 있다. 상기 계열의 약물은

통증완화 효과는 매우 우수하지만, 투여 후 구토, 가려움증, 변비가 유도될 수 있으며, 과다 복용할 경우, 혼란, 호흡성 우울증, 발작 등의 부작용이 있다.

- [7] 플루피르틴(flupirtin)은 NMDA 안타고니스트로서의 활성을 가진 K⁺ channel opener로서, 중독성이 없는 약제로 알려져 있으며, 그 밖에, 아미트리프탈린(amitriptyline), 네포팜(Nefopam), 카르바마제핀(Carbamazepine), 가바펜틴(gabapentin), 프레가바린(pregabalin) 등이 대표적으로 사용되고 있으나, 일부 약제에 대해서는 작용기전에 대해 정확히 밝혀지지 않았으며, 또한 작용하는 타겟이 신경계와 관련되어 있기 때문에, 통증 완화 외에 간질, 불면증, PTSD(post-traumatic stress disorder), 우울증, 야뇨증, 발작 등의 추가 증상에 대한 치료제로도 사용되고 있고, 해당 약물이 유발할 수 있는 부작용이 저혈압, 발작, 시력저하, 졸음, 근육경직, 식욕변화, 체중변화 등으로 다수 보고되어 있다.
- [8] 따라서, 상기 통상의 통증 완화제가 가진 여러 가지 부작용 및 중독성의 문제를 해결하고, 통증 특이적으로 증상을 완화시킬 수 있는 약제의 개발이 시급한 상황이다.
- [9] 한편, 통증의 분자생물학적 기전과 그에 근거한 약물 타겟들의 기능은 비교적 명확히 밝혀져 왔으나, 소양증(가려움증)을 야기하는 기전에 대한 이해는 아직까지 많이 부족한 실정이다. 말초 조직과 척수 수준의 통증과 가려움증을 담당하는 기전에 있어서 상당히 유사한 양상이 관찰됨에도 불구하고, 대부분의 통증치료제가 소양증에는 전혀 효과가 없으며, 마약성 진통제 경우 오히려 소양증을 유발하는 것으로 알려져 있다.
- [10] 따라서, 통증을 완화함과 동시에 소양증도 치료하는 약물을 개발하기 위해서는 두 기전의 생리학적, 약리학적 기전의 차이에 대한 이해가 더 깊어져야 한다. 물론 이미 신경병증성 통증 치료제로 널리 사용되는 가바펜틴(gabapentin)을 신경병증성 가려움증, 즉 원인이 불분명한 가려움증 (pruritus of unknown origin) 치료제로 적용하여 성공한 예들이 있지만(M.A. Rose & P.C.A. Kam, *Anaesthesia*, 57:451, 2002; Yesudian PD & Wilson NJ, *Arch. Dermatol.*, 141(12):1507, 2005), 신경병증성 가려움증이란 중추신경계의 이상에 의해 발생하는 증상으로서, 통상적인 가려움증과는 근본적인 차이가 존재한다.
- [11] 아울러, 아토피 피부염은 발병원인이 명확치 않아 유전적, 환경적, 면역학적 요인 등이 관여한다고 알려져 있다. 현재 사용되고 있는 아토피 치료제는 주로 증상을 완화하기 위한 치료제로써, 근본적이며 획기적인 치료제의 개발이 절실한 실정이다. 초기 가려움 단계를 억제하고, 치료하여 급기 단계 이후의 피부 손상이나 염증반응을 막을 수 있는 약물을 개발하는 것이 아토피를 근본적으로 치료할 수 있는 방법이 될 수 있다.
- [12] 한편, 많은 통증치료제가 TRPV1(Transient Receptor Potential Vanilloid Receptor 1, VR-1)의 길항제(antagonist)로 개발이 되었는데, 효능이 없거나 체온 상승과 같이 임상적으로 심각한 독성이 나타나 대부분의 연구 개발이 실패로 끝났다(ClinicalTrials.gov ID: NCT00878501; Gavva, N.R. et al. (2008)

Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. Pain 136, 202-210; Lehto, S.G. et al. (2008) Antihyperalgesic effects of (R,E)-N-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-acrylamide (AMG8562), a novel transient receptor potential vanilloid type 1 modulator that does not cause hyperthermia in rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 326, 218-229). 또한, 다른 통증 치료제 타깃인 CB2나 NK1에서도 이와 비슷한 결과로 실패하게 되었다(Hill, R. (2000) NK1 (substance P) receptor antagonists - why are they not analgesic in humans? Trends Pharmacol. Sci. 21, 244-246; Rahn, E.J. and Hohmann, A.G. (2009) Cannabinoids as pharmacotherapies for neuropathic pain: from the bench to the bedside. Neurotherapeutics 6, 713-737). 이와 같이 통증치료제의 개발이 결과적으로 효능이 나타나지 않아 실패하는 이유는 각각의 타깃들이 통증 기전의 한 부분일지는 몰라도 전체는 아니기 때문이며, 따라서 여러 개의 타깃에 동시에 작용하는 약물만이 통증기전 전체를 제어할 수 있음을 시사한다(Pang et al., A series of case studies: practical methodology for identifying antinociceptive multi-target drugs, 2012, Drug Discovery Today, vol 17, 425-434).

- [13] GlyT2(Glycine transporter type II)는 Na⁺/Cl⁻ 이온 수송에 관여하는 전기 발생 캐리어(electrogenic carrier)로서 통증의 원인이 되는 척수부위에 집중적으로 분포되어 있어 척수 수준의 통증 신호 전달에 중요한 역할을 하며, 이러한 사실은 이미 널리 알려져 있다.
- [14] 5HT_{2a}는 일차감각뉴런과 척수뉴런에 분포하여 말초 자극수용기(peripheral nociceptor)와 척수뉴런의 말초/중추감작(peripheral/central sensitization)에 모두 관여한다고 알려진 통증 신호전달 관련 수용체이다.
- [15] 이에 본 발명자는 다중 타깃에 작용하는 통증치료제를 개발하고자 예의 노력한 결과, 본 발명의 신규 벤즈아마이드 유도체와 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 GlyT2의 길항제로 작용할 뿐만 아니라 5HT_{2a}의 길항제로도 작용함으로써 두 타깃의 효과가 상승작용을 일으켜 통증 또는 소양증의 예방 또는 치료에 우수한 효능을 나타냄을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.
- [16] 본 배경기술 부분에 기재된 상기 정보는 오직 본 발명의 배경에 대한 이해를 향상시키기 위한 것이며, 이에 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가지는 자에게 있어 이미 알려진 선행기술을 형성하는 정보를 포함하지 않을 수 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [17] 본 발명의 목적은 신규한 벤즈아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 데 있다.
- [18] 본 발명의 다른 목적은 상기 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염을 포함하여 우수한 진통 또는 항소양 효능을 나타내는 약학적 조성물을 제공하는 데 있다.

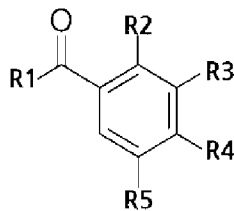
과제 해결 수단

[19] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 크게는 신규 벤즈아마이드 유도체 및 그 용도를 제공한다.

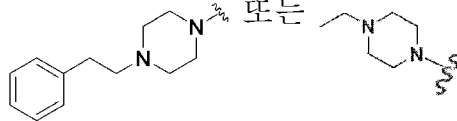
[20] 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[21] [화학식 1]

[22]



[23] 상기 식에서 R₁은 NHR₆,



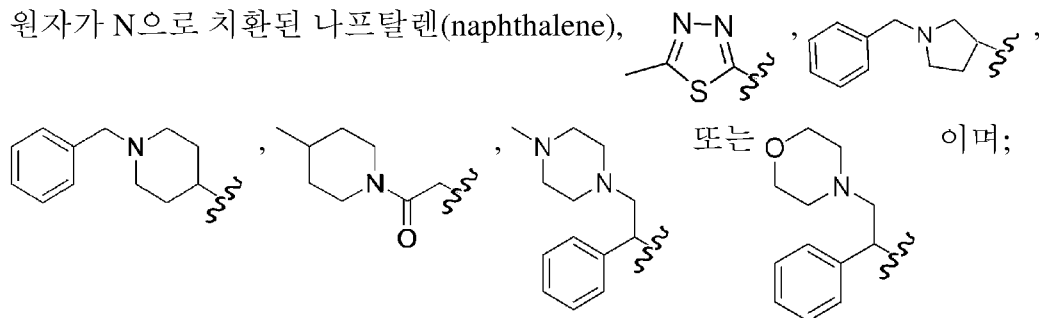
[24] R₂는 수소, (C₁-C₆)알킬, 또는 (C₁-C₆)알콕시이고;

[25] R₃는 수소, 적어도 하나의 수소 원자가 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시이고;

[26] R₄는 수소, 히드록시기, 아미노기(NH₂), (C₁-C₆)알콕시, (C₃-C₆)방향족고리알콕시, (C₃-C₆)지방족고리알콕시, (C₃-C₆)의 방향족고리 또는 지방족고리를 갖는 (C₁-C₆)알킬알콕시이고;

[27] R₅는 수소, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 또는 할로젠이며;

[28] R₆는 CH₂R₁₁, CH₂CHR₁₂R₁₃, 퀴누클리딘(Quinuclidine), 적어도 하나의 탄소 원자가 N으로 치환된 나프탈렌(naphthalene),



[29] R₁₁은 (C₅-C₆)의 지방족고리 또는 방향족고리 화합물, 또는 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C₅-C₆)의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물이고, 이때, 상기 R₁₁의 지방족고리, 방향족고리, 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리는 (C₁-C₆)알킬, 히드록시기, NR₂₁R₂₂, 할로젠 및 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C₅-C₆)의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 것일 수 있으며, 이때, 상기 R₂₁ 및 R₂₂는 서로

독립적으로 수소, (C₁-C₆)알킬 또는 페닐이며;

- [30] R₁₂ 및 R₁₃은 서로 독립적으로 수소, NR₂₃R₂₄, (C₅-C₆)의 지방족고리 또는 방향족고리 화합물 또는 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C₅-C₆)의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물이며, 이때, 상기 R₁₂ 및 R₁₃의 지방족고리, 방향족고리, 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리는 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₆)알콕시의 치환기로 치환된 것일 수 있으며, 이때, 상기 R₂₃ 및 R₂₄는 서로 독립적으로 수소 또는 (C₁-C₆)알킬이거나, 서로 연결되어 (C₅-C₆)의 지방족고리 또는 헤테로고리 화합물을 형성하거나, 적어도 하나의 탄소원자가 O로 치환된 (C₅-C₆)의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물을 형성할 수 있다.

- [31] 본 발명은 또한, 상기 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 통증 또는 소양증의 예방 또는 치료용 약학 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [32] 본 발명에 따른 신규 벤즈아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 우수한 통증 억제 효과를 나타내며, 신경병증성 동물모델 뿐만 아니라, 포르말린 모델과 같은 기타 통증 유발 모델에서도 통증 억제 효과를 나타내어 침해성 통증, 만성통증 등 다양한 통증의 억제를 위하여 활용될 수 있다. 아울러, 통증에서 확립된 기전과 치료 개념이 적용되고 있는 가려움증 모델에 대해서도 항소양 효능을 가짐이 확인된바, 항소양증 조성물로서 초기 가려움 단계를 억제, 치료하여 긁기 단계 이후의 피부 손상이나 염증반응을 막아 아토피의 근본적인 치료에 활용될 수 있어 유용하다.

도면의 간단한 설명

- [33] 도 1 내지 22는 대표적인 신경병증성 통증 모델인 Chung 모델에서 각 화합물을 (a)피하주사 또는 (b)경구투여 시 통증을 억제하는 정도를 측정한 실험결과 그래프이다 (도 6 내지 10, 13, 17, 18, 20 내지 22는 피하주사 시 통증을 억제하는 정도를 측정한 실험결과 그래프임).
- [34] 도 23은 포르말린 모델(Formalin model)에서 화학식 6의 화합물(VVZ-005)의 포르말린에 의해 유도된 통증행동의 억제양상을 보여주는 그래프이다.
- [35] 도 24는 포르말린 모델(Formalin model)에서 화학식 41의 화합물(VVZ-068)의 포르말린에 의해 유도된 통증행동의 억제양상을 보여주는 그래프이다.
- [36] 도 25는 신경병증성 통증 모델 (Chung 모델)에서 5HT_{2A}의 안타고니스트 (MDL 11,939)와 GlyT2 안타고니스트 (ORG-25543)의 병용 처치 시 진통 효과의 상승 작용을 나타내는 그래프이다.
- [37] 도 26은 포르말린 모델(Formalin model)에서 5HT_{2A}의 안타고니스트 (MDL 11,939)와 GlyT2 안타고니스트 (ORG-25543)의 병용 처치 시 진통 효과의 상승 작용을 나타내는 그래프이다.
- [38] 도 27은 가려움증 모델(itching model)에서 화학식 6의 화합물(VVZ-005)의

세포토닌(a) 및 폴리-L-아르기닌(b)에 의해 유도된 가려움증 행동의 억제양상을 보여주는 그래프이다.

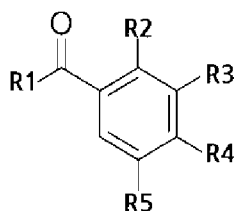
- [39] 도 28은 가려움증 모델(itching model)에서 화학식 41의 화합물(VVZ-068)의 세포토닌(a) 및 폴리-L-아르기닌(b)에 의해 유도된 가려움증 행동의 억제양상을 보여주는 그래프이다.

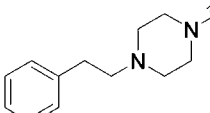
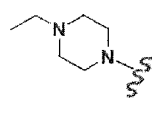
발명의 실시를 위한 형태

- [40] 다른 식으로 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야에서 숙련된 전문가에 의해서 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로, 본 명세서에서 사용된 명명법은 본 기술분야에서 잘 알려져 있고 통상적으로 사용되는 것이다.
- [41] 본 발명의 상세한 설명 등에서 사용되는 주요 용어의 정의는 다음과 같다. 본 발명에서의 용어 '통증'은 급성 통증과 만성 통증, 염증성 통증, 신경병증성 통증, 편두통과 관련된 통증을 포함하여, 침해성 통증이거나 신경병증성 통증일 수 있다. 본 발명의 조성물을 필요로 하는 질병이나 상황은 외상, 절단, 신경통, 섬유통(fibromyalgia), 화상, 찰과상, 감염, 열상, 절개 등과 관련된 통증과 당뇨병, 대상포진, 후천성 면역 결핍증, 암환자의 화학요법 치료 등의 결과로 발생하는 통증을 포함하지만, 이에 한정된 것은 아니다.
- [42] 본 발명에서의 용어 '소양증'은 전신적 또는 국소적 소양증을 포함하며, 그 원인은 당뇨병, 담도폐쇄증, 황달이 동반된 간질환, 신장염, 만성신부전을 동반한 신장질환, 백혈병, 갑상선기능항진증, 갑상선기능 저하증, 철결핍성 빈혈, 루프스(전신홍반성 낭창) 등의 자가면역질환, 호지킨병이나 다발성 골수종과 같은 암질환, 갱년기 장애, 에이즈, 기생충 질환, 심인성 장애, 신경성 피부염, 외이염, 알레르기성 피부염, 아토피성 피부염을 포함할 수 있으며, 이에 한정된 것은 아니다.
- [43] 본 발명에서의 용어 '아토피성 피부염'은 유전적인 요인으로 인한 것으로서, 습진, 건조피부 등의 증상으로 나타날 수 있으며, 만성적 소양성의 특징을 나타낸다.
- [44]
- [45] 이하, 구체적으로 본 발명을 설명한다.
- [46] 본 발명은 일 관점에서, 신규 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 대한 것으로, 구체적으로는 상기 벤즈아마이드 유도체는 하기 화학식 1로 표시될 수 있다:

- [47] [화학식 1]

- [48]



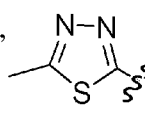
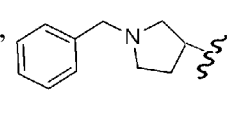
- [49] 상기 식에서 R_1 은 NHR_6 ,  또는  이고;

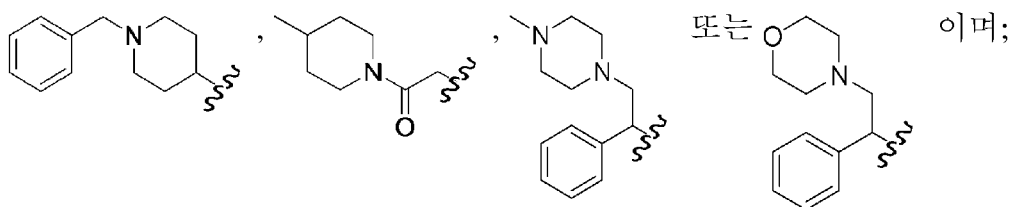
- [50] R_2 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, 또는 (C_1-C_6) 알콕시이고;

- [51] R_3 는 수소, 적어도 하나의 수소 원자가 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시이고;

- [52] R_4 는 수소, 히드록시기, 아미노기(NH_2), (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 방향족고리알콕시, (C_3-C_6) 지방족고리알콕시, (C_3-C_6) 의 방향족고리 또는 지방족고리를 갖는 (C_1-C_6) 알킬알콕시이고;

- [53] R_5 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시 또는 할로젠이며;

- [54] R_6 는 CH_2R_{11} , $CH_2CHR_{12}R_{13}$, 퀴누클리딘(Quinuclidine), 적어도 하나의 탄소 원자가 N으로 치환된 나프탈렌(naphthalene), , ,



- [55] R_{11} 은 (C_5-C_6) 의 지방족고리 또는 방향족고리 화합물, 또는 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C_5-C_6) 의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물이고, 이때, 상기 R_{11} 의 지방족고리, 방향족고리, 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리는 (C_1-C_6) 알킬, 히드록시기, $NR_{21}R_{22}$, 할로젠 및 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C_5-C_6) 의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 것일 수 있으며, 이때, 상기 R_{21} 및 R_{22} 는 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는 페닐이며;

- [56] R_{12} 및 R_{13} 은 서로 독립적으로 수소, $NR_{23}R_{24}$, (C_5-C_6) 의 지방족고리 또는 방향족고리 화합물 또는 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C_5-C_6) 의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물이며, 이때, 상기 R_{12} 및 R_{13} 의 지방족고리, 방향족고리, 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리는 (C_1-C_6) 알킬 또는 (C_1-C_6) 알콕시의 치환기로 치환된 것일 수 있으며, 이때, 상기 R_{23} 및 R_{24} 는 서로 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6) 알킬이거나, 서로 연결되어 (C_5-C_6) 의 지방족고리 또는 헤테로고리 화합물을 형성하거나, 적어도 하나의 탄소원자가 O로 치환된 (C_5-C_6) 의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물을 형성할 수 있다.

- [57] 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체는 약학적으로 허용 가능한 염의 형태로 사용할 수 있으며, 약학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염을 포함한다. 산부가염 예컨대

메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 히드로클로라이드, 시트레이트, 말레이트, 타르트레이트 및 (덜 바람직하게는) 히드로브로마이드를 포함한다. 또한 염산, 인산 및 황산과 함께 형성된 염이 적합하다. 또한, 적합한 염은 염기성 염, 예컨대, 알칼리금속염, 예를 들어, 나트륨; 알칼리토금속염, 예를 들어, 칼슘 또는 마그네슘; 유기아민염, 예를 들어, 트리에틸아민, 모르폴린, N-메틸피페리딘, N-에틸피페리딘, 프로카인, 디벤질아민, N,N-디벤질에틸아민, 트리스-(2-하이드록시에틸)아민, N-메틸 d-글루카민 및 리신과 같은 아미노산이다. 하전된 기의 수 및 양이온 또는 음이온의 원자가에 따라 하나 이상의 양이온 또는 음이온이 있을 수 있다. 바람직한 제약상 허용되는 염은 나트륨 염이다. 그러나, 제조 동안 염의 이탈을 용이하게 하기 위해, 제약상 허용 여부에 따라서 선택된 용매에 대하여 덜 가용성인 염이 바람직할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체의 염산염에 대하여 통증 모델 및 가려움증 모델 테스트를 수행하여 역시 통증 억제 및 항소양 효능이 있음을 확인하였다.

- [58] 아울러, 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체는 생체 내 흡수를 증진시키거나 용해도를 증가시키기 위하여 프로드럭, 수화물, 용매화물, 이성질체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염의 형태로 만들어 사용할 수 있으므로, 상기의 프로드럭, 수화물, 용매화물, 이성질체 및 이들의 약학적으로 허용되는 염 역시 본 발명의 범위에 속한다.
- [59] 본 발명의 벤즈아마이드 유도체는 용매화된 형태, 예를 들어 수화된 형태 및 비용매화 형태로 존재할 수 있으며, 본 발명에 따른 벤즈아마이드 유도체 화합물의 용매화물은 제약 활성을 갖는 모든 용매화된 형태를 포함하는 것이다.
- [60] 본 발명의 벤즈아마이드 유도체는 인간 또는 동물의 체내에서 분해되어 본 발명의 화합물을 제공하는 프로드럭의 형태로 투여될 수 있다. 프로드럭은 모 화합물의 물리적 및(또는) 약동학적 프로파일을 변경 또는 개선하는 데 사용될 수 있고 모 화합물이 프로드럭을 형성하도록 유도될 수 있는 적합한 기 또는 치환체를 함유할 경우 형성될 수 있다. 프로드럭의 예는 본 발명에 따른 화합물의 생체 내 가수분해 가능한 에스테르 및 이의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [61] 프로드럭의 다양한 형태는 당업계에 공지되어 있는데, 예를 들어:
- [62] a) 문헌 [Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) 및 Methods in Enzymology, Vol. 42, p.309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic press, 1985)];
- [63] b) 문헌 [A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991)];
- [64] c) 문헌 [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)];
- [65] d) 문헌 [H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)];

및

[66] e) 문헌 [N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)]

[67] 등의 문헌을 참조할 수 있다.

[68] 아울러, 통증 억제 및 항소양 활성을 갖는 모든 광학 및 부분입체 이성질체 및 라세미체 혼합물도 본 발명의 범주에 포함하는 것으로 이해된다. 광학 활성 형태의 제조법 (예컨대, 재결정화 기술, 키랄 합성, 효소에 의한 분해 (resolution), 생체 변환 또는 크로마토그래피 분리에 의한 라세미체의 분리) 및 항균 활성의 측정법 등은 당업계에 공지되어 있다.

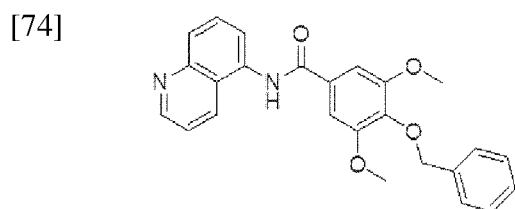
[69] 본 발명에서 화학식 1의 화합물 또는 이의 염은 호변이성질화(tautomer) 현상을 나타낼 수 있으므로, 비록 본 명세서 내의 화학식 또는 반응식들이 하나의 가능성 있는 호변이성질체 형태만을 표현하고 있다 하더라도, 본 발명은 통증 억제 및 항소양 활성을 갖는 임의의 호변이성질체 형태를 포함하고 단순히 화학식 또는 반응식 내에 사용된 하나의 호변이성질체 형태에만 국한되는 것은 아니다.

[70] 본 발명의 특정 화합물은, 또한, 동질이상 (polymorphism)을 나타낼 수 있으며, 항균 활성을 갖는 임의의 동질 이상 화합물도 모두 본 발명에 포함된다.

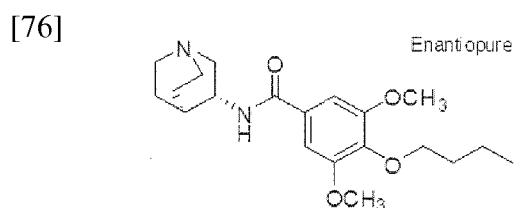
[71] 본 발명에 있어서, 바람직하게는 상기 R_2 는 수소 또는 메톡시(-OCH₃)일 수 있으며, R_3 는 수소, 메틸(-CH₃), 메톡시(-OCH₃) 또는 트리플루오로메틸(-CF₃)일 수 있으며, R_4 는 수소, 아미노기(-NH₂), 부톡시(-O(CH₂)₃CH₃) 또는 벤질옥시(-OCH₂C₆H₅)일 수 있으며, R_5 는 수소, 메틸(-CH₃), 메톡시(-OCH₃) 또는 염소(-Cl)일 수 있다.

[72] 본 발명의 일측면에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체는 R_1 은 NHR₆이며, R_2 는 수소이며, R_3 및 R_5 는 메톡시(-OCH₃)이고, R_4 는 부톡시(-O(CH₂)₃CH₃) 또는 벤질옥시(-OCH₂C₆H₅)일 수 있으며, 바람직하게는 하기 화학식 2 내지 화학식 46으로 표시되는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

[73] [화학식 2]

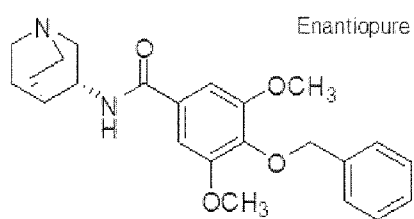


[75] [화학식 3]



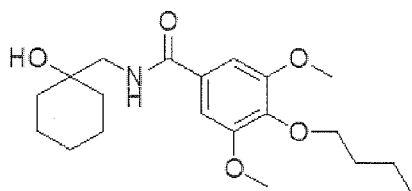
[77] [화·학·식 4]

[78]



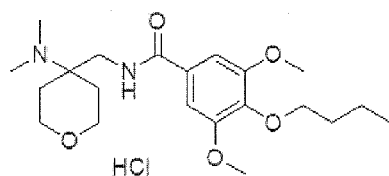
[79] [화·학·식 5]

[80]



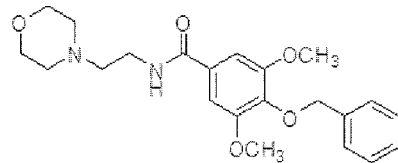
[81] [화·학·식 6]

[82]



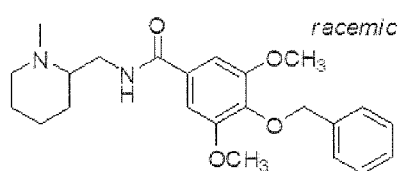
[83] [화·학·식 7]

[84]



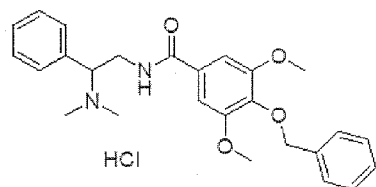
[85] [화·학·식 8]

[86]



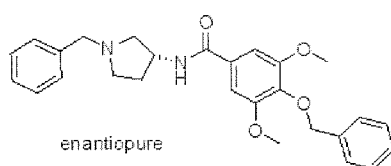
[87] [화·학·식 9]

[88]



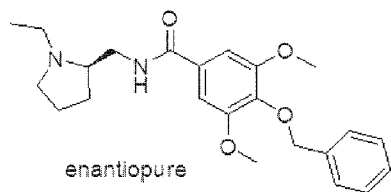
[89] [화·학·식 10]

[90]



[91] [화·학·식 11]

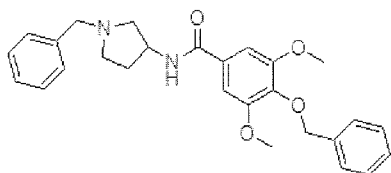
[92]



[93]

[화학식 12]

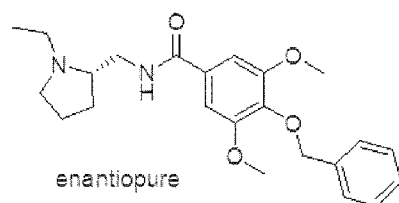
[94]



[95]

[화학식 13]

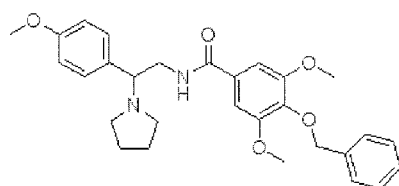
[96]



[97]

[화학식 14]

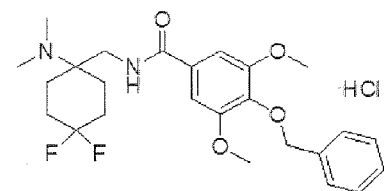
[98]



[99]

[화학식 15]

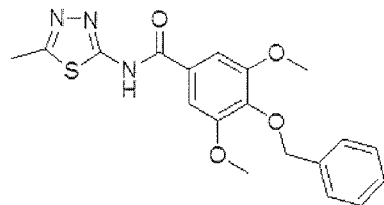
[100]



[101]

[화학식 16]

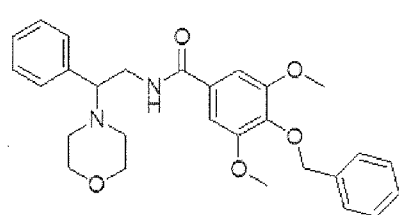
[102]



[103]

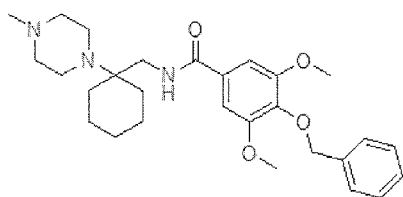
[화학식 17]

[104]



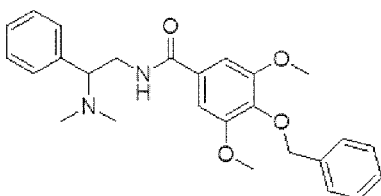
[105] [화학식 18]

[106]



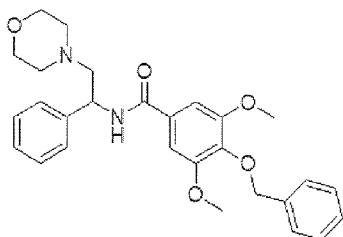
[107] [화학식 19]

[108]



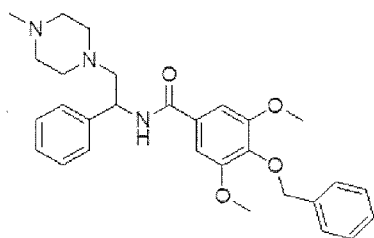
[109] [화학식 20]

[110]



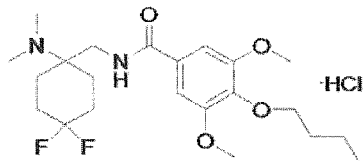
[111] [화학식 21]

[112]



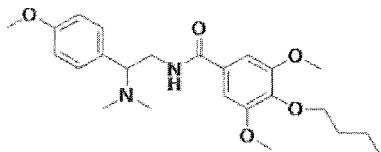
[113] [화학식 22]

[114]



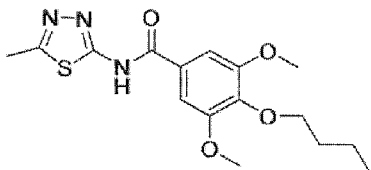
[115] [화학식 23]

[116]



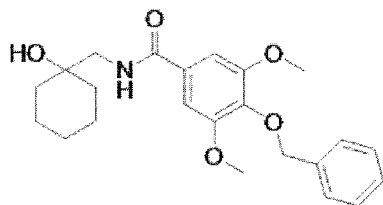
[117] [화학식 24]

[118]



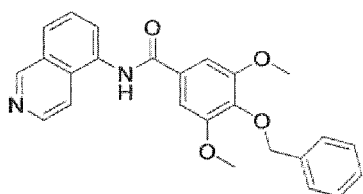
[119] [화·학·식 25]

[120]



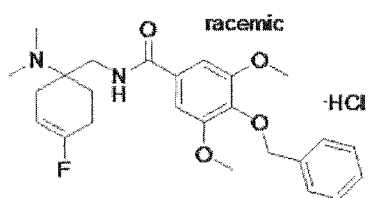
[121] [화·학·식 26]

[122]



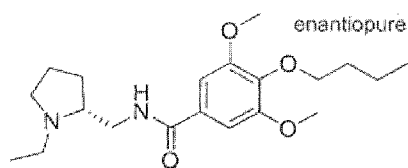
[123] [화·학·식 27]

[124]



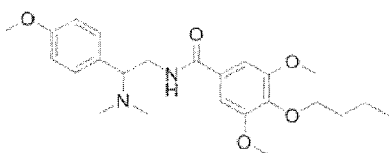
[125] [화·학·식 28]

[126]



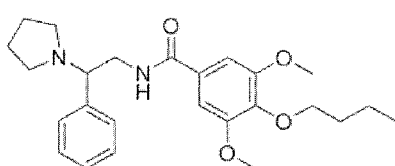
[127] [화·학·식 29]

[128]



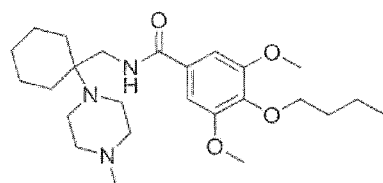
[129] [화·학·식 30]

[130]



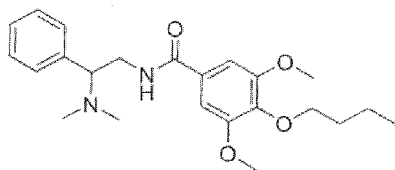
[131] [화·학·식 31]

[132]



[133] [화·학·식 32]

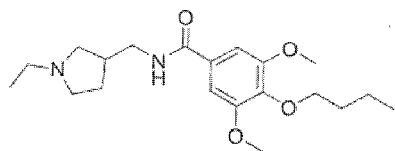
[134]



[135]

[화학식 33]

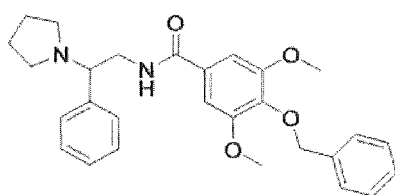
[136]



[137]

[화학식 34]

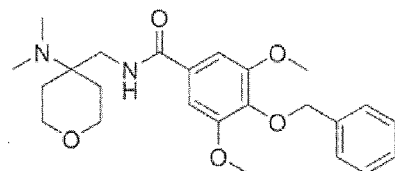
[138]



[139]

[화학식 35]

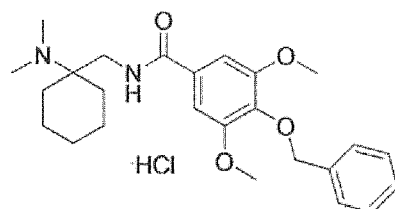
[140]



[141]

[화학식 36]

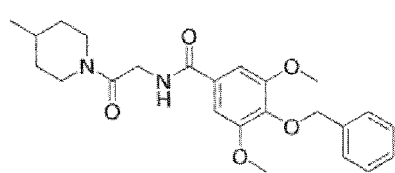
[142]



[143]

[화학식 37]

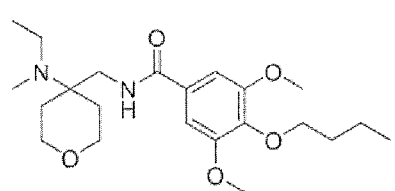
[144]



[145]

[화학식 38]

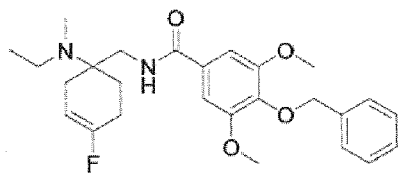
[146]



[147]

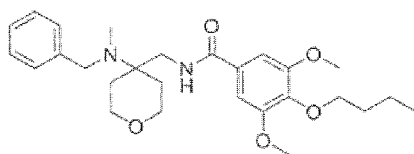
[화학식 39]

[148]



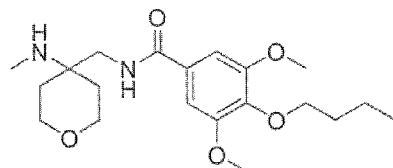
[149] [화학식 40]

[150]



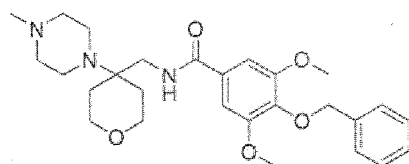
[151] [화학식 41]

[152]



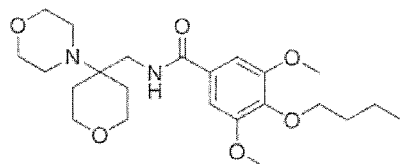
[153] [화학식 42]

[154]



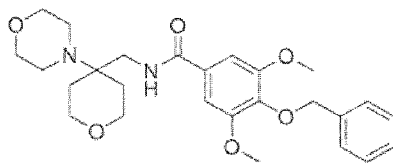
[155] [화학식 43]

[156]



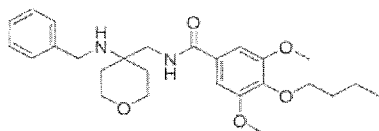
[157] [화학식 44]

[158]



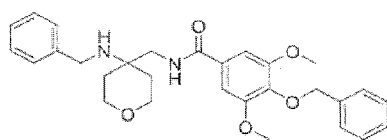
[159] [화학식 45]

[160]



[161] [화학식 46]

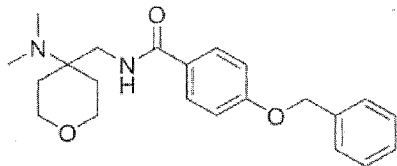
[162]



- [163] 본 발명의 다른 측면에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체는 R_1 은 NHR_6 이며, R_2 , R_3 및 R_5 수소이고, R_4 는 부톡시($-O(CH_2)_3CH_3$) 또는 벤질옥시($-OCH_2C_6H_5$)일 수 있으며, 바람직하게는 하기 화학식 47 내지 화학식 62로 표시되는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

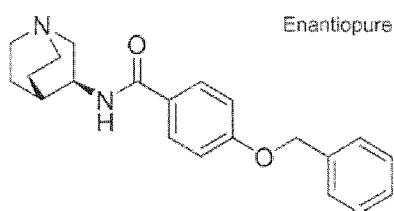
[164] [화학식 47]

[165]



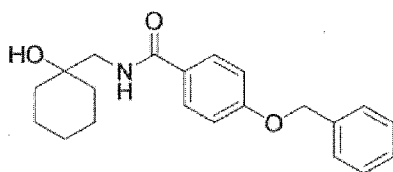
[166] [화학식 48]

[167]



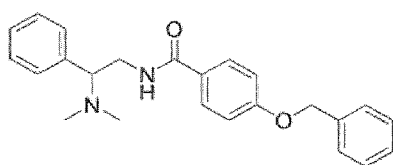
[168] [화학식 49]

[169]



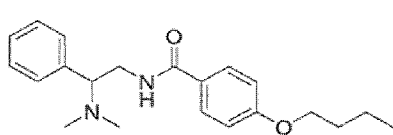
[170] [화학식 50]

[171]



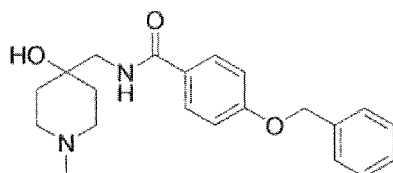
[172] [화학식 51]

[173]



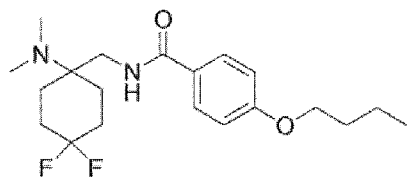
[174] [화학식 52]

[175]



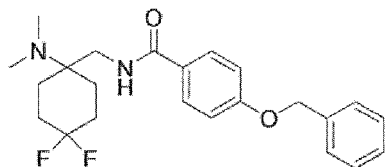
[176] [화학식 53]

[177]



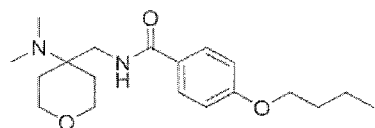
[178] [화·학·식 54]

[179]



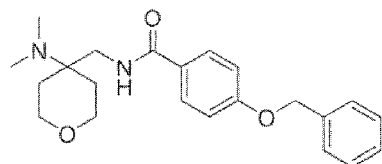
[180] [화·학·식 55]

[181]



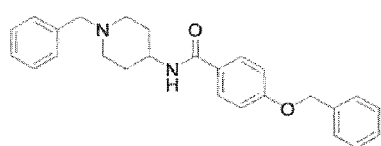
[182] [화·학·식 56]

[183]



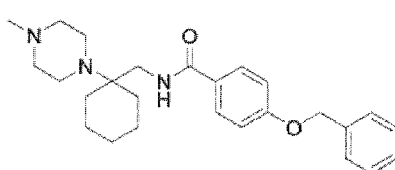
[184] [화·학·식 57]

[185]



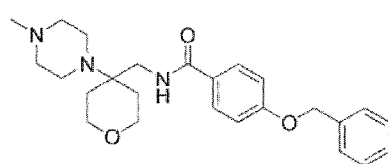
[186] [화·학·식 58]

[187]



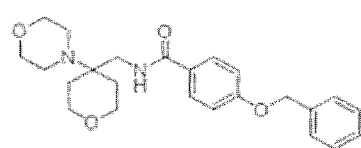
[188] [화·학·식 59]

[189]



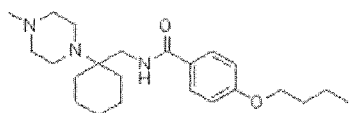
[190] [화·학·식 60]

[191]



[192] [화·학·식 61]

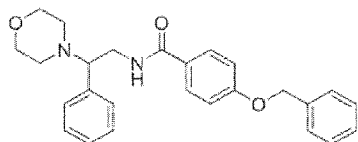
[193]



[194]

[화학식 62]

[195]



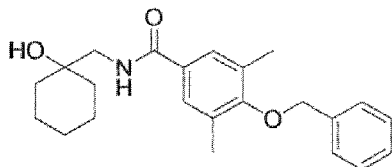
[196]

본 발명의 또다른 측면에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체는 R_1 은 NHR_6 이며, R_2 는 수소이며, R_3 및 R_5 는 메틸($-CH_3$)이고, R_4 는 부톡시($-O(CH_2)_3CH_3$) 또는 벤질옥시($-OCH_2C_6H_5$)일 수 있으며, 바람직하게는 하기 화학식 63 내지 화학식 75로 표시되는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

[197]

[화학식 63]

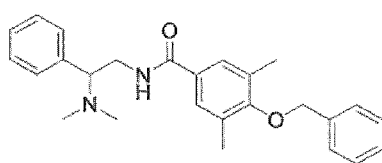
[198]



[199]

[화학식 64]

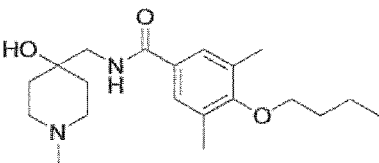
[200]



[201]

[화학식 65]

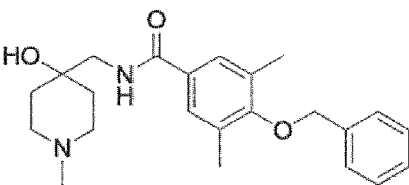
[202]



[203]

[화학식 66]

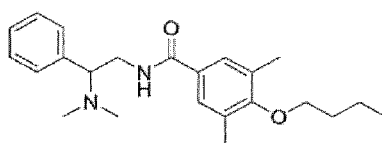
[204]



[205]

[화학식 67]

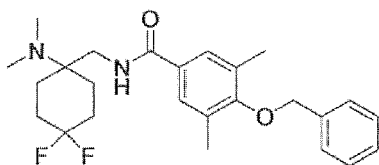
[206]



[207]

[화학식 68]

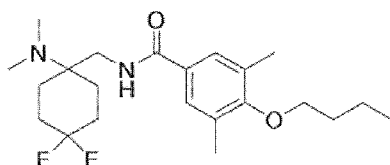
[208]



[209]

[화학식 69]

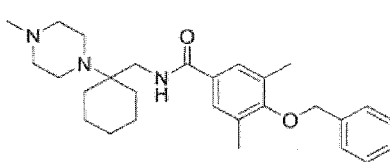
[210]



[211]

[화학식 70]

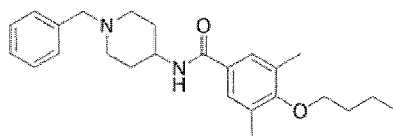
[212]



[213]

[화학식 71]

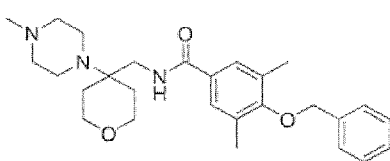
[214]



[215]

[화학식 72]

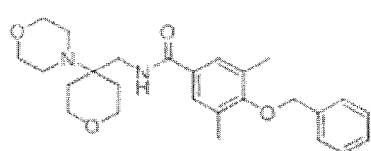
[216]



[217]

[화학식 73]

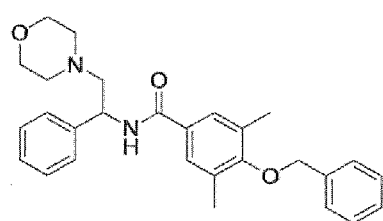
[218]



[219]

[화학식 74]

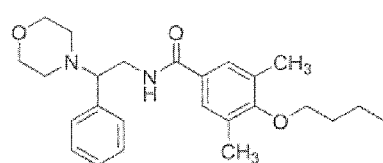
[220]



[221]

[화학식 75]

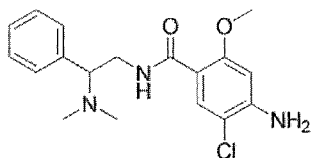
[222]



[223] 본 발명의 또다른 측면에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체는 R_1 은 NHR_6 이며, R_2 는 메톡시($-OCH_3$)이며, R_3 는 수소이며, R_4 는 아미노기($-NH_2$)이고, R_5 는 염소($-Cl$)일 수 있으며, 바람직하게는 하기 화학식 76 내지 화학식 80으로 표시되는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

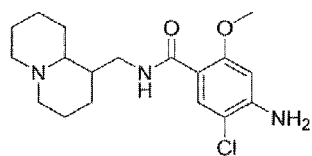
[224] [화학식 76]

[225]



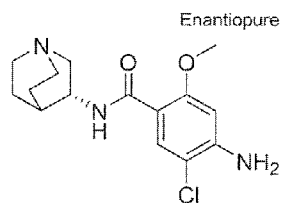
[226] [화학식 77]

[227]



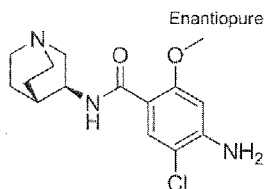
[228] [화학식 78]

[229]



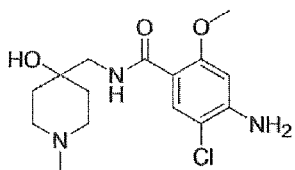
[230] [화학식 79]

[231]



[232] [화학식 80]

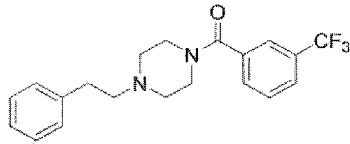
[233]



[234] 본 발명의 또다른 측면에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체는 R_2 , R_4 및 R_5 는 수소이며, R_3 는 트리플루오로메틸($-CF_3$)일 수 있으며, 바람직하게는 하기 화학식 81 내지 화학식 83으로 표시되는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

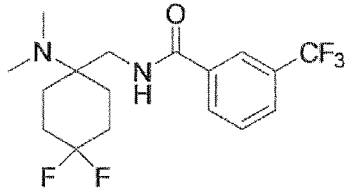
[235] [화학식 81]

[236]



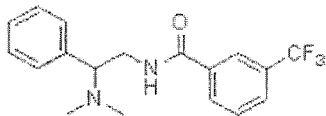
[237] [화학식 82]

[238]

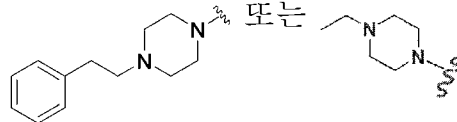


[239] [화학식 83]

[240]



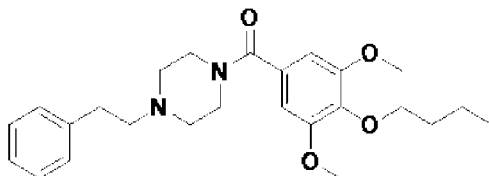
[241] 본 발명의 또다른 측면에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체는 R_1 은



메톡시(-OCH₃)이고, R_4 는 부톡시(-O(CH₂)₃CH₃) 또는 벤질옥시(-OCH₂C₆H₅)일 수 있으며, 바람직하게는 하기 화학식 155 내지 화학식 157로 표시되는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 형태일 수 있다.

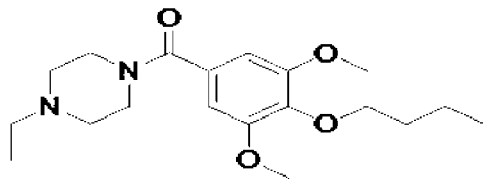
[242] [화학식 155]

[243]



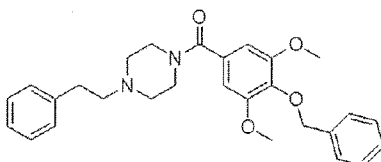
[244] [화학식 156]

[245]



[246] [화학식 157]

[247]

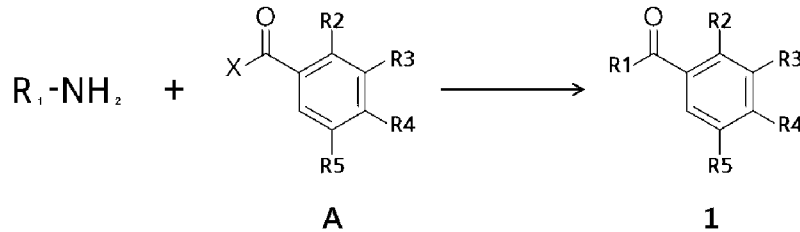


[248] 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체 화합물은 그 치환체의 종류에 따라 알려진 다양한 방법으로 제조될 수 있는데, 예를 들어, 하기 반응식에 예시된 방법에 따라 제조될 수 있다. 하기 반응식에 제시된 제조방법은 예시일

뿐이며 특정의 치환체에 따라 당업자에 의해 용이하게 변형될 수 있음
자명하므로 하기 반응식에 예시된 방법이 본 발명에 따른 벤즈아마이드 유도체
화합물을 제조하는 방법을 한정하는 것은 아니며, 달리 언급이 없는 한 하기
반응식 1의 치환체의 정의는 상기 화학식 1에서의 정의와 동일하다.

[249] [반응식 1]

[250]



[251] 이때, X는 OH 또는 Cl임.

[252]

[253] 본 발명의 일 실시예에서는 반응식 2 내지 86과 같이 상기 R_1-NH_2 로 표시되는
아민계 화합물과 상기 화학식 A로 표시되는 벤조산계 화합물을 유기용매
상에서 반응시킨 후 감압하에서 유기용매를 제거하고 유기층을 수득한 다음,
크로마토그래피로 분리 정제함으로써 신규한 벤즈아마이드 유도체를
수득하였다. 이때, 상기 유기용매로는 다이아이소프필에틸아민,
트라이에틸아민, N,N-다이메틸포름아마이드, 테트라하이드로퓨란 등을 사용할
수 있으나 이로 한정되는 것은 아니다.

[254]

[255] 본 발명의 다른 실시예에서는, 본 발명에 따른 신규 화합물 및 이의 약학적으로
허용 가능한 염이 GlyT2 타겟과 5HT2a 타겟에 동시에 작용하는 활성을 보여,
다중타겟 효과를 갖는다는 것을 확인하였다.

[256] 본 발명의 다른 실시예에서는, 본 발명에 따른 신규 벤즈아마이드 유도체 및
이의 약학적으로 허용 가능한 염이 조직수준과 생체 수준의 통증모델 실험에서
신경병증성 통증 억제에 우수한 효능을 나타냄을 확인하였다. 특히, 중추신경계
통증 (central neuropathic pain)을 억제하는 화합물 개발에 있어서 Gold standard로
널리 사용되는 Chung 모델(SNL-spinal nerve ligation - 모델)에서 우수한 통증억제
효능이 확인되었다(도 1 내지 도 22). 이뿐만 아니라, 본 발명의 다른
실시예에서는 포르말린 모델을 사용한 통증실험에서도 효과가 있는 것을
확인하여 본 발명에 따른 화합물이 신경병증성 통증뿐만 아니라 침해성 통증,
만성통증 등 다양한 통증의 억제를 위하여 작용할 수 있음을 확인하였다(도 23,
도 24).

[257] 본 발명의 또 다른 실시예에서는 본 발명에 따른 신규 벤즈아마이드 유도체 및
이의 약학적으로 허용 가능한 염이 GlyT2 타겟과 5HT2a 타겟에 동시에 작용하는
다중타겟 효과에 의하여 통증 억제 효능에 있어서 상승작용 (시너지 효과)이
나타남을 확인하였다. 다중타겟 작용에 대한 시너지 효과를 확인하기 위하여,

통증 동물모델(Chung 모델 및 포르말린 모델)에 5-HT_{2A} 안타고니스트인 MDL11939와 더불어 GlyT₂ 안타고니스트인 ORG2553을 단독으로 또는 병용하여 처리하였다. 그 결과, 5-HT_{2A} 안타고니스트 또는 GlyT₂ 안타고니스트를 단독으로 처리한 경우에는 통증완화 효과가 거의 없거나 미미함에 비하여, 두 가지를 병용 처리하였을 때에는 통증 완화 효과가 크게 향상됨을 확인하였다(도 25, 도 26).

- [258] 아울러, 본 발명의 또 다른 실시예에서는 통증에서 확립된 기전과 치료 개념이 가려움증에 적용되고 있어 가려움증 모델에 추가 실험을 수행한 결과, 본 발명에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 통증뿐만 아니라, 가려움증 억제, 즉 항소양 효능을 가짐을 나타내며, 이에 아토피성 피부염을 포함한 소양증의 치료 또는 예방용 조성물로서 유효하게 작용할 것임을 확인하였다(도 27, 도 28).
- [259] 따라서, 본 발명은 일 관점에서 통증 또는 소양증의 치료 또는 예방용 조성물에 관한 것이다.
- [260] 본 발명의 치료 또는 예방용 조성물의 투여는 본 발명에 따른 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 단독으로 투여함으로써 이루어질 수 있으나, 부형제, 결합제, 활택제, 붕해제, 코팅 물질, 유화제, 현탁제, 용매, 안정화제, 흡수 촉진제 및/또는 연고 기재를 혼합함으로써 특정 사용 및 바람직한 목적에 적당하도록 제형화된 약제학적 혼합물의 형태로 일반적으로 투여될 수 있다. 상기 혼합물은 경구용, 주사용, 직장용 또는 외용 투여용으로 사용될 수 있다. 상기에서 "약학적으로 허용되는"이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 조성물을 말한다.
- [261] 상기 경구 투여용의 제형인 경우, 예를 들어, 정제, 코팅 정제, 드라지(dragees), 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐제, 액제, 유화제 또는 현탁제 같은 제형일 수 있다. 투여는 또한 직장용으로 투여, 예를 들어, 좌제를 사용하여 투여될 수 있으며; 국소적 또는 경피적으로 투여, 예를 들어, 연고, 크림, 패취제, 젤 또는 액제로 사용하여 투여될 수 있으며; 또는 비경구적으로 투여, 예를 들어, 전신투여 또는 척수투여용의 주사용 용액을 사용하여 투여될 수 있다.
- [262] 정제, 코팅 정제, 드라지(dragees), 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐제의 제조를 위해, 본 발명에 따른 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제(약제학적으로 허용되는 담체)와 함께 혼합될 수 있다. 정제, 코팅 정제, 드라지(dragees), 경질 젤라틴 캡슐제에 적당한 부형제의 예에는 락토오스, 메이즈(maize) 전분 또는 그들의 유도체, 탈크 또는 스테아르산 또는 그들의 염들이 포함된다. 연질 젤라틴 캡슐제에 사용되는 적당한 부형제에는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반-고형(semi-solid) 또는 액체 폴리올 등이 포함된다. 그러나 활성 성분의 성질에 따라 연질 젤라틴 캡슐제에 어떠한 부형제도 필요하지 않는 경우가 있을 수 있다. 액제 및

시럽제의 제조를 위해, 사용될 수 있는 부형제에는 예를 들어, 물, 폴리올, 사카로오즈, 전화당(invert sugar) 및 글루코오즈가 포함된다. 주사용 용액의 제조를 위해, 사용될 수 있는 부형제는 예를 들어, 물 알코올, 폴리올, 글리세린 및 식물성 오일이 포함된다. 좌제 및 국소 또는 경피 적용용의 제조를 위해, 사용될 수 있는 부형제에는 예를 들어, 천연 오일 또는 경화유, 왁스, 지방 및 반-고형 또는 액체 폴리올이 포함된다.

- [263] 본 발명의 조성물은 또한 보존제, 용해제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 색소, 방향제, 삼투압 조절용 염, 완충제, 코팅제, 긴장력 완화제, 등장 조절제 또는 항산화제를 포함할 수 있고, 그들은 또한 다른 치료학적으로 가치있는 약제를 포함할 수도 있다.
- [264] 결과적으로, 경구 투여용 약제학적 제형은 과립제, 정제, 당 코팅 정제, 캡슐제, 환제(pill), 현탁제 또는 유화제일 수 있으며, 비경구용 제형으로 예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 제형용으로는 멸균 수용액의 제형이 사용될 수 있으며 이는 등장성 용액을 만들기 위하여 다른 물질 예를 들어, 염들 또는 글루코오즈를 포함할 수 있다. 또한 좌제 또는 페서리(pessary)의 제형으로 투여될 수 있으며, 또는 패취제, 로션, 용액, 크림, 연고 또는 더스팅 파우더(dusting powder)의 형태로 외용적으로 적용될 수 있다.
- [265] 본 발명의 조성물의 적절한 투여량은 제제화 방법, 투여 방식, 환자의 연령, 성별 및 체중, 병적 상태, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것으로 이해되어야 할 것이며, 따라서, 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하지 않는다.

[266]

[267] 실시예

- [268] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지는 않는 것은 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

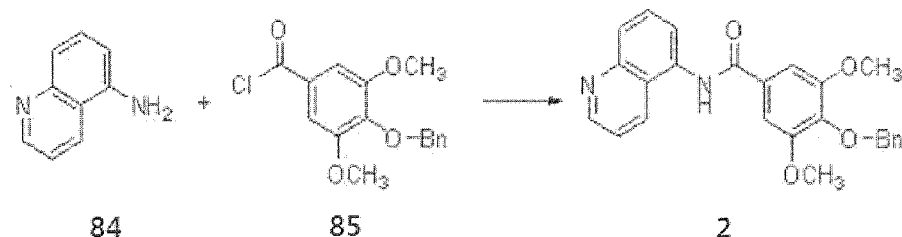
[269]

[270] [실시예 1]

[271] 제조예 1: 화학식 2의 화합물(VVZ-001)의 제작

[272] [반응식 2]

[273]



- [274] 상기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 질소 환경 하에서 상기 화학식 84의

5-아미노퀴놀린 (439.93 mg, 3.05 mmol, TCI에서 구입)과 트라이에틸아민 (0.95 mL, 6.78 mmol)의 THF (10 mL) 용액을 0°C로 냉각시킨 후, 상기 화학식 85의 염화 4-n-벤질-3,5-다이메톡시벤조산 (1.04 g, 3.39 mmol)의 THF (15 mL) 용액을 천천히 가하였다. 같은 온도에서 30분 동안 교반한 후, 실온에서 18시간 동안 방치하였다. 반응 중 생성된 침전물을 여과하여 제거하고 클로로포름으로 묽힌 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척하고 분리하여 황산나트륨으로 건조하였다. 감압 하에서 용매를 제거하고 남은 농축물을 아세트산 에틸과 헥산으로부터 재결정화 하여 목적하는 상기 화학식 2의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-001; 1.08 g, 77% 수율)을 얻었다.

[275] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[276] R_f (아세트산 에틸/헥산/트라이에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.3;

[277] HRMS (EI+) calcd for $C_{25}H_{22}N_2O_4$ ([M+]) 414.1580,

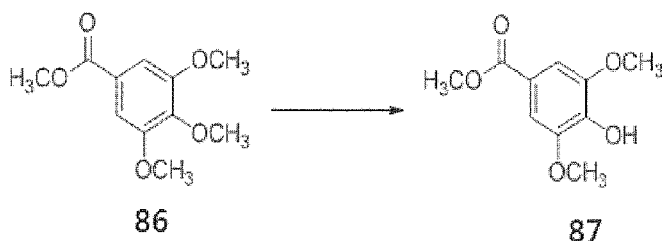
[278] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.89 (s, 6 H), 5.02 (s, 2 H), 7.32 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (t, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.43 (s, 2 H), 7.48 (d, 2 H, $J = 7.5$ Hz), 7.56 (dd, 1 H, $J = 8.5$ Hz, 8.5 Hz), 7.66 (d, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 7.81 (t, 1 H, $J = 7.5$ Hz), 7.97 (d, 1 H, $J = 8.5$ Hz), 8.35 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 8.94 (dd, 1 H, $J = 4.0$ Hz, 4.0 Hz), 10.48 (s, 1 H).

[279]

[280] 상기에서 사용된 화학식 85의 화합물은 Sigma-Aldrich사로부터 구입한 3,4,5-트라이메톡시벤조산 메틸로부터 출발하여 하기 4단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[281] STEP 1: 3,5-다이메톡시-4-하이드록시벤조산 메틸의 제조

[282]



[283] 실온에서 상기 화학식 86의 3,4,5-트라이메톡시벤조산 메틸 (3.50 g, 15.5 mmol, Sigma-Aldrich에서 구입)의 다이클로로메탄 (200 mL)에 염화 알루미늄(III) (7.22 g, 54.1 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 실온에서 교반한 후, 클로로포름으로 묽힌 용액을 2N-염산 수용액으로 세척 및 분리하여 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 판 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 20:1, v/v)로 분리 정제하여 원하는 상기 화학식 87의 페놀 화합물 (3.20 g, 98%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

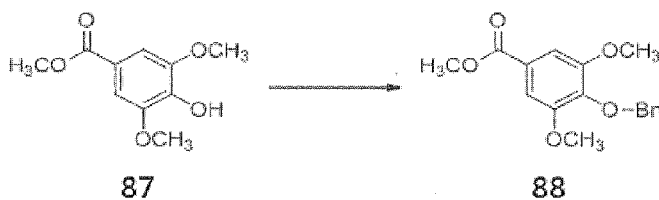
[284] R_f (아세트산 <55> 에틸/헥산, 1:1) 0.4;

[285] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.81 (s, 9 H), 7.22 (s, 2 H).

[286]

[287] STEP 2: 4-벤질옥시-3,5-다이메톡시벤조산 메틸의 제조

[288]



[289] 상기 화학식 87의 3,5-다이메톡시-4-하이드록시벤조산 메틸 (7.00 g, 33.00 mmol), 벤질브로마이드 (4.31 mL, 36.29 mmol), 탄산 칼륨 (5.02 mg, 36.29 mmol) 및 요오드화 칼륨 (547.60 mg, 3.30 mmol)의 DMF (60 mL) 혼합액을 80 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온으로 낮추고 여과를 통해 고체물질을 제거하여 (아세톤으로 세척하고) 얻어진 여과액에 초산 에틸을 첨가한 후, 연속적으로 물과 5N-염산 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 하에서 용매를 제거하여 얻어진 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 판 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥산, 1:5)로 분리 정제하여 원하는 상기 화학식 88의 n-벤질 에테르 화합물 (8.28 g, 83%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다;

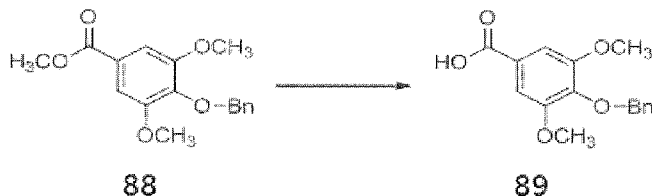
[290] R_f (아세트산 <60> 에틸/헥산, 1:5) 0.4;

[291] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (s, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 4.99 (2, 2 H), 7.23 (s, 2 H), 7.30 (t, 1 H, J = 7.0 Hz), 7.35 (t, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 6.0 Hz).

[292]

[293] STEP 3: 4-벤질옥시-3,5-다이메톡시벤조산의 제조

[294]



[295] 상기 화학식 88의 4-n-벤질-3,5-다이메톡시벤조산 메틸(8.61 g, 28.46 mmol)을 수산화 칼륨 (KOH, 44%, 20 mL) 수용액과 메탄올 (185 mL)에 녹인 용액을 65 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고 감압 하에 용매를 제거하였다. 농축 혼합물을 다시 물에 녹이고 에틸 에테르로 세척한 (x3) 후 얻어진 수용액의 pH를 5N-염산 수용액을 가하여 1로 만들고, 이 과정에서 생성된 침전물을 여과를 통해 얻었다. 이 얻어진 침전물을 수차례 물로 세척하고 건조한 후, 메탄올 (20 mL)에서 재결정화하여 원하는 상기 화학식 89의 벤조산 (6.98 g, 85%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다;

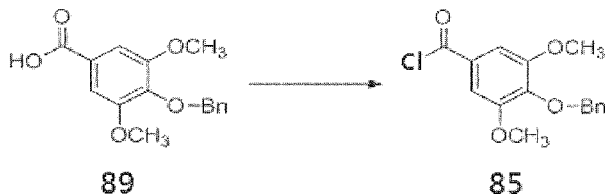
[296] R_f (아세트산 <65> 에틸/헥산, 1:2) 0.1;

[297] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 3.82 (s, 6 H), 4.98 (s, 2 H), 7.23 (s, 2 H), 7.30 (t, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.36 (t, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 7.5 Hz).

[298]

[299] STEP 4: 염화 4-n-벤질-3,5-다이메톡시벤조산의 제조

[300]



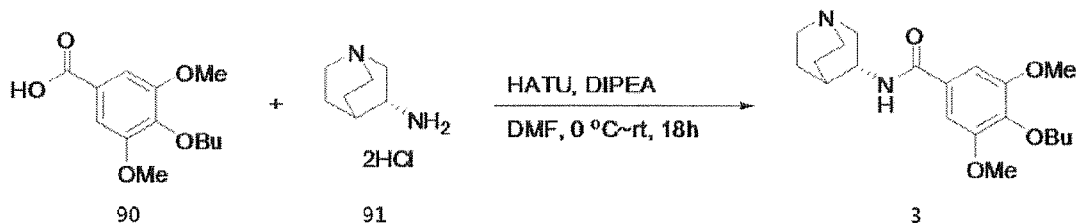
[301] 질소 환경 하에서 상기 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (1.0 g, 3.47 mmol)과 염화옥살산 (1.51 mL, 17.34 mmol)의 다이클로로메탄 (11 mL) 용액에 DMF 1방울을 가한 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반시킨 후, 감압 하에서 용매를 제거하고 얻어진 농축물 (1.04 g, 98%)을 더 이상의 정제 과정 없이 상기 반응식 2에 사용하였다.

[302]

[303] 제조예 2: 화학식 3의 화합물(VVZ-002)의 제작

[304] [반응식 3]

[305]



[306] 상기 화학식 90의 4-*n*-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (2 g, 7.87 mmol)을 실온에서 상기 화학식 91의 (R)-3-아미노비크리딘 염산염 (1.57 g, 7.87 mmol, Sigma-Aldrich사로부터 구입)과 다이아이소프로필에틸아민 (4.11 mL, 23.60 mmol)의 DMF (5 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 2.84 g, 7.47 mmol)을 가한 후 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름/메탄올 (9:1)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 관 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올/암모니아수용액, 10:1:0.01)로 분리 정제하였다. 이에 상기 화학식 3의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-002; 2.63 g, 92% 수율)을 얻었다.

[307] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[308] R_f (클로로포름/메탄올/트리에틸아민, 10:1:0.1, v/v/v) 0.14;[309] HRMS (EI⁺) calcd for C₂₀H₃₀N₂O₄ ([M⁺]) 362.2205, found 362.2209

[310] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.28-1.33 (m, 1 H), 1.39-1.47 (m, 2 H), 1.56-1.62 (m, 4 H), 1.76-1.78 (m, 1 H), 1.86-1.87 (m, 1 H), 2.62-2.73 (m, 4 H), 2.85-2.89 (m, 1 H), 3.08-3.13 (m, 1 H), 3.82 (s, 6 H), 3.88 (t, 2 H,

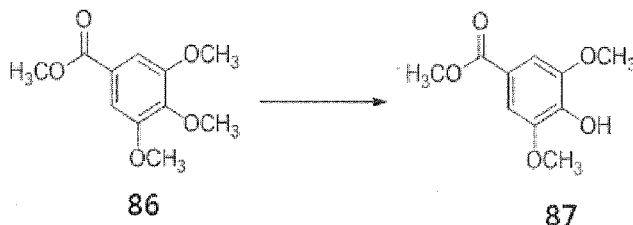
$J = 6.5$ Hz), 7.14 (s, 2 H), 8.12 (d, 1 H, $J = 7.0$ Hz).

[311]

[312] 상기에서 사용된 화학식 90의 화합물은 Sigma-Aldrich사로부터 구입한 3,4,5-트라이메톡시벤조산 메틸로부터 출발하여 하기 3단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[313] STEP 1: 3,5-다이메톡시-4-하이드록시벤조산 메틸의 제조

[314]



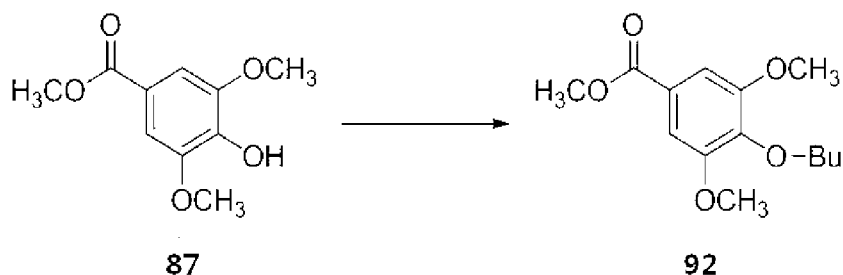
[315] 실온에서 상기 화학식 86의 3,4,5-트라이메톡시벤조산 메틸 (3.50 g, 15.5 mmol, Sigma-Aldrich에서 구입)의 다이클로로메탄 (200 mL)에 염화 알루미늄(III) (7.22 g, 54.1 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반한 후, 클로로포름으로 묽힌 용액을 2N-염산 수용액으로 세척 및 분리하여 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 관 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 20:1, v/v)로 분리 정제하여 원하는 상기 화학식 87의 페놀 화합물 (3.20 g, 98%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

[316] R_f (아세트산 <55> 에틸/헥산, 1:1) 0.4;

[317] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 3.81 (s, 9 H), 7.22 (s, 2 H).

[318] STEP 2: 4-n-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 메틸의 제조

[319]



[320] 상기 화학식 87의 3,5-다이메톡시-4-하이드록시벤조산 메틸 (5 g, 23.56 mmol), 1-브로모부탄 (2.80 mL, 25.92 mmol), 탄산 칼륨 (3.58 mg, 25.92 mmol) 및 요오드화칼륨 (547.60 mg, 3.30 mmol)의 DMF (50 mL) 혼합액을 80 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온으로 낮추고 여과를 통해 고체물질을 제거하여 얻어진 여과액에 아세트산 에틸을 첨가한 후, 연속적으로 물과 5N-염산 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고 황산 마그네슘으로 건조한 후 감압 하에서 용매를 제거하여 얻어진 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 관 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥산, 1:5)로 분리 정제하여 원하는 상기 화학식 92의 n-부틸 에테르 화합물 (6.20 g, 94%)을 얻었으며, 이를 확인한

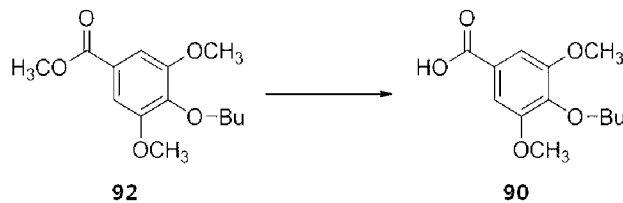
분석자료는 다음과 같다;

[321] R_f (아세트산 <60> 에틸/헥산, 1:5) 0.5;

[322] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.89 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.41 (m, 2 H), 1.59 (m, 2 H), 3.80 (s, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 3.90 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz), 7.21 (s, 2 H).

[323] STEP 3: 4-n-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산의 제조

[324]



[325] 상기 화학식 92의 4-n-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 메틸 (5.83 g, 21.74 mmol)을 수산화 칼륨 (KOH, 44%, 10 mL) 수용액과 메탄올 (120 mL)에 녹인 용액을 65 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각하고 감압 하에 용매를 제거하였다. 농축 혼합물을 다시 물에 녹이고 에틸 에테르로 세척한 (x3) 후 얻어진 수용액의 pH를 5N-염산 수용액을 가하여 1로 만들고, 이 과정에서 생성된 침전물을 여과를 통해 얻었다. 이 얻어진 침전물을 수차례 물로 세척하고 건조한 후, 메탄올 (20 mL)에서 재결정화하여 원하는 상기 화학식 90의 벤조산 (4.28 g, 78%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다;

[326] R_f (아세트산 <65> 에틸/헥산, 1:2) 0.2;

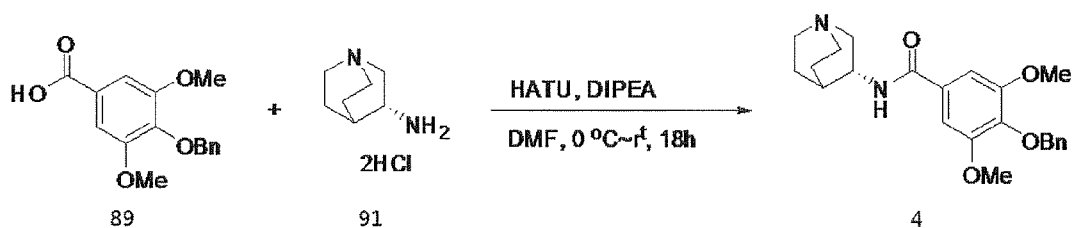
[327] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.43 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 3.81 (s, 6 H), 3.91 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz), 7.22 (s, 2 H).

[328]

[329] 제조예 3: 화학식 4의 화합물(VVZ-003)의 제작

[330] [반응식 4]

[331]



[332] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 4와 같이 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (100.00 mg, 0.347 mmol)과 화학식 91의 (R)-3-아미노퀴누클리딘 염산염 (69.07 mg, 0.347 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 4의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-003; 46.40 mg, 33.7% 수율)을 얻었다.

[333] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

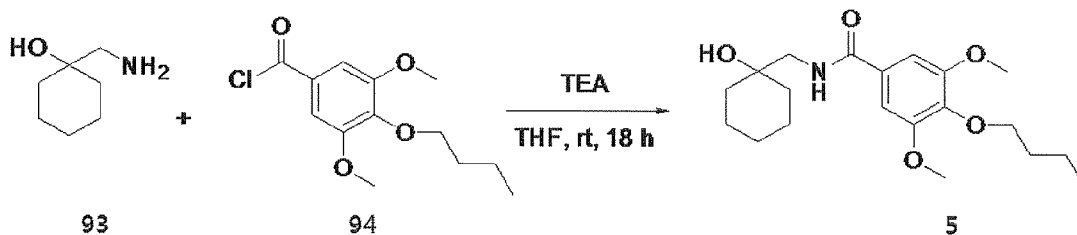
[334] ^1H -NMR (MeOD- d_4) δ 1.55(m, 1H), 1.79(m, 2H), 1.92(m, 1H), 2.04(m, 1H), 2.85(m, 4H), 3.02(m, 2H), 3.89(s, 6H), 4.13(m, 1H), 5.02(s, 2H), 7.18~7.48(m, 7H).

[335]

[336] 제조예 4: 화학식 5의 화합물(VVZ-004)의 제작

[337] [반응식 5]

[338]



[339] 상기의 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 5와 같이 화학식 93의 1-아미노메틸-1-사이클로헥사놀 (28 mg, 0.220 mmol)과 화학식 94의 염화 4-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (60 mg, 0.220 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 5의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-004; 61.00 g, 75.9% 수율)을 얻었다.

[340] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

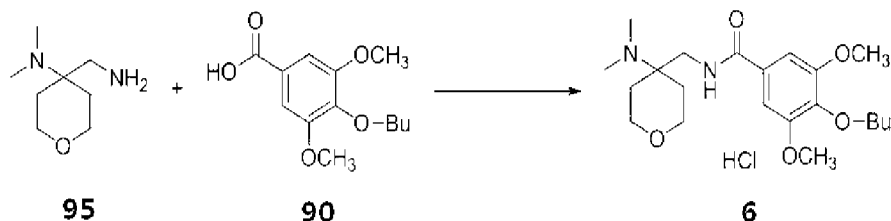
[341] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 0.98(t, 3H), 1.48~1.72(m, 14H), 3.43(s, 2H), 3.91(s, 6H), 3.99(t, 2H), 7.2(s, 2H).

[342]

[343] 제조예 5: 화학식 6의 화합물(VVZ-005)의 제작

[344] [반응식 6]

[345]



[346] 상기 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 4-n-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (6 g, 23.60 mmol)을 실온에서 상기 화학식 95의 4-(아미노메틸)-N,N-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민(3.73 g, 23.60 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민 (12.36 mL, 70.78 mmol)의 DMF (80 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 8.97 g, 23.60 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 아세트산 에틸을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 관 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 10:1)로 분리 정제하였다. 이에 얻어진 유기물을 아세트산 에틸에 녹인 후, 2 M-염산 에틸 에테르용액 (14.16 mL, 28.31

mmol)을 첨가하여 45°C에서 15분 동안 교반하였다. 그 후 용매를 여과하여 얻어진 가루형태의 생성물을 에탄올-메탄올에서 재결정하여 목적하는 상기 화학식 6의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-005; 6.77 g, 66% 수율)을 얻었다.

[347] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[348] R_f (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v) 0.5;

[349] HRMS (EI+) calcd for $C_{21}H_{35}ClN_2O_5$ ([M+]) 430.2234,

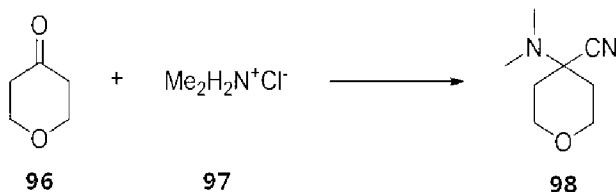
[350] 1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 0.96 (t, 3 H, $J = 5.8$ Hz), 1.48-1.53 (m, 2 H), 1.65-1.69 (m, 2 H), 1.95-1.98 (m, 4 H), 2.97 (s, 6 H), 3.72-3.77 (m, 2 H), 3.89 (s, 6 H), 3.97-4.02 (m, 6 H), 7.26 (s, 2 H).

[351]

[352] 상기에서 사용된 화학식 95의 화합물은 Sigma-Aldrich사로부터 구입한 다이메틸아민 염산염과 TCI사로부터 구입한 테트라하이드로-4H-피란-4-온으로부터 출발하여 하기 2단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[353] STEP 1: 4-(다이메틸아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-카르보니트릴의 제조

[354]



[355] 상기 화학식 96의 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (10 g, 99.88 mmol)과 화학식 97의 다이메틸아민 염산염 (8.14 g, 99.88 mmol)을 혼합한 후 여기에 시안화칼륨 수용액 (6.50 g, 99.88 mmol) 50 mL를 섞어준다. 이 혼합물을 0°C에서 10분간 교반한 후 상온에서 18시간 동안 교반한다. 반응종료 후 고체 탄산칼륨을 첨가한 후 에틸 에테르와 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리하여 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이에 상기 화학식 98의 니트릴화합물 (14.763 g, 96%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

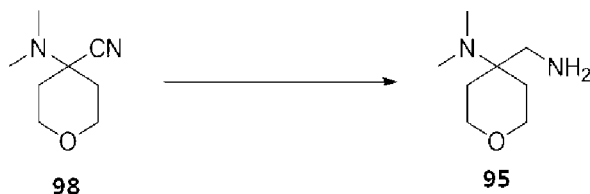
[356] R_f (아세트산 에틸/헥산, 1:1, v/v) 0.6;

[357] 1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 1.69 (dt, 2 H, $J = 12.8, 4.0$ Hz), 2.11 (dd, 2 H, $J = 16.0, 2.5$ Hz), 2.34 (s, 6 H), 3.58 (td, 2 H, $J = 12.1, 2.2$ Hz), 3.99 (dt, 2 H, $J = 12.5, 3.7$ Hz).

[358]

[359] STEP 2: 4-(아미노메틸)-N,N-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민의 제조

[360]



[361] 상기 화학식 98의

4-(다이메틸아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-카르보니트릴 (5.79 g, 37.54 mmol)을 에틸 에테르 (80 mL)에 녹인 것을 리튬알루미늄하이드리드 (2.85 g, 75.07 mmol)의 에틸 에테르 (300 mL) 용액에 상온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 리플럭스로 2일간 반응시키고 상온으로 식힌 다음 물 15 mL로 퀀치시키고 난 후 이 내용물을 여과하여 얻은 액체를 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이에 상기 화학식 95의 아민화합물 (4.65 g, 78%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

[362] R_f(아세트산 에틸/메탄올, 10:1, v/v) 0.01;

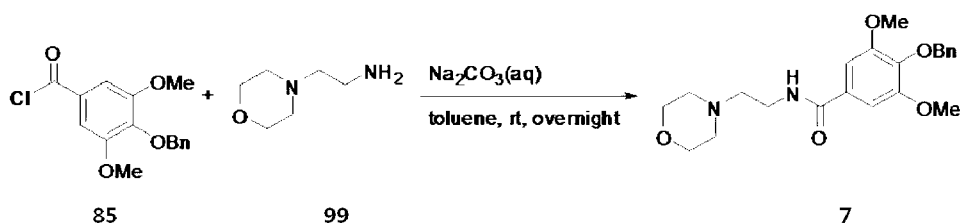
[363] ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ1.51-1.54 (m, 2 H), 1.74-1.79 (m, 2 H), 2.29 (s, 6 H), 2.82 (s, 2 H), 3.52-3.57 (m, 2 H), 3.78-3.83 (m, 2 H).

[364]

[365] 제조예 6: 화학식 7의 화합물(VVZ-006)의 제작

[366] [반응식 7]

[367]



[368] 먼저, 톨루엔 용매를 사용하여 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 85의 염화 4-벤질옥시-3,5-다이메톡시벤조산 (61.30 mg, 0.200 mmol)과 상기 화학식 99의 4-(2-아미노에틸)모르폴린 (31.22 mg, 0.240 mmol)을 0.2 M 용액으로 각각 준비하고, 탄산나트륨 수용액 1 M과 염화아실 용액 0.2 M을 첨가한 후, 강하게 흔들어 주고, 실온에서 하루 동안 교반 시킨다. 반응을 마친 후, 팁(tip)으로 수용액층을 걷어내고, 아세트산 에틸을 이용하여 유기층을 카트리지관 (6 mL, benzenesulfonic acid, 904030-WJ, UCT)에 옮긴다. 메탄올 (15 mL)를 이용하여 불순물을 제거하고, 용리액(아세트산 에틸/메탄올/트라이에틸아민, 20:2:1, v/v/v)으로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 7의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-006; 79.10 mg, 98.8% 수율)을 얻었다.

[369] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

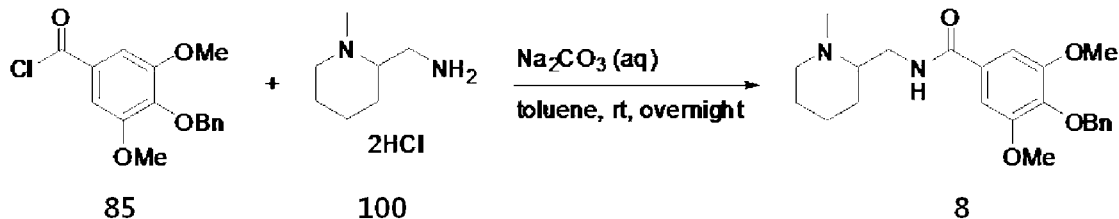
[370] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 2.56(m, 4H), 2.61(t, 2H), 3.55(t, 2H), 3.72(m, 4H), 3.88(s, 6H), 5.01(s, 2H), 7.17~7.46(m, 7H).

[371]

[372] 제조예 7: 화학식 8의 화합물(VVZ-009)의 제작

[373] [반응식 8]

[374]



[375] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 8과 같이 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 85의 염화 4-벤질옥시-3,5-다이에톡시벤조산 (61.340 mg, 0.200 mmol)과 화학식 100의 화합물 (48.27 mg, 0.240 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 8의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-009; 57.00 mg, 71.5% 수율)을 얻었다.

[376] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

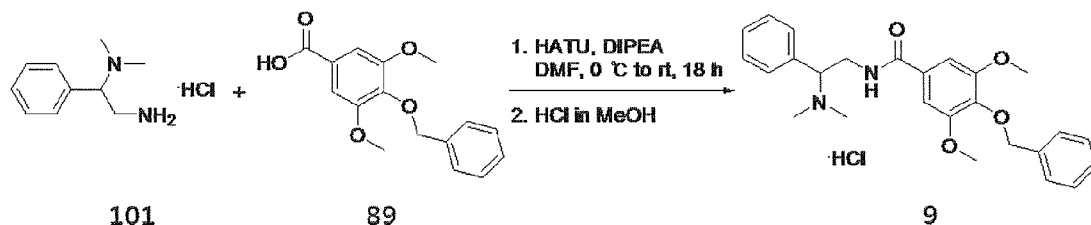
[377] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.38(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.28(m, 2H), 2.44(s, 3H), 3.43(s, 2H), 2.92(m, 1H), 3.74(m, 2H), 3.89(s, 6H), 5.05(s, 2H), 7.19~7.46(m, 7H).

[378]

[379] 제조예 8: 화학식 9의 화합물(VVZ-010)의 제작

[380] [반응식 9]

[381]



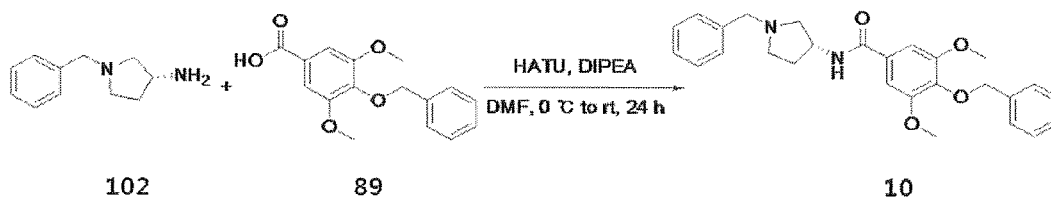
[382] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 9와 같이 화학식 101의 화합물 N,N-다이에틸-1-페닐-에탄-1,2-다리아민 염산염 (40.14 mg, 0.200 mmol)과 제조예 1에서 제조한 상기 화학식 89의 화합물 (57.660 mg, 0.200 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 9의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-010; 52.70 mg, 55.9% 수율)을 얻었다.

[383]

[384] 제조예 9: 화학식 10의 화합물(VVZ-011)의 제작

[385] [반응식 10]

[386]



[387] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 10과 같이

화학식 102의 화합물 (3R)-1-벤질피롤리딘-3-아민 (300 mg, 1.702 mmol)과 제조예 1에서 제조한 상기 화학식 89의 화합물 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (539.77 mg, 1.872 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 10의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-011; 756.00 mg, 99.5% 수율)을 얻었다.

[388] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

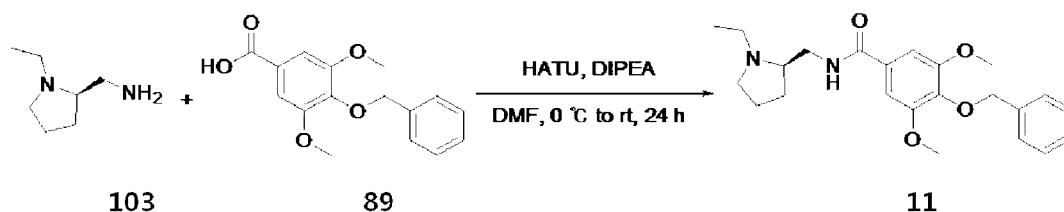
[389] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.85(m, 1H), 2.35(m, 1H), 2.57(dd, 1H), 2.63(dd, 1H), 2.82(m, 1H), 2.88(dd, 1H), 3.71(dd, 2H), 3.87(s, 6H), 4.56(m, 1H), 5.02(s, 2H) 7.15~7.43(m, 12H).

[390]

[391] 제조예 10: 화학식 11의 화합물(VVZ-012)의 제작

[392] [반응식 11]

[393]



[394] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 11과 같이 화학식 103의 화합물 [(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메탄아민 (166.4 mg, 1.298 mmol)과 제조예 1에서 제조한 상기 화학식 89의 화합물 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (411.59 mg, 1.428 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 11의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-012; 476.20 mg, 92.1% 수율)을 얻었다.

[395] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

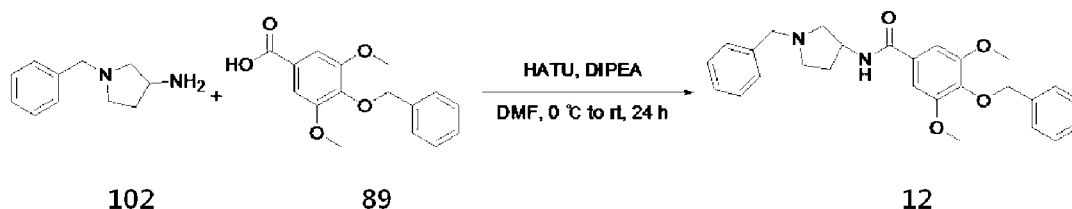
[396] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 1.16(t, 3H), 1.70(m, 1H), 1.78(m, 2H), 1.97(m, 1H), 2.26(m, 1H), 2.38(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.99(m, 1H), 3.17(m, 1H), 3.25(dd, 1H), 3.64(dd, 1H), 3.87(s, 6H), 5.02(s, 2H), 7.15~7.43(m, 7H).

[397]

[398] 제조예 11: 화학식 12의 화합물(VVZ-013)의 제작

[399] [반응식 12]

[400]



[401] 상기 화학식 102의 1-벤질피롤리딘-3-아민 (180 mg, 1.02 mmol)을 실온에서 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (323.88 mg, 1.12 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.71 mL, 4.09 mmol)의 DMF (7 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고,

2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄(HATU, 388.29 mg, 1.02 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름 (20 mL)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na_2SO_4)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 관 크로마토그래피 (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 12의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-013; 392.9 mg, 86% 수율)을 얻었다.

[402] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[403] R_f (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.5;

[404] HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M}^+]$) 446.2206,

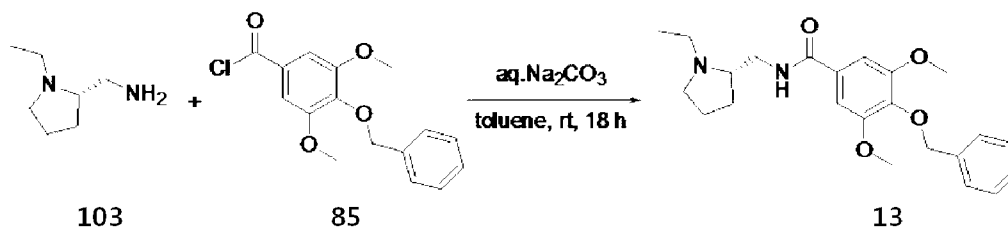
[405] ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 1.80-1.87 (m, 1 H), 2.32-2.40 (m, 1 H), 2.57 (dd, 1 H, $J = 16.5$ Hz, 8.5 Hz), 2.63 (dd, 1 H, $J = 10.0$ Hz, 5.0 Hz), 2.80-2.85 (m, 1 H), 2.89 (dd, 1 H, $J = 7.0$ Hz, 3.0 Hz), 3.36 (s, 2 H), 3.87 (s, 6 H), 4.53-4.59 (m, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 7.16 (s, 2 H), 7.26-7.38 (m, 8 H), 7.45 (d, 2 H, $J = 8.0$ Hz).

[406]

[407] 제조예 12: 화학식 13의 화합물(VVZ-014)의 제작

[408] [반응식 13]

[409]



[410] 먼저, 톨루엔 용매를 사용하여 상기 화학식 85의 염화

4-벤질옥시-3,5-다이메톡시벤조산과 상기 화학식 103의

[(2S)-1-에틸피롤리딘-2-일]메탄아민을 0.2 M 용액으로 각각 준비 한다. 10 mL 짜리 바이알(vial)에 아민용액 (1.2 mL, 0.240 mmol)을 넣고 탄산나트륨 수용액 (0.4 mL, 0.200 mmol)을 첨가한다. 그리고 나서, 염화 벤조산용액 (1.0 mL, 0.200 mmol)을 바이알(vial)에 넣은 후, 강하게 흔들어 주고, 실온에서 18시간 동안 교반 시킨다. 반응을 마친 후, 아세트산 에틸을 이용하여 유기층을 카트리지판 (6 mL, benzenesulfonic acid, 904030-WJ, UCT)에 옮긴다. 메탄올 (15 mL)를 이용하여 불순물을 제거하고, 용리액(아세트산 에틸/메탄올/트라이에틸아민, 20:2:1, v/v/v)으로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 13의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-014; 66 mg, 83% 수율)을 얻었다.

[411] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[412] ^1H -NMR ($\text{MeOD}-d_4$) δ 1.22(t, 3H), 1.73(m, 1H), 1.80(m, 2H), 1.98(m, 1H), 2.30(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.76(m, 1H), 3.02(m, 1H), 3.28(m, 2H), 3.65(dd, 1H), 3.88(s, 6H),

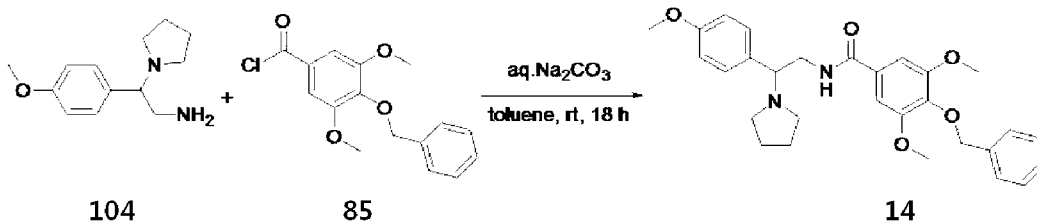
5.02(s, 2H), 7.17~7.46(m, 7H).

[413]

[414] **제조예 13: 화학식 14의 화합물(VVZ-015)의 제작**

[415] [반응식 14]

[416]



[417] 상기의 제조예 12와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 14와 같이 상기 화학식 85의 염화 4-벤질옥시-3,5-다이메톡시벤조산과 상기 화학식 104의 화합물 2-(4-메톡시페닐)-2-(피롤리딘-1-일)에탄-1-아민을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 14의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-015; 97.00 mg, 98.9% 수율)을 얻었다.

[418] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

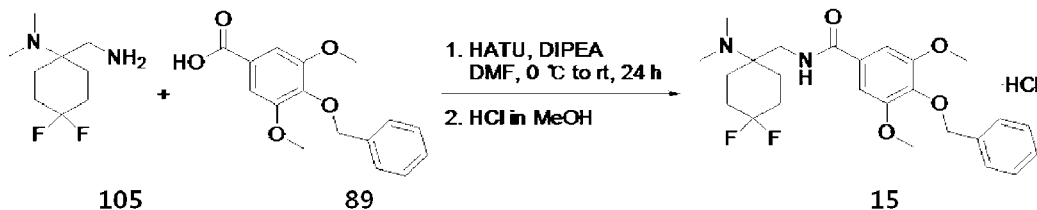
[419] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 1.80(m, 4H), 2.52(m, 2H), 2.68(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.77(s, 3H), 3.79(s, 6H), 2.74(m, 1H), 4.10(dd, 1H), 4.98(s, 2H), 6.85~7.43(m, 11H).

[420]

[421] **제조예 14: 화학식 15의 화합물(VVZ-016)의 제작**

[422] [반응식 15]

[423]



[424] 상기 화학식 105의

1-(아미노메틸)-4,4-다이플루오로-N,N-다이메틸사이클로헥산아민 (190 mg, 0.99 mmol)을 실온에서 상기 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (327.66 mg, 1.14 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.70 mL, 3.95 mmol)의 DMF (7 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고,

2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,

3-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 375.75 mg, 0.99 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름 (20 mL)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na₂SO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 관 크로마토그래피 (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식

11의 염기성화 벤즈아마이드 화합물을 얻었다. 염기성화 벤즈아마이드 화합물 (360 mg, 0.78 mmol)의 MeOH (5 mL)용액에 HCl in MeOH (1.25 M, 0.75 mL, 0.93 mmol)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반 하고, 반응 용매를 감압 하에서 제거하여 남은 고체물을 여과시켜, 헥산으로 씻어 주면서 목적하는 상기 화학식 15의 벤즈아마이드염 화합물 (VVZ-016; 370 mg, 75% 수율)을 얻었다.

[425] 얻어진 벤즈아마이드염 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[426] R_f (염기성일때, 아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.7;

[427] HRMS (EI+) calcd for $C_{25}H_{33}ClF_2N_2O_4$ ($[M+]$) 498.2097,

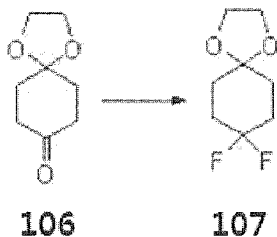
[428] 1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 1.98-2.23 (m, 8 H), 2.94 (br, 6 H), 3.24 (s, 2 H), 3.90 (s, 6 H), 5.04 (s, 2 H), 7.25 (s, 2 H), 7.27-7.35 (m, 3 H), 7.45 (d, 2 H, $J = 9.0$ Hz).

[429]

[430] 상기에서 사용된 화학식 105의 화합물은 TCI사로부터 구입한 1,4-다이옥사스파이로[4,5]데칸-8-온으로부터 출발하여 하기 4단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[431] STEP 1: 8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스파이로[4,5]데칸의 제조

[432]



[433] 질소환경 하에서, 상기 화학식 106의 1,4-다이옥사스파이로[4,5]데칸-8-온 (2 g, 12.81 mmol, TCI에서 구입)의 다이클로로메탄 (7 mL)용액에 디옥소플루오르 (Deoxofluor, 3.07 mL, 16.65 mmol)의 다이클로로메탄 (3 mL)용액을 실온에서 가하였고, 촉매제로 에탄올 (0.15 mL, 2.56 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 중탄산나트륨 수용액으로 세척 및 분리 과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na_2SO_4)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 조생성물(3.5 g)은 다음 반응물질 (모노 플루오로 화합물과 분리 어려움)로 바로 사용하였다.

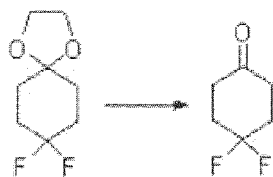
[434] 얻어진 다이플루오로 아세탈 화합물의 분석 자료는 다음과 같다.

[435] R_f (아세트산 <55> 에틸/헥산, 1:5) 0.5;

[436]

[437] STEP 2: 4,4-다이플루오로사이클로헥사논의 제조

[438]

**107****108**

[439] 상기 화학식 107의 3,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스파이로[4,5]데칸 조생성물 (3.5 g), p-톨루엔 설폰산 모노하이드레이트 (1.09 g, 5.72 mmol)의 아세톤 (60 mL)용액에 물 (8 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 24시간 동안 환류한 후, 실온으로 식혀서 중탄산나트륨 수용액 (20 mL)을 첨가하여 20분 동안 교반시켰다. 에틸 에테르를 첨가한 후, 중탄산나트륨 수용액으로 세척을 하고, 유기층을 분리하고, 황산 마그네슘으로 건조한 후, 얼음물에서 감압하에 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 조생성물 (2.5 g)은 다음 반응물질 (케톤 화합물은 매우 휘발성임)로 바로 사용하였다.

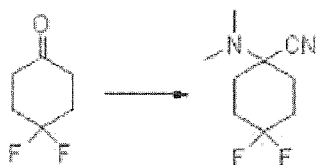
[440] 얻어진 다이플루오로 케톤 화합물의 분석 자료는 다음과 같다.

[441] R_f (아세트산 <60> 에틸/헥산, 1:5) 0.5;

[442]

[443] STEP 3: 1-(다이메틸아미노)-4,4-다이플루오로사이클로헥산카보나이트릴의 제조

[444]

**108****109**

[445] 상기 화학식 108의 4,4-다이플루오로사이클로헥사논 조생성물 (2.5 g), 다이메틸 염산염 (1.642 g, 20.14 mmol)에 사이안화칼륨 (1.31 g, 20.14 mmol)의 물 (50 mL)용액을 0 °C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반시킨후, 탄산 칼륨 고체를 (1 g) 넣어 주고, 30분동안 교반 시킨다. 반응 혼합물에 에틸 에테르를 가하여 탄산 칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na_2SO_4)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 판 크로마토그래피 (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 20:1:0.1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 109의 아미노나이트릴 화합물 (1.296 g, 68% 수율)을 얻었다.

[446] R_f (아세트산 <65> 에틸/헥산, 1:5) 0.7;

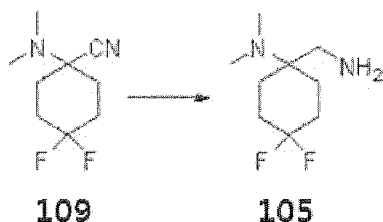
[447] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.94-2.18 (m, 8 H), 2.37 (s, 6 H).

[448]

[449] STEP 4: 1-(아미노메틸)-4,4-다이플루오로-N,N-다이메틸사이클로헥산아민의

제조

[450]



[451] 질소 환경하에서, 리튬알루미늄하이드라이드 (141 mg, 3.72 mmol)의 에틸에테르 (10 mL)용액에 상기 화학식 109의 1-(다이메틸아미노)-4,4-다이플루오로사이클로헥산카보나이트릴 (233.3 mg, 1.24 mmol)의 에틸 에테르 (4 mL)용액을 0 °C에서 천천히 가하였다. 반응 혼합물을 3일 동안 환류 시켜주고, 0 °C에서 에틸 에테르 (20 mL)를 더 첨가하여, 물 (0.8 mL)을 0 °C에서 천천히 가하고, 1시간 동안 교반 시켜준다. 반응 혼합물을 Celite로 여과시킨 후, 에틸 에테르로 씻어 주고 여과액을 감압 하에서 용매를 제거 하여 목적하는 상기 화학식 105의 다이아민 화합물 (206.8 mg, 87% 수율)을 얻었다.

[452] 얻어진 다이아민 화합물의 분석 자료는 다음과 같다.

[453] R_f (아세트산 <60> 에틸/헥산, 1:1) 0.1;

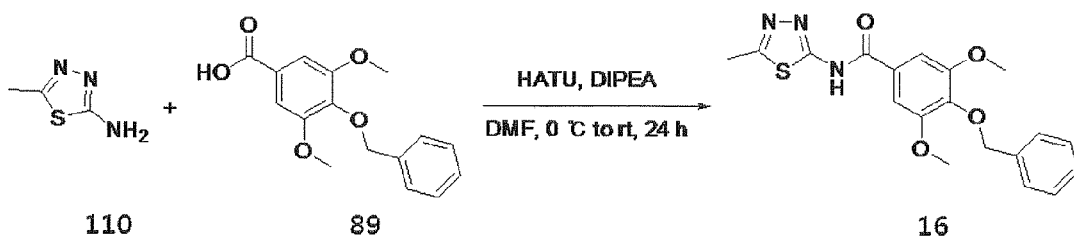
[454] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.64 (m, 2 H), 1.75-1.87 (m, 4 H), 1.98-2.12 (m, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 2.55 (s, 2 H).

[455]

[456] 제조예 15: 화학식 16의 화합물(VVZ-017)의 제작

[457] [반응식 16]

[458]



[459] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 16과 같이 화학식 110의 화합물 2-아미노-5-메틸-1,3,4-티아디아졸 (76.5 mg, 0.764 mmol)과 제조예 1에서 제조한 상기 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (220.24 mg, 0.764 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 16의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-017; 196.50 mg, 76.7% 수율)을 얻었다.

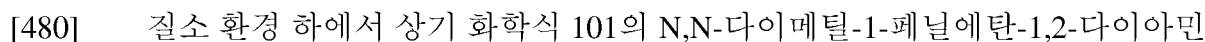
[460] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[461] ^1H -NMR (MeOD-d_4) δ 2.70(s, 3H), 3.93(s, 6H), 5.07(s, 2H), 7.28~7.46(m, 7H).

[462]

[463] 제조예 16: 화학식 17의 화합물(VVZ-018)의 제작

[464] [반응식 17]



(292 mg, 1.78 mmol, Alfa Aesar에서 구입)과 트라이에틸아민 (0.55 mL, 3.95 mmol)의 THF (8 mL) 용액을 0°C로 냉각시킨 후, 제조예 1에서 제조한 상기 화학식 85의 염화 4-n-벤질-3,5-다이메톡시벤조산 (606 mg, 1.98 mmol)의 THF (12 mL) 용액을 천천히 가하였다. 같은 온도에서 30분 동안 교반한 후, 실온에서 18시간 동안 방치 하였다. 반응 중 생성된 침전물을 여과하여 제거하고 클로로포름으로 묶힌 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척하고 분리하여 황산나트륨으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 관 크로마토그래피 (아세트산 에틸/헥산/트라이에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 19의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-020; 451.3 mg, 52% 수율)을 얻었다.

[481] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[482] R_f (아세트산 에틸/헥산/트라이에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.1;

[483] HRMS (EI+) calcd for C₂₆H₃₀N₂O₄ ([M+]) 434.2206,

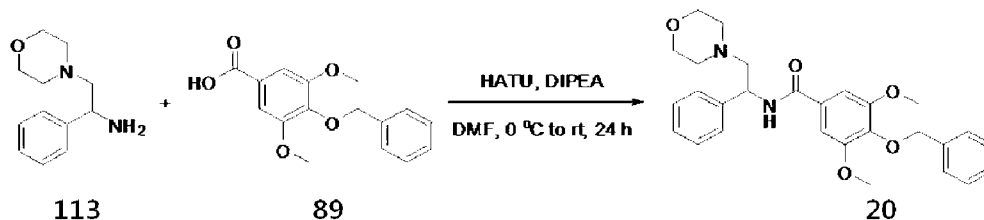
[484] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 2.27 (s, 6 H), 3.61-3.70 (m, 2 H), 3.80 (s, 6 H), 4.00 (dd, 1 H, J = 12.0 Hz, 5.5 Hz), 4.98 (s, 2 H), 6.90 (s, 2 H), 7.27-7.43 (m, 10 H).

[485]

[486] **제조예 19: 화학식 20의 화합물(VVZ-021)의 제작**

[487] [반응식 20]

[488]



[489] 상기 화학식 113의 2-모포리노-1-페닐에탄아민 (516.3 mg, 2.50 mmol, Enamine사 구입)을 실온에서 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의

4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (793.75 mg, 2.75 mmol)과

다이아이소프로필에틸아민 (1.75 mL, 10.01 mmol)의 DMF (12 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고,

2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,

3-테트라메틸유로늄헥사플루오로로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 1.05 g, 2.75 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서

제거하고 남은 농축물에 클로로포름 (25 mL)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na₂SO₄)

으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 관 크로마토그래피 (아세트산

에틸/헥산/트라이에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 20의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-021; 355.2 mg, 30% 수율)을 얻었다.

[490] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[491] R_f (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.5;

[492] HRMS (EI+) calcd for $C_{28}H_{32}N_2O_5$ ($[M+]$) 476.2311,

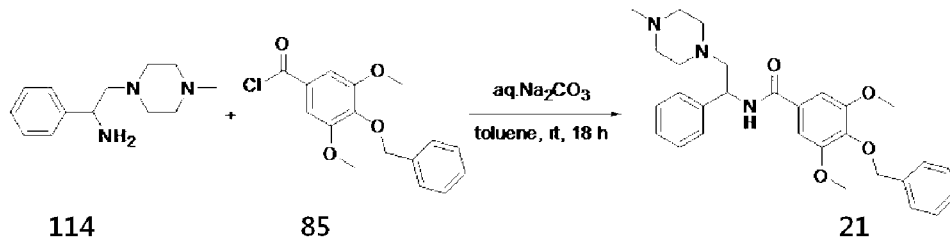
[493] 1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 2.50 (m, 2 H), 2.61-2.63 (m, 3 H), 2.91 (t, 1 H, J = 12.0 Hz), 3.68 (m, 4 H), 3.88 (s, 6 H), 5.02 (s, 2 H), 5.31 (d, 1 H, J = 7.0 Hz), 7.20 (s, 2 H), 7.30-7.35 (m, 6 H), 7.40 (d, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.44 (d, 2 H, J = 6.5 Hz).

[494]

[495] 제조예 20: 화학식 21의 화합물(VVZ-022)의 제작

[496] [반응식 21]

[497]



[498] 상기의 제조예 12와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 21과 같이 상기 화학식 85의 염화 4-벤질옥시-3,5-다이메톡시벤조산 (61.350 mg, 0.200 mmol)과 상기 화학식 114의 화합물 2-(4-메틸피페라지닐)-1-페닐에틸아민 (52.64 mg, 0.240 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 21의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-022; 50.70 mg, 51.8% 수율)을 얻었다.

[499] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

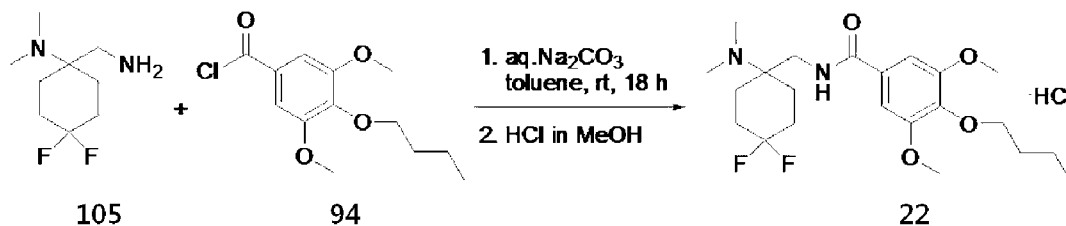
[500] 1H -NMR(MeOD- d_4) δ 2.28(s, 3H), 2.32(m, 4H), 2.63(m, 4H), 2.94(m, 2H), 3.88(s, 6H), 5.01(s, 2H), 5.29(m, 1H), 7.00~7.46(m, 12H).

[501]

[502] 제조예 21: 화학식 22의 화합물(VVZ-023)의 제작

[503] [반응식 22]

[504]



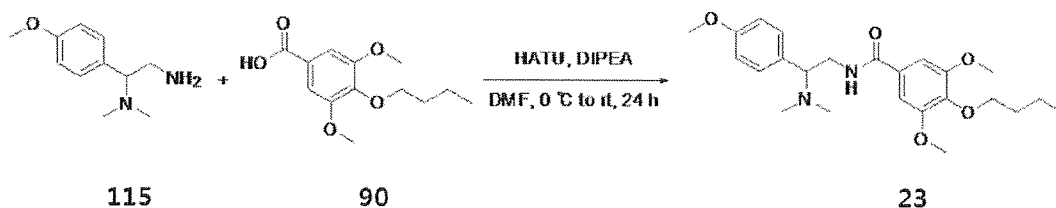
[505] 상기의 제조예 12와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 22와 같이 상기 화학식 94의 염화 4-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (22.636 mg, 0.083 mmol)과 상기 제조예 14에서 제조한 화학식 105의 화합물 (1-아미노메틸-4,4-디플루오로-시클로헥실)-디메틸아민 (15.96 mg, 0.083 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 22의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-023; 16.90 mg, 43.8% 수율)을 얻었다.

[506]

[507] 제조예 22: 화학식 23의 화합물(VVZ-024)의 제작

[508] [반응식 23]

[509]



[510] 상기 화학식 115의 1-(4-메톡시페닐)-N,N-다이메틸에탄-1,2-다이아민 (134.6 mg, 0.69 mmol, Enamine 사 구입)을 실온에서 상기 상기 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 4-n-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (193.8 mg, 0.76 mmol)과 다이아이스프로필에틸아민 (0.48 mL, 2.77 mmol)의 DMF (6 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 289.76 mg, 0.76 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름 (15 mL)을 가하여 만든 용액을 탄산칼슘 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na₂SO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 판 크로마토그래피 (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 23의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-024; 242.4 mg, 81% 수율)을 얻었다.

[511] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[512] R_f (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.2;

[513] HRMS (EI+) calcd for C₂₄H₃₄N₂O₅ ([M+]) 430.5372,

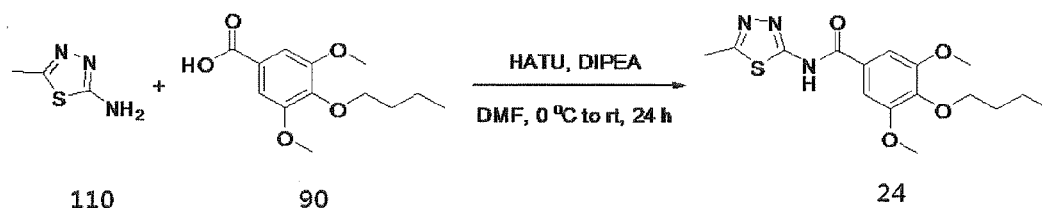
[514] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0.95 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.47-1.51 (m, 2 H), 1.63-1.69 (m, 2 H), 2.25 (s, 6 H), 3.58-3.66 (m, 2 H), 3.76-3.81 (m, 9 H), 3.93 (t, 2 H, J = 6.5 Hz), 3.97 (q, 1 H, J = 5.5 Hz), 6.90 (s, 2 H), 6.92 (d, 2 H, J = 8.5 Hz), 7.24 (d, 2 H, J = 8.5 Hz).

[515]

[516] 제조예 23: 화학식 24의 화합물(VVZ-025)의 제작

[517] [반응식 24]

[518]



[519] 상기 화학식 110의 화합물 2-아미노-5-메틸-1,3,4-티아디아졸 (314.6 mg, 2.73 mmol, TCI사 구입)을 실온에서 상기 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 4-n-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (772 mg, 3.04 mmol)과

다이아이소프로필에틸아민 (1.64 mL, 10.92 mmol)의 DMF (15 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고,

2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,

3-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 1.15 g, 3.04 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름 (30 mL)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na₂SO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 관 크로마토그래피 (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 24의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-025; 545.7 mg, 56.8% 수율)을 얻었다.

[520] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[521] R_f (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.2;

[522] HRMS (EI+) calcd for C₁₆H₂₁N₃O₄S ([M+]) 351.1253,

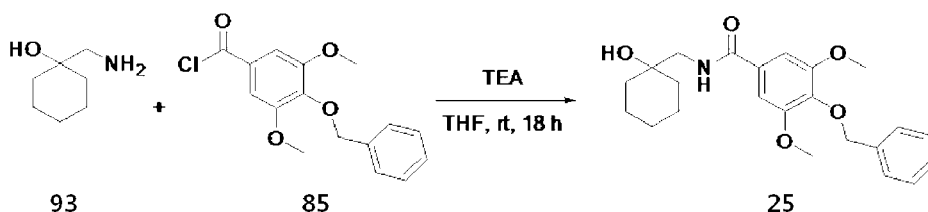
[523] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 0.98 (t, 3 H, J = 7.5 Hz), 1.50-1.55 (m, 2 H), 1.67-1.72 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 3.92 (s, 6 H), 4.02 (t, 2 H, J = 6.5 Hz), 7.41 (s, 2 H).

[524]

[525] 제조예 24: 화학식 25의 화합물(VVZ-026)의 제작

[526] [반응식 25]

[527]



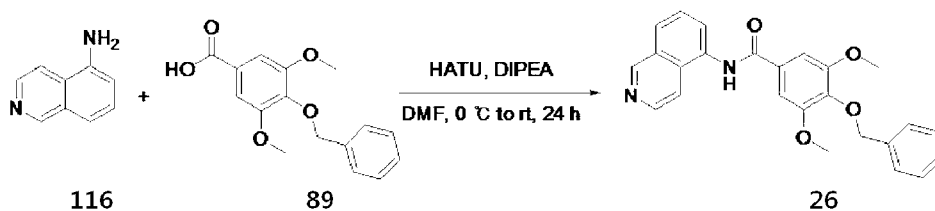
[528] 상기의 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 25와 같이 화학식 93의 1-아미노메틸-1-사이클로헥사놀 (111.62 mg, 0.864 mmol)과 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 85의 염화 4-벤질옥시-3,5-다이메톡시벤조산 (265 mg, 0.864 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 25의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-026; 216.50 g, 62.7% 수율)을 얻었다.

[529]

[530] 제조예 25: 화학식 26의 화합물(VVZ-027)의 제작

[531] [반응식 26]

[532]



[533] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 26과 같이

화학식 116의 화합물 5-아미노아이소퀴놀린 (50.00 mg, 0.347 mmol)과 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (114.98 mg, 0.399 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 26의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-027; 36.40 mg, 25.3% 수율)을 얻었다.

[534] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

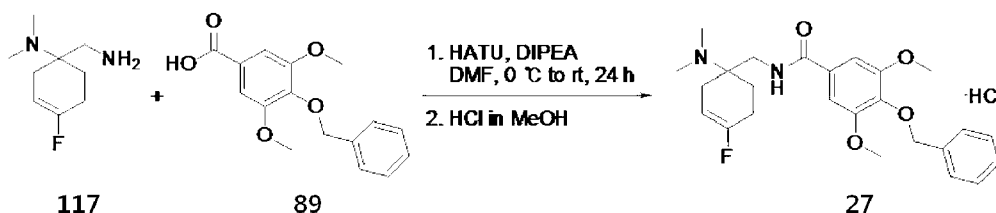
[535] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 3.33(s, 6H), 5.02(s, 2H), 7.33~9.37(m, 12H).

[536]

[537] **제조예 26: 화학식 27의 화합물(VVZ-028)의 제작**

[538] [반응식 27]

[539]



[540] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 27과 같이 화학식 117의 화합물

(1-아미노메틸-4-플루오로-사이클로헥스-3-에닐)-다이메틸-아민 (60.00 mg, 0.348 mmol)과 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (115.49 mg, 0.401 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 27의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-028; 88.00 mg, 52.7% 수율)을 얻었다.

[541] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

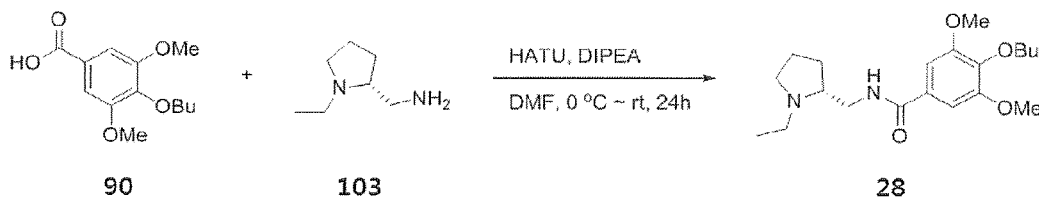
[542] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 2.15(m, 1H), 2.24(m, 1H), 2.39(m, 2H), 2.68(m, 2H), 2.95(s, 3H), 3.08(s, 3H), 3.73(d, 1H), 3.89(s, 6H), 3.99(d, 1H), 5.03(s, 2H), 7.23~7.46(m, 7H).

[543]

[544] **제조예 27: 화학식 28의 화합물(VVZ-029)의 제작**

[545] [반응식 28]

[546]



[547] 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (450 mg, 1.77 mmol)을 실온에서 상기 화학식 103의 화합물

[(2R)-1-에틸피롤리딘-2-일]메탄아민 (226.91 mg, 1.77 mmol, TCI사 구입)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.93 mL, 5.309 mmol)의 DMF(20 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스

페이트메탄아미늄 (HATU, 672.84 mg, 1.77 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름/메탄올 (9:1)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 관 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 10:1)로 분리 정제하였다. 이에 상기 화학식 28의 벤즈아마이드 화합물 (563.00 mg, 87% 수율)을 얻었다.

[548] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[549] R_f (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v) 0.3;

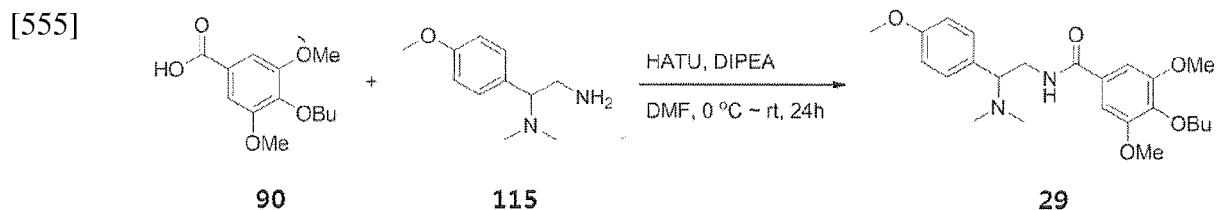
[550] HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ ($[\text{M}^+]$) 746.4830,

[551] ^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 0.98 (t, 3 H, $J = 7.3$ Hz), 1.21 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.47-1.54 (m, 2 H), 1.65-1.73 (m, 3 H), 1.76-1.83 (m, 2 H), 1.95-2.01 (m, 1 H), 2.30-2.42 (m, 2 H), 2.76 (br, 1 H), 3.21 (br, 1 H), 3.66 (dd, 1 H, $J = 13.3, 4.3$ Hz), 3.89 (s, 6 H), 4.01 (t, 2 H, 11.5 Hz), 7.18 (s, 2 H).

[552]

[553] **제조예 28: 화학식 29의 화합물(VVZ-030)의 제작**

[554] [반응식 29]



[556] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 29와 같이 화학식 90의 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (150.00 mg, 0.590 mmol)과 상기 화학식 115의 1-(4-메톡시페닐)-N,N-다이에틸에탄-1,2-다이아민 (114.60 mg, 0.590 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 29의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-030; 250.40 mg, 98.6% 수율)을 얻었다.

[557] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

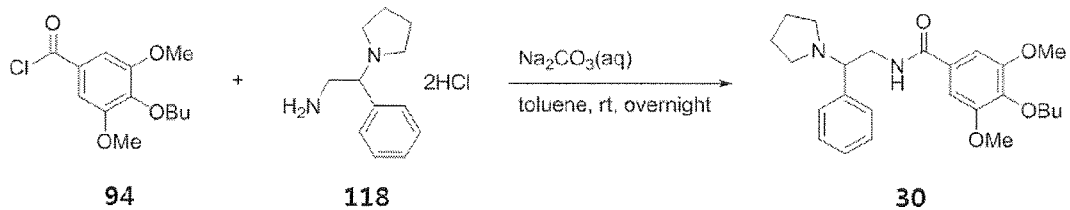
[558] ^1H -NMR ($\text{MeOD}-d_4$) δ 0.95(t, 3H), 1.49(m, 2H), 1.64(m, 2H), 2.37(s, 6H), 3.62(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.78(s, 6H), 3.95(t, 2H), 3.97(m, 1H), 6.88(s, 2H), 6.89~7.24(dd, 4H).

[559]

[560] **제조예 29: 화학식 30의 화합물(VVZ-031)의 제작**

[561] [반응식 30]

[562]



[563] 상기의 제조에 12와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 30과 같이 상기 화학식 94의 염화 4-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (54.544 mg, 0.200 mmol)과 상기 화학식 118의 화합물 (63.17 mg, 0.240 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 30의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-031; 68.60 mg, 80.4% 수율)을 얻었다.

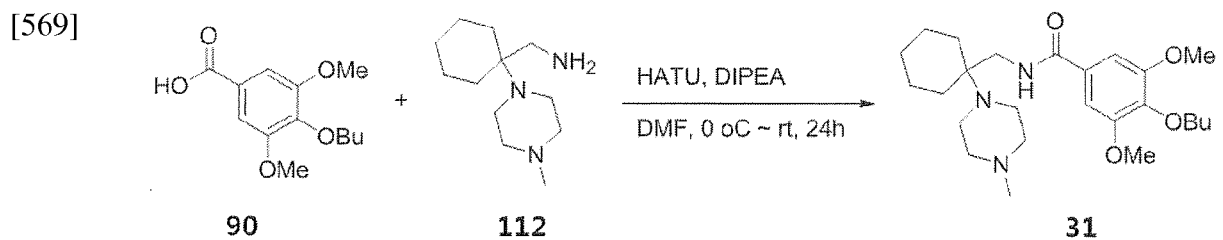
[564] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[565] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 0.95(t, 3H), 1.49(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.82(m, 4H), 2.52(m, 2H), 2.72(m, 2H), 3.55(m, 2H), 3.85(s, 6H), 3.85(t, 2H), 4.06(dd, 1H), 7.27~7.39(m, 7H).

[566]

[567] 제조예 30: 화학식 31의 화합물(VVZ-032)의 제작

[568] [반응식 31]



[570] 상기 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 4-tert-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (450 mg, 1.77mmol)을 실온에서 상기 화학식 112의 1-[1-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]메탄아민 (374.03 mg, 1.77 mmol, Chembridge사 구입)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.93 mL, 5.31 mmol)의 DMF (20 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로늄헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 672.84 mg, 1.77 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름/메탄올(9:1)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 판 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 10:1)로 분리 정제하였다. 이에 상기 화학식 31의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-032; 672.00 mg, 85% 수율)을 얻었다.

[571] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[572] R_f (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v) 0.3;

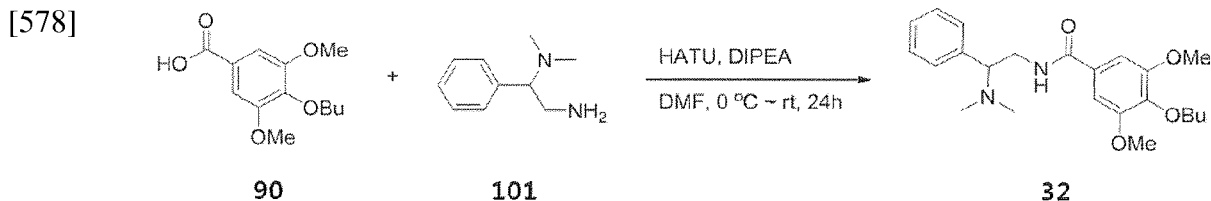
[573] HRMS (EI+) calcd for C₂₅H₄₁N₃O₄ ([M+]) 447.3097, found xxx.xxxx

[574] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ0.98 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.37-1.45 (m, 5 H), 1.50-1.54 (m, 3 H), 1.63-1.72 (m, 4 H), 1.80-1.83 (br, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.80 (br, 3 H), 2.87 (s, 2 H), 3.00 (s, 2 H), 3.46 (s, 2 H), 3.89 (s, 6 H), 3.99 (t, 2 H, J = 6.5 Hz), 7.14 (s, 2 H).

[575]

[576] 제조예 31: 화학식 32의 화합물(VVZ-033)의 제작

[577] [반응식 32]



[579] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 32와 같이 화학식 101의 화합물 N,N-다이메틸-1-페닐에탄-1,2-다이아민 (150 mg, 0.590 mmol)과 상기 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (96.89 mg, 0.590 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 32의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-033; 182.40 mg, 77.2% 수율)을 얻었다.

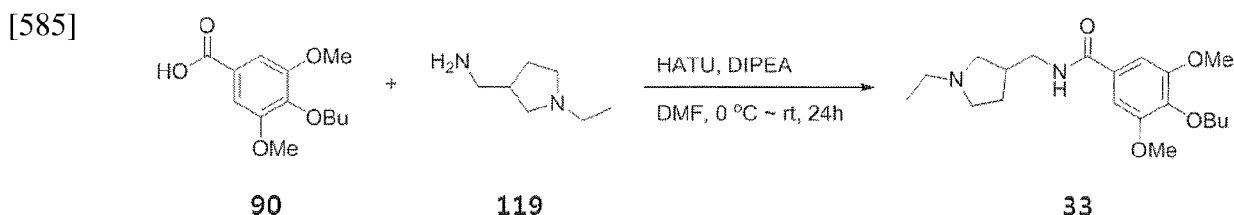
[580] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[581] ¹H-NMR(MeOD-d₄) δ 0.96(t, 3H), 1.50(m, 2H), 1.67(m, 2H), 2.27(s, 6H), 3.66(m, 2H), 3.80(s, 6H), 3.95(t, 2H), 4.01(m, 1H), 6.91(s, 2H), 7.34(m, 5H).

[582]

[583] 제조예 32: 화학식 33의 화합물(VVZ-034)의 제작

[584] [반응식 33]



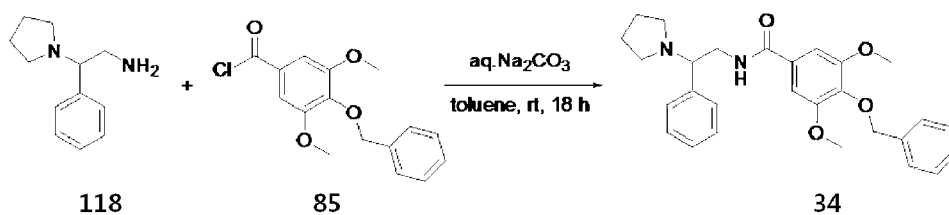
[586] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 33과 같이 화학식 119의 화합물 (1-아미노메틸-사이클로헥실)다이메틸아민 (75.64 mg, 0.590 mmol)과 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (150 mg, 0.590 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 33의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-034; 116.20 mg, 54% 수율)을 얻었다.

[587]

[588] 제조예 33: 화학식 34의 화합물(VVZ-035)의 제작

[589] [반응식 34]

[590]



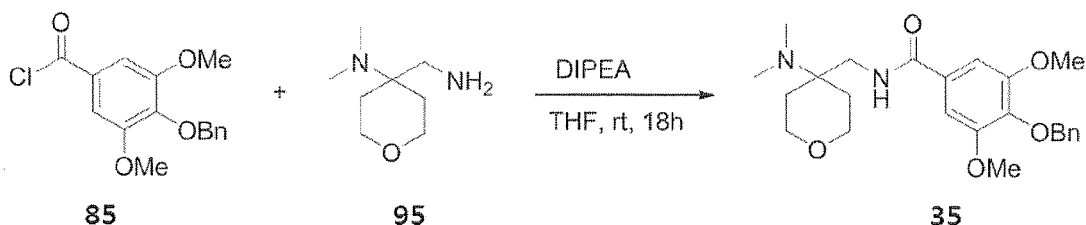
[591] 상기의 제조에 12와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 34와 같이 상기 제조에 1에서 제조한 화학식 85의 염화 4-벤질옥시-3,5-다이메톡시벤조산 (0.755 mL, 0.2 M, 0.181 mmol) 과 상기 화학식 118의 화합물 (0.903 mL, 0.2 M, 0.181 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 34의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-035; 47.50 mg, 68.5% 수율)을 얻었다.

[592]

[593] **제조예 34: 화학식 35의 화합물(VVZ-036)의 제작**

[594] [반응식 35]

[595]



[596] 상기의 제조에 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 25와 같이 화학식 95의 4-(아미노메틸)-N,N-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (99.87 mg, 0.631 mmol)과 상기 제조에 1에서 제조한 화학식 85의 염화 4-n-벤질-3,5-다이메톡시벤조산 (193.600 mg, 0.631 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 35의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-036; 269.100 mg, 99.5% 수율)을 얻었다.

[597] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

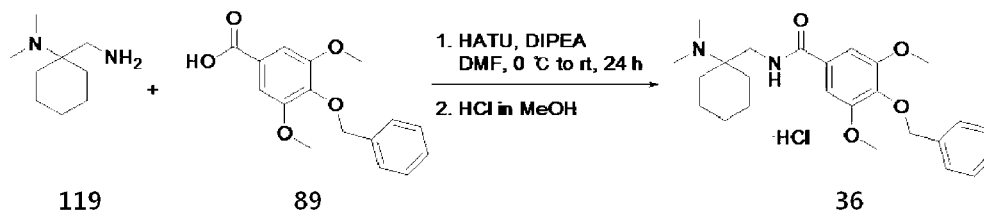
[598] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.65(m, 2H), 1.84(m, 2H), 2.47(s, 6H), 3.67(m, 2H), 3.84(m, 2H), 3.85(s, 6H), 5.02(s, 2H), 7.16~7.44(m, 7H).

[599]

[600] **제조예 35: 화학식 36의 화합물(VVZ-037)의 제작**

[601] [반응식 36]

[602]



[603] 상기의 제조에 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 36과 같이 화학식 119의 화합물 (1-아미노메틸-사이클로헥실)다이메틸아민 (89.70 mg, 0.574 mmol)과 상기 제조에 1에서 제조한 화학식 89의

4-벤질옥시-3,4-다이에톡시벤조산 (190.31 mg, 0.660 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 36의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-037; 147.60 mg, 55.5% 수율)을 얻었다.

[604] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

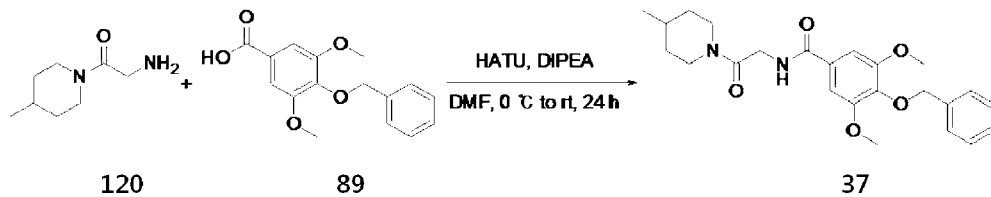
[605] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD-d_4) δ 1.3~2.0(m, 10H), 2.70(s, 6H), 3.89(s, 6H), 5.02(s, 2H), 7.25~7.45(m, 7H).

[606]

[607] 제조예 36: 화학식 37의 화합물(VVZ-040)의 제작

[608] [반응식 37]

[609]



[610] 상기 화학식 120의 2-아미노-1-(4-메틸피페리딘-1-일)에탄온 (24 mg, 0.15 mmol)을 실온에서 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이에톡시벤조산 (48.72 mg, 0.17 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.61 mmol)의 DMF (3 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3, 3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 58.41 mg, 0.15 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름 (5 mL)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na_2SO_4)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하고 농축 혼합물을 클로로포름과 헥산으로부터 재결정화 하여 목적하는 상기 화학식 37의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-040; 27.2 mg, 42% 수율)을 얻었다.

[611] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[612] R_f (아세트산 에틸/헥산/트리에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.7;

[613] HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ ($[\text{M}^+]$) 426.2155,

[614] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOH-d_4) δ 0.98 (d, 3 H, $J = 6.0$ Hz), 1.06-1.14 (m, 1 H), 1.16-1.25 (m, 1 H), 1.64-1.72 (m, 2 H), 1.77 (1 H, $J = 13.0$ Hz), 2.68 (t, 1 H, $J = 13.0$ Hz), 3.11 (t, 1 H, $J = 13.0$ Hz), 3.87 (s, 6 H), 3.93 (d, 1 H, $J = 13.5$ Hz), 4.24 (q, 2 H, $J = 16.5$ Hz), 4.48 (d, 1 H, $J = 13.0$ Hz), 5.02 (s, 2 H), 7.20 (s, 2 H), 7.26-7.34 (m, 3 H), 7.44 (d, 2 H, $J = 7.0$ Hz).

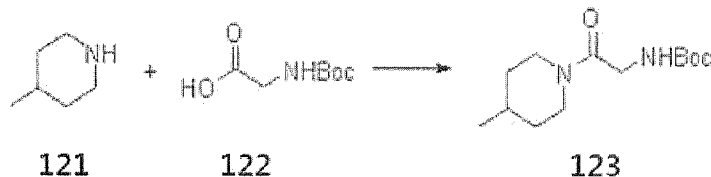
[615]

[616] 상기에서 사용된 화학식 120의 화합물은 TCI, Sigma-Aldrich사로부터 구입한 4-메틸 피페리딘과 2-(삼차-부톡시카보닐아미노)아세트산으로부터 출발하여

하기 2단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[617] STEP 1: 삼차-부틸-2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸카바메이트의 제조

[618]



[619] 질소환경 하에서, 상기 화학식 121의 2-(삼차-부톡시카보닐아미노)아세트산 (500 mg, 2.85 mmol)의 DMF (8 mL)용액을 0 °C에서 10분 동안 방치한 후, EDC 하이드로클로라이드 (601.87 mg, 3.14 mmol), HOBt 하이드레이트 (480.8 mg, 3.14 mmol) 그리고 4-메틸 피페리딘 (0.37 mL, 3.14 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 다이클로로메탄 (20 mL)을 가하여 만든 용액을 물로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na₂SO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 관 크로마토그래피 (아세트산 에틸/헥산, 1:5, v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 123의 카바메이트 화합물 (698.5 mg, 96% 수율)을 얻었다.

[620] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

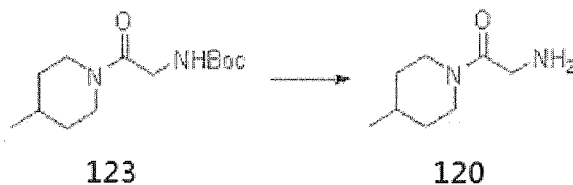
[621] R_f (아세트산 <5> 에틸/헥산, 1:5) 0.5;

[622] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 0.95 (d, 3 H, J = 6.5 Hz), 1.05-1.13 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.57-1.65 (m, 1 H), 1.66-1.72 (m, 2 H), 2.61 (t, 1 H, J = 12.5 Hz), 2.97 (t, 1 H, J = 13.5 Hz), 3.65 (d, 1 H, J = 13.5 Hz), 3.90-3.99 (m, 2 H), 4.53 (d, 1 H, J = 13.0 Hz), 5.57 (br, 1 H).

[623]

[624] STEP 2: 2-아미노-1-(4-메틸피페리딘-1-일)에탄온의 제조

[625]



[626] 상기 화학식 123의 삼차-부틸-2-(4-메틸피페리딘-1-일)-2-옥소에틸카바메이트 (82.3 mg, 0.32 mmol)의 다이클로로메탄 (3.5 mL)용액에 트라이플루오로아세트산 (TFA, 0.12 mL, 1.61 mmol)을 0 °C에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 0 °C에서 5% 중탄산나트륨 수용액을 가한 후, 다이클로로메탄 (10 mL)을 첨가하고, 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na₂SO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하여 목적하는 상기 화학식 120의 아세트아마이드 화합물 (34 mg, 68% 수율)을 얻었다.

[627] 얻어진 아세트아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[628] R_f (아세트산 <60> 에틸/헥산, 2:1) 0.1;

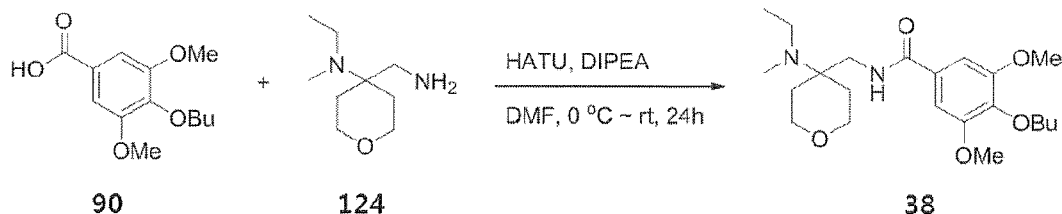
[629] ^1H NMR (500 MHz CDCl_3) δ 0.97 (d, 3 H, $J = 8.5$ Hz), 1.07-1.15 (m, 2 H), 1.59-1.67 (m, 1 H), 1.68-1.74 (m, 2 H), 2.63 (t, 1 H, $J = 14.5$ Hz), 2.99 (t, 1 H, $J = 15.5$ Hz), 3.67 (d, 1 H, $J = 15.5$ Hz), 3.92-4.01 (m, 2 H), 4.55 (t, 1 H, $J = 15.0$ Hz), 5.59 (br, 2 H).

[630]

[631] 제조예 37: 화학식 38의 화합물(VVZ-041)의 제작

[632] [반응식 38]

[633]



[634] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 38과 같이 화학식 124의 화합물

4-(아미노메틸)-N-에틸-N-메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민 (1.015 g, 5.899 mmol)과 상기 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (1.50 g, 5.899 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 38의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-041; 1.504 g, 56.5% 수율)을 얻었다.

[635] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

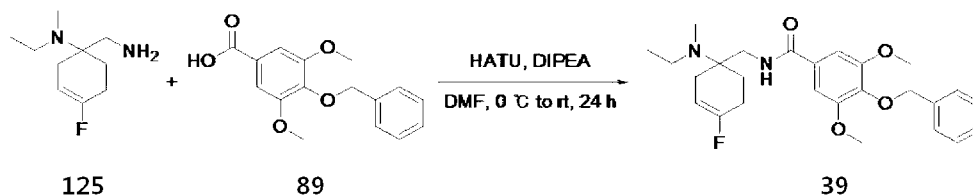
[636] ^1H -NMR (MeOD-d_4) δ 0.96(t, 3H), 1.09(t, 3H), 1.52(m, 2H), 1.66(m, 4H), 1.82(m, 2H), 2.36(s, 3H), 2.68(q, 2H), 3.54(s, 2H), 3.64(m, 2H), 3.84(m, 2H), 3.88(s, 6H), 3.97(t, 2H), 7.13(s, 2H).

[637]

[638] 제조예 38: 화학식 39의 화합물(VVZ-050)의 제작

[639] [반응식 39]

[640]



[641] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 39와 같이 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이메톡시벤조산 (33.88 mg, 0.118 mmol)과 상기 화학식 125의 화합물

(1-아미노메틸-4-플루오로-시클로헥스-3-에닐)-에틸메틸아민 (19.9 mg, 0.107 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 39의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-050; 16.00 mg, 32.8% 수율)을 얻었다.

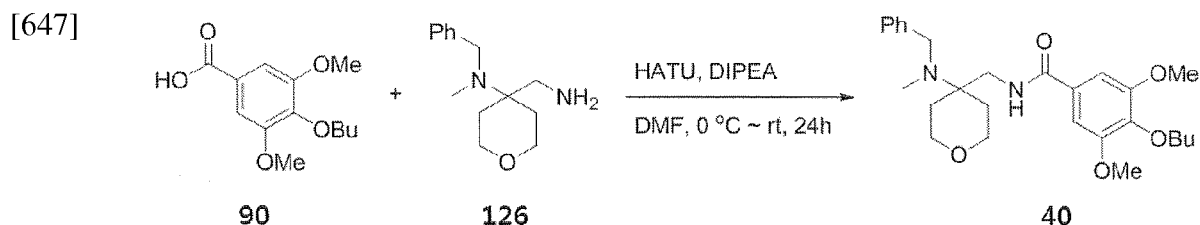
[642] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[643] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD-d_4) δ 0.95(t, 3H), 1.67(m, 1H), 1.88(m, 2H), 2.15(m, 3H), 2.25(s, 3H), 2.45(m, 1H), 2.63(m, 1H), 3.41(dd, 2H), 3.78(s, 6H), 4.92(s, 2H), 5.02(d, 1H), 7.15(s, 2H), 7.16~7.36(m, 5H).

[644]

[645] 제조예 39: 화학식 40의 화합물(VVZ-067)의 제작

[646] [반응식 40]



[648] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 40과 같이 상기 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (150.00 mg, 0.590 mmol)과 상기 화학식 126의 화합물 4-(아미노메틸)-N-벤질-N-메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민 (138.24 mg, 0.590 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 40의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-067; 158.50 mg, 57.1% 수율)을 얻었다.

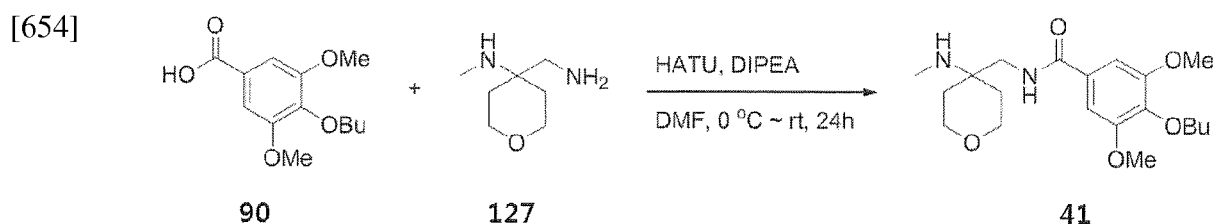
[649] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[650] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD-d_4) δ 0.98(t, 3H), 1.52(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.75(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.29(s, 3H), 3.65(s, 2H), 3.95(s, 6H), 3.97(m, 2H), 3.99(t, 2H), 7.17~7.38(m, 7H).

[651]

[652] 제조예 40: 화학식 41의 화합물(VVZ-068)의 제작

[653] [반응식 41]



[655] 제조예 2에서 제조한 상기 화학식 90의 4-n-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 (1.5 g, 5.90 mmol)을 실온에서 상기 화학식 127의 4-(아미노메틸)-N-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (0.85 g, 5.90 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민 (3.09 mL, 17.70 mmol)의 DMF (40 mL) 용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 2.24 g, 5.90 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 아세트산 에틸을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 (MgSO_4

)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 관 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 10:1)로 분리 정제하였다. 이에 얻어진 유기물을 메탄올에 녹인 후, 1.25 M-염산 메탄올용액 (5.66 mL, 7.08 mmol)을 첨가하여 45°C에서 15분 동안 교반하였다. 그 후 용매를 감압하에 제거하여 상기 화학식 41의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-068; 1.54 g, 63% 수율)을 얻었다.

[656]

[657] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

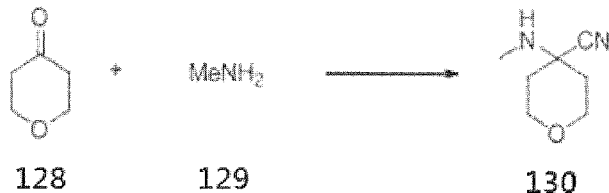
[658] R_f (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v) 0.1;[659] HRMS (EI+) calcd for C₂₀H₃₃ClN₂O₅ ([M+]) 416.2078,[660] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ0.98 (t, 3 H, 7.5 Hz), 1.50-1.54 (m, 2 H), 1.68-1.71 (m, 2 H), 1.85-1.92 (m, 4 H), 2.79 (s, 3 H), 3.75 (t, 2 H, 11.5 Hz), 3.87 (s, 2 H), 3.91 (s, 6 H), 3.94-4.01 (m, 4 H), 7.28 (s, 2 H).

[661]

[662] 상기에서 사용된 화학식 127의 화합물은 Sigma-Aldrich사로부터 구입한 N-메틸아민 염산염과 TCI사로부터 구입한 테트라하이드로-4H-피란-4-온으로부터 출발하여 하기 2단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[663] STEP 1: 4-(메틸아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-카르보니트릴의 제조

[664]



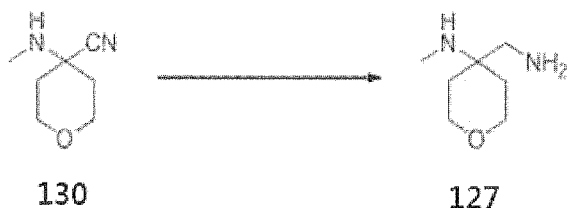
[665] 상기 화학식 129의 N-메틸아민 염산염 (8.60 mL, 99.88 mmol)에 1.25 M 염산 메탄올 용액을 더하여 상온에서 하루밤동안 교반시킨 후 감압하에 용매를 제거한다. 만들어진 아민염산염에 상기 화학식 128의 테트라하이드로-4H-피란-4-온을 첨가하고, 여기에 시안화칼륨 수용액(6.50 g, 99.88 mmol) 50 mL를 섞어준다. 이 혼합물을 0°C에서 10분간 교반한 후 상온에서 18시간 동안 교반한다. 반응종료 후 고체 탄산칼륨을 첨가한 후 에틸 에테르와 탄산칼륨 수용액으로 세척 및 분리하여 얻어진 유기층을 황산나트륨으로 건조하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이에 상기 화학식 130의 니트릴화합물 (9.11 g, 65%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

[666] R_f (아세트산 에틸/헥산, 1:1, v/v) 0.2;[667] ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ1.67 (td, 2 H, J = 12.1, 3.8 Hz), 2.02 (d, 2 H, J = 12.0 Hz), 2.45 (s, 3 H), 3.61 (t, 2 H, J = 11.7 Hz), 3.95 (dt, 2 H, J = 12.5, 3.9 Hz).

[668]

[669] STEP 2: 4-(아미노메틸)-N-메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민의 제조

[670]



[671] 상기 화학식 130의 4-(메틸아미노)테트라히드로-2H-피란-4-카르보니트릴(9.28 g, 66.25 mmol)을 에틸 에테르 (80 mL)에 녹인 것을 리튬알루미늄하이드리드 (5.03 g, 132.50 mmol)의 에틸 에테르 (300 mL)에 상온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 리플럭스로 2일간 반응시키고 상온으로 식힌 다음 물 20 mL로 쿼치시키고 난 후 이 내용물을 여과하여 얻은 액체를 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이에 상기 화학식 127의 아민화합물 (8.02 g, 84%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

[672] R_f (아세트산 에틸/메탄올, 10:1, v/v) 0.01;

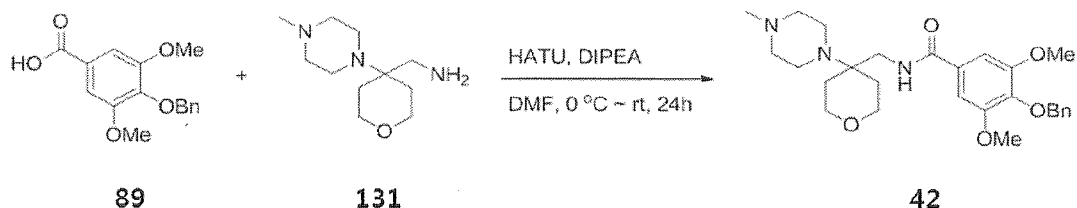
[673] ^1H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 1.51-1.54 (br, 2 H), 1.74-1.79 (m, 2 H), 2.93 (s, 3 H), 2.82 (s, 2 H), 3.52-3.57 (m, 2 H), 3.78-3.83 (m, 2 H).

[674]

[675] **제조예 41: 화학식 42의 화합물(VVZ-071)의 제작**

[676] [반응식 42]

[677]



[678] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 42와 같이 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 화합물 4-벤질옥시-3,5-디메톡시벤조산 (50.00 mg, 0.173 mmol)과 상기 화학식 131의 화합물 (4-(4-메틸피페라진-1-일)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민 (37.00 mg, 0.173 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 42의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-071; 55.40 mg, 66.1% 수율)을 얻었다.

[679] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

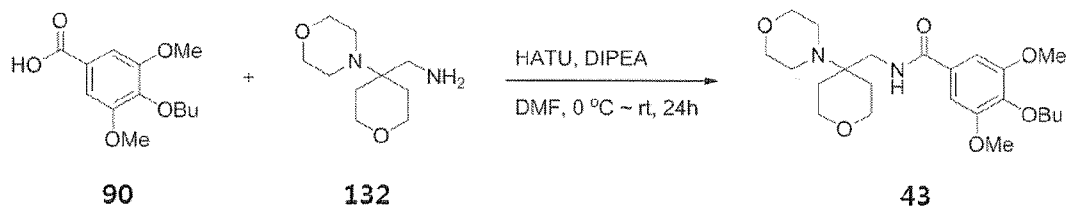
[680] ^1H -NMR (MeOD-d_4) δ 1.53(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.22(s, 3H), 2.43(m, 4H), 2.73(m, 4H), 3.41(s, 2H), 3.54(m, 2H), 3.72(m, 2H), 3.77(s, 6H), 4.92(s, 2H), 7.03~7.34(m, 4H).

[681]

[682] **제조예 42: 화학식 43의 화합물(VVZ-073)의 제작**

[683] [반응식 43]

[684]



[685] 상기의 제조에 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 43과 같이 상기 제조에 2에서 제조한 화학식 90의 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (50.00 mg, 0.197 mmol)과 상기 화학식 132의 화합물

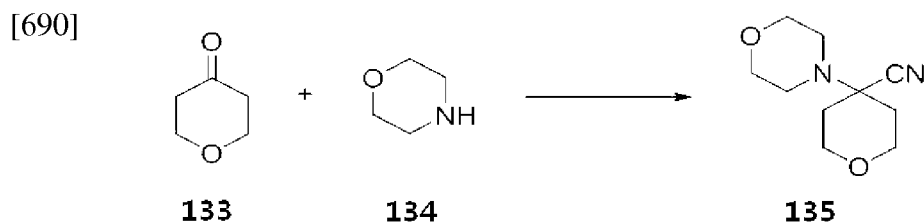
(4-모르폴리노테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민 (39.38 mg, 0.197 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 43의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-073; 74.60 mg, 86.9% 수율)을 얻었다.

[686] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[687] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 0.95(t, 3H), 1.52(m, 2H), 1.60(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.75(m, 2H), 2.76(m, 4H), 3.51(s, 2H), 3.62(m, 2H), 3.68(m, 4H), 3.83(m, 2H), 3.87(s, 6H), 3.96(t, 2H), 7.13(s, 2H).

[688] 상기에서 사용된 화학식 132의 화합물은 TCI사로부터 구입한 몰포린과 테트라하이드로-4H-피란-4-온으로부터 출발하여 하기 2단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[689] STEP 1: 4-몰포리노테트라하이드로-2H-피란-4-카보나이트릴의 제조



[691] 상기 화학식 134의 몰포린 (4.32 mL, 49.94 mmol)에 1.25 M-염산 메탄올 용액 (39.95 mL)을 더하여 상온에서 하룻밤 동안 교반시킨 후 감압 하에 용매를 제거한다. 만들어진 아민 염산염에 상기 화학식 133의 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (5.0 g, 49.94 mmol)을 첨가하고, 여기에 사이안화칼륨 수용액 (KCN, 3.25 g, 49.94 mmol, 40 mL)를 섞어준다. 이 혼합물을 0 °C에서 10분간 교반한 후 상온에서 18시간 동안 교반한다. 반응종료 후 고체 탄산칼륨 (K_2CO_3)을 첨가한 후 에틸 에테르와 탄산칼륨 (K_2CO_3)수용액으로 세척 및 분리하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na_2SO_4)으로 건조하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이에 상기 화학식 135의 나이트릴화합물 (2.94 g, 30%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

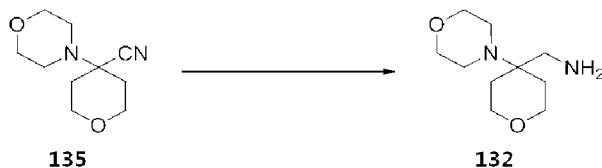
[692] R_f (아세트산 에틸/헥산, 1:1, v/v) 0.42;

[693] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, MeOD- d_4) δ 1.70 (td, 2 H, $J = 12.5, 4.0$ Hz), 2.13 (d, 2 H, $J = 12.0$ Hz), 2.64 (s, 4 H), 3.60 (t, 2 H, $J = 12.0$ Hz), 3.73 (t, 4 H, $J = 4.5$ Hz), 4.0 (dt, 2 H, $J = 12.5, 3.5$ Hz).

[694]

[695] STEP 2: (4-몰포리노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄아민의 제조

[696]



[697] 상기 화학식 135의 4-몰포리노테트라하이드로-2H-피란-4-카보나이트릴(2.94 g, 14.97 mmol)을 에틸 에테르/테트라하이드로퓨란 (20 mL/30 mL, v/v)에 녹인 것을 리튬알루미늄하이드리드 (LiAlH_4 , 1.14 g, 29.95 mmol)의 에틸 에테르 (150 mL) 용액에 상온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 2일간 환류시키고 상온으로 식힌 다음 물 (6 mL)를 첨가한 후 내용물을 여과하여 얻은 액체를 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이에 상기 화학식 132의 아민화합물 (1.83 g, 61%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

[698] R_f (아세트산 에틸/메탄올, 10:1, v/v) 0.01;

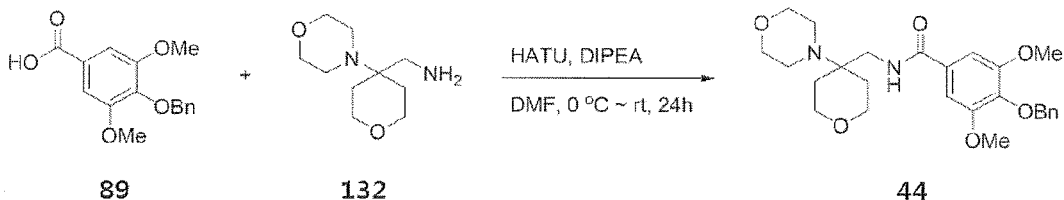
[699] ^1H NMR (500 MHz, MeOD-d_4) δ 1.50-1.54 (br, 2 H), 1.77-1.82 (m, 2 H), 2.65 (t, 4 H, $J = 4.5$ Hz), 2.76 (s, 2 H), 3.56-3.61 (m, 2 H), 3.67 (t, 4 H, $J = 4.5$ Hz), 3.81-3.85 (m, 2 H).

[700]

[701] 제조예 43: 화학식 44의 화합물(VVZ-074)의 제작

[702] [반응식 44]

[703]



[704] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 44와 같이 상기 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 화합물 4-벤질옥시-3,5-디메톡시벤조산 (50.00 mg, 0.173 mmol)과 상기 제조예 42에서 제조한 화학식 132의 화합물 (4-모르폴리노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄아민 (34.73 mg, 0.173 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 44의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-074; 78.80 mg, 96.6% 수율)을 얻었다.

[705] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

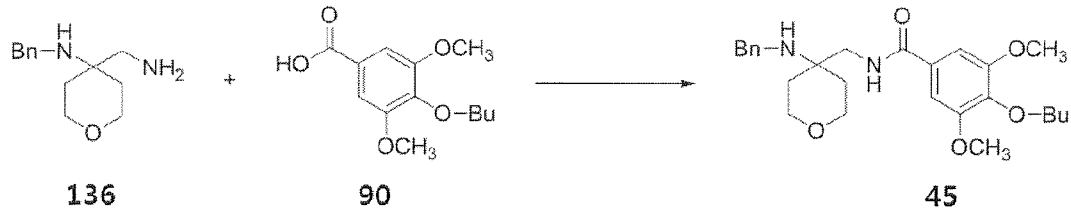
[706] ^1H -NMR(MeOD-d_4) δ 1.60(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.76(m, 4H), 3.51(s, 2H), 3.62(m, 2H), 3.67(m, 4H), 3.83(m, 2H), 3.87(s, 6H), 5.01(s, 2H), 7.12~7.44(m, 7H).

[707]

[708] 제조예 44: 화학식 45의 화합물(VVZ-083)의 제작

[709] [반응식 45]

[710]



[711] 제조예 2에서 제조한 화학식 90의 3,5-다이메톡시-4-부틸옥시벤조산 (50 mg, 0.197 mmol)을 실온에서 상기 화학식 136의 4-(아미노메틸)-N-벤질테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (43.3 mg, 0.197 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.103 mL, 0.590 mmol)의 DMF (5 mL)용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 74.8 mg, 0.197 mmol)을 가한 후 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름/메탄올 (9:1, v/v)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 (K₂CO₃)수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 판 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v)로 분리 정제하였다. 이에 상기 화학식 45의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-083; 50.7 mg, 56.5% 수율)을 얻었다.

[712] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[713] R_f(클로로포름/메탄올, 10:1, v/v) 0.34;

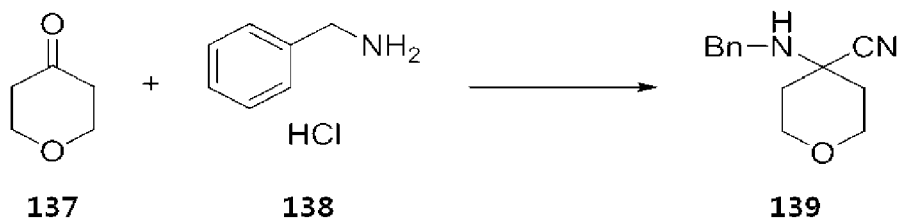
[714] ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 0.97 (t, 3 H, J = 7.3 Hz), 1.50-1.54 (m, 2 H), 1.68-1.72 (m, 6 H), 3.60 (s, 2 H), 3.70-3.72 (m, 2 H), 3.81 (s, 2 H), 3.88 (s, 8 H), 3.99 (t, 2 H, J = 6.5 Hz), 7.16 (s, 2 H), 7.21-7.31 (m, 3 H), 7.41-7.43(br, 2 H).

[715]

[716] 상기에서 사용된 화학식 136의 화합물은 Sigma-Aldrich사로부터 구입한 벤질아민 염산염과 TCI사로부터 구입한 테트라하이드로-4H-피란-4-온으로부터 출발하여 하기 2단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[717] STEP 1: 4-(벤질아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-카보나이트릴의 제조

[718]



[719] 상기 화학식 137의 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (5 g, 49.94 mmol)과 화학식 138의 벤질아민 염산염 (7.17 g, 49.94 mmol)을 혼합한 후 여기에 사이안화칼륨 수용액 (KCN, 3.25 g, 49.94 mmol, 50 mL)를 섞어준다. 이 혼합물을 0 °C에서 10분간 교반 한 후 상온에서 18시간 동안 교반한다. 반응종료 후 고체 탄산칼륨

(K₂CO₃)을 첨가한 후 에틸 에테르와 탄산칼륨 (K₂CO₃)수용액으로 세척 및 분리하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na₂SO₄)으로 건조하고 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이에 상기 화학식 139의 나이트릴화합물 (10.79 g, 99%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

[720] R_f(아세트산 에틸/헥산, 1:1, v/v) 0.73;

[721] ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1.74-1.79 (m, 2 H), 2.06 (dd, 2 H, J = 13.5, 1.5 Hz), 3.62 (td, 2 H, J = 11.3, 1.8 Hz), 3.87 (s, 2 H), 3.94-3.97 (m, 2 H), 7.22-7.38 (m, 5 H).

[722] STEP 2: 4-(아미노메틸)-N-벤질테트라하이드로-2H-피란-4-아민의 제조

[723]



[724] 상기 화학식 139의 4-(벤질아미노)테트라하이드로-2H-피란-4-카보나이트릴 (10.79 g, 49.89 mmol)을 에틸 에테르 (80 mL)에 녹인 것을 리튬알루미늄하이드라이드 (LiAlH₄, 3.79 g, 99.78 mmol)의 에틸 에테르 (300 mL) 용액에 상온에서 첨가하였다. 이 혼합물을 2일간 환류시키고 상온으로 식힌 다음 물 (15 mL)을 첨가한 후 내용물을 여과하여 얻은 액체를 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이에 상기 화학식 136의 아민 화합물 (9.8 g, 89.2%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다.

[725] R_f(아세트산 에틸/메탄올, 10:1, v/v) 0.1;

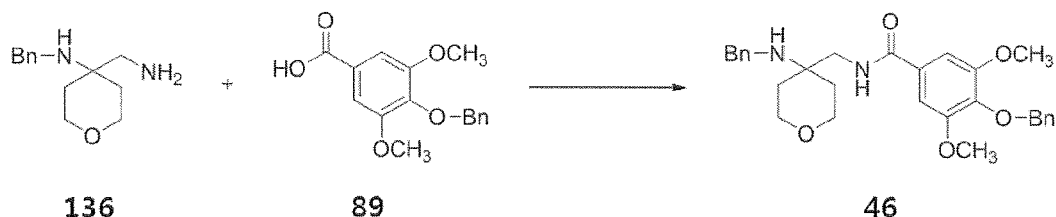
[726] ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 1.54-1.66 (m, 4 H), 2.68 (s, 2 H), 3.62-3.67 (m, 4 H), 3.81-3.86 (m, 2 H), 7.21-7.41 (m, 5 H).

[727]

[728] **제조예 45: 화학식 46의 화합물(VVZ-084)의 제작**

[729] [반응식 46]

[730]



[731] 제조예 1에서 제조한 화학식 89의 3,5-다이메톡시-4-벤질옥시벤조산 (50 mg, 0.173 mmol)을 실온에서 상기 제조예 44에서 제조한 화학식 136의 4-(아미노메틸)-N-벤질테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (38.2 mg, 0.173 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.091 mL, 0.520 mmol)의 DMF (5 mL)용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 65.9 mg, 0.173 mmol)을 가한 후 실온에서 18시간

동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름/메탄올 (9:1, v/v)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 (K_2CO_3)수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 ($MgSO_4$)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 관 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v)로 분리 정제하였다. 이에 상기 화학식 46의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-084; 68.3 mg, 80.3% 수율)을 얻었다.

[732] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

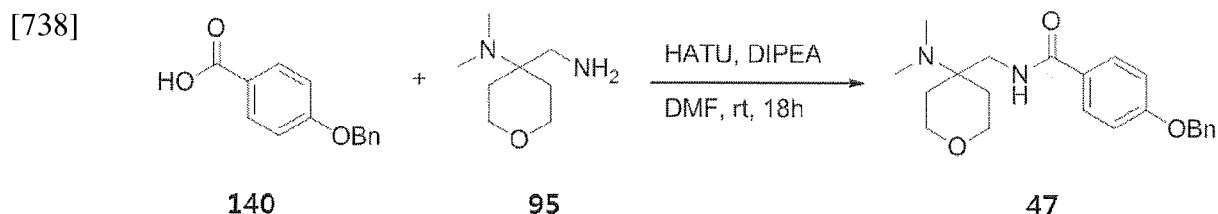
[733] R_f (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v) 0.39;

[734] 1H NMR (500 MHz, $MeOD-d_4$) δ 1.71 (s, 4 H), 3.60 (s, 2 H), 3.70-3.72 (br, 2 H), 3.80 (s, 2 H), 3.87-3.90 (br, 8 H), 5.03 (s, 2 H), 7.15 (s, 2 H), 7.22-7.45 (m, 10 H).

[735]

[736] **제조예 46: 화학식 47의 화합물(VVZ-038)의 제작**

[737] [반응식 47]



[739] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 47과 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (148.560 mg, 0.651 mmol)과 상기 화학식 95의 4-(아미노메틸)-N,N-다이메틸테트라하이드로-2H-피란-4-아민 (103.00 mg, 0.651 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 47의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-038; 164.50 mg, 68.6% 수율)을 얻었다.

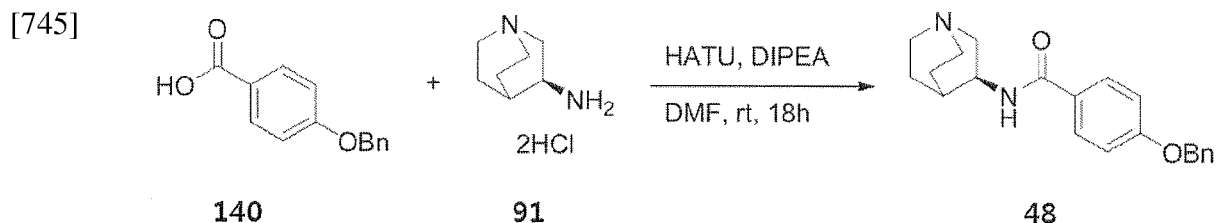
[740] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[741] 1H -NMR ($MeOD-d_4$) δ 1.63(m, 2H), 1.83(m, 2H), 2.44(s, 6H), 3.63(s, 2H), 3.66(m, 2H), 3.85(m, 2H), 5.15(s, 2H), 7.05~7.79(m, 9H).

[742]

[743] **제조예 47: 화학식 48의 화합물(VVZ-039)의 제작**

[744] [반응식 48]



[746] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 48과 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (50.00 mg, 0.219 mmol)과 상기 화학식 91의 화합물 (S)-3-아미노퀴누클리딘 염산염 (43.62 mg, 0.219 mmol)을 이용하여

제조되었고, 목적하는 상기 화학식 48의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-039; 66.20 mg, 89.8% 수율)을 얻었다.

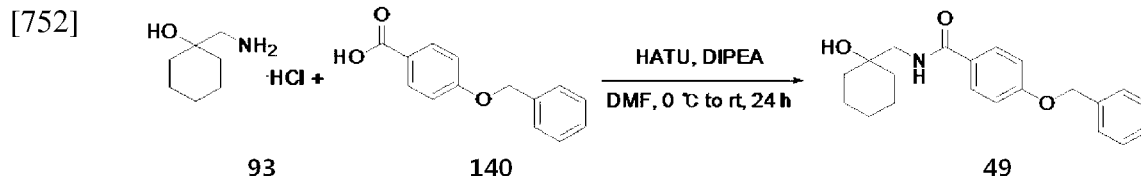
[747] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[748] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.53(m, 1H), 1.76(m, 2H), 1.88(m, 1H), 2.07(m, 1H), 2.82(m, 4H), 3.02(m, 2H), 4.13(m, 1H), 5.16(s, 2H), 7.04~7.81(m, 9H).

[749]

[750] 제조예 48: 화학식 49의 화합물(VVZ-048)의 제작

[751] [반응식 49]



[753] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 49와 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (119.42 mg, 0.523 mmol)과 상기 화학식 93의 1-아미노메틸-1-사이클로헥사놀 염산염 (78.8 mg, 0.476 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 49의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-048; 142.10 mg, 88.0% 수율)을 얻었다.

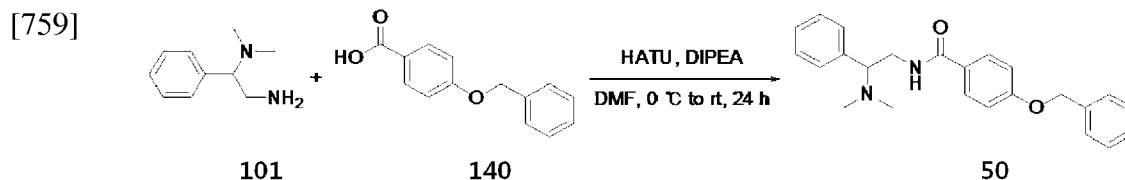
[754] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[755] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.32~1.69(m, 10H), 3.40(s, 2H), 5.16(s, 2H), 7.05~7.83(m, 9H).

[756]

[757] 제조예 49: 화학식 50의 화합물(VVZ-051)의 제작

[758] [반응식 50]



[760] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 50과 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (137.42 mg, 0.602 mmol)과 상기 화학식 101의 화합물 (2-아미노-1-페닐에틸)디메틸아민 (89.9 mg, 0.547 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 50의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-051; 116.70 mg, 56.9% 수율)을 얻었다.

[761] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[762] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 2.26(s, 6H), 3.68(m, 2H), 3.97(dd, 1H), 5.11(s, 2H), 6.97~7.61(m, 14H).

[763]

[764] 제조예 50: 화학식 51의 화합물(VVZ-052)의 제작

[765] [반응식 51]

[766]



[767] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 51과 같이 화학식 141의 화합물 4-부틸옥시벤조산 (82.86 mg, 0.427 mmol)과 상기 화학식 101의 화합물 (2-아미노-1-페닐에틸)디메틸아민 (63.7 mg, 0.388 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 50의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-051; 116.70 mg, 56.9% 수율)을 얻었다.

[768] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

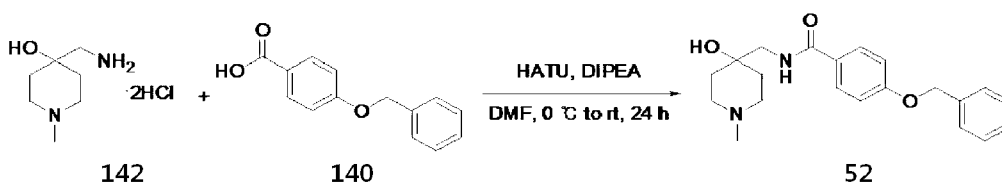
[769] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 0.98(t, 3H), 1.50(m, 2H), 1.76(m, 2H), 2.25(s, 6H), 3.66(m, 2H), 3.97(dd, 1H), 4.00(t, 2H), 3.95(t, 2H), 3.97(m, 1H), 6.88(s, 2H), 6.89~7.62(m, 9H).

[770]

[771] 제조예 51: 화학식 52의 화합물(VVZ-056)의 제작

[772] [반응식 52]

[773]



[774] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 52와 같이 상기 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (54.23 mg, 0.238 mmol)과 상기 화학식 142의 화합물 4-(아미노메틸)-1-메틸피페리딘-4-올 이염산염 (46.9 mg, 0.216 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 52의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-056; 56.00 mg, 73.1% 수율)을 얻었다.

[775] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

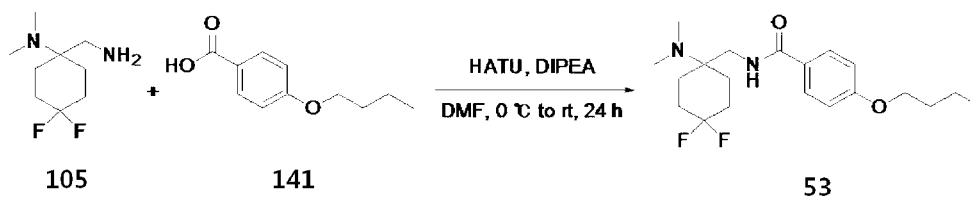
[776] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.67(m, 4H), 2.29(s, 3H), 2.41(m, 2H), 2.62(m, 2H), 3.32(s, 2H), 5.16(s, 2H), 7.05~7.83(m, 9H).

[777]

[778] 제조예 52: 화학식 53의 화합물(VVZ-060)의 제작

[779] [반응식 53]

[780]



[781] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 53과 같이 화학식 141의 화합물 4-부틸옥시벤조산 (40.67 mg, 0.209 mmol)과 상기 화학식

105의 화합물 (1-아미노메틸-4,4-디플루오로-시클로헥실)-디메틸아민 (36.6 mg, 0.190 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 53의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-060; 56.40 mg, 80.4% 수율)을 얻었다.

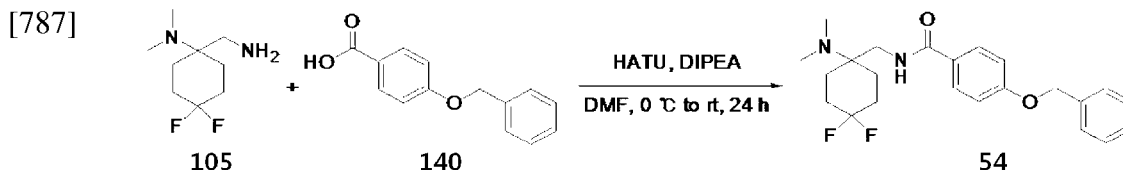
[782] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[783] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 0.89(t, 3H), 1.41(m, 2H), 1.48(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.85(m, 2H), 2.30(s, 6H), 3.4(s, 2H), 3.93(t, 2H), 6.82(d, 2H), 7.66(d, 2H).

[784]

[785] **제조예 53: 화학식 54의 화합물(VVZ-061)의 제작**

[786] [반응식 54]



[788] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 54와 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (43.36 mg, 0.190 mmol)과 상기 화학식 105의 화합물 (1-아미노메틸-4,4-디플루오로-시클로헥실)-디메틸아민 (33.2 mg, 0.173 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 54의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-061; 52.30 mg, 75.2% 수율)을 얻었다.

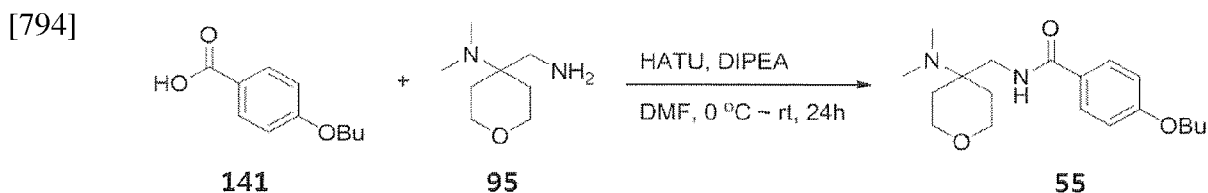
[789] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[790] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.60(m, 2H), 1.83(m, 2H), 1.95(m, 2H), 2.04(m, 2H), 2.41(s, 6H), 3.50(s, 2H), 5.16(s, 2H), 7.06~7.78(m, 9H).

[791]

[792] **제조예 54: 화학식 55의 화합물(VVZ-064)의 제작**

[793] [반응식 55]



[795] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 55와 같이 화학식 141의 화합물 4-부틸옥시벤조산 (50.00 mg, 0.257 mmol)과 상기 화학식 95의 화합물 4-(아미노메틸)-N,N-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민 (40.74 mg, 0.257 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 55의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-064; 56.50 mg, 65.6% 수율)을 얻었다.

[796] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

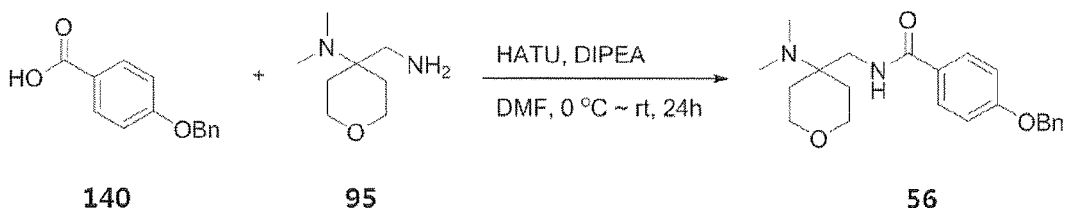
[797] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.00(t, 3H), 1.52(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.78(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.42(s, 6H), 3.62(s, 2H), 3.67(m, 2H), 3.83(m, 2H), 4.04(t, 2H), 6.67~7.79(dd, 4H).

[798]

[799] 제조예 55: 화학식 56의 화합물(VVZ-065)의 제작

[800] [반응식 56]

[801]



[802] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 56과 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (50.00 mg, 0.219 mmol)과 상기 화학식 95의 화합물 4-(아미노메틸)-N,N-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민 (34.67 mg, 0.219 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 56의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-065; 37.40 mg, 46.3% 수율)을 얻었다.

[803] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

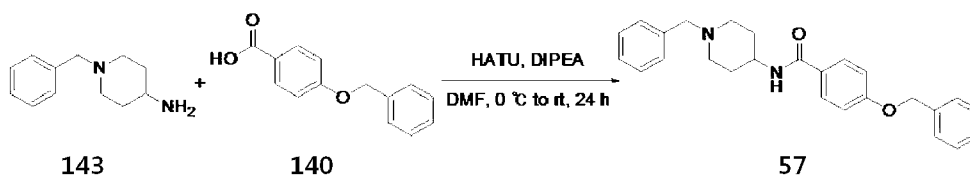
[804] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.63(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.41(s, 6H), 3.62(s, 2H), 3.65(m, 2H), 3.83(m, 2H), 5.16(s, 2H), 7.06~7.80(m, 9H).

[805]

[806] 제조예 56: 화학식 57의 화합물(VVZ-066)의 제작

[807] [반응식 57]

[808]



[809] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 57과 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (153.06 mg, 0.671 mmol)과 상기 화학식 143의 화합물 1-벤질피페리딘-4-아민 (116 mg, 0.610 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 57의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-066; 148.60 mg, 60.9% 수율)을 얻었다.

[810] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

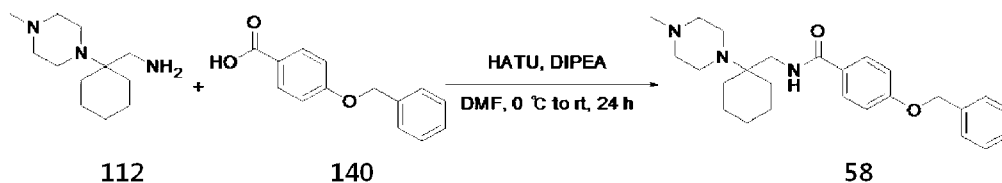
[811] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.67(m, 2H), 1.92(m, 2H), 2.17(m, 2H), 2.95(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.87(m, 1H), 5.14(s, 2H), 7.04~7.79(dd, 14H).

[812]

[813] 제조예 57: 화학식 58의 화합물(VVZ-069)의 제작

[814] [반응식 58]

[815]



[816] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 58과 같이 상기 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (61.77 mg, 0.271 mmol)과 상기 화학식 93의 화합물 화학식 112의 화합물 1-[1-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]메탄아민 (52.00 mg, 0.271 mmol)을 이용하여 제조되었으며, 목적하는 상기 화학식 58의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-069; 88.40 mg, 85.2% 수율)을 얻었다.

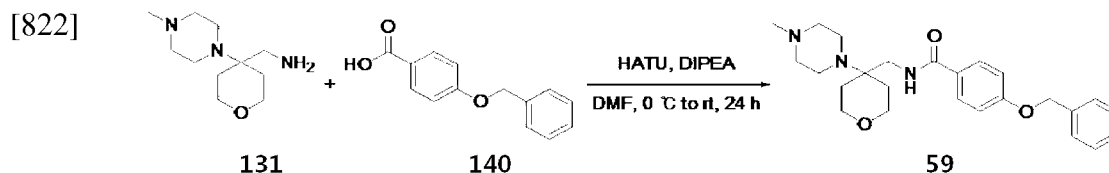
[817] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[818] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.42(m, 6H), 1.65(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.48(m, 4H), 2.78(m, 4H), 3.93(s, 2H), 5.18(s, 2H), 7.07~7.78(m, 9H).

[819]

[820] 제조예 58: 화학식 59의 화합물(VVZ-072)의 제작

[821] [반응식 59]



[823] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 59와 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (40.25 mg, 0.176 mmol)과 상기 화학식 131의 화합물 (4-(4-메틸피페라진-1-일)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민 (34.20 mg, 0.160 mmol)을 이용하여 제조되었으며, 목적하는 상기 화학식 59의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-072; 38.10 mg, 56.1% 수율)을 얻었다.

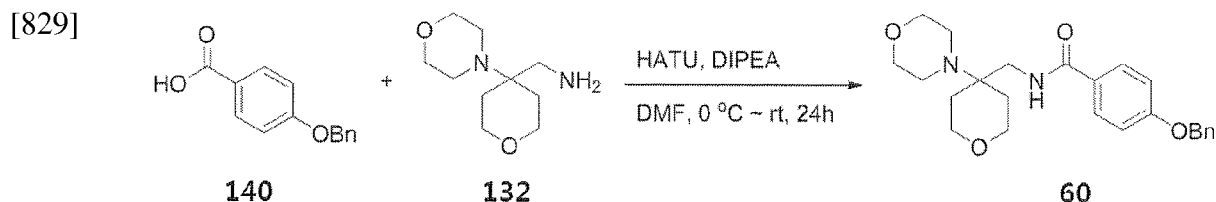
[824] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[825] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.61(m, 2H), 1.84(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.53(m, 4H), 2.81(m, 4H), 3.05(s, 2H), 3.63(m, 2H), 3.81(m, 2H), 5.15(s, 2H), 7.04~7.78(m, 9H).

[826]

[827] 제조예 59: 화학식 60의 화합물(VVZ-076)의 제작

[828] [반응식 60]

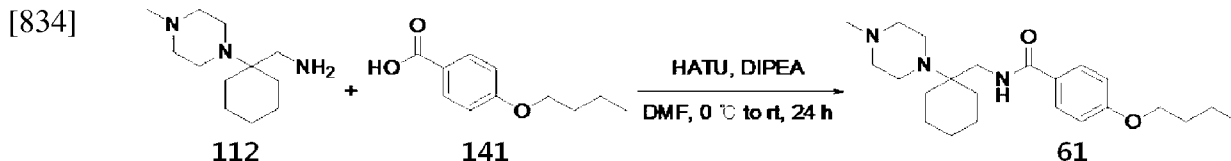


[830] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 60과 같이 화학식 140의 화합물 4-벤질옥시벤조산 (50 mg, 0.219 mmol)과 상기 화학식 132의 화합물 (4-모르폴리노테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민 (43.87 mg, 0.219 mmol)을 이용하여 제조되었으며, 목적하는 상기 화학식 60의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-076; 76 mg, 84.5% 수율)을 얻었다.

[831]

[832] 제조예 60: 화학식 61의 화합물(VVZ-077)의 제작

[833] [반응식 61]



[835] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 61과 같이 화학식 141의 화합물 4-부틸옥시벤조산 (37.10 mg, 0.191 mmol)과 상기 화학식 112의 화합물 1-[1-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]메탄아민 (36.70 mg, 0.174 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 61의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-077; 50.10 mg, 74.4% 수율)을 얻었다.

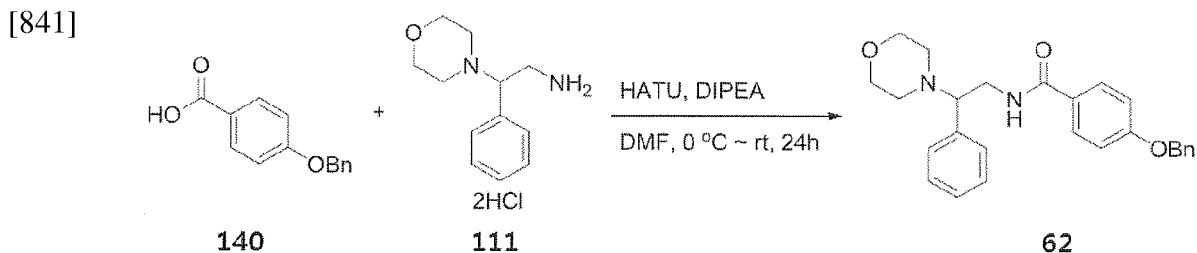
[836] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[837] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 0.99(t, 3H), 1.36~1.78(m, 14H), 2.28(s, 3H), 2.49(m, 4H), 2.77(m, 4H), 3.43(s, 2H), 4.03(t, 2H), 6.97(d, 1H), 7.74(d, 1H).

[838]

[839] 제조예 61: 화학식 62의 화합물(VVZ-081)의 제작

[840] [반응식 62]



[842] 상기 화학식 140의 4-벤질옥시벤조산 (150 mg, 0.657 mmol, TCI사로부터 구입)을 실온에서 상기 화학식 111의 2-몰포린-4-일-2-페닐에탄아민 이염산염 (183.5 mg, 0.657 mmol, Matrix사로부터 구입)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.344 mL, 1.972 mmol)의 DMF (10 mL)용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 249.9 mg, 0.657 mmol)을 가한 후 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름/메탄올 (9:1, v/v)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 (K_2CO_3)수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 관 크로마토그래피 (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v)로 분리 정제하였다. 이에 상기 화학식 62의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-081; 196 mg, 71.6% 수율)을 얻었다.

[843] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

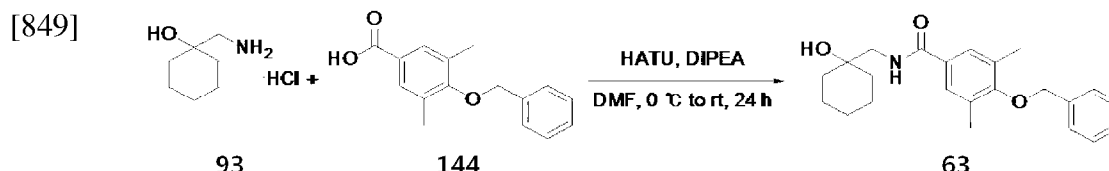
[844] R_f(아세트산 에틸/n-헥산/트라이에틸아민, 2:1/0.1, v/v/v) 0.47;

[845] ¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 2.51 (s, 4 H), 3.57-3.62 (m, 1 H), 3.67-3.73 (m, 5 H), 3.98-4.02 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 7.00-7.02 (m, 2 H), 7.28-7.44 (m, 10 H), 7.61-7.64 (m, 2 H).

[846]

[847] 제조예 62: 화학식 63의 화합물(VVZ-045)의 제작

[848] [반응식 63]



[850] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 63과 같이 화학식 93의 1-아미노메틸-1-사이클로헥사놀 (49.80 mg, 0.301 mmol)과 상기 화학식 144의 화합물 4-벤질옥시-3,5-다이메틸벤조산 (84.75 mg, 0.331 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 63의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-045; 98.30 mg, 89.0% 수율)을 얻었다.

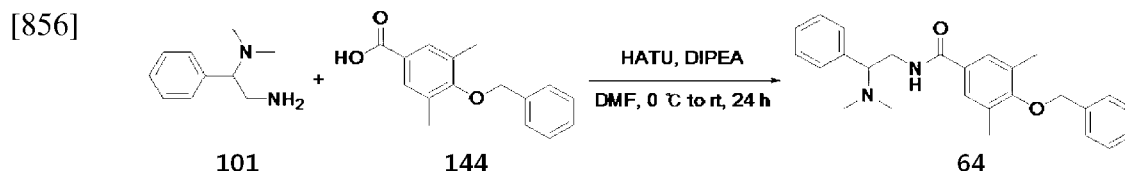
[851] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[852] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 1.03~1.66(m, 10H), 2.28(s, 6H), 3.38(s, 2H), 4.83(s, 2H), 7.31~7.54(m, 7H).

[853]

[854] 제조예 63: 화학식 64의 화합물(VVZ-046)의 제작

[855] [반응식 64]



[857] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 64와 같이 화학식 101의 화합물 N,N-다이메틸-1-페닐에탄-1,2-다이아민 (50.20 mg, 0.306 mmol)과 상기 화학식 144의 화합물 4-벤질옥시-3,5-다이메틸벤조산 (86.17 mg, 0.336 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 64의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-046; 104.80 mg, 85.2% 수율)을 얻었다.

[858] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

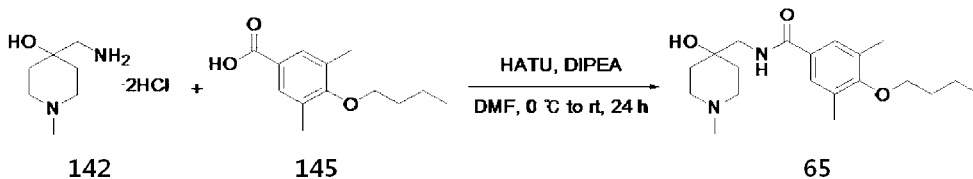
[859] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 2.26(s, 12H), 3.65(m, 2H), 3.96(m, 1H), 3.48(s, 2H), 7.29~7.99(m, 12H).

[860]

[861] 제조예 64: 화학식 65의 화합물(VVZ-053)의 제작

[862] [반응식 65]

[863]



[864] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 65와 같이 상기 제조예 74에서 제조한 화학식 145의 4-부틸옥시-3,5-디메틸벤조산 (45.49 mg, 0.205 mmol)과 상기 화학식 142의 화합물 4-(아미노메틸)-1-메틸피페리딘-4-올 이염산염 (40.4 mg, 0.186 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 65의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-053; 60.20 mg, 92.8% 수율)을 얻었다.

[865] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

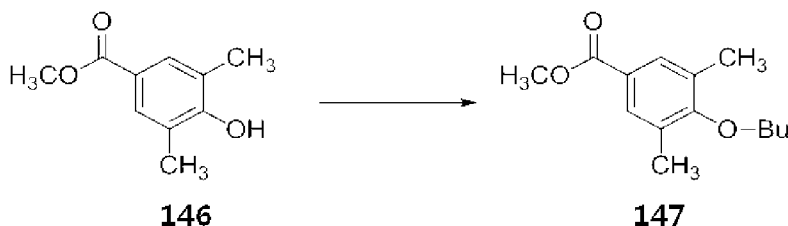
[866] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.02(t, 3H), 1.58(m, 2H), 1.81(m, 6H), 2.30(s, 6H), 2.54(s, 3H), 2.82(m, 2H), 2.96(m, 2H), 3.43(s, 2H), 3.81(t, 2H), 7.53(s, 2H).

[867]

[868] 상기에서 사용된 화학식 145의 화합물은 (주)메디진로부터 구입한 3,5-다이메틸-4-하이드록시벤조산 메틸로부터 출발하여 하기 2단계 화학반응을 거쳐 합성하였다.

[869] STEP 1: 4-부톡시-3,5-다이메틸벤조산 메틸의 제조

[870]



[871] 상기 화학식 146의 3,5-다이메틸-4-하이드록시벤조산 메틸 (1.72 g, 9.52 mmol), 1-브로모부탄 (1.13 mL, 10.47 mmol), 탄산칼륨 (K_2CO_3 , 1.45 g, 10.47 mmol) 및 요오드화칼륨 (KI, 158 mg, 0.95 mmol)의 DMF (20 mL) 혼합액을 80 °C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 온도를 실온으로 낮추고 여과를 통해 고체물질을 제거하여 (아세톤으로 세척하고) 얻어진 여과액에 아세트산 에틸을 첨가한 후, 연속적으로 물과 5 N-염산 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 건조한 후 감압 하에서 용매를 제거하여 얻어진 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO_2)을 이용한 판 크로마토그래피(아세트산 에틸/헥산, 1:5, v/v)로 분리 정제하여 원하는 상기 화학식 147의 벤질 에테르 화합물 (2.1 g, 93%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다;

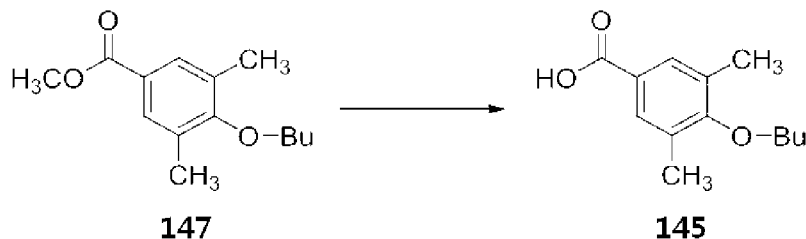
[872] R_f (아세트산 에틸/헥산, 1:5, v/v) 0.5;

[873] $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 - d_1) δ 1.00 (t, 3 H, $J = 7.0$ Hz), 1.52-1.56 (m, 2 H), 1.77-1.82 (m, 2 H), 2.30 (s, 6 H), 3.79 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz), 3.88 (s, 3 H), 7.71 (s, 2 H).

[874]

[875] STEP 2: 4-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산의 제조

[876]



[877] 상기 화학식 147의 4-부톡시-3,5-다이메톡시벤조산 메틸 (2.1 g, 8.89 mmol)을 수산화칼륨 (KOH, 44%, 5 mL) 수용액과 메탄올 (40 mL)에 녹인 용액을 65 °C에서 2시간 동안 교반 한 후, 실온으로 냉각하고 감압 하에 용매를 제거하였다. 농축 혼합물을 다시 물에 녹이고 에틸 에테르로 세척한 (x3) 후 얻어진 수용액의 pH를 5 N-염산 수용액을 가하여 1로 만들고, 이 과정에서 생성된 침전물을 여과를 통해 얻었다. 이 얻어진 침전물을 수 차례 물로 세척하고 건조한 후, 아세트산 에틸/헥산 용매에서 재결정화하여 원하는 상기 화학식 145의 벤조산 (907 mg, 46%)을 얻었으며, 이를 확인한 분석자료는 다음과 같다;

[878] R_f (아세트산 에틸/헥산, 1:2, v/v) 0.2;

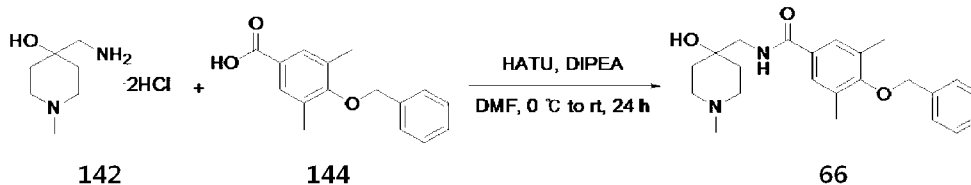
[879] ^1H NMR (500 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}_1$) δ 1.00 (t, 3 H, $J = 7.5$ Hz), 1.53-1.57 (m, 2 H), 1.79-1.82 (m, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 3.81 (t, 2 H, $J = 6.5$ Hz), 7.78 (s, 2 H).

[880]

[881] 제조예 65: 화학식 66의 화합물(VVZ-054)의 제작

[882] [반응식 66]

[883]



[884] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 66과 같이 화학식 142의 화합물 4-(아미노메틸)-1-메틸피페리딘-4-올 이염산염의 화합물 (44.30 mg, 0.204 mmol)과 상기 화학식 144의 화합물 4-벤질옥시-3,5-다이메틸벤조산 (57.52 mg, 0.224 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 66의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-054; 72.80 mg, 93.3% 수율)을 얻었다.

[885] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

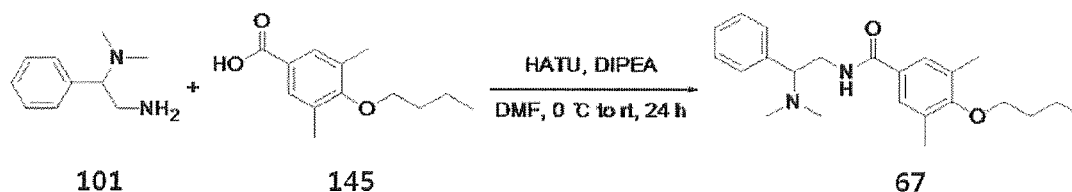
[886] ^1H -NMR (MeOD-d_4) δ 1.82(m, 4H), 2.35(s, 6H), 2.62(s, 3H), 3.05(m, 4H), 3.45(s, 2H), 4.86(s, 2H), 6.33~7.57(m, 7H).

[887]

[888] 제조예 66: 화학식 67의 화합물(VVZ-057)의 제작

[889] [반응식 67]

[890]



[891] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 67과 같이 상기 제조예 74에서 제조한 화학식 145의 4-부틸옥시-3,5-디메틸벤조산 (54.48 mg, 0.245 mmol)과 상기 화학식 101의 화합물 (2-아미노-1-페닐에틸)디메틸아민 (36.6 mg, 0.223 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 67의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-057; 67.80 mg, 82.6% 수율)을 얻었다.

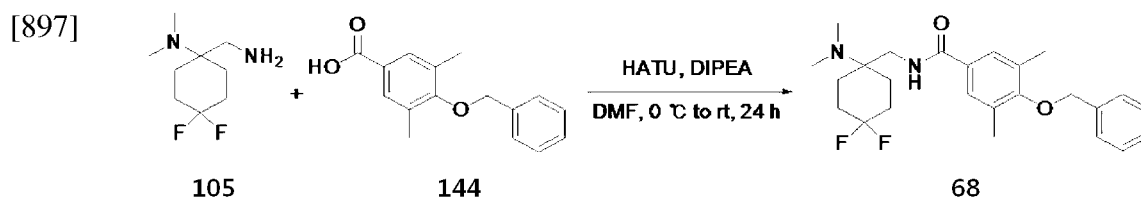
[892] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[893] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 1.01(t, 3H), 1.55(m, 2H), 1.78(m, 2H), 2.24(s, 6H), 2.24(s, 6H), 3.65(m, 2H), 3.78(t, 2H), 3.96(dd, 1H), 7.35(m, 7H).

[894]

[895] **제조예 67: 화학식 68의 화합물(VVZ-058)의 제작**

[896] [반응식 68]



[898] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 68과 같이 화학식 105의 1-(아미노메틸)-4,4-다이플루오로-N,N-다이에틸사이클로헥산아민 (33.40 mg, 0.174 mmol)과 상기 화학식 144의 화합물 4-벤질옥시-3,5-다이메틸벤조산 (48.98 mg, 0.191 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 68의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-058; 59.10 mg, 79.0% 수율)을 얻었다.

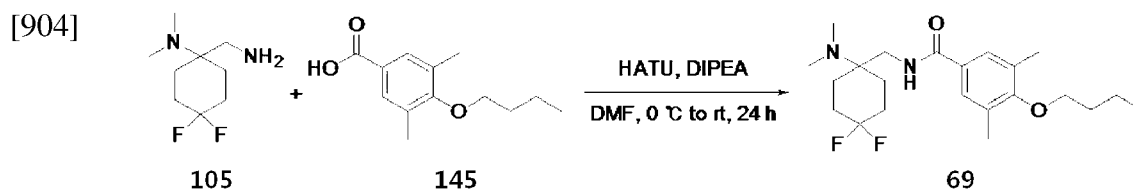
[899] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[900] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 1.64(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.96(m, 2H), 2.05(m, 2H), 2.32(s, 6H), 2.41(s, 6H), 3.50(s, 2H), 4.90(s, 2H), 7.33~7.51(m, 7H).

[901]

[902] **제조예 68: 화학식 69의 화합물(VVZ-059)의 제작**

[903] [반응식 69]



[905] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 69와 같이 상기 제조예 64에서 제조한 화학식 145의 4-부틸옥시-3,5-디메틸벤조산 (39.30 mg,

0.177 mmol)과 상기 화학식 105의 화합물

(1-아미노메틸-4,4-디플루오로-시클로헥실)-디메틸아민 (30.9 mg, 0.177 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 69의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-059; 50.80 mg, 79.7% 수율)을 얻었다.

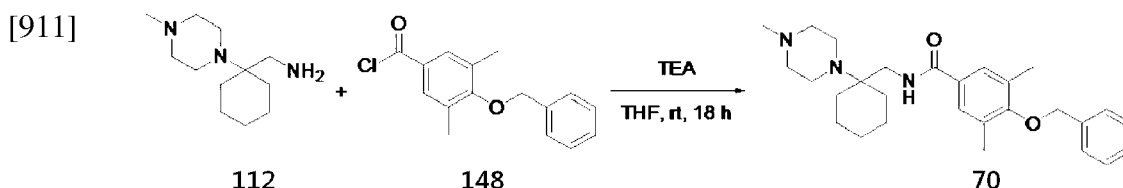
[906] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[907] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.02(t, 3H), 1.57(m, 4H), 1.80(m, 4H), 1.95(m, 2H), 2.06(m, 2H), 2.31(s, 6H), 2.40(s, 6H), 3.50(s, 2H), 3.82(t, 2H), 7.48(s, 2H).

[908]

[909] 제조예 69: 화학식 70의 화합물(VVZ-063)의 제작

[910] [반응식 70]



[912] 상기의 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 70과 같이 화학식 112의 화합물 1-[1-(4-메틸피페라진-1-일)사이클로헥실]메탄아민 (36.60 mg, 0.187 mmol)과 화학식 148의 화합물 염화 4-벤질옥시-3,5-디메틸벤조산 (56.62 mg, 0.206 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 70의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-063; 72.30 mg, 85.8% 수율)을 얻었다.

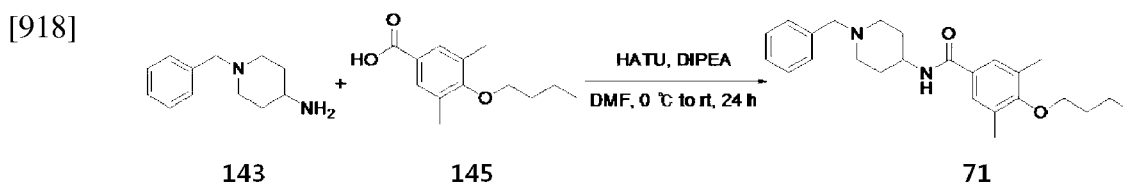
[913] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[914] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.41(m, 6H), 1.65(m, 2H), 1.80(m, 2H), 2.28(s, 3H), 2.31(s, 6H), 2.48(m, 4H), 2.78(m, 4H), 3.35(s, 2H), 7.35~7.51(m, 7H).

[915]

[916] 제조예 70: 화학식 71의 화합물(VVZ-070)의 제작

[917] [반응식 71]



[919] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 70과 같이 상기 제조예 74에서 제조한 화학식 145의 4-부틸옥시-3,5-디메틸벤조산 (67.21 mg, 0.302 mmol)과 상기 화학식 143의 화합물 1-벤질피페리딘-4-아민 (52.30 mg, 0.275 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 71의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-070; 75.80 mg, 69.9% 수율)을 얻었다.

[920] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[921] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 0.92(t, 3H), 1.49(m, 2H), 1.57(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.82(m, 2H), 2.07(m, 2H), 2.20(s, 6H), 2.87(m, 2H), 3.46(s, 2H), 3.72(t, 2H), 3.77(m, 1H),

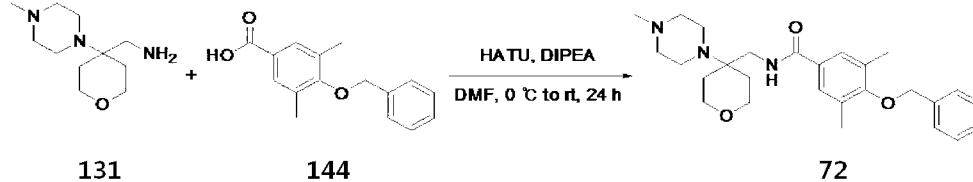
4.04(t, 2H), 7.18~7.40(m, 7H).

[922]

[923] 제조예 71: 화학식 72의 화합물(VVZ-075)의 제작

[924] [반응식 72]

[925]



[926] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 72와 같이 화학식 131의 화합물

(4-(4-메틸피페라진-1-일)테트라히드로-2H-피란-4-일)메탄아민 (47.7 mg, 0.224 mmol)과 상기 화학식 144의 화합물 4-벤질옥시-3,5-다이메틸벤조산 (63.04 mg, 0.246 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 72의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-075; 58.80 mg, 58.2% 수율)을 얻었다.

[927] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

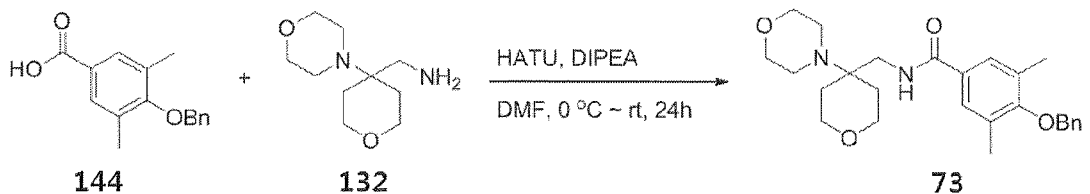
[928] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 1.53(m, 2H), 1.76(m, 2H), 2.22(s, 9H), 2.43(m, 4H), 2.72(m, 4H), 3.41(s, 2H), 3.55(m, 2H), 3.73(m, 2H), 4.79(s, 2H), 7.24~7.42(m, 7H).

[929]

[930] 제조예 72: 화학식 73의 화합물(VVZ-079)의 제작

[931] [반응식 73]

[932]



[933] 상기 화학식 144의 4-벤질옥시-3,5-다이메틸벤조산 (50 mg, 0.195 mmol, (주)메디진으로부터 구입)을 실온에서 상기 제조예 42에서 제조한 화학식 132의 (4-몰포리노테트라하이드로-2H-피란-4-일)메탄아민 (39.09 mg, 0.195 mmol)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.102 mL, 0.585 mmol)의 DMF (5 mL)용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, 2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 70.46 mg, 0.185 mmol)을 가한 후 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 (K₂CO₃)수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 토실산이 존재하는 실리카겔 (SiO₂)카트리지 (아세트산 에틸/메탄올/암모니아수용액, 10:1:0.5, v/v/v)로 분리 정제하였다. 이에 상기 화학식 73의 벤즈아마이드 화합물

(VVZ-079; 67.9 mg, 79.4% 수율)을 얻었다.

[934] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[935] R_f (클로로포름/메탄올, 10:1, v/v) 0.54;

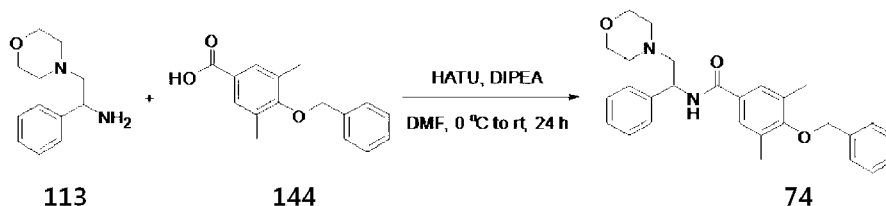
[936] ^1H NMR (500 MHz, MeOD- d_4) δ 1.62 (t, 2 H, J = 11.8 Hz), 1.84-1.87 (m, 2 H), 2.31 (s, 6 H), 2.76 (t, 4 H, J = 4.5 Hz), 3.51 (s, 2 H), 3.64-3.70 (m, 6 H), 3.86 (t, 2 H, J = 10.3 Hz), 4.89 (s, 2 H), 7.34-7.40 (m, 3 H), 7.46 (d, 2 H, J = 7.0 Hz), 7.52 (s, 2 H).

[937]

[938] 제조예 73: 화학식 74의 화합물(VVZ-080)의 제작

[939] [반응식 74]

[940]



[941] 상기 화학식 113의 2-모포리노-1-페닐에탄아민 (38.4 mg, 0.186 mmol)을 실온에서 상기 화학식 144의 4-벤질옥시-3,5-다이메틸벤조산 (52.5 mg, 0.205 mmol, 쥘메디즌에서 구입)과 다이아이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.745 mmol)의 DMF (3 mL)용액에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고,

2-(1H-7-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸유로니움헥사플루오로포스페이트메탄아미늄 (HATU, 77.9 mg, 0.205 mmol)을 가한 후 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용매를 감압 하에서 제거하고 남은 농축물에 클로로포름 (2 mL)을 가하여 만든 용액을 탄산칼륨 (K_2CO_3) 수용액으로 세척 및 분리과정을 통하여 얻어진 유기층을 황산나트륨 (Na_2SO_4)으로 건조한 후, 다시 감압 하에서 용매를 제거하였다. 이렇게 얻어진 감압 농축 혼합물을 소량의 아세트산 에틸을 이용하여 카트리지관 (6 mL, benzenesulfonic acid, 904030-WJ, UCT)에 옮긴다.

메탄올 (15 mL)를 이용하여 불순물을 제거하고, (아세트산 에틸/메탄올/트라이에틸아민, 20:2:1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 74의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-080; 31 mg, 37% 수율)을 얻었다.

[942] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[943] R_f (아세트산 에틸/헥산/트라이에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.3;

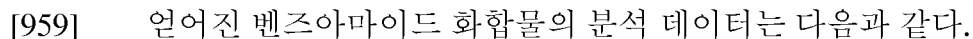
[944] HRMS (EI+) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ ($[\text{M}^+]$) 444.2413,

[945] ^1H NMR (500 MHz, MeOH- d_4) δ 2.32 (s, 6 H), 2.50-2.51 (m, 2 H), 2.58-2.63 (m, 4 H), 3.68-3.72 (m, 4 H), 4.88 (s, 2 H), 5.30 (dd, 1 H, J = 5.0 Hz, 5.5 Hz), 7.25 (t, 1 H, J = 7.0 Hz), 7.32-7.40 (m, 7 H), 7.47 (d, 2 H, J = 7.5 Hz), 7.58 (s, 2 H).

[946]

[947] 제조예 74: 화학식 75의 화합물(VVZ-082)의 제작

[948] [반응식 75]



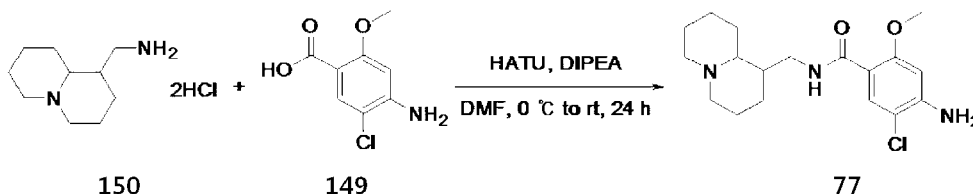
[960] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 2.23(s, 6H), 3.46(m, 1H), 3.56(m, 1H), 3.60(s, 3H), 4.03(dd, 1H), 6.37(s, 1H), 7.48(m, 5H), 7.76(s, 1H).

[961]

[962] 제조예 76: 화학식 77의 화합물(VVZ-044)의 제작

[963] [반응식 77]

[964]



[965] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 77과 같이 화학식 150의 화합물 C-(옥타하이드로퀴놀리진-1-일)메틸아민 이염산염 (24.90 mg, 0.103 mmol)과 상기 화학식 149의 화합물 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산 (22.84 mg, 0.114 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 77의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-044; 24.40 mg, 67.2% 수율)을 얻었다.

[966] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

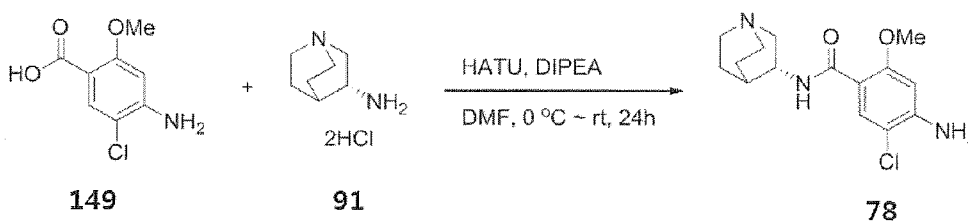
[967] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.33(m, 1H), 1.46(m, 2H), 1.54(m, 4H), 1.82(m, 3H), 2.06(m, 1H), 2.84(m, 1H), 3.41(m, 2H), 3.87(s, 3H), 6.47(s, 1H), 7.75(s, 1H).

[968]

[969] 제조예 77: 화학식 78의 화합물(VVZ-047)의 제작

[970] [반응식 78]

[971]



[972] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 78과 같이 화학식 91의 화합물 (R)-3-아미노퀴누클리딘 염산염 (44.90 mg, 0.225 mmol)과 상기 화학식 149의 화합물 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산 (50.01 mg, 0.248 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 78의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-047; 54.40 mg, 77.9% 수율)을 얻었다.

[973] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

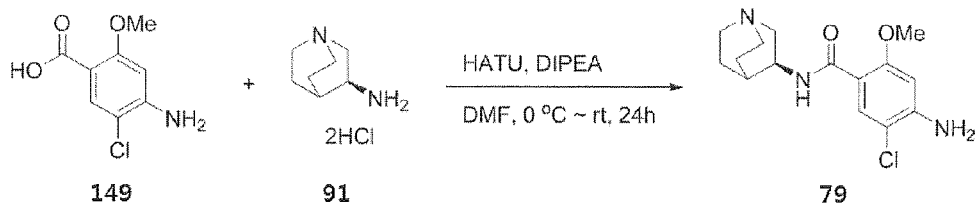
[974] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.64(m, 1H), 1.80(m, 3H), 1.99(m, 1H), 2.54(m, 1H), 2.88(m, 5H), 3.95(s, 3H), 4.09(m, 1H), 6.53(s, 1H), 7.79(m, 1H).

[975]

[976] 제조예 78: 화학식 79의 화합물(VVZ-049)의 제작

[977] [반응식 79]

[978]



[979] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 79와 같이 화학식 91의 화합물 (S)-3-아미노퀴누클리딘 염산염 (44.90 mg, 0.225 mmol)과 상기 화학식 149의 화합물 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산 (50.01 mg, 0.248 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 79의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-049; 47.50 mg, 68.0% 수율)을 얻었다.

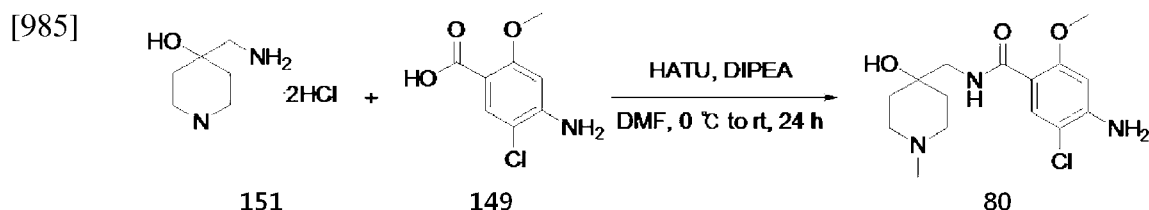
[980] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[981] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.64(m, 1H), 1.80(m, 3H), 1.99(m, 1H), 2.64(m, 1H), 2.78(m, 1H), 2.86(m, 2H), 2.91(m, 2H), 3.95(s, 3H), 4.09(m, 1H), 6.53(s, 1H), 7.79(s, 1H).

[982]

[983] 제조예 79: 화학식 80의 화합물(VVZ-055)의 제작

[984] [반응식 80]



[986] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 80과 같이 화학식 151의 화합물 4-아미노메틸-1-메틸피페리딘-4-올 염산염 (58.90 mg, 0.271 mmol)과 상기 화학식 149의 화합물 4-아미노-5-클로로-2-메톡시벤조산 (60.02 mg, 0.298 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 80의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-055; 44.70 mg, 50.3% 수율)을 얻었다.

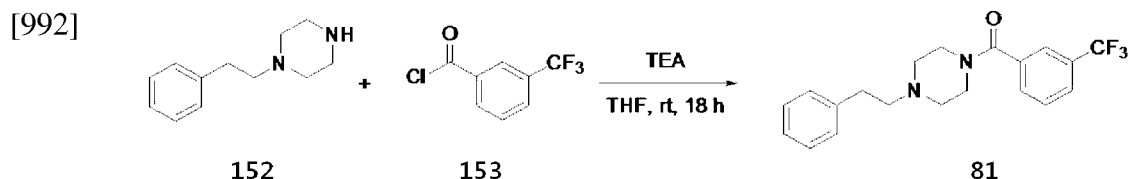
[987] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[988] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD- d_4) δ 1.75(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.79(m, 2H), 2.88(m, 2H), 3.45(s, 2H), 3.97(s, 3H), 6.51(s, 1H), 7.83(s, 1H).

[989]

[990] 제조예 80: 화학식 81의 화합물(VVZ-042)의 제작

[991] [반응식 81]



[993] 상기의 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 81과 같이 화학식 152의 화합물 1-(2-페닐에틸)피페라진 (95.90 mg, 0.504 mmol)과 화학식

153의 염화 3-(트리플루오로메틸)벤조산 (105.11 mg, 0.504 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 81의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-042; 127.00 mg, 69.5% 수율)을 얻었다.

[994] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

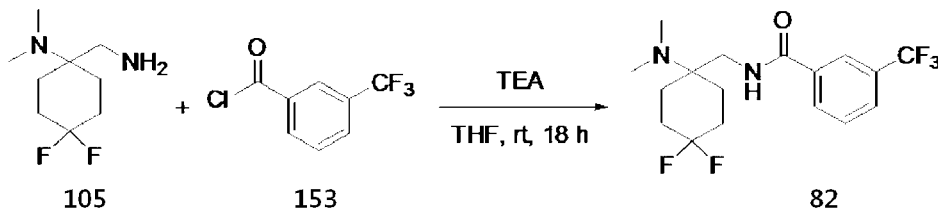
[995] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD-d_4) δ 2.43(m, 2H), 2.55(m, 4H), 2.71(m, 2H), 3.35(m, 2H), 3.71(m, 2H), 7.05~7.70(m, 9H).

[996]

[997] 제조예 81: 화학식 82의 화합물(VVZ-062)의 제작

[998] [반응식 82]

[999]



[1000] 상기의 제조예 1과 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 82와 같이 화학식 105의 화합물

1-(아미노메틸)-4,4-다이플루오로-N,N-다이메틸사이클로헥산아민 (47.00 mg, 0.244 mmol)과 화학식 153의 염화 3-(트리플루오로메틸)벤조산 (56.09 mg, 0.269 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 82의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-062; 66.90 mg, 75.1% 수율)을 얻었다.

[1001] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

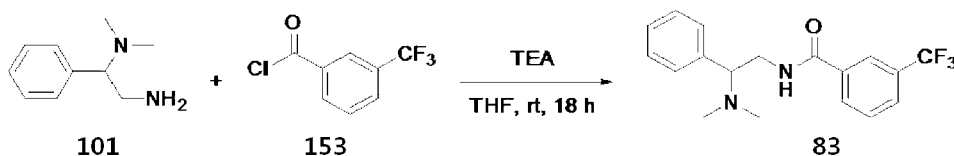
[1002] $^1\text{H-NMR}$ (MeOD-d_4) δ 1.62(m, 2H), 1.85(m, 2H), 1.97(m, 2H), 2.08(m, 2H), 2.41(s, 6H), 3.54(s, 2H), 7.68~8.13(m, 4H).

[1003]

[1004] 제조예 82: 화학식 83의 화합물(VVZ-078)의 제작

[1005] [반응식 83]

[1006]



[1007] 위 상기 반응식 83에 나타낸 바와 같이, 질소 환경 하에서 상기 화학식 101의 N,N-다이메틸-1-페닐에탄-1,2-다이아민 (439.1 mg, 2.67 mmol, Alfa Aesar에서 구입)과 트라이에틸아민 (0.75 mL, 5.35 mmol)의 THF (10 mL)용액을 0 °C로 냉각시킨 후, 상기 화학식 153의 염화 3-(트리플루오로메틸)벤조산 (613.17 mg, 2.94 mmol, TCI에서 구입)의 THF (15 mL)용액을 천천히 가하였다. 같은 온도에서 30분 동안 교반한 후, 실온에서 18시간 동안 방치 하였다. 반응 중 생성된 침전물을 여과하여 제거하고 클로로포름으로 묶힌 용액을 탄산칼륨(K_2CO_3) 수용액으로 세척하고 분리하여 황산나트륨(Na_2SO_4)으로 건조하였다. 이렇게

얻어진 감압 농축 혼합물을 실리카겔 (SiO₂)을 이용한 관 크로마토그래피 (아세트산 에틸/헥산/트라이에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v)로 분리 정제하여 목적하는 상기 화학식 83의 벤즈아마이드 화합물 (VVZ-078; 632.5 mg, 70% 수율)을 얻었다.

[1008] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[1009] R_f(아세트산 에틸/헥산/트라이에틸아민, 2:1:0.1, v/v/v) 0.4;

[1010] HRMS (EI+) calcd for C₁₈H₁₉F₃N₂O([M+])336.1449,

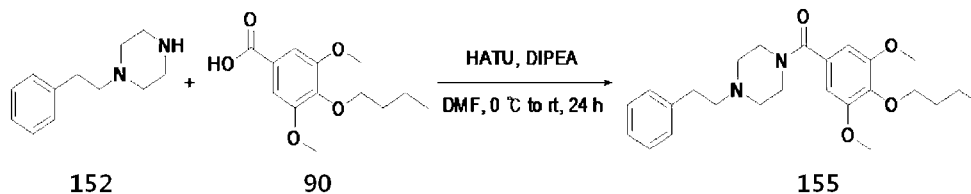
[1011] ¹H NMR (500 MHz, MeOH-d₄) δ 2.27 (s, 6 H), 3.70-3.72 (m, 2 H), 4.00 (dd, 1 H, J = 4.5 Hz, 7.5 Hz), 7.28-7.37 (m, 5 H), 7.60 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.79 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.87 (d, 1 H, J = 7.5 Hz), 7.91 (s, 1 H).

[1012]

[1013] **제조예 83: 화학식 155의 화합물(VVZ-085)의 제작**

[1014] [반응식 84]

[1015]



[1016] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 84와 같이 화학식 152의 화합물 1-(2-페닐에틸)피페라진 (222.00 mg, 1.167 mmol)과 상기 화학식 90의 화합물 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (326.34 mg, 1.283 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 155의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-085; 485.0 mg, 97.5% 수율)을 얻었다.

[1017] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

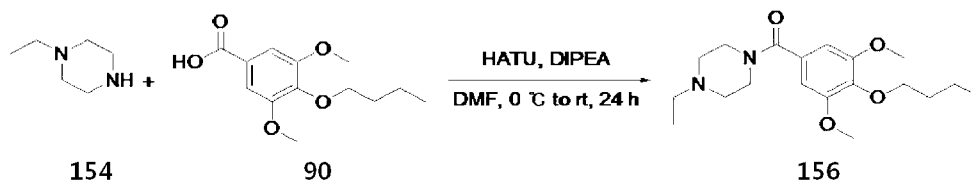
[1018] ¹H-NMR (MeOD-d₄+DMSO-d₆) δ 0.96(t, 3H), 1.53(m, 2H), 1.68(m, 2H), 2.54(m, 2H), 2.64(m, 4H), 2.84(m, 2H), 3.53(m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.82(s, 6H), 3.95(t, 2H), 6.70(s, 2H), 7.15~7.27(m, 5H).

[1019]

[1020] **제조예 84: 화학식 156의 화합물(VVZ-086)의 제작**

[1021] [반응식 85]

[1022]



[1023] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 85와 같이 화학식 154의 화합물 1-에틸피페라진 (182.00 mg, 1.594 mmol)과 상기 화학식 90의 3,5-디메톡시-4-부톡시벤조산 (445.81 mg, 1.753 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 156의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-086; 472.00

mg, 84.5% 수율)을 얻었다.

[1024] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

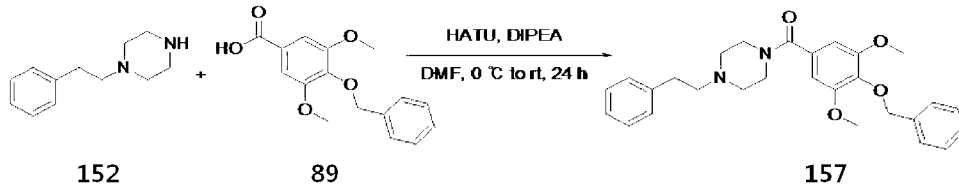
[1025] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 0.96(t, 3H), 1.12(t, 3H), 1.51(m, 2H), 1.68(m, 2H), 2.48(q, 2H), 2.55(m, 4H), 3.52(m, 2H), 3.76(m, 2H), 3.82(s, 6H), 3.92(t, 2H), 3.95(m, 1H), 6.70(s, 2H).

[1026]

[1027] 제조예 85: 화학식 157의 화합물(VVZ-087)의 제작

[1028] [반응식 86]

[1029]



[1030] 상기의 제조예 2와 동일한 방법으로 수행하였으며, 상기 반응식 86과 같이 화학식 152의 화합물 1-(2-페닐에틸)피페라진 (134.5 mg, 0.707 mmol)과 상기 화학식 89의 4-벤질옥시-3,4-다이에톡시벤조산 (234.35 mg, 0.813 mmol)을 이용하여 제조되었고, 목적하는 상기 화학식 157의 벤즈아마이드 화합물(VVZ-087; 312.90 mg, 96.1% 수율)을 얻었다.

[1031] 얻어진 벤즈아마이드 화합물의 분석 데이터는 다음과 같다.

[1032] ¹H-NMR (MeOD-d₄) δ 2.5(m, 2H), 2.64(m, 4H), 2.82(m, 2H), 3.49(m, 2H), 3.76(m, 2H), 3.84(s, 6H), 4.98(s, 2H), 6.69(s, 2H), 7.15~7.45(m, 8H).

[1033]

[1034] [실시예 2]

[1035] 다중타겟 활성(multi-target activity) 확인

[1036] 본 실시예에서는 본 발명의 신규 화합물이 통증과 관련된 타겟으로 잘 알려진 GlyT2와 5HT2a 타겟에 동시에 작용한다는 사실을 확인하였다.

[1037]

[1038] 5-1. GlyT2 타겟 활성 확인 실험

[1039] GlyT2(Glycine transporter type II)는 Na⁺/Cl⁻ 이온 수송에 관여하는 전기 발생 캐리어(electrogenic carrier)로서 통증의 원인이 되는 척수부위에 집중적으로 분포되어 있어 척수 수준의 통증 신호 전달에 중요한 역할을 한다.

[1040] 본 발명의 신규 화합물이 GlyT2 타겟팅 활성을 갖는다는 것을 확인하기 위하여, 막 전위 분석법(membrane potential assay)을 수행하였다. FLIPR Membrane Potetial Assay는 세포막 전위의 변화에 따른 형광신호의 감소 또는 증가에 의한 이온 채널 변화(ion channel modulation)를 측정하는 것이다. (+) 이온이 세포 내로 들어와 세포막이 탈분극되면 형광신호가 증가하고, (+) 이온이 세포 밖으로 나가 과분극되면 형광신호가 감소하게 되는 원리를 이용한다.

[1041] 먼저, HEK293 세포에 랫(rat)의 GlyT2를 인코딩하는 pcDNA4/TO 벡터를

트랜스펙션(transfection)시켜 안정적인 재조합 세포주(T-rex-293-rGlyT2)를 만들었다. Poly-D-lysine으로 코팅된 92 clear bottom wall plate(Greiner #655090)를 준비하고, 상기 재조합 세포(T-rex-293-rGlyT2)를 테트라사이클린 15 $\mu\text{g/ml}$ 이 포함된 배지(media)를 이용하여 $3.2 \times 10^4/\text{well}$ 로 심은 후, 37°C, 5% CO₂ 조건에서 48시간 동안 인큐베이션 함으로써 GlyT2를 발현시켰다. 어세이 버퍼(Assay Buffer; 1X HBSS, 20 mM HEPES, pH7.4) 10 ml을 청색 염색약에 넣고 충분히 녹여 막 전위 염색약(membrane potential dye)을 만들었다. 상기 GlyT2가 발현된 웰에서 배지(media)를 제거하고, 막 전위 염색약을 웰 당 100 μl 씩 넣고 20분 간 인큐베이션 하였다.

[1042] FLIPR Membrane Potential Assay kit의 프로토콜에 따라 FlexStation 3(Molecular Devices, US)의 소프트웨어(SoftMax Pro Software)를 설정하였다. GlyT2 발현 정도는 글리신(Glycine)을 처리하여 글리신 투여량에 대한 세포막 탈분극 정도를 상대적 발광 인자(Relative Fluorescence Units, RFU)로 나타내어 최고 수치에서 최저 수치를 빼 준 값인 RFU (Max-Min)으로 계산한다. 본 발명의 신규 화합물 10 μM 을 먼저 처리 한 후 글리신(Glycine)을 처리하여 글리신 투여에 대한 RFU (Max-Min)을 측정하여, 각 화합물의 양성대조군 대비 탈분극 억제 정도 (%inhibition)를 분석하였다.

[1043] 양성대조군으로는 GlyT2에 선택적으로 강한 억제 효능을 보이는 ORG25543 (500 nM)을 사용하였다.

[1044]

[1045] **5-2. 5HT_{2a} 타깃 활성 확인 실험**

[1046] 5HT_{2a}는 세로토닌 수용체 군(serotonin receptor family)에 속해 있는 G-단백질 연관 수용체(GPCR, G protein-coupled receptor)이므로, 칼슘 어세이(calcium assay)를 통한 실험을 수행하였다. 칼슘 어세이(calcium assay)는 리간드(ligand)가 수용체에 결합하면 칼슘 이온(Ca²⁺)이 세포질(cytoplasm)로 방출되어, 세포 내의 염료(dye)와 결합하여 형광신호가 나오는 원리를 이용한 것이다.

[1047] 먼저, HEK293 세포를 92 clear bottom wall plate(Greiner #655090)에 $2.0 \sim 8.0 \times 10^4/\text{well}$ 로 심었다. 24시간 후 lipofectamine 2000(Introgen #11668-019)을 이용하여 트랜스펙션(transfection)하였다. 트랜스펙션하고 24시간 경과 후 웰에서 배지(media)를 제거하고, 칼슘 염색약을 웰 당 100 μl 씩 넣고 인큐베이션 하였다. FLIPR Calcium Assay kit의 프로토콜에 따라 FlexStation 3(Molecular Devices, US)의 소프트웨어(SoftMax Pro Software)를 설정하였다. 본 발명의 신규 화합물 10 μM 을 먼저 처리 한 후 세로토닌을 처리하여 세로토닌 투여에 대한 세포내 Calcium flux 정도의 RFU (Max-Min) 수치로 측정하여, 각 화합물의 양성대조군대비 Calcium flux 억제의 정도 (%inhibition)를 분석하였다.

[1048] 양성대조군으로는 5HT_{2a}에 선택적으로 강한 억제 효능을 보이는 MDL11939 (100 nM)를 사용하였다.

[1049]

[1050] **5-3. 실험결과 : 다중타겟 활성 확인**

[1051] GlyT2 억제 효능은 화합물 ORG25543(500nM)의 효능을 100%로 하고, 5HT2a 억제 효능은 화합물 MDL11939(100nM)의 효능을 100%로 하여, 각 화합물에 대한 타겟 억제 효능을 상대적인 수치로 나타내었다.

[1052] 그 결과, 하기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 두 타겟에 동시에 작용하는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 본 발명의 신규 화합물은 종래 선택적으로 단일 타겟에 강하게 작용하는 물질을 포함하는 약물의 문제점을 극복할 수 있는 신규 통증 치료제로 사용될 수 있음을 알 수 있다.

[1053] [표 1]

[1054]

화학식	화합물 일련번호	GlyT2 %inhibition	5HT2a %inhibition
화학식 4	VVZ-003	78.2	31.6
화학식 6	VVZ-005	101.3	61.2
화학식 7	VVZ-006	48.9	89.8
화학식 8	VVZ-009	116.7	90.4
화학식 9	VVZ-010	102.5	108.1
화학식 10	VVZ-011	88.8	56.2
화학식 11	VVZ-012	117.9	76.1
화학식 12	VVZ-013	72.9	48.5
화학식 13	VVZ-014	75.0	93.6
화학식 14	VVZ-015	108.0	57.0
화학식 15	VVZ-016	109.3	97.5
화학식 17	VVZ-018	76.8	70.7
화학식 19	VVZ-020	102.6	94.1
화학식 23	VVZ-024	96.7	70.5
화학식 27	VVZ-028	87.9	93.9
화학식 28	VVZ-029	46.0	71.3
화학식 32	VVZ-033	104.9	97.1
화학식 34	VVZ-035	84.8	100.8
화학식 35	VVZ-036	103.2	66.1
화학식 36	VVZ-037	100.3	99.8
화학식 47	VVZ-038	108.2	96.1
화학식 38	VVZ-041	79.2	105.1
화학식 81	VVZ-042	34.4	107.2
화학식 64	VVZ-046	113.4	54.2
화학식 78	VVZ-047	23.4	78.8
화학식 39	VVZ-050	116.7	107.8
화학식 50	VVZ-051	110.5	95.0
화학식 51	VVZ-052	76.6	102.8
화학식 65	VVZ-053	59.6	31.4
화학식 66	VVZ-054	82.9	57.1
화학식 80	VVZ-055	55.3	146.1
화학식 67	VVZ-057	101.3	65.7
화학식 68	VVZ-058	101.7	134.0
화학식 69	VVZ-059	101.9	56.1
화학식 53	VVZ-060	59.3	77.0
화학식 54	VVZ-061	96.0	113.0
화학식 70	VVZ-063	112.3	76.7
화학식 56	VVZ-065	105.1	107.8
화학식 41	VVZ-068	105.4	69.1
화학식 58	VVZ-069	83.9	150.3
화학식 42	VVZ-071	78.8	60.8
화학식 59	VVZ-072	59.1	101.2
화학식 44	VVZ-074	73.5	154.9
화학식 60	VVZ-076	50.6	113.1
화학식 61	VVZ-077	42.2	121.4
화학식 74	VVZ-080	40.6	113.1
화학식 62	VVZ-081	45.3	71.5
화학식 46	VVZ-084	79.0	94.4

[1055]

[1056] [실시예 3]

[1057] 신경병증성 통증 모델(Chung 모델)에 대한 각 화합물의 통증 억제 효능 확인[1058] 3-1. 실험동물

[1059] 본 실험에서는 코아텍 (경기도 평택시) 에서 구입한 100-120g의 수컷 할란 Sprague-Dawley 랫(rat)를 사용하였다. 랫은 항온항습이 유지되는 무균실에서,

12시간 조명 주기 하에 사육되었다. 실험이 지속되는 동안에 사료와 물은 자유롭게 먹고 마실 수 있도록 하였다.

[1060]

[1061] **3-2. 신경병증성 통증 모델(Chung 모델)에 대한 각 화합물의 통증 억제 효능 확인**

[1062] Chung 모델(SNL 모델)은 신경병증성 통증에 대한 동물모델로서 전 세계 글로벌 제약사에서 통증 동물모델의 gold standard로 널리 사용되고 있다.

[1063] 실시예 3-1의 실험동물, 즉 랫을 아이소플루레인으로 흡입 마취시킨 뒤, 논문(Kim and Chung (1992), *Pain* 50(3):355-63))에 따라, 좌측 요추 신경 L5와 L6를 배측신경절의 말단, 그리고 좌골신경으로 들어가는 입구 앞쪽에서 봉합용실(6-0실크 실)로 단단히 잡아 묶었다. 랫의 절개 부위를 봉합하고 난 뒤, 위에서 언급한 사육 환경에서 2주간 회복시켰다. 이러한 절차는 랫의 좌측 뒷발에 물리적 이질통을 유발시킨다. 물리적(촉각적) 이질통을 측정하기 위해, 랫을 바닥에 철망이 부착된 구금상자에 넣고 신경손상을 유발한 쪽의 발바닥 표면에, 강도가 점차 증가하는 자극(0.41에서 15.8g 범위의 von Frey 필라멘트 사용)을 제시하면서, 통증 반응(발을 급격히 떼거나, 핥거나 빠는 행동)이 관찰되는 자극 강도를 기록하였다. Chaplan 등 (1994)의 연구(Chaplan et al. (1994) *J. Neurosci. Methods* 53(1):55-63)에 기술된 바에 따라, 통증반응역치(paw withdrawal threshold, PWT)는 연속적으로 자극 강도를 올리거나 내리면서 결정되었으며, Dixon의 up-down 방식을 적용하여 분석하였다. 운동기능장애 (예, 발끝기나 떨어뜨리기)를 보이지 않는 랫만 선별하여 연구에 포함시켰으며, 사용된 랫의 PWT는 3.16g 이하였다. 측정은 시술 전과 시술 2주 후에 실시하였다.

[1064] 약물 주입 전에 기본 반응 정도를 측정하고 난 후, 화학식 2, 3, 6, 10, 12, 15, 19, 20, 23, 24, 28, 31, 37, 38, 41, 47, 59, 60, 65, 81, 82, 83의 각 화합물(화학식 2, 6, 12, 15, 23, 24, 28, 31, 41의 화합물은 염산염을 이용함)과 용매를 피하주사(50 mg/kg)나 경구투여(100 mg/kg)로 주입하였으며, 약물이 주입된 후 일정한 시간 간격(피하 투여의 경우 30분과 60분, 경구 투여의 경우 60분과 120분 또는 60분과 90분)으로 측정을 반복하였다.

[1065]

[1066] 통증반응역치를 측정하는 실험자는 어느 랫에 어떤 약물이 투여되었는지 모르는 맹검 상태에서 측정을 하였고, 측정시 가바펜틴 (55~70 mg/kg, 복강내투여)이 투여된 대조군의 랫도 무선적으로 섞여 있었다. 측정된 통증반응역치는 다음과 같은 수학적 1에서 통증으로부터의 회복율(%reversal)을 계산하여 통계분석을 실시하였다. 회복율이 높으면 약물 투여 후 이질통이 많이 감소함을 의미한다.

[1067]

[1068] <수학적 1>

- [1069] 통증회복율(%reversal) = [(약물투여 후 통증반응역치)-(약물투여 전 통증반응역치)]*100/[(정상동물의 통증반응역치 추정치인 15g)-(약물투여 전 통증반응역치)]
- [1070]
- [1071] 이때 사용된 통증반응역치는 힘의 측정단위인 gram에 10,000을 곱하여 로그를 취한 값으로서 학계에서 일반적으로 사용하는 방법이다.
- [1072] 통증반응역치를 측정하는 동안 실험자는 투여약물의 중추신경계 부작용을 측정하기 위해 활성 또는 각성의 둔화 (sedation) 정도를 5점 척도로 평가하였다. 0점은 완벽한 각성 정도로 정상적인 활동을 의미하며 5점은 활성이나 각성이 상당히 둔화되어 거의 잠을 자는 정도를 의미한다.
- [1073] 매 실험마다 화합물집단과 화합물의 용매 집단, 양성대조군인 가바펜틴(gabapentin, GBP)과 가바펜틴의 용매(100% PBS) 집단으로 구성되어 실험이 수행하였으나, 경우에 따라 PBS 집단이 생략된 실험도 있다. 피하투여의 경우 화합물의 용매로 주로 2:8 DMA/PG, 즉 디메틸아세트아마이드와 프로필렌글라이콜을 2:8로 혼합한 용매를 사용하였으나, 용해도에 따라서 5:5 DMA/PG 혹은 100% DMSO를 사용한 경우도 있다. 경구 투여 시 화합물의 용매로는 20% HPCD (하이드록시프로필 베타싸이클로덱스트린), 0.5% HPMC(하이드록시프로필 베타싸이클로덱스트린), 또는 PEC 400 (폴리에틸렌 글라이콜 400)을 이용하였다.
- [1074] 그 결과, 도 1 내지 도 22에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 신규 벤즈아마이드 화합물 또는 그 염을 피하 투여 및 경구 투여한 결과, 유의하게 이질통이 감소함을 관찰할 수 있었다. 특히, 화학식 6의 화합물(VVZ-005), 화학식 23의 화합물(VVZ-024), 화학식 24의 화합물(VVZ-025), 화학식 31의 화합물(VVZ-032), 화학식 47의 화합물(VVZ-038), 화학식 37의 화합물(VVZ-040), 화학식 38의 화합물(VVZ-041), 화학식 82의 화합물(VVZ-062), 화학식 41의 화합물(VVZ-068) 및 화학식 83의 화합물(VVZ-078)은 양성대조군인 GBP과 상응하거나 더 우수한 진통 효능을 나타냄을 관찰할 수 있었다.
- [1075] 추가로 본 발명에 따른 화합물이 신경병증성 통증 이외 기타 통증에 대해서도 통증 억제 효과를 가지는지 확인하기 위하여, 상기 우수한 효과를 나타낸 화합물 중 화학식 6의 화합물(VVZ-005) 및 화학식 41의 화합물(VVZ-068)에 대하여 다음과 같이 추가 실험을 수행하였다.
- [1076]
- [1077] **[실시예 4]**
- [1078] **포르말린 모델 (Formalin model)에 대한 각 화합물의 통증 억제 효능 확인**
- [1079] 포르말린 모델은 포르말린을 직접 랫(rat)의 발바닥에 피하 주사함으로써 유발된 조직손상 및 염증 반응과 연관된 침해성 통증 및 통각 과민을 대표하는 실험 모델이다. 이 모델은 각종 통증의 특성을 모두 지니는 통증 모델로서, 모르핀 이외에는 효능이 있는 물질이 거의 없을 정도로 강한 통증을 유발한다.

- [1080] 이에 실시예 3-1의 실험동물, 즉 랫의 발바닥에 5% 포르말린(Samchun, Korea) 50 μ l을 직접 발바닥 피하로 투여(intra plantar, i.pl. injection)함으로써 조직손상과 염증반응을 야기 시켰다. 화학식 6의 화합물(VVZ-005, 염산염의 형태로 사용함) 및 화학식 41의 화합물(VVZ-068)을 각각 12.5, 25 및 50 mg/kg의 농도로 피하투여하고 양성대조군으로 모르핀(morphine) 3 mg/kg를 피하 투여하여 약물의 효능을 관찰하였다. 대표적인 통증 행동반응인 Licking(핥기)과 Shaking(발 흔들기) 행동을 보이는 기간을 측정하여 통증의 정도를 분석하였다.
- [1081] 그 결과, 도 23 및 24에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 및 염은 포르말린에 의해 유도된 Licking과 Shaking으로 나타나는 통증행동을 용량의존적으로 경감시키는 것으로 나타났다.
- [1082] 이는 본 발명에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 신경병증성 통증뿐만 아니라 침해성 통증, 만성통증 등 다양한 통증의 억제에 효과적으로 작용함을 제시한다.
- [1083]
- [1084] 본 발명에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 이와 같이 광범위한 통증 종류에 대하여 우수한 진통 효능을 지니는 기전이, 상기한 바와 같이 GlyT2 타겟과 5HT2a 타겟에 동시에 작용하는 다중타겟 작용에 의한 상승작용 (시너지 효과)에서 비롯됨을 확인하고자 다음과 같은 실험을 실시하였다.
- [1085]
- [1086] [실시예 5]
- [1087] 신경병증성 통증 모델 (Chung 모델)에서 진통 효능에 대한 5HT2A 안타고니스트와 GlyT2 안타고니스트의 상승 작용
- [1088] 본 실시예에서는 5HT2A의 안타고니스트(MDL 11,939)와 GlyT2 안타고니스트(ORG-25543)의 병용 처치가 신경병증성 통증 모델(Chung 모델)에서 보이는 진통 효능에 있어서 상승 작용을 일으킴을 확인하고자 하였다.
- [1089] 실시예 3-1의 실험동물을 사용하여 실시예 3-2의 방법으로 MDL 11,939과 ORG-25543를 단독 처치 혹은 병용 처치하여 통증완화 효과를 관찰하였다.
- [1090] 상기 동물모델에 2:8 DMA/PG에 용해한 MDL 11,939(Tocris Bioscience, USA)와 ORG-25543(CBvest inc, Korea)을 단독으로 혹은 즉각적으로 병행하여 피하 주사하고, 투여 후 30분과 60분에 각각 통증 억제 정도를 분석하였다.
- [1091] 그 결과, 도 25에 나타난 바와 같이, 신경병증성 통증 모델에서 5HT2A 안타고니스트인 MDL 11,939 (2 or 5 mg/kg, s.c)와 GlyT2 안타고니스트인 ORG-25543 (10 or 20 mg/kg, s.c.)의 조합에 의한 시너지 효과가 나타남을 확인하였다. ORG-25543은 10, 20 mg/kg 단독처치 시에는 통증 억제 효능을 보이지 않았지만(도 25(a) 단독투여), 이렇게 효능이 없는 용량을 MDL 11,939와 조합하여 병용투여 하자 용량 의존적으로 신경병증성 통증 모델에 의해 유도된 기계적인 이질통을 완화시키는 진통효능을 나타내었다 (*p < 0.05; **p < 0.01)(도

25(b)병용투여).

[1092]

[1093] [실시예 6]

[1094] 포르말린 통증 모델에서 진통 효능에 대한 5HT2A 안타고니스트와 GlyT2 안타고니스트의 상승 작용

[1095] 본 실시예에서는 5HT2A의 안타고니스트(MDL 11,939, Tocris Bioscience, USA)와 GlyT2 안타고니스트(ORG-25543)의 병용 처치가 포르말린으로 유도된 통증 모델에서 보이는 진통 효과에 있어서 상승 작용을 확인하고자 하였다.

[1096] 실시예 3-1의 실험동물과 실시예 4의 포르말린 통증 모델을 사용하여 포르말린 투여 10분 후에 MDL 11,939와 ORG-25543을 단독 처치 혹은 병용 처치하고 통증완화 효과를 관찰하였다.

[1097] 그 결과, 도 26에 나타난 바와 같이, 5HT2A 안타고니스트인 MDL 11,939 (1, 2 or 5 mg/kg, s.c)와 GlyT2 안타고니스트인 ORG-25543 (20 mg/kg, s.c) 각각을 단독으로 투여했을 때(도 26(a))에 비하여 병용 투여한 경우(도 26(b))에 통증 완화 효과가 상승됨 확인하였다 (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; 막대 = 평균).

[1098]

[1099] 아울러, 통증과 가려움증간 두 감각간의 말초기제가 긴밀히 관련되어 있음을 이용하여 통증에서 확립된 기전과 치료 개념을 가려움증에 적용하고 있으며, 이미 신경병증성 통증 치료제로 널리 사용되는 가바펜틴(gabapentin)을 신경병증성 가려움증 치료제로 적용한 예들이 있기도 하지만, 효과적인 가려움증 치료제 개발은 아직까지 미흡한 실정이다. 이하에서는 본 발명에 따른 신규한 벤즈아마이드 유도체 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 항소양 효능을 가지는지 확인하기 위하여 추가적으로 실험을 수행하였다.

[1100]

[1101] [실시예 7]

[1102] 가려움증 모델 (itching model)에 대한 각 화합물의 항소양 효능 확인

[1103] 가려움증을 유발시키는 물질은 히스타민(histamin)과 세로토닌(serotonin), poly-L-arginine 등이 있다. rat의 등 쪽 피부에 세로토닌 혹은 poly-L-arginine을 피내주사 하여 가려움증을 유발시키는 동물 모델을 이용하였다.

[1104] 실시예 3-1의 실험동물을 2개의 군으로 나누어 각각 세로토닌 (25 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$) 혹은 폴리-L-아르기닌(200 $\mu\text{g}/50 \mu\text{l}$)을 등 쪽 피부로 피내주사 하여 가려움증을 유발시켰다. 그 다음, 화학식 6의 화합물(VVZ-005, 염산염의 형태로 사용함) 및 화학식 41의 화합물(VVZ-068)을 각각 50 mg/kg의 농도로 피하투여하거나, 양성대조군으로서 날록손(naloxone)을 5 mg/kg 농도로 복강투여 하여 약물의 효능을 관찰하였다. 가려움 유발부위를 긁는 횟수와 시간을 측정하여 가려움증 정도를 분석하였다.

[1105] 그 결과, 도 27 및 28에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따른 화합물 및 염은 세로토닌 혹은 poly-L-arginine에 의해 유도된 가려움증을 양성대조군인

날록손(naloxone)에 비하여 더 우수한 정도로 억제시키는 것으로 나타났다. 이때 각 도면의 (a)는 세로토닌 모델이고, (b)는 폴리-L-아르기닌 모델이다.

[1106] 이는 본 발명에 따른 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염이 통증 억제 뿐만 아니라, 가려움증을 억제하는 항소양 효능을 가짐을 나타내며, 이에 아토피성 피부염을 포함한 소양증의 치료 또는 예방용 조성물로서 유효하게 작용할 것임을 제시한다.

[1107]

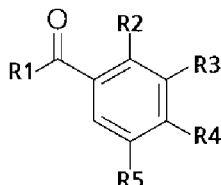
[1108] 이상으로 본 발명의 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

청구범위

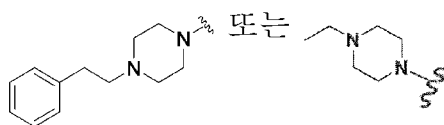
[청구항 1]

하기 화학식 1로 표시되는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[화학식 1]



(상기 식에서 R_1 은 NHR_6 ,



이고;

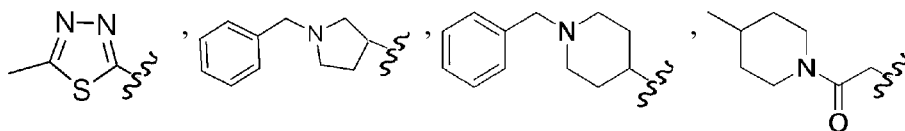
R_2 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, 또는 (C_1-C_6) 알콕시이고;

R_3 는 수소, 적어도 하나의 수소 원자가 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시이고;

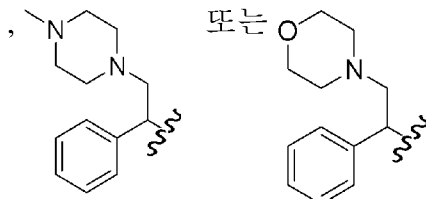
R_4 는 수소, 히드록시기, 아미노기(NH_2), (C_1-C_6) 알콕시, (C_3-C_6) 방향족고리알콕시, (C_3-C_6) 지방족고리알콕시, (C_3-C_6) 의 방향족고리 또는 지방족고리를 갖는 (C_1-C_6) 알킬알콕시이고;

R_5 는 수소, (C_1-C_6) 알킬, (C_1-C_6) 알콕시 또는 할로젠이며;

R_6 는 CH_2R_{11} , $CH_2CHR_{12}R_{13}$, 퀴누클리딘(Quinuclidine), 적어도 하나의 탄소 원자가 N으로 치환된 나프탈렌(naphthalene),



, 또는



이며;

R_{11} 은 (C_5-C_6) 의 지방족고리 또는 방향족고리 화합물, 또는 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C_5-C_6) 의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물이고, 이때, 상기 R_{11} 의 지방족고리, 방향족고리, 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리는 (C_1-C_6) 알킬, 히드록시기, $NR_{21}R_{22}$, 할로젠 및 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C_5-C_6) 의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 치환기로 치환된 것일 수 있으며, 이때, 상기 R_{21} 및 R_{22} 는 서로 독립적으로 수소, (C_1-C_6) 알킬 또는

페닐이며;

R_{12} 및 R_{13} 은 서로 독립적으로 수소, $NR_{23}R_{24}$, (C_5-C_6)의 지방족고리 또는 방향족고리 화합물 또는 적어도 하나의 탄소 원자가 O 또는 N으로 치환된 (C_5-C_6)의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물이며, 이때, 상기 R_{12} 및 R_{13} 의 지방족고리, 방향족고리, 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리는 (C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_6)알콕시의 치환기로 치환된 것일 수 있으며, 이때, 상기 R_{23} 및 R_{24} 는 서로 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_6)알킬이거나, 서로 연결되어 (C_5-C_6)의 지방족고리 또는 헤테로고리 화합물을 형성하거나, 적어도 하나의 탄소원자가 O로 치환된 (C_5-C_6)의 지방족헤테로고리 또는 방향족헤테로고리 화합물을 형성할 수 있다.)

[청구항 2]

제 1항에 있어서,
상기 화학식 1의 R_2 는 수소 또는 메톡시(-OCH₃)이고,
 R_3 는 수소, 메틸(-CH₃), 메톡시(-OCH₃) 또는 트리플루오로메틸(-CF₃)이고,
 R_4 는 수소, 아미노기(-NH₂), 부톡시(-O(CH₂)₃CH₃) 또는 벤질옥시(-OCH₂C₆H₅)이고,
 R_5 는 수소, 메틸(-CH₃), 메톡시(-OCH₃) 또는 염소(-Cl)인 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

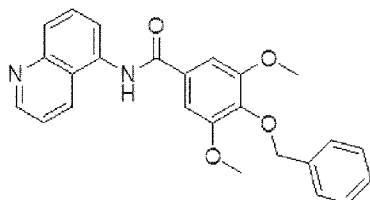
[청구항 3]

제 1항에 있어서,
상기 R_1 은 NHR_6 이며, R_2 는 수소이며, R_3 및 R_5 는 메톡시(-OCH₃)이고, R_4 는 부톡시(-O(CH₂)₃CH₃) 또는 벤질옥시(-OCH₂C₆H₅)인 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

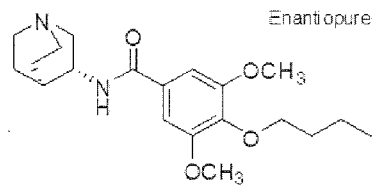
[청구항 4]

제 3항에 있어서,
상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 2 내지 화학식 46으로 표시되는 군에서 선택되는 것인 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

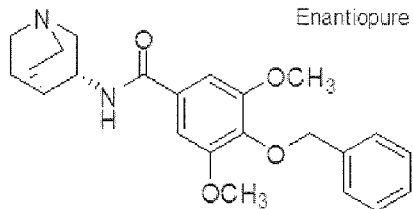
[화학식 2]



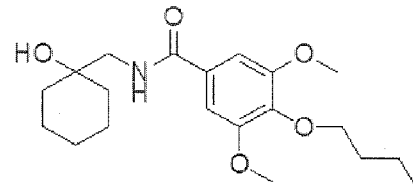
[화학식 3]



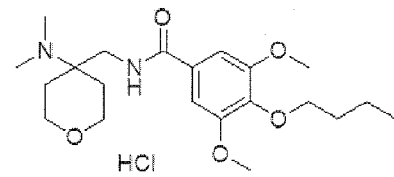
[화학식 4]



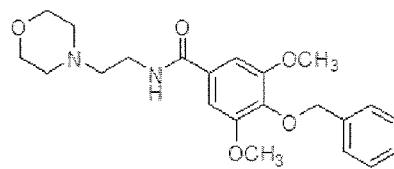
[화학식 5]



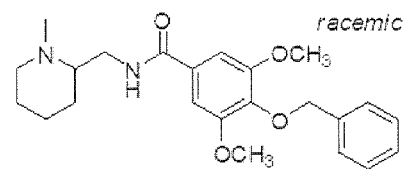
[화학식 6]



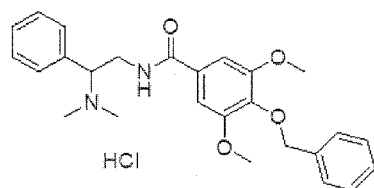
[화학식 7]



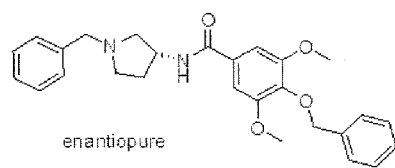
[화학식 8]



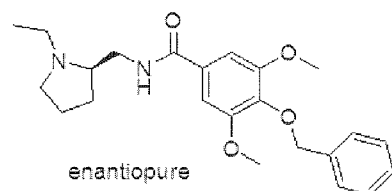
[화학식 9]



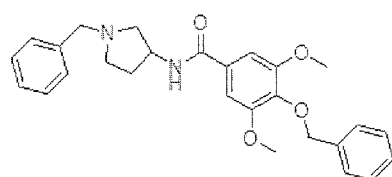
[화학식 10]



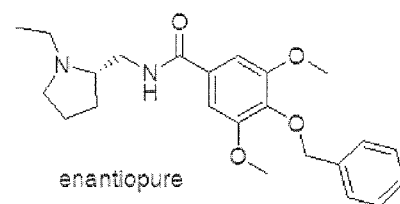
[화학식 11]



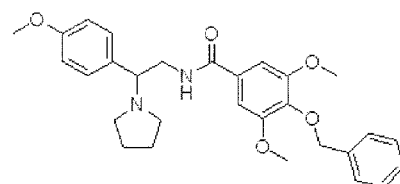
[화학식 12]



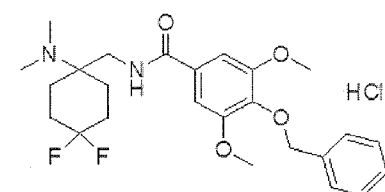
[화학식 13]



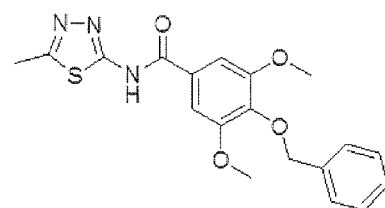
[화학식 14]



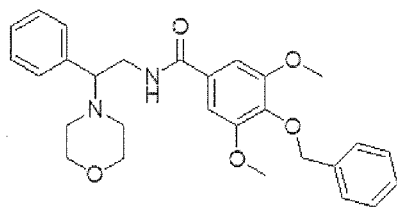
[화학식 15]



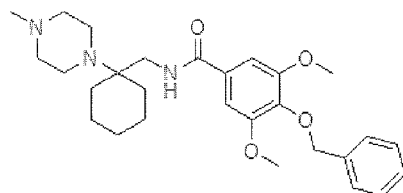
[화학식 16]



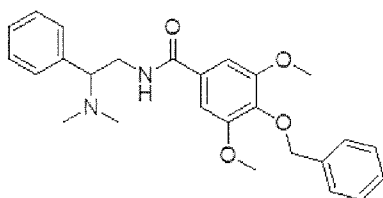
[화학식 17]



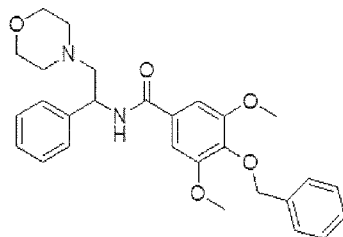
[화학식 18]



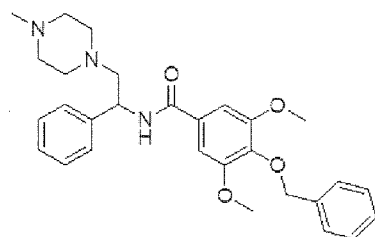
[화학식 19]



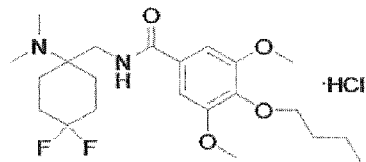
[화학식 20]



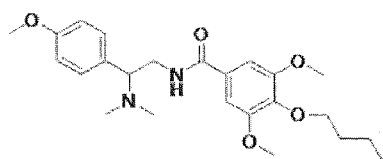
[화학식 21]



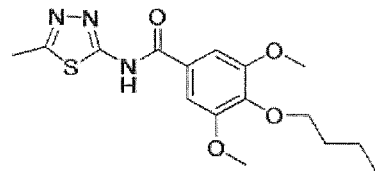
[화학식 22]



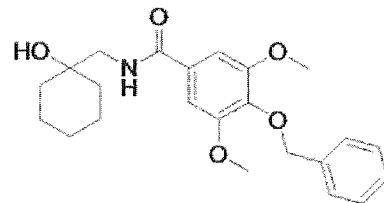
[화학식 23]



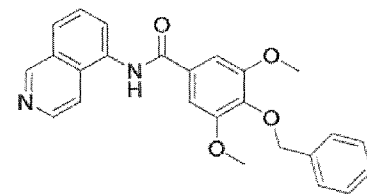
[화학식 24]



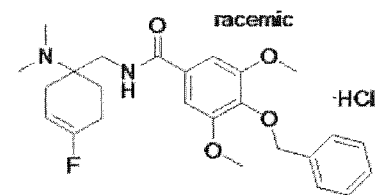
[화학식 25]



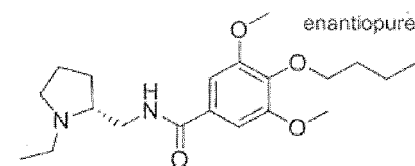
[화학식 26]



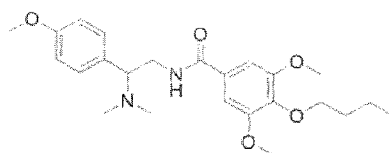
[화학식 27]



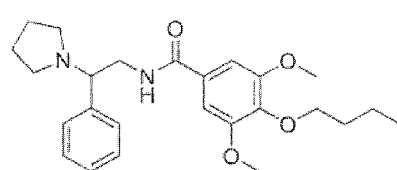
[화학식 28]



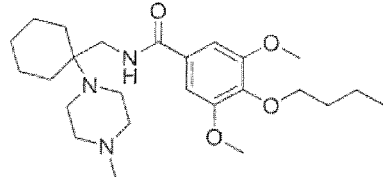
[화학식 29]



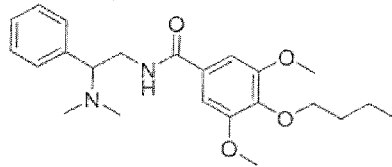
[화학식 30]



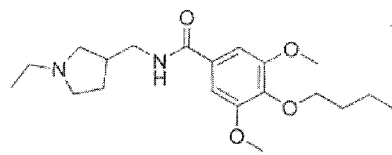
[화학식 31]



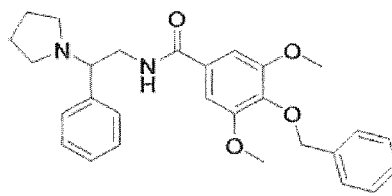
[화학식 32]



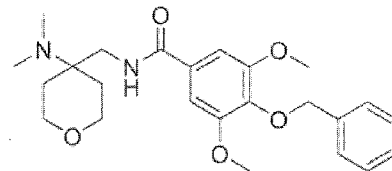
[화학식 33]



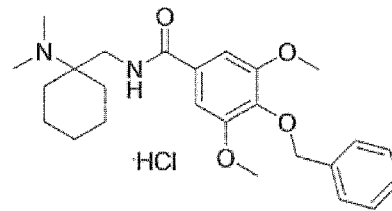
[화학식 34]



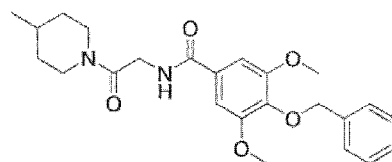
[화학식 35]



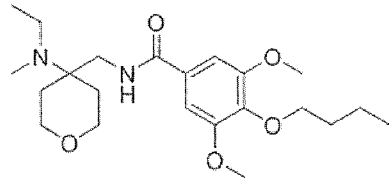
[화학식 36]



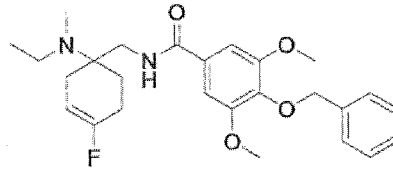
[화학식 37]



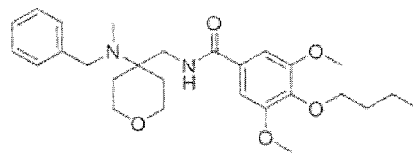
[화학식 38]



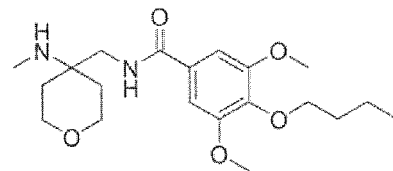
[화학식 39]



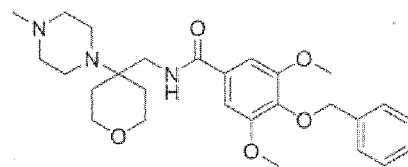
[화학식 40]



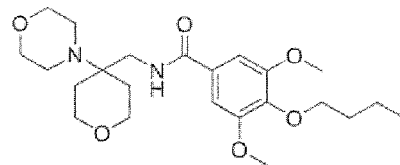
[화학식 41]



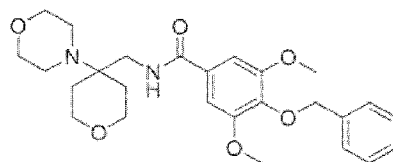
[화학식 42]



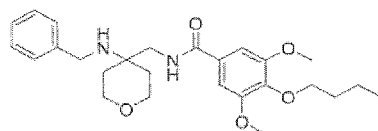
[화학식 43]



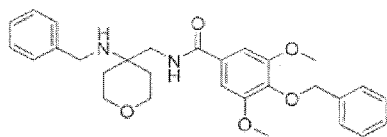
[화학식 44]



[화학식 45]



[화학식 46]



[청구항 5]

제 1항에 있어서,

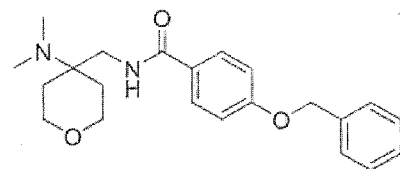
상기 R_1 은 NHR_6 이며, R_2 , R_3 및 R_5 수소이고, R_4 는 부톡시($-O(CH_2)_3CH_3$) 또는 벤질옥시($-OCH_2C_6H_5$)인 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 6]

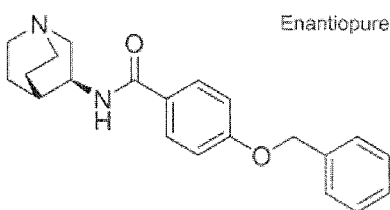
제 5항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 47 내지 화학식 62로 표시되는 군에서 선택되는 것인 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

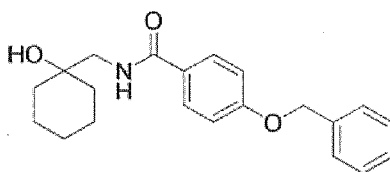
[화학식 47]



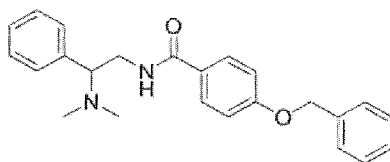
[화학식 48]



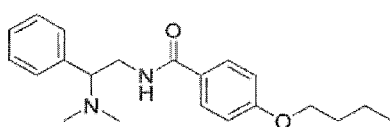
[화학식 49]



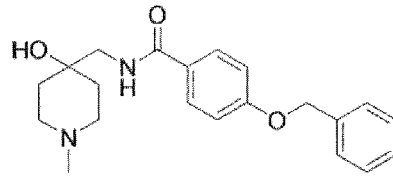
[화학식 50]



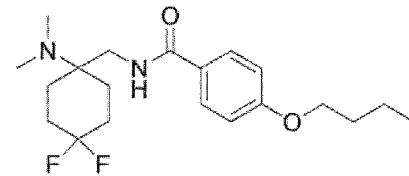
[화학식 51]



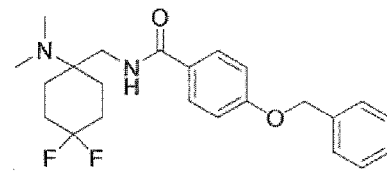
[화학식 52]



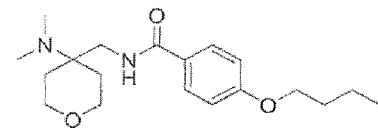
[화학식 53]



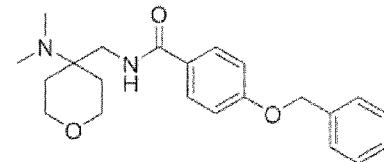
[화학식 54]



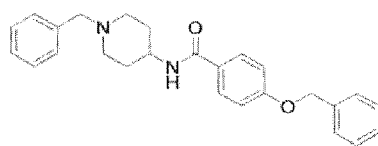
[화학식 55]



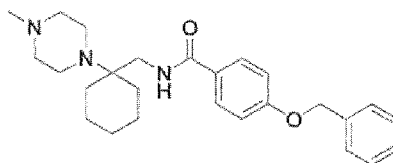
[화학식 56]



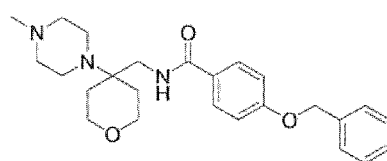
[화학식 57]



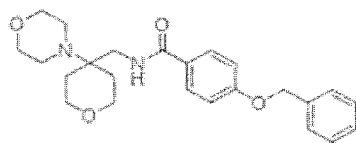
[화학식 58]



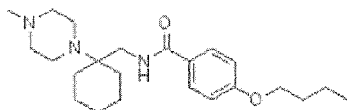
[화학식 59]



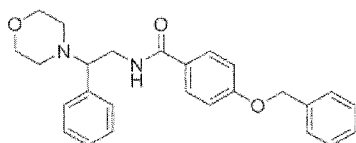
[화학식 60]



[화학식 61]



[화학식 62]



[청구항 7]

제 1항에 있어서,

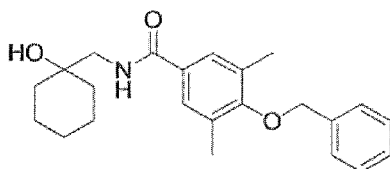
상기 R_1 은 NHR_6 이며, R_2 는 수소이며, R_3 및 R_5 는 메틸($-CH_3$)이고, R_4 는 부톡시($-O(CH_2)_3CH_3$) 또는 벤질옥시($-OCH_2C_6H_5$)인 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 8]

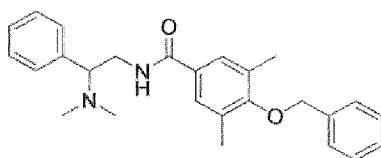
제 7항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 63 내지 화학식 75로 표시되는 군에서 선택되는 것인 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

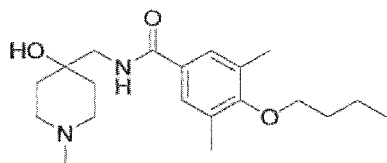
[화학식 63]



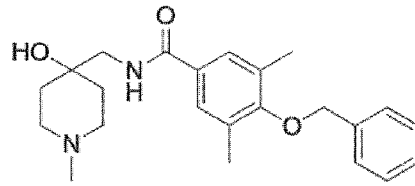
[화학식 64]



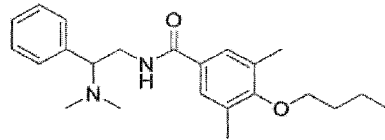
[화학식 65]



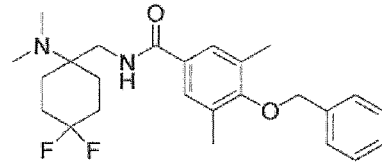
[화학식 66]



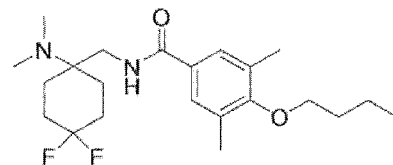
[화학식 67]



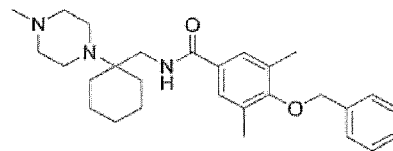
[화학식 68]



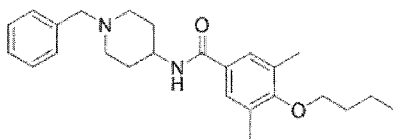
[화학식 69]



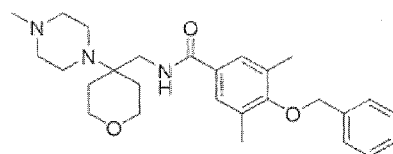
[화학식 70]



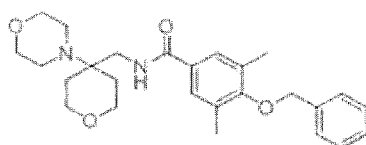
[화학식 71]



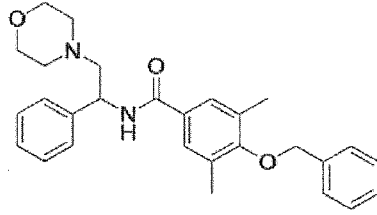
[화학식 72]



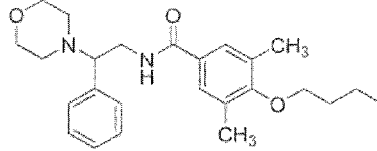
[화학식 73]



[화학식 74]



[화학식 75]



[청구항 9]

제 1항에 있어서,

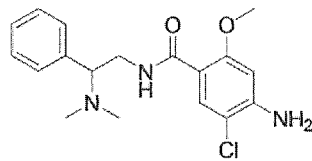
상기 R_1 은 NHR_6 이며, R_2 는 메톡시($-OCH_3$)이며, R_3 는 수소이며, R_4 는 아미노기($-NH_2$)이고, R_5 는 염소($-Cl$)인 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 10]

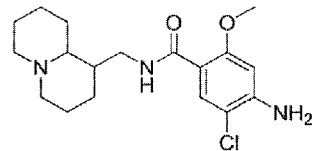
제 9항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 76 내지 화학식 80으로 표시되는 군에서 선택되는 것인 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

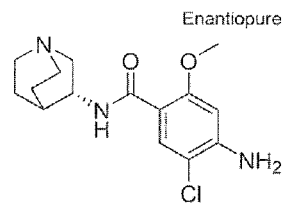
[화학식 76]



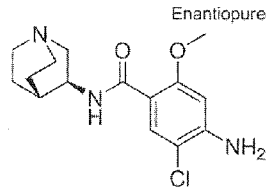
[화학식 77]



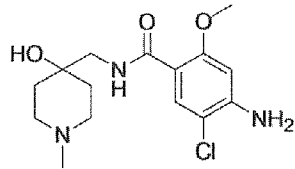
[화학식 78]



[화학식 79]



[화학식 80]



[청구항 11]

제 1항에 있어서,

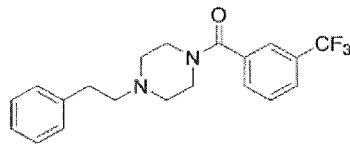
상기 R_2 , R_4 및 R_5 는 수소이며, R_3 는 트리플루오로메틸(-CF₃)인 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[청구항 12]

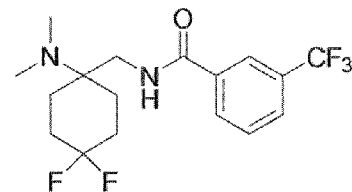
제 11항에 있어서,

상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 81 내지 화학식 83으로 표시되는 군에서 선택되는 것인 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

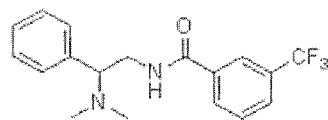
[화학식 81]



[화학식 82]

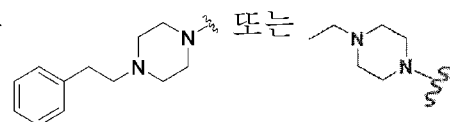


[화학식 83]



[청구항 13]

제 1항에 있어서,

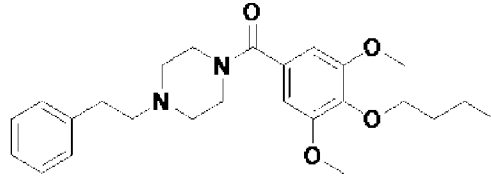
상기 R_1 은이름, R_2 는 수소이며, R_3 및 R_5 는 메톡시(-OCH₃)이고, R_4 는 부톡시(-O(CH₂)₃CH₃) 또는

벤질옥시(-OCH₂C₆H₅)인 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

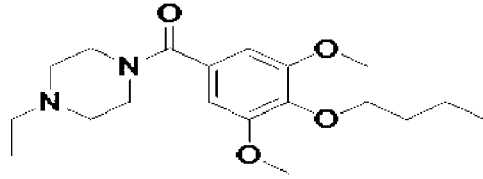
[청구항 14]

제 13항에 있어서,
상기 화학식 1의 화합물은 하기 화학식 155 내지 화학식 157로
표시되는 군에서 선택되는 것인 벤즈아마이드 유도체 또는 이의
약학적으로 허용 가능한 염.

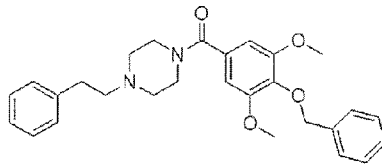
[화학식 155]



[화학식 156]



[화학식 157]



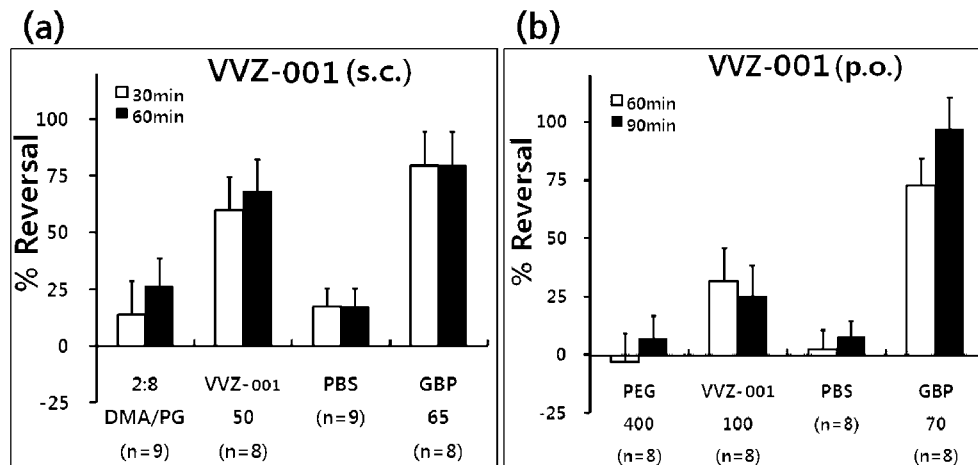
[청구항 15]

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 벤즈아마이드 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한
염은 GlyT2(Glycine Transporter 2)의 안타고니스트 활성 및
5HT2(5-hydroxytryptamine subtype 2) 수용체의 안타고니스트
활성을 동시에 갖는 것을 특징으로 하는 벤즈아마이드 유도체
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

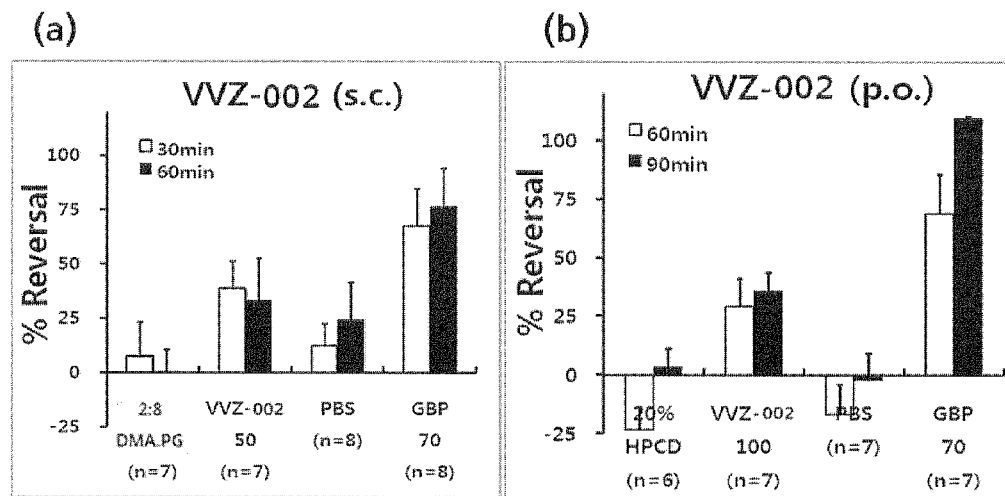
[청구항 16]

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 벤즈아마이드 유도체 또는
이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 통증 또는 소양증의
예방 또는 치료용 약학 조성물.

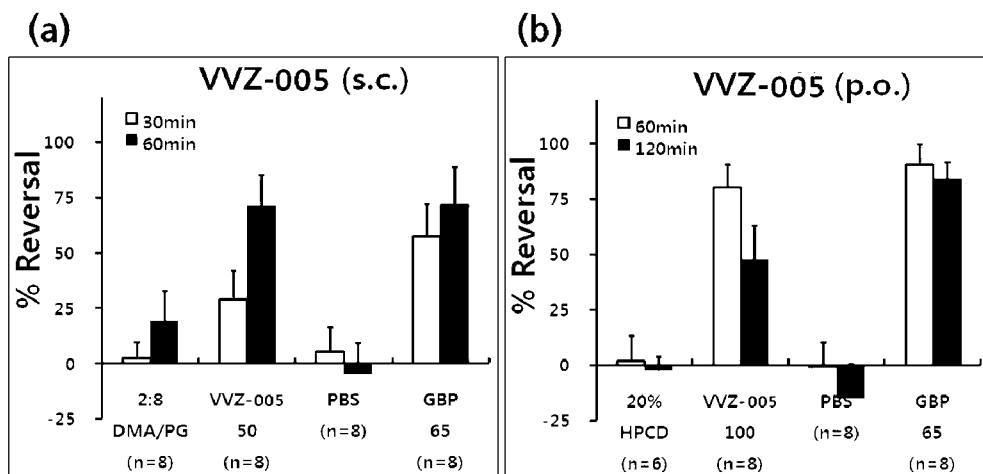
[Fig. 1]



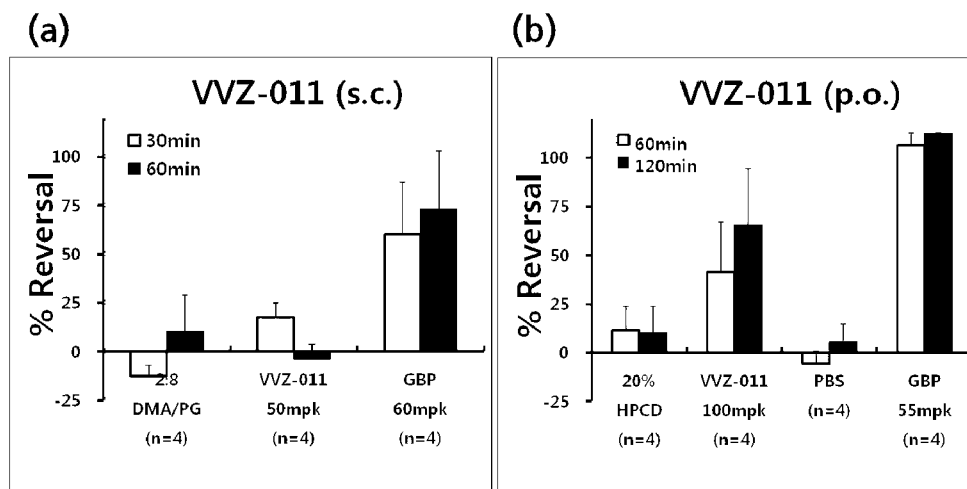
[Fig. 2]



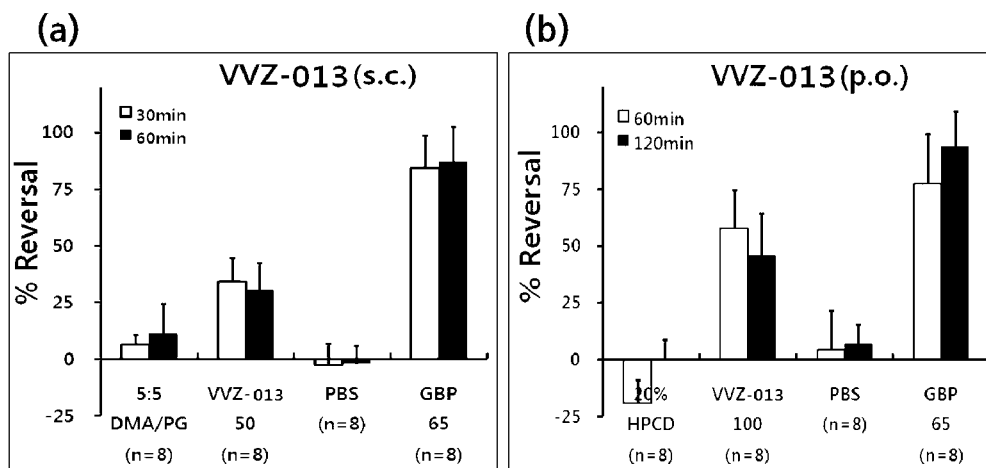
[Fig. 3]



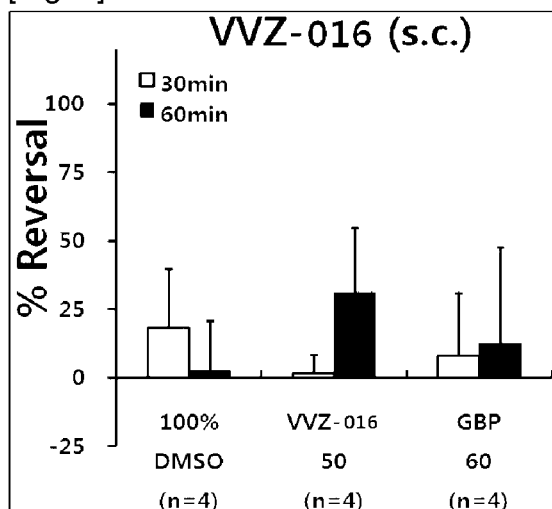
[Fig. 4]



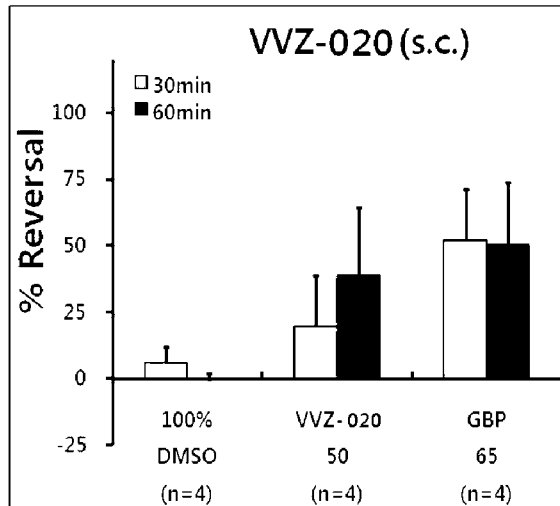
[Fig. 5]



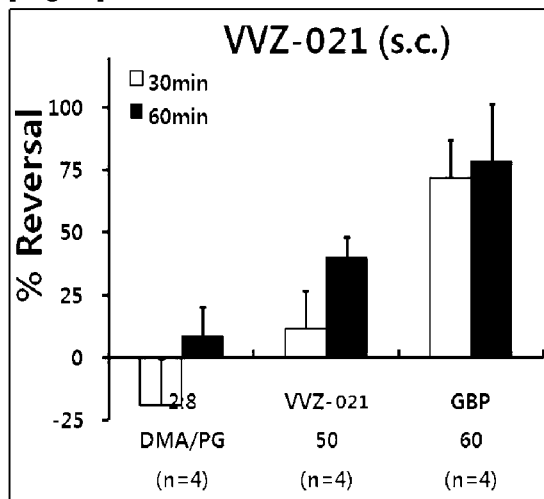
[Fig. 6]



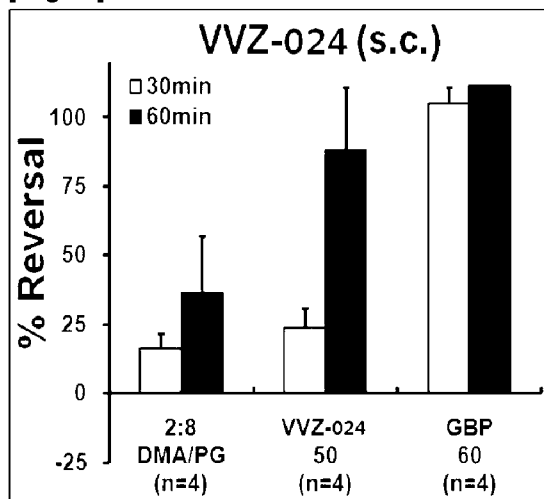
[Fig. 7]



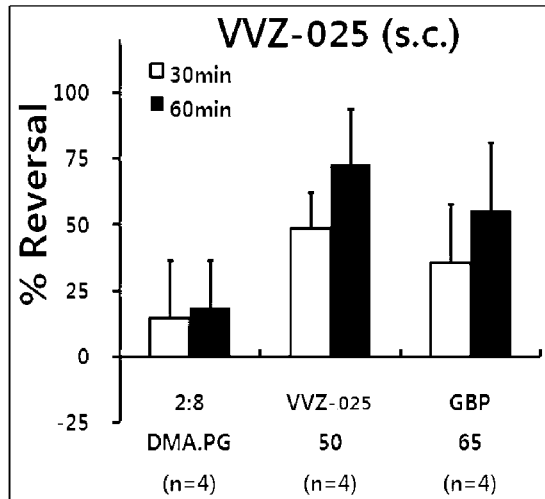
[Fig. 8]



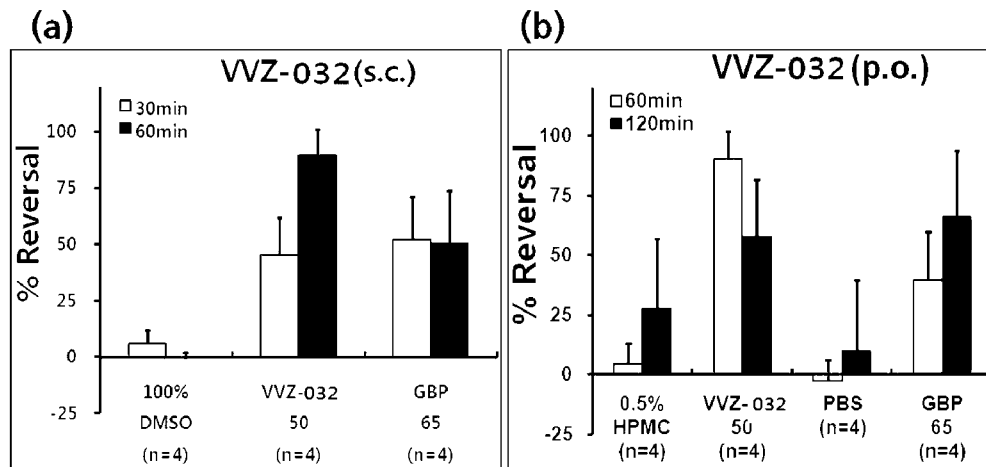
[Fig. 9]



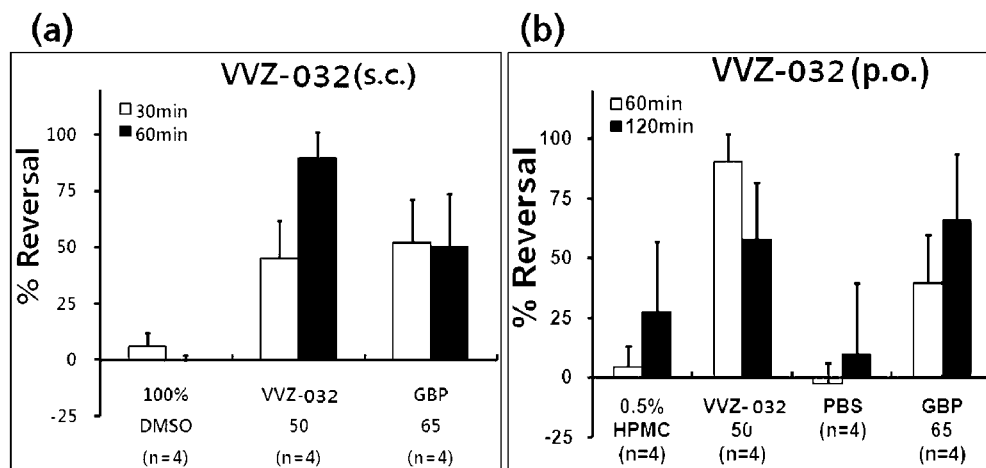
[Fig. 10]



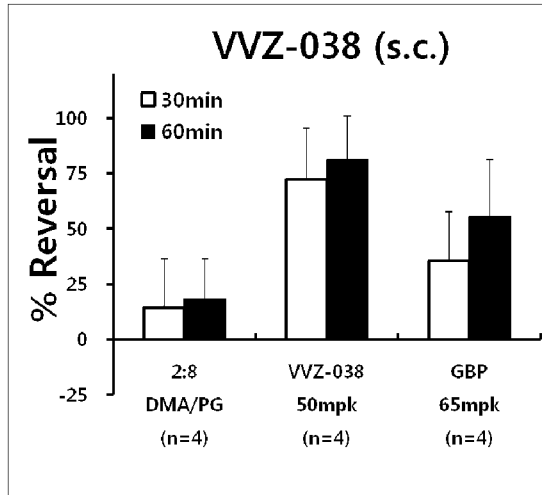
[Fig. 11]



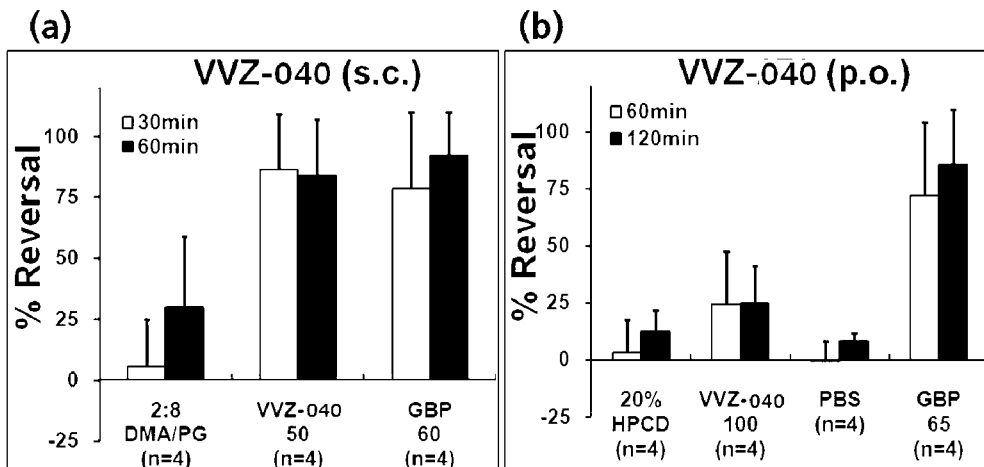
[Fig. 12]



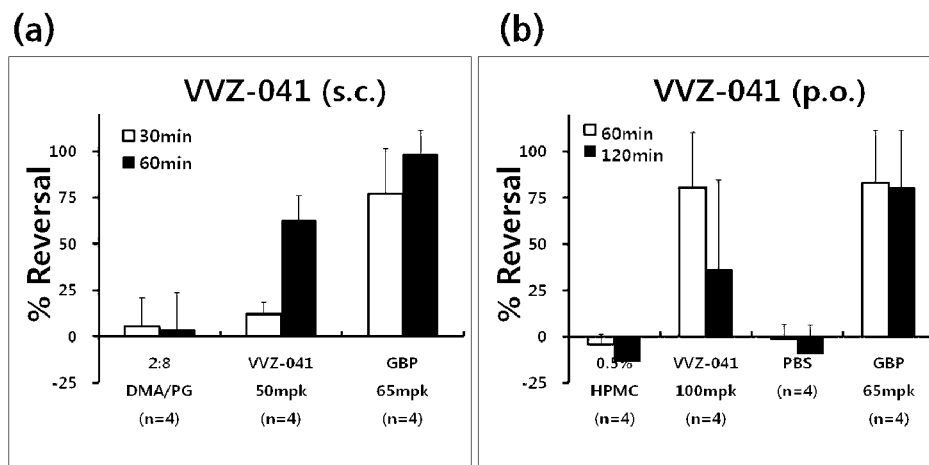
[Fig. 13]



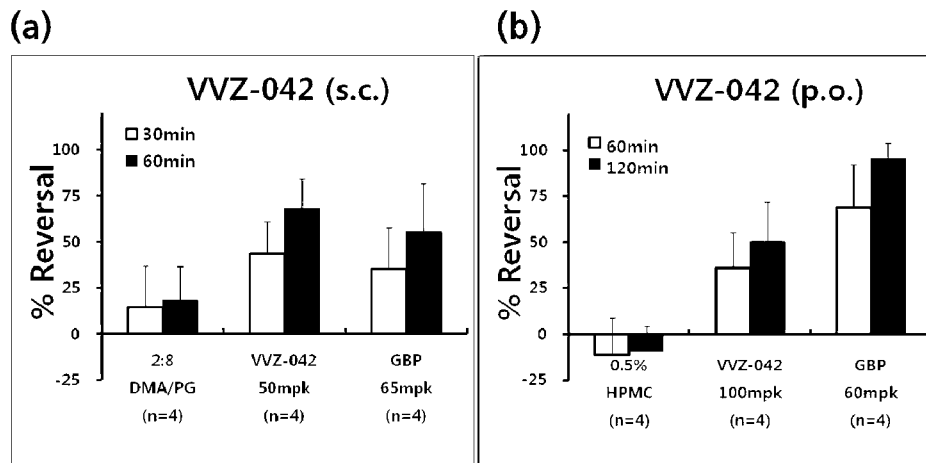
[Fig. 14]



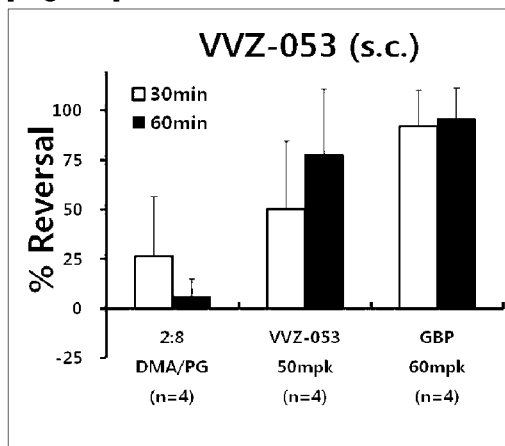
[Fig. 15]



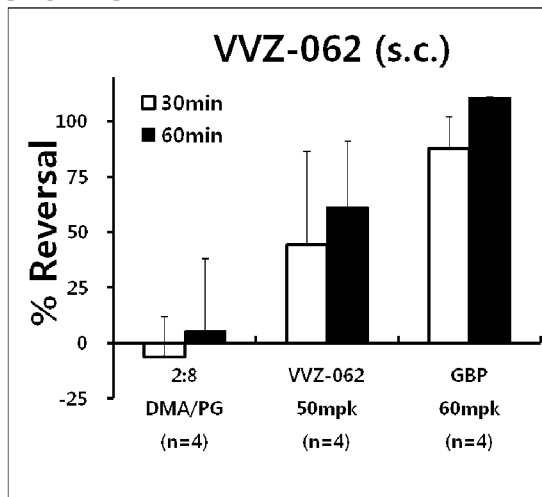
[Fig. 16]



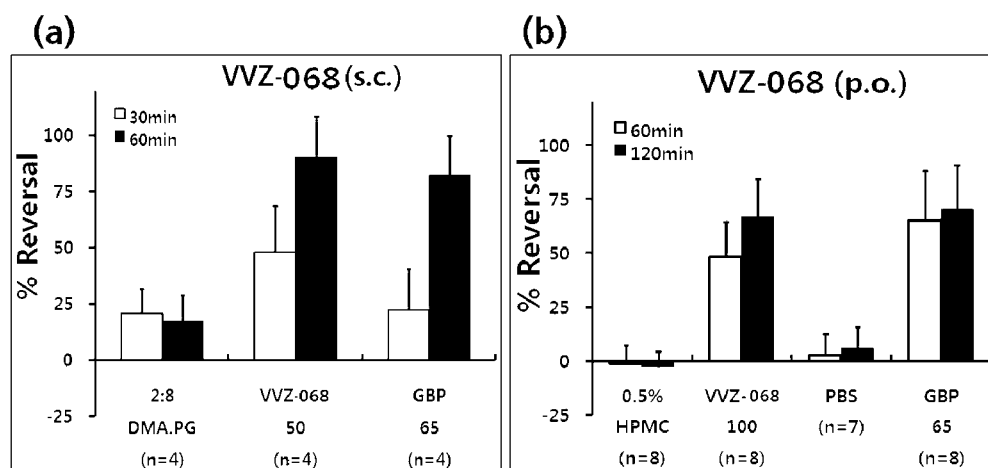
[Fig. 17]



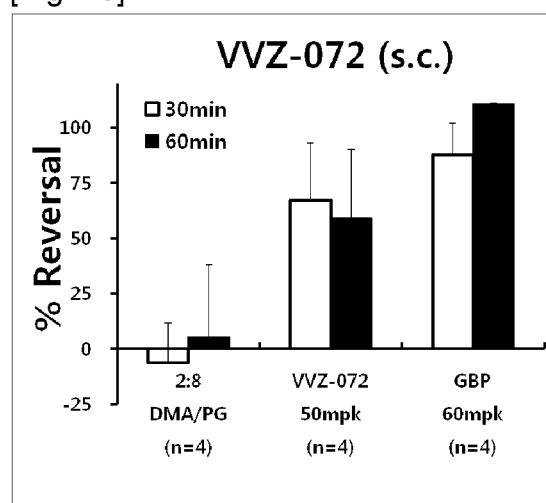
[Fig. 18]



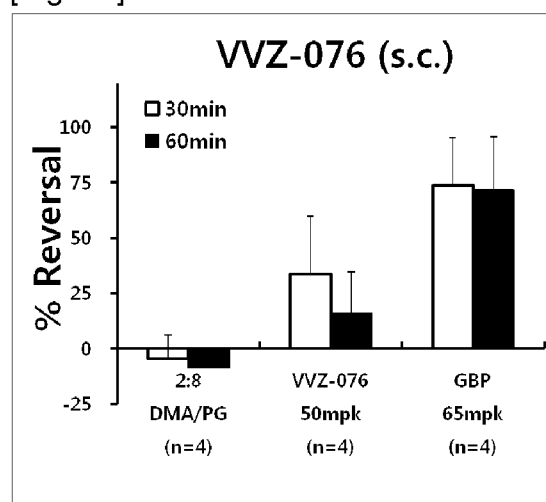
[Fig. 19]



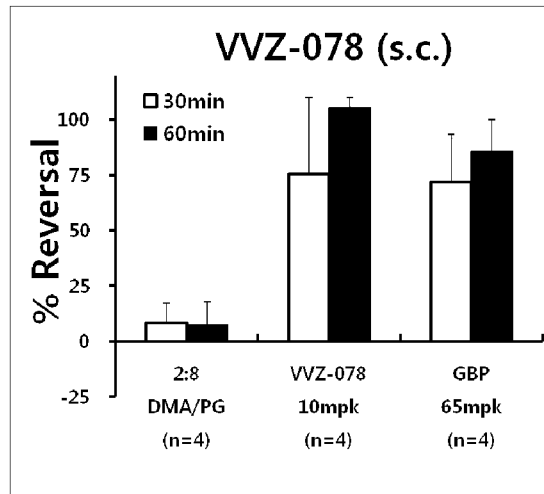
[Fig. 20]



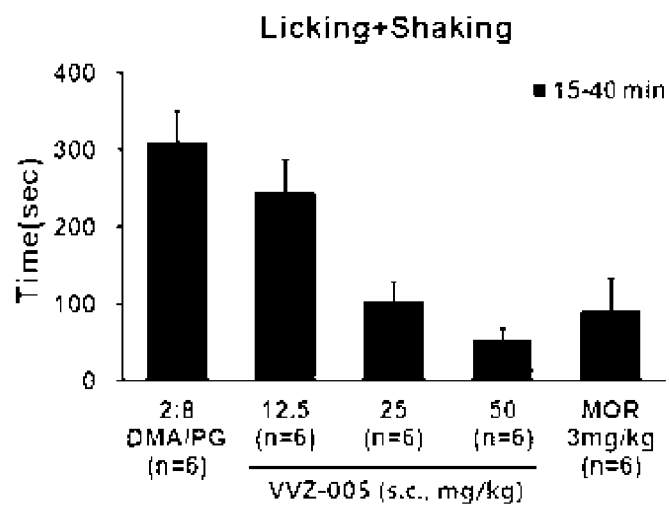
[Fig. 21]



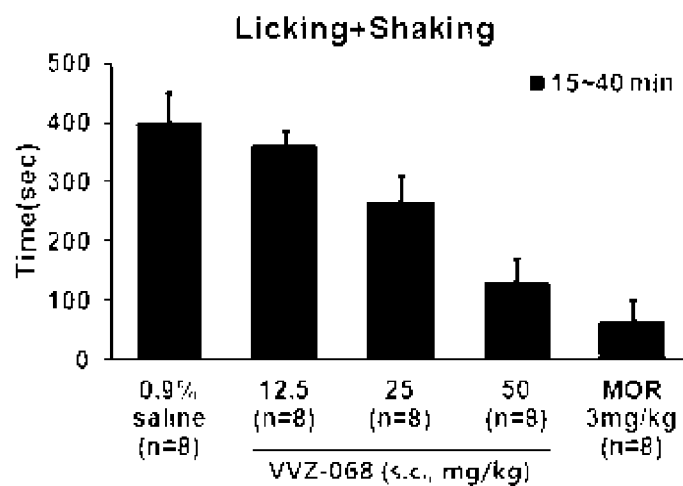
[Fig. 22]



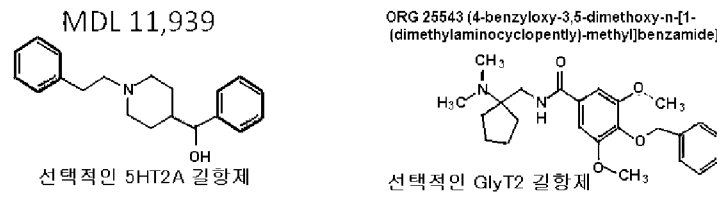
[Fig. 23]



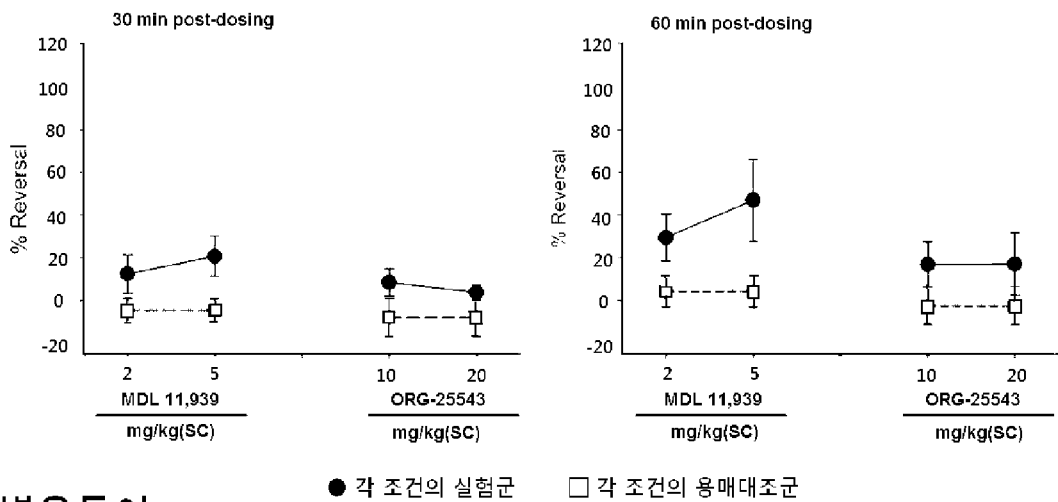
[Fig. 24]



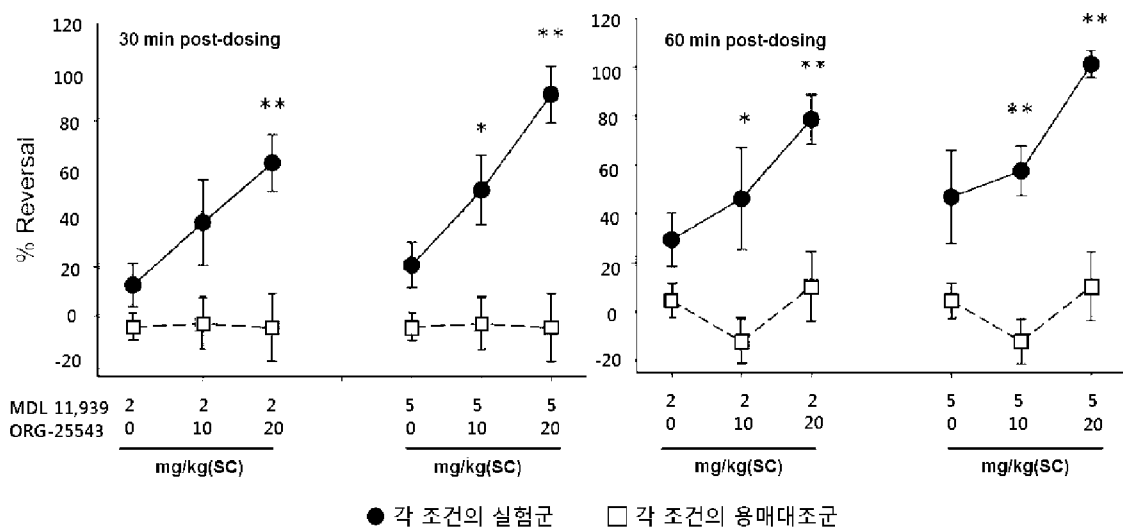
[Fig. 25]



(a) 단독투여

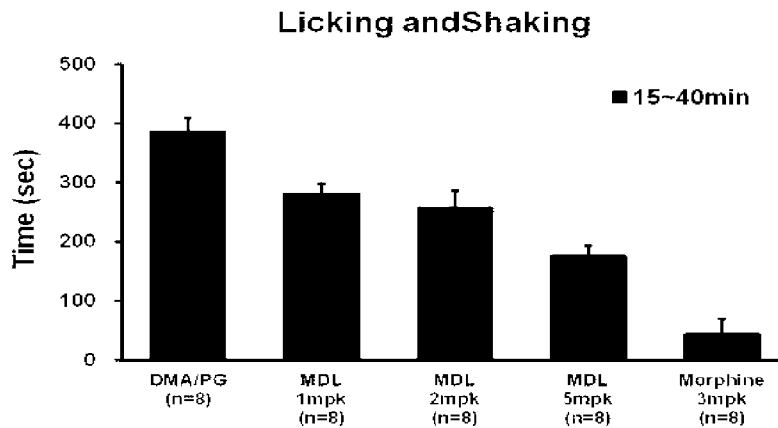


(b) 병용투여

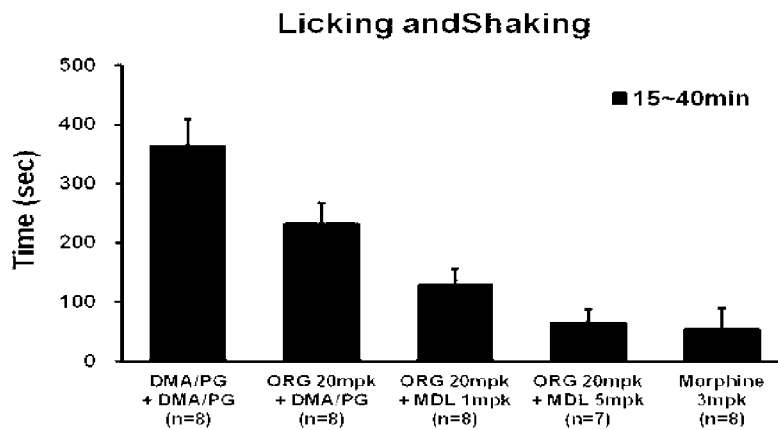


[Fig. 26]

(a) 단독투여

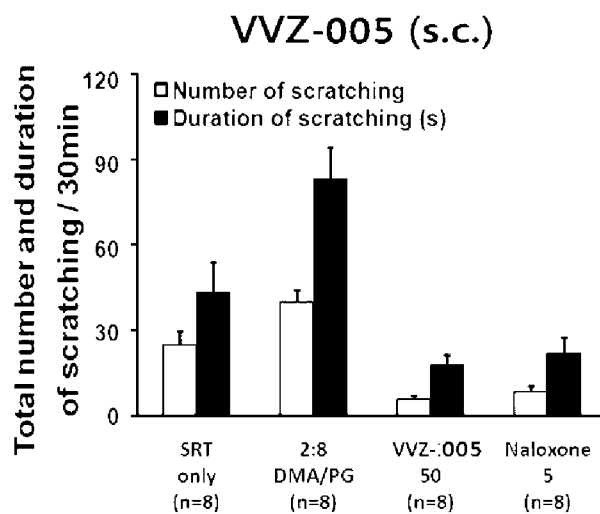


(b) 병용투여

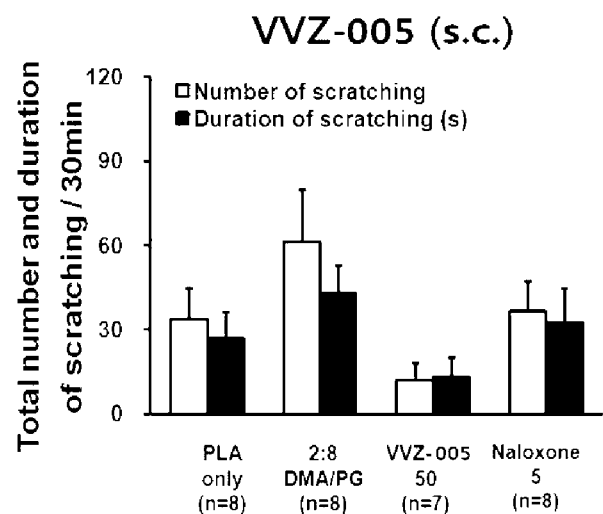


[Fig. 27]

(a) 세로토닌 모델



(b) 폴리-L-아르기닌 모델



[Fig. 28]

