

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

WO 2020/262996 A1

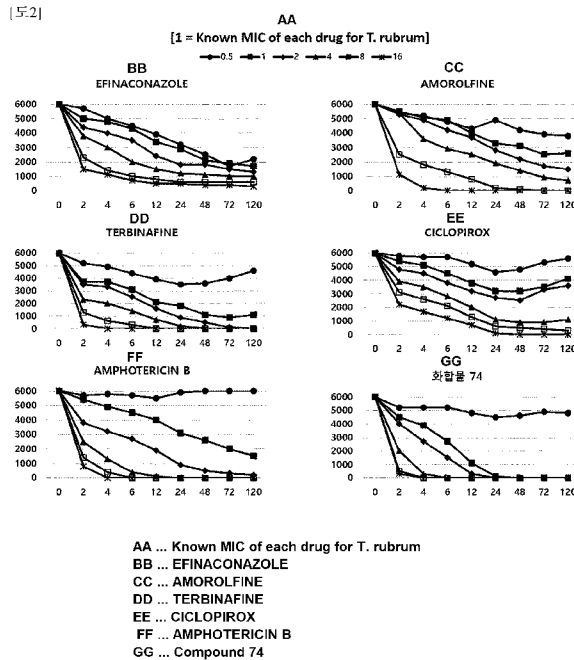
2020년 12월 30일 (30.12.2020) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류:
C07C 237/20 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/008306
- (22) 국제출원일: 2020년 6월 25일 (25.06.2020)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2019-0075893 2019년 6월 25일 (25.06.2019) KR
- (71) 출원인: (주)엠티스바이오 (AMTIXBIO CO., LTD.)
[KR/KR]; 05836 서울시 송파구 범원로11길 11, A-513, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 박기덕 (PARK, Ki Duk); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 박종현 (PARK, Jong Hyun);

02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 김현지 (KIM, Hyeon Ji); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 이예림 (LEE, Ye Rim); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 김시원 (KIM, Siwon); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 최지원 (CHOI, Ji Won); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 연슬기 (YEON, Seul Ki); 02792 서울시 성북구 화랑로 14길 5, Seoul (KR). 이종승 (LEE, Jong-Seung); 01738 서울시 노원구 한글비석로8길 20, 104-1106, Seoul (KR). 반응선 (BAHN, Yong-Sun); 05538 서울시 송파구 올림픽로47길 9, 101-301, Seoul (KR). 정은지 (CHEONG, Eunji); 07983 서울시 양천구 목동동로 393, 801, Seoul (KR). 이경태 (LEE, Kyung-Tae); 08628 서울시 금천구 시흥대로 224, 1206, Seoul (KR). 홍주현 (HONG, Joohyeon); 03726 서울시 서대문구 성산로17길 7-17, 504, Seoul (KR).

(54) Title: DERIVATIVE COMPOUND INTRODUCING BIPHENYL GROUP INTO NOVEL AMINOALKANOIC ACID AND ANTIFUNGAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 신규한 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물 및 이를 포함하는 항진균성 약학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a functional derivative of alanine and proline amino acids for the purpose of providing derivatives, and salts and/or solvates thereof in which a biphenyl group is introduced into a novel aminoalkanoic acid. The compound of the present invention was found to have very excellent antifungal and fungicidal effects. Also, it was confirmed that the compound of the present invention exhibits a synergistic effect when administered in combination with an existing antifungal agent. Furthermore, the compound of the present invention has shown activity against a wide range of fungi. Therefore, the compound of the present invention may be widely used in fields requiring treatment with antifungal or fungicidal agents against human pathogenic fungi and animal



WO 2020/262996 A1

(74) 대리인: 이종승 (LEE, Jong Seung); 05836 서울시 송파구 법원로11길 11, A-513, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, ST, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

pathogenic fungi, and phytopathogenic fungi.

(57) 요약서: 본 발명은 신규한 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 제공하는 것을 목적으로 알라닌 및 프롤린 아미노산의 기능적 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 매우 우수한 항진균 및 살진균 효과를 갖는 것으로 확인되었다. 또한, 기존 항진균제와 병용투여시 시너지 효과를 나타내는 것이 확인되었다. 뿐만 아니라, 본 발명의 화합물은 광범위한 진균에 대한 활성을 나타내었다. 따라서, 본 발명의 화합물은, 인체감염성 진균 및 동물감염성 진균, 및 식물병원성 진균에 대한 항진균 또는 살진균 제제의 처리가 필요한 분야에 널리 이용될 수 있을 것이다.

명세서

발명의 명칭: 신규한 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물 및 이를 포함하는 항진균성 약학적 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염; 및 이를 유효성분으로 포함하는 진균 감염 질환의 예방 및/또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 현대인의 수명이 길어질수록 노년층에서는 면역기능 저하로 인해 진균에 의한 기회감염이 증가하고 있다. 또한, 이식 거부 반응을 줄이기 위해 면역 억제제에 의해 면역 저하 된 환자의 경우와 면역기능이 손상된 장기 이식 환자 또는 화학 요법 및 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS)으로 인해 면역력 저하된 환자들의 경우, 기회 감염성 균류에 의한 감염이 세계적으로 증가하고 있다. 과거의 진균감염은 건포상백선, 환선, 아구창 같은 국소적 감염이 주로 발생했지만, 최근 들어 전신적 진균감염이 전체 병원 내 감염에서 네 번째 빈도를 차지할 정도로 흔하게 발생하는 추세이다. 대표적인 기회 감염균으로는 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*), 칸디다 그라브라타 (*Candida glabrata*), 칸디다 크루세이 (*Candida krusei*) 및 크립토코쿠스 네오포만스 (*Cryptococcus neoformans*) 등이라고 보고되어 있다. 전신 감염을 일으키는 병원성 진균인 크립토코쿠스 네오포만스는 전 세계적으로 토양에서 흔히 발견되며, 담자 흙씨가 주변 환경으로부터 인간의 호흡기를 통해 폐로 흡입된다. 장기 이식환자나 AIDS 환자와 같은 면역력이 저하된 환자들의 경우, 폐에 잠재되어 있던 진균이 폐 감염을 일으키고 혈뇌장벽 (Blood-Brain Barrier, BBB)을 통해 중추 신경계로 유입되어 생명을 위협할 수 있는 뇌수막염을 일으킨다. 특히 크립토코쿠스 균에 의한 뇌수막염은 뇌수막염 중 가장 높은 사망률을 나타내며, 전 세계적으로 매년 60만 명 이상이 사망하는 것으로 알려져 있다. 하지만 진균류는 포유류와 같이 진핵 세포로 이루어져 있기 때문에 이 둘의 생화학적 대사경로가 매우 유사하여 진균 특이적 표적을 찾기가 어렵기 때문에 현재까지 크립토코쿠스증 (cryptococcosis) 치료에 쓰이는 약물의 경우 여러 한계점이 있어 제한된 치료만 가능한 상태이다. 크립토코쿠스 진균 억제를 위해 현재까지 개발된 항진균제는 크게 암포테리신 B (amphotericin B)를 포함하는 폴리엔계 (polyenes), 케토코나졸 (ketoconazole), 플루코나졸 (fluconazole), 이트라코나졸 (itraconazole), 보리코나졸 (voriconazole)을 포함하는 아졸계 (azole), 비-아졸 계열의 테르비나핀 (terbinafine), 플루사이토신 (flucytosine), 카스포핀진 (caspofungin)을 포함하는 에키노칸딘 (echinocandins)으로 나눌 수 있다. 폴리엔 계열의 암포테리신 B는 크립토코쿠스 균의 세포막에서 에르고스테롤과

결합하여 산화적 손상으로 세포사멸을 일으켜 균을 억제한다. 그러나 신체에 높은 독성을 나타냄으로써 부작용을 초래한다. 아졸 약물의 경우 라노스테롤(lanosterol)이 곰팡이 세포막의 필수 요소인 에르고스테롤로 전환시키는 14 α -demethylase 효소를 억제하여 에르고스테롤 생성을 억제하여 세포막을 약화시키고 세포사멸을 일으킴으로써 항진균 역할을 한다. 아졸 계열 약물의 경우 약물에 대한 내성이 쉽게 생긴다는 문제점이 보고되었다. 테르비나핀은 스쿠알렌(squalene)이 스쿠알렌 에폭시(squalene epoxy)로 전환되는 것을 방해하여 에르고스테롤의 합성을 억제한다. 플루사이토신은 핵산합성을 억제하는 대사길항제로서 진균 RNA의 오부호전달 유발 및 DNA 합성을 길항하여 항진균 역할을 하며, 에키노칸딘 계열 약물의 경우 진균 세포벽 형성을 억제하는 작용을 하여, 세포벽을 표적으로 한다는 점에서 이전에 언급한 세포막에 작용하는 항진균제와 차이가 있다. 기존에 개발된 항진균제들은 약물의 종류에 따라 독성과 내성 등 다양한 부작용을 나타내고 있기 때문에 이러한 부작용은 최소화하면서 항진균 효과는 향상시킬 수 있는 새로운 항진균제의 개발을 필요로 한다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

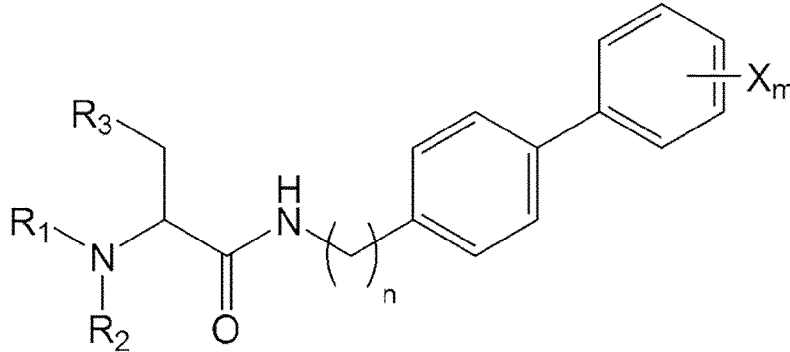
- [3] 본 발명은 신규한 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [4] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 항진균용 약학조성물을 제공하는 것이다.
- [5] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 유효성분으로 포함하는 항진균용 농약제제를 제공하는 것이다.
- [6] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물 유효성분으로 포함하는 동물용 항진균 제제를 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 포함하는 항진균 조성물을 제공하는 것이다.
- [8] 본 발명의 다른 목적은 본 발명의 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체, 이의 염 및/또는 용매화물을 포함하는, 인체세정용 조성물, 화장품 조성물, 또는 샴푸 조성물을 제공하는 것이다.
- [9] 또한, 본 발명은 본 발명의 벤질옥시벤질아미닐 아미노산 유도체를 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[10] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[11] [화학식 1]

[12]



[13] 상기 화학식 1에서,

[14] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

[15] R₁, R₂, 및 R₃는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C₁₋₇알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C₁₋₇알킬, C₁₋₇알킬옥시 및 할로젠화 C₁₋₇알킬옥시 중에서 선택되며,

[16] X는 할로젠기, 할로젠화 C₁₋₇알킬기 및 할로젠화 C₁₋₇알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m개 (m은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

[17] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 카이랄성 탄소에 결합된 치환기의 3차원 배열구조에 제한이 없는 화합물로서, 구조적으로 가능한 모든 광학 이성질체 화합물을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 이의 (R) 또는 (S) 이성질체 단독으로, 또는 이들의 혼합물, 예컨대, 라세미체의 형태로 제공될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[18] 본 발명에서, 상기 할로젠은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도 중에서 선택될 수 있고,

[19] 상기 C₁₋₇알킬은 직쇄상, 분쇄상 또는 고리상 알킬일 수 있으며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 시클로프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸 중에서 선택될 수 있다.

[20] 상기 C₁₋₇알킬옥시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥실옥시, 헵틸옥시 및 옥틸옥시 중에서 선택될 수 있다.

[21] 상기 할로젠화 C₁₋₇알킬은 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 디플로오로에틸, 트리플루오로에틸, 트리플루오로프로필, 트리플루오로펜틸, 트리플루오로헥실 및 트리플루오로헵틸 중에서 선택될 수 있으며,

[22] 상기 할로젠화 C₁₋₇알킬옥시는 디플루오로메틸옥시, 트리플루오로메틸옥시,

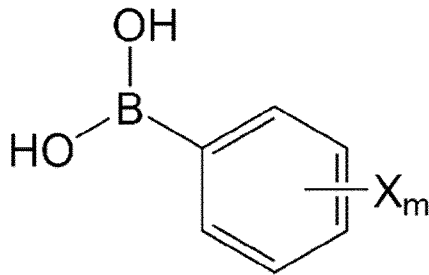
[23] 디플로오로에틸옥시, 트리플루오로에틸옥시, 트리플루오로프로필옥시, 트리플루오로펜틸옥시, 트리플루오로헥실옥시 및 트리플루오로헵틸옥시

중에서 선택될 수 있다.

- [24] 본 발명은 상기 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염뿐 아니라 이로부터 제조될 수 있는, 동일한 효능을 나타내는 용매화물이나 수화물 모두 본 발명의 범주 내로 포함할 수 있다.
- [25] 본 발명의 화합물은 아미노알칸산을 기반으로 하며, 이에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물일 수 있다.
- [26] 예컨대, 상기 아미노알칸산은, 측쇄에 C₂₋₄의 직쇄 탄화수소를 포함하는 알파-아미노산 유도체, 예컨대, 알파-아미노부티르산, 노르발린 또는 노르루신일 수 있다.
- [27] 본 발명의 용어, "알파-아미노부티르산(α -Aminobutyric acid, AABA)"은, 2-아미노부티르산(2-Aminobutanoic acid)의 IUPAC명을 갖는, 하기 화학식 6으로 표시되는 화합물로서, 생화학에서는 호모 알라닌으로도 알려져 있는 화학식 C₄H₉NO₂의 비 단백질성 알파 아미노산이다. 이는, 알라닌보다 C₁만큼 더 긴, C₂ 직쇄 탄화수소를 측쇄에 포함한다.

[28] [화학식 6]

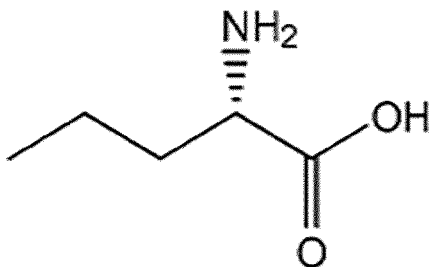
[29]



- [30] 본 발명의 용어, "노르발린(Norvaline; Nva)"은, 2-아미노펜탄산(2-Aminopentanoic acid)의 IUPAC명을 갖는, 하기 화학식 7로 표시되는 화합물로서, 확산성 아미노산(branched chain amino acid; BCAA) 화학식 CH₃(CH₂)₂CH(NH₂)CO₂H인 발린의 이성질체인 수용해성 아미노산이다.

[31] [화학식 7]

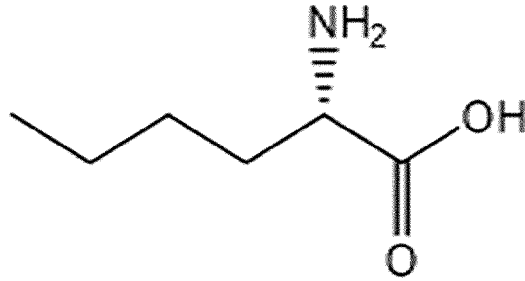
[32]



- [33] 본 발명의 용어, "노르루신(Norleucine; Nle)"은, 2-아미노헥산산(2-Aminohexanoic acid)의 IUPAC명을 갖는, 하기 화학식 8로 표시되는 화합물로서, 화학식 CH₃(CH₂)₃CH(NH₂)CO₂H를 갖는 아미노산이다.

[34] [화학식 8]

[35]



- [36] 예컨대, 본 발명의 화합물은 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H 또는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, 시클로부틸, n-펜틸, 시클로펜틸, n-헥실 또는 시클로헥실이고, R₃은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸인 화합물일 수 있다.
- [37] 또한, 본 발명의 화합물은 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H 또는 메틸이고, R₃은 메틸, 에틸, 또는 n-프로필인 화합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [38] 예컨대, 본 발명의 화합물에서 X는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 서로 같거나 상이한 2개의 치환기일 수 있다. 예컨대, 상기 치환기는 하나이거나, 서로 같거나 상이하게 선택되는 2개 이상일 수 있다.
- [39] 예컨대, 본 발명의 화합물에서 X는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시일 수 있고, 구체적으로 X는 p-플루오로, m-플루오로, p,m-디플루오로, p-클로로, m-클로로, p,m-디클로로, p-트리플루오로메틸 또는 p-트리플루오로메톡시일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [40] 구체적으로, 상기 화합물은
- [41] 1) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰타나마이드;
- [42] 2) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드;
- [43] 3) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)헥사나마이드;
- [44] 4) 2-아미노-N-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드;
- [45] 5) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드;
- [46] 6) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)펜타나마이드;
- [47] 7) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)헥사나마이드;
- [48] 8) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드;
- [49] 9) 2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- [50] 10) 2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
- [51] 11) 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- [52] 12) 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
- [53] 13)

- [54] 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
14)
- [55] 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
15)
- [56] N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드;
16)
- [57] 2-(메틸아미노)-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
17)
- [58] N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드;
18) 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
- [59] 19) 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
- [60] 20) 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;
- [61] 21)
- [62] 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
22)
- [63] 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
23)
- [64] 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;
24)
- [65] 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
25)
- [66] 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
26)
- [67] 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;
27) 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
- [68] 28)
- [69] N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드;
29)
- [70] N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드;
30)
- [71] N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)헥사나마이드;
31)
- 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마

- [72] 이드;
 32)
 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마
 이드;
- [73] 33)
 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마
 이드;
- [74] 34)
 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나
 마이드;
- [75] 35)
 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나
 마이드;
- [76] 36)
 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나
 마이드; 또는
- [77] 37)
 N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이
 드;
- [78] 일 수 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [79] 본 발명의 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다.
 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산가염이
 유용하다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적
 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식
 1로 표시되는 화합물의 이로운 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 임의의
 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.
- [80] 산부가염은 통상의 방법, 예를 들어 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고,
 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는
 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조한다. 동 몰량의 화합물 및 물 중의 산
 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을
 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.
- [81] 이때, 유리산으로는 유기산과 무기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산,
 인산, 황산, 질산, 주석산 등을 사용할 수 있고 유기산으로는 메탄술폰산,
 p-톨루엔술폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레인산(maleic acid),
 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산(fumaric acid), 만데르산,
 프로피온산(propionic acid), 구연산(citric acid), 젖산(lactic acid),
 글리콜산(glycollic acid), 글루콘산(gluconic acid), 갈락투론산, 글루탐산,
 글루타르산(glutaric acid), 글루쿠론산(glucuronic acid), 아스파르트산,

아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 요오드화수소산(hydroiodic acid) 등을 사용할 수 있으며, 이들에 제한되지 않는다.

[82] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용가능한 금속염을 만들 수 있다. 알칼리 금속염 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들어 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해시키고, 비용해 화합물 염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 특히 나트륨, 칼륨, 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하나 이들에 제한되는 것은 아니다. 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

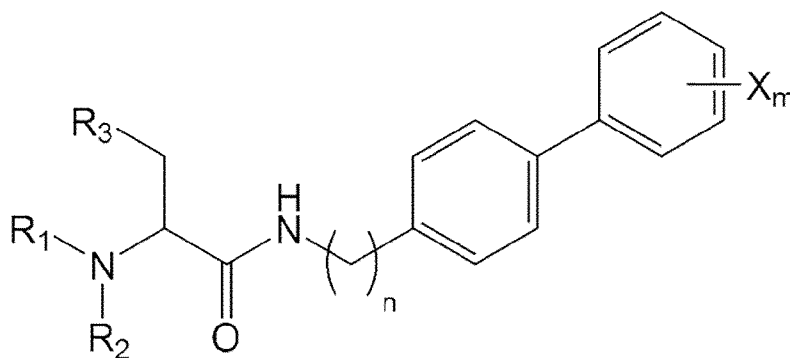
[83] 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 상기 화학식 1의 화합물에 존재할 수 있는 산성 또는 염기성 기의 염을 포함한다. 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드록시기의 나트륨, 칼슘 및 칼륨염 등이 포함될 수 있고, 아미노기의 기타 약학적으로 허용가능한 염으로는 히드로브롬화물, 황산염, 수소 황산염, 인산염, 수소 인산염, 이수소 인산염, 아세테이트, 숙시네이트, 시트레이트, 타르트레이트, 락테이트, 만델레이트, 메탄술포네이트(메실레이트) 및 p-톨루엔술포네이트(토실레이트) 염 등이 있으며, 당업계에 알려진 염의 제조방법을 통하여 제조될 수 있다.

[84] 본 발명의 화학식 1의 화합물의 염으로는 약학적으로 허용가능한 염으로서, 화학식 1의 화합물과 동등한 약리활성을 나타내는, 예컨대, 항진균 활성을 나타내는 화학식 1의 화합물의 염이면 제한없이 모두 사용 가능하다.

[85] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 2로 표시되는, 부톡시카보닐 보호기(Boc protecting group)로 보호된, 아미노알칸산 유도체 화합물을 하기 화학식 3으로 표시되는, 1차 아민기를 포함하는 바이페닐 유도체 화합물과 반응시켜 펩타이드 결합을 형성하는 제1단계; 및 제1단계에서 수득한 화합물을 산과 반응시켜 Boc 보호기를 제거하는 제2단계;를 포함하는, 상기 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법을 제공한다:

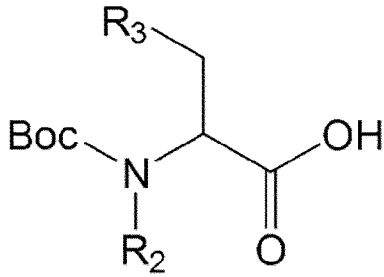
[86] [화학식 1]

[87]



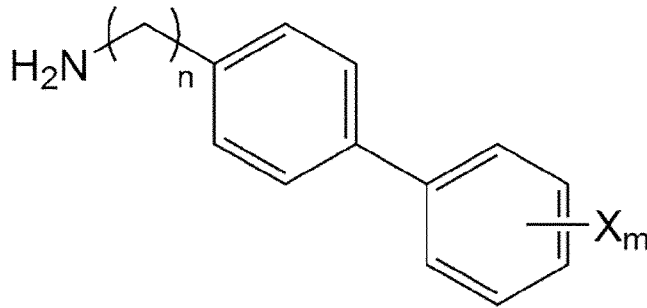
[88] [화학식 2]

[89]



[90] [화학식 3]

[91]



[92] 상기 화학식 1에서,

[93] n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

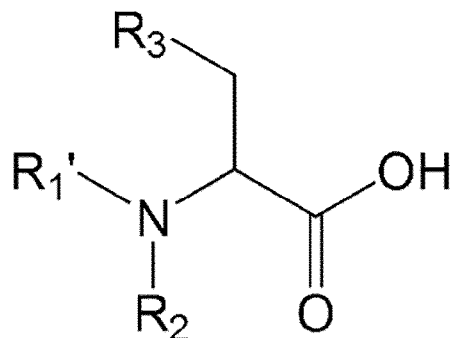
[94] R1, R2, 및 R3는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C1-7알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C1-7알킬, C1-7알킬옥시 및 할로젠화 C1-7알킬옥시 중에서 선택되며,

[95] X는 할로젠기, 할로젠화 C1-7알킬기 및 할로젠화 C1-7알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m개 (m은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

[96] 본 발명의 제조방법에 있어서, 화학식 2로 표시되는, 부톡시카보닐 보호기(Boc protecting group)로 보호된, 아미노알칸산 유도체 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 아미노산 유도체를 디-tert-부틸 디카보네이트(di-tert-butyl dicarbonate, 일명, Boc anhydride)와 반응시켜 준비할 수 있다:

[97] [화학식 4]

[98]



[99] 상기 화학식에서,

[100] R1', R2, 및 R3는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C1,7알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C1,7알킬, C1,7알킬옥시

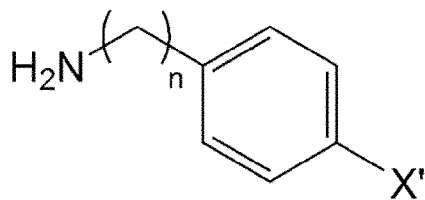
및 할로젠화 C₁₋₇알킬옥시 중에서 선택됨.

[101] 이때, 최종 제조되는 화합물의 R₂가 알킬인 경우, 상기 반응 이후 염기 존재 하에 할로알칸과 반응시켜 알킬화하는 단계를 추가로 수행할 수 있다. 예컨대, 상기 알킬화는 유기 용매 예컨대, 테트라하이드로퓨란에 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과 이의 5 내지 20당량에 상응하는 할로알칸 화합물 예컨대, 요오드화 알칸을 용해시키고, 저온 예컨대, 0°C에서 염기로서 소듐 하이드라이드를 적가한 후, 반응물을 15 내지 30°C에서 12 내지 48시간 동안 반응시켜 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 당업계에서 공지된 아민의 알킬화 반응을 제한없이 이용 또는 변형하여 수행할 수 있다.

[102] 한편, 본 발명의 제조방법에 있어서, 화학식 3으로 표시되는, 1차 아민기를 포함하는 바이페닐 유도체 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 일 말단에 할로페닐기가 치환된 C₀₋₂ 알킬아민 유도체를 디-tert-부틸 디카보네이트와 반응시켜 아민기에 Boc 보호기를 도입한 후, 하기 화학식 6으로 표시되는 페닐보론산 유도체와 반응시킨 후, 산과 반응시켜 Boc 보호기를 제거하여 준비할 수 있다:

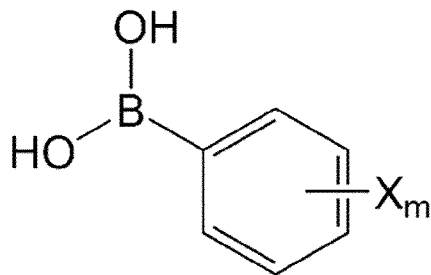
[103] [화학식 5]

[104]



[105] [화학식 6]

[106]



[107] 상기 화학식에서,

[108] X'은 할로젠이고,

[109] X는 할로젠기, 할로젠화 C₁₋₇알킬기 및 할로젠화 C₁₋₇알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m개 (m은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

[110] 이때, 상기 페닐보론산 유도체와 반응은 염기 존재 하에 금속 촉매에 의한 교차결합 반응에 의해 달성될 수 있다. 예컨대, 상기 반응은 팔라듐 또는 니켈 등의 금속 촉매에 의해 염기 조건 하에 수행될 수 있다. 상기 금속 촉매는 금속에 포스핀(phosphine) 리간드가 결합된 촉매일 수 있다. 예컨대, 상기 반응은 Na₂CO₃ 존재 하에 Pd(PPh₃)₄에 의해 수행되는 스즈키-미야우라 교차결합

- 반응(Suzuki-Miyaura Cross-Coupling reaction)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [111] 예컨대, 본 발명의 제조방법에서 제1단계는 N-메틸몰폴린(N-methylmorpholine; NMM) 및 아이소부틸클로로포르메이트(isobutyl chloroformate; IBCF) 존재 하에 유기 용매에서 수행되는 무수결합반응에 의해 달성될 수 있다. 상기 유기 용매로는 테트라하이드로퓨란을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [112] 예컨대, 본 발명의 제조방법에서 Boc 보호기를 제거하기 위하여 수행되는 제2단계는 염산과 반응시켜 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [113] 나아가, 본 발명의 제조방법은 최종 제조되는 화합물의 R₁ 및 R₂가 모두 알킬인 경우, 제2단계 이후, 아민을 알킬화하여 2차 아민을 형성하는 제3단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 아민화는 환원제로서 Pd/C 존재 하에 수소 기체를 공급하면서 포름알데하이드와 반응시켜 수행할 수 있다. 예컨대, 상기 반응은 15 내지 30°C에서 6 내지 24시간 동안 반응시켜 수행할 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 당업계에 공지된 아민의 알킬화 반응을 제한없이 이용 또는 변형하여 수행할 수 있다.
- [114] 또 다른 양태로서, 본 발명은 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항진균 조성물을 제공한다.
- [115] 또 다른 양태로서, 본 발명은 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 진균 감염 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.
- [116] 예컨대, 본 발명의 신규한 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 기회 감염성 진균류에 대한 항진균 활성을 발휘할 수 있으므로, 항진균 조성물로 사용될 수 있으며, 나아가 진균 감염 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [117] 본 발명의 용어, "예방"은 상기 약학 조성물의 투여로 대상 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"는 상기 약학 조성물의 투여로 대상 질환의 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [118] 예컨대, 본 발명의 약학적 조성물로 예방 또는 치료할 수 있는 진균 감염 질환의 비제한적인 예에는 크립토코커스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 아우리스(*Candida auris*), 칸디다 그라브라타(*Candida glabrata*), 아스퍼질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*) 균에 의한 감염 질환을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 진균 감염 질환은 크립토코커스 균에 의한 뇌수막염일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [119] 본 발명에 따른 약학 조성물은 유효성분으로서 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 함유할 수 있고, 또한 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함할 수

있다. 예컨대, 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사 용액의 주사제 등 다양한 형태로 제형화하여 사용할 수 있으며, 경구 투여하거나 정맥내, 복강내, 피하, 직장, 국소 투여 등을 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 이러한 조성물에 포함될 수 있는 적합한 담체, 부형제 또는 희석제의 예로는 락토즈, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 미정질셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 충전제, 항응집제, 율활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.

[120] 경구 투여를 위한 고형 제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형 제제는 상기 조성물에 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토즈, 젤라틴 등을 혼합하여 제형화한다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크와 같은 율활제가 사용될 수 있다.

[121] 경구용 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 예시될 수 있으며, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액체 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[122] 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액제, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제, 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기재로는 위텟솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세로제라틴 등이 사용될 수 있다. 한편, 주사제에는 용해제, 등장화제, 현탁화제, 유화제, 안정화제, 방부제 등과 같은 종래의 첨가제가 포함될 수 있다.

[123] 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분하며 부작용을 일으키지 않을 정도의 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 건강상태, 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 방법, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료 기간, 배합 또는 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고, 종래의 치료제와 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있으며, 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기한 요소들을 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 이는 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[124] 예컨대, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수

있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[125] 나아가, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 개체에 투여하는 단계를 포함하는 진균 감염 질환의 치료방법을 제공한다.

[126] 본 발명의 용어 "개체"란, 진균 감염 질환이 발명하였거나 발병할 수 있는 인간을 포함한 원숭이, 소, 말, 양, 돼지, 닭, 칠면조, 메추라기, 고양이, 개, 마우스, 쥐, 토끼 또는 기니아 피그를 포함한 모든 동물을 의미하고, 본 발명의 약학적 조성물을 개체에게 투여함으로써 상기 질환을 효과적으로 예방 또는 치료할 수 있다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 항진균 활성을 통해 진균 감염에 의해 유도되는 질환의 치료 효과를 나타내는 것이므로, 기존의 치료제와 병행하여 투여함으로써 시너지적인 효과를 나타낼 수 있다.

[127] 본 발명의 용어 "투여"란, 임의의 적절한 방법으로 환자에게 소정의 물질을 제공하는 것을 의미하며, 본 발명의 조성물의 투여 경로는 목적 조직에 도달할 수 있는 한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 본 발명의 약학적 조성물은 활성 물질이 표적 세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수도 있다. 바람직한 투여방식 및 제제는 정맥 주사제, 피하 주사제, 피내 주사제, 근육 주사제, 점적 주사제 등이다. 주사제는 생리식염액, 링겔액 등의 수성 용제, 식물유, 고급 지방산 에스테르(예, 올레인산에칠 등), 알코올 류(예, 에탄올, 벤질알코올, 프로필렌글리콜, 글리세린 등) 등의 비수성 용제 등을 이용하여 제조할 수 있고, 변질 방지를 위한 안정화제(예, 아스코르빈산, 아황산수소나트륨, 피로아황산나트륨, BHA, 토코페롤, EDTA 등), 유화제, pH 조절을 위한 완충제, 미생물 발육을 저지하기 위한 보존제(예, 질산페닐수은, 치메로살, 염화벤잘코늄, 페놀, 크레솔, 벤질알코올 등) 등의 약학적 담체를 포함할 수 있다.

[128] 본 발명에서 유효성분과 결합하여 사용된 "치료학적으로 유효한 양"이란 용어는 대상 질환을 예방 또는 치료하는데 유효한 아미노알칸산에 바이페닐기를 도입한 유도체 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 의미한다.

[129]

발명의 효과

[130] 본 발명의 여러 구현 예에 따르면, 바이페닐기를 포함한 아미노알칸산, 예컨대, 알파-아미노부티르산 또는 노르발린 또는 노르루신을 기본 골격으로 한 화합물을 통해 항진균제로 사용되는 기존 약물의 단점을 극복할 수 있으며, 구체적으로는 약물의 안정성 및 효능을 향상시켜서 기존 약물의 부작용을 완화 혹은 없애고 치료 효과는 향상시킬 수 있는 다양한 진균 감염 질환에 대한 치료

및 예방제를 제공할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 그램생성, 그램음성, 및 MRSA 내성을 지닌 박테리아에 대한 항균 조성물 제조에 이용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 항염증 치료제 개발에 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[131] 도 1은 본 발명의 화합물 74와 시판 중인 비교약물에 대해 항진균 활성을 비교한 것이다.

[132] 도 2는 본 발명의 화합물 74와 시판 중인 비교약물에 대해 살진균 활성을 비교한 것이다.

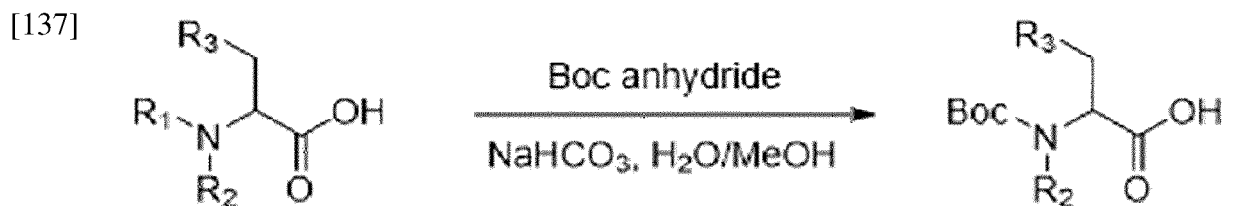
[133] 도 3은 본 발명의 화합물 74와 시판 중인 비교약물의 생물막 (biofilm) 제거 효과를 비교한 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[134] 이하, 하기 제조에 및 실시예에 의하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 단, 하기 제조에 및 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들로 한정되는 것은 아니다.

[135] 먼저, 본 발명의 화합물 합성에 사용된 반응들을 일반화하여 하기와 같이 정리하였다.

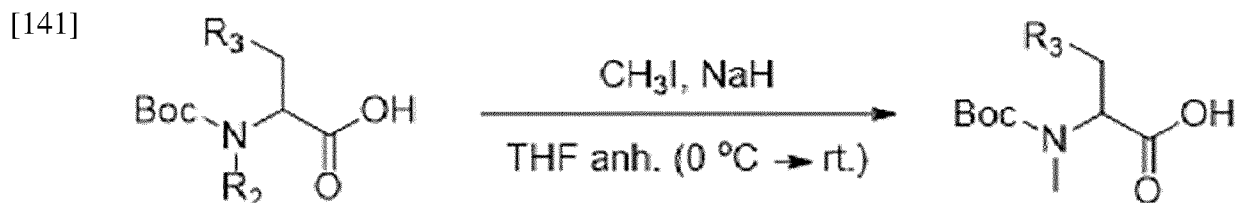
[136] 반응식 a - 부톡시카보닐 보호기(Boc protecting group)의 도입



[138] 노르루신(1.0 당량), Boc 무수물(1.5 당량), 소듐바이카보네이트(1.5 당량)을 증류수와 메탄올 1:1 혼합 용매에 녹여 실온에서 36-48시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 진공상태에서 농축시킨 후, 1.0 M 염산으로 물 층의 pH를 2로 조절하였다. 이후, 에틸아세테이트로 추출하여 수득한 유기층의 수분을 소듐 설페이트로 제거하고 진공에서 용매를 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[139]

[140] 반응식 b - 아민기의 메틸레이션



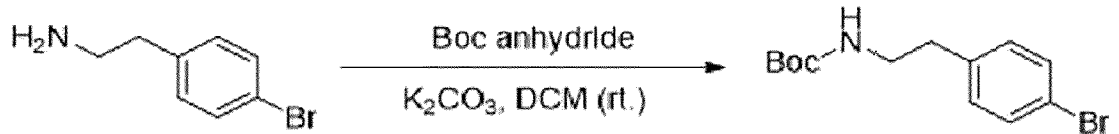
[142] 상기 반응식 a로부터 수득한 화합물(1.0 당량)과 아이오도메탄(10 당량)을 테트라하이드로퓨란 용매에 녹이고 소듐 하이드라이드(10 당량)를 0°C에서 아주 천천히 적가하였다. 상기 반응물을 실온에서 24시간 동안 반응시켰다. 반응 완료 후, 에테르 용매로 희석하고 증류수를 첨가하였다. 20% 시트릭 애시드 용액으로

물 층의 pH를 2로 맞추었다. 이후, 에틸아세테이트로 추출하여 수득한 유기층의 수분을 소듐 설페이트로 제거하고 진공에서 용매를 증발시켰다. 수득한 잔류물을 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피를 통해 분리, 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[143]

[144] 반응식 c - 일차아민기 상에서 Boc 보호기의 도입

[145]

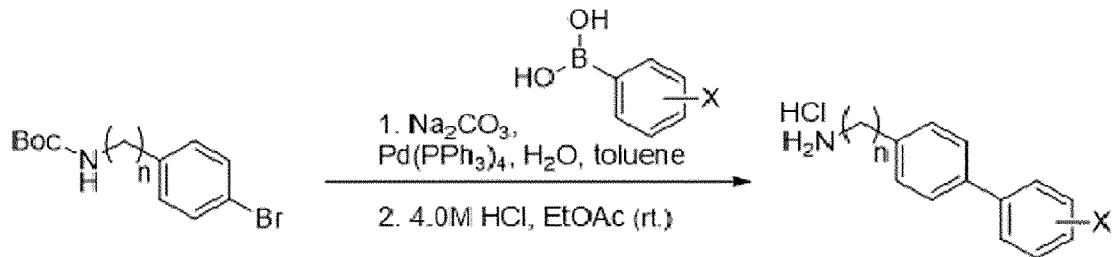


[146] 4-브로모페네틸아민(1.0 당량)을 다이메틸클로라이드 용매에 녹인 후, 포타슘카보네이트(1.5 당량), Boc 무수물(1.05 당량)을 넣고, 실온에서 12-18시간 정도 반응을 진행시켰다. 반응 혼합물을 다이메틸클로라이드에 희석시키고 증류수로 두 번 세척하였다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조한 뒤 진공에서 농축하였다. 수득한 잔류물을 헥세인으로 세척한 후, 진공상태에서 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[147]

[148] 반응식 d - 바이페닐아민 염산염 유도체의 합성

[149]

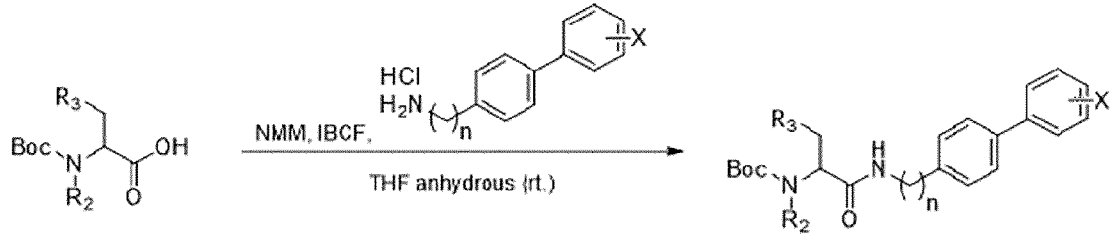


[150] 상기 반응식 c로부터 수득한 화합물, tert-부틸 (4-브로모벤질)카바메이트 또는 tert-부틸 (4-브로모페닐)카바메이트(1.0 당량)와 벤젠보론산(1.5 당량), 소듐 카보네이트(5.0 당량), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.04 당량)을 탈가스화(degassing)한 톨루엔과 증류수의 2:1 내지 2.5:1 혼합 용매에 녹여 140°C의 온도로 12-18시간 정도 역류 반응시켰다. 반응 후, 셀라이트로 여과하여 촉매를 제거하고, 여과된 유기층은 진공상태에서 용매를 증발시켰다. 수득한 잔류물을 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피를 통해 분리, 정제하였다. 정제된 결과물을 에틸아세테이트 용매에 녹인 후 4.0 M 염산(6.0-10.0 당량)을 첨가하면서 실온에서 교반하였다. 수득한 염 형태의 흰 고체는 에틸아세테이트로 세척한 후, 진공상태에서 완전히 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[151]

[152] 반응식 e - 혼합 무수물 결합(MAC) 반응

[153]

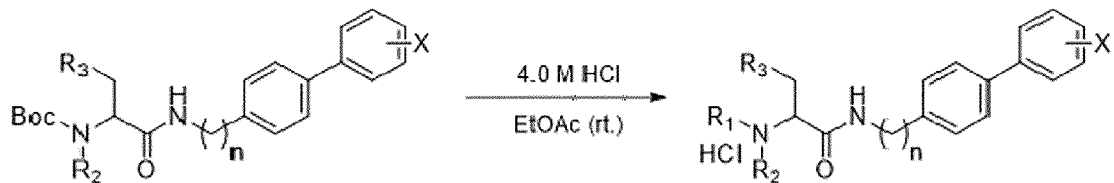


[154] 증류된 테트라하이드로퓨란 용매에 상기 반응식 a에 따라 합성한 화합물 또는 반응식 b에 따라 합성한 화합물(1.0 당량), N-메틸몰폴린(N-methylmorpholine; NMM, 2.5-2.8 당량)을 넣고 15분 동안 교반한 후, 아이소부틸클로로포르메이트(isobutyl chloroformate; IBCF, 1.3 당량)을 첨가한 후 15분 더 교반한 후, 상기 반응식 d로부터 수득한 화합물(1.05 당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 실온에서 3-5시간 정도 반응을 진행시켰다. 혼합물을 여과하여 진공상태에서 용매를 증발시켰다. 수득한 잔류물을 실리카겔을 사용하는 크로마토그래피를 통해 분리, 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

[155]

[156] 반응식 f - Boc 보호기의 제거

[157]

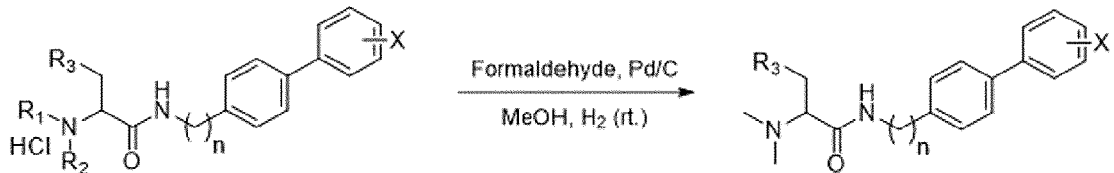


[158] 상기 반응식 e로부터 수득한 화합물 유도체(1.0 당량)를 에틸아세테이트 용매에 녹인 후 4.0 M 염산(6.0-10.0 당량)을 첨가하면서 실온에서 교반하였다. 수득한 염 형태의 흰 고체를 에틸아세테이트로 세척한 후, 진공상태에서 완전히 건조시켜 표제 화합물을 수득하였다.

[159]

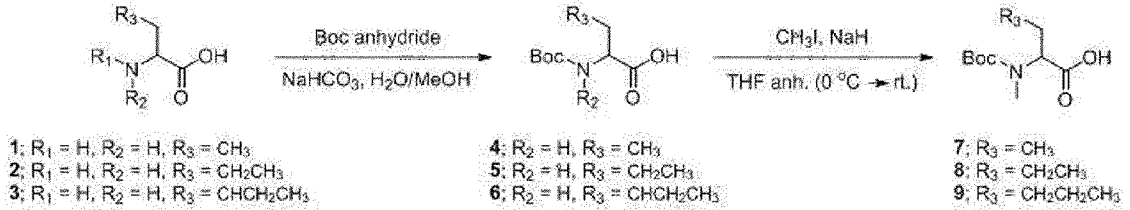
[160] 반응식 g - 아민기의 다이메틸레이션

[161]



[162] 상기 반응식 f로부터 수득한 화합물(1.0 당량)을 메탄올에 녹이고, 트리에틸아민(6.0 당량)을 첨가한 후, 포름알데하이드(37% by weight solution, 1.0-2.5당량)와 10% 팔라듐 촉매(0.1-0.5당량)를 차례로 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 후, 셀라이트로 여과하여 촉매를 제거하고, 여과된 유기층은 진공상태에서 증발시켜 흰 고체를 얻었다. 얻어진 결과물을 메탄올과 다이에틸에테르로 재결정하여 표제 화합물을 수득하였다.

[163]



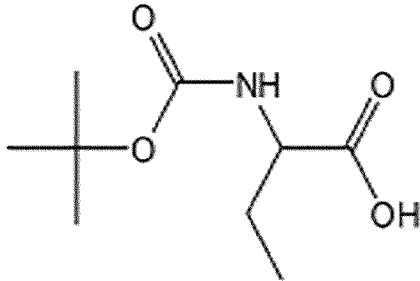
[164]

[165] 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 제조예는 아래와 같다.

[166] 제조예

[167] 제조예 1: (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)뷰타노익 애시드(4)의 제조

[168]



[169] 반응식 a를 이용하여, 화합물 1(2-아미노뷰타노익 애시드, 5.00 g, 48.5 mmol), Boc 무수물(19.9 mL, 72.7 mmol), 및 NaHCO₃(6.11 g, 72.7 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 4, (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)뷰타노익 애시드를 합성하였다(8.25 g, 83%).

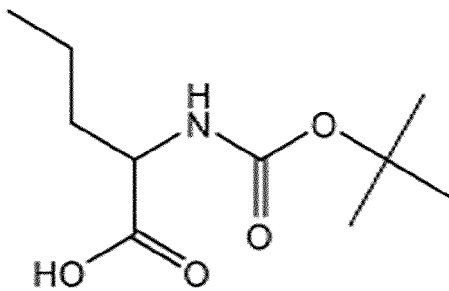
[170] R_f = 0.00 (DCM 9.5 : Methanol 0.5 and few drops of acetic acid);

[171] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 12.40 (C(O)OH), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, Boc-NH), 3.69-3.82 (m, Chiral-H), 1.48-1.72 (m, CH₂CH₃), 1.38 (s, Boc), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₃).

[172]

[173] 제조예 2: (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)펜타노익 애시드(5)의 제조

[174]



[175] 반응식 a를 이용하여, 화합물 2(2-아미노펜타노익 애시드, 10.00 g, 25.6 mmol), Boc 무수물(35.1 mL, 128.0 mmol), 및 NaHCO₃(10.8 g, 128.0 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 5, (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)펜타노익 애시드를 합성하였다(13.40 g, 83%).

[176] R_f = 0.85 (DCM 3 : Methanol 17);

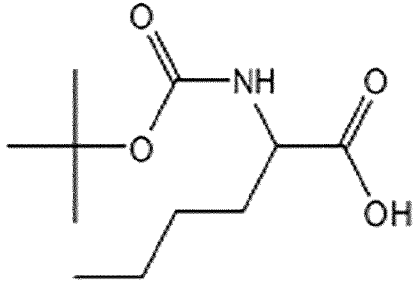
[177] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 12.40 (C(O)OH), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, Boc-NH),

3.75-3.89 (m, Chiral-H), 1.50-1.65 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.20-1.38 (m, CH₂CH₂CH₃, Boc), 0.85 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[178]

[179] 제조예 3: (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)헥사노익 애시드(6)의 제조

[180]



[181] 반응식 a를 이용하여, 화합물 3(2-아미노헥사노익 애시드, 5.00 g, 38.1 mmol), Boc 무수물(15.7 mL, 57.2 mmol), 및 NaHCO₃ (4.80 g, 57.2 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 6, (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)헥사노익 애시드를 합성하였다(7.14 g, 81%).

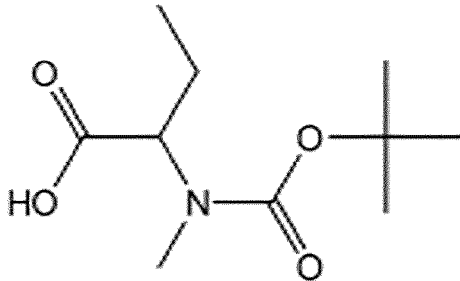
[182] R_f = 0.40 (DCM 9 : Methanol 1);

[183] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 10.26 (C(O)OH), 5.00 (d, J = 7.6 Hz, Boc-NH), 4.32-4.33 (m, Chiral-H), 1.63-1.87 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.47 (s, Boc), 1.31-1.38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.93 (t, J = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

[184]

[185] 제조예 4: (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)뷰타노익 애시드(7)의 제조

[186]



[187] 반응식 b를 이용하여, 화합물 4(3.00 g, 14.8 mmol), CH₃I(9.2 ml, 147.6 mmol), 및 NaH(3.54 g, 147.6 mmol)을 반응시켜 노란 오일 형태의 화합물 7, (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)뷰타노익 애시드를 합성하였다(2.84 g, 88%).

[188] R_f = 0.45 (DCM 9 : Methanol 1 and few drops of acetic acid);

[189] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 12.7 (C(O)OH), 4.14-4.43 (m, Chiral-H), 2.71 (s, NCH₃), 1.50-1.73 (m, CH₂CH₃, Boc), 0.79-0.87 (m, CH₂CH₃).

[190]

[191] 제조예 5: (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)펜타노익 애시드(8)의 제조

- [192] 반응식 b를 이용하여, 화합물 5(1.50 g, 6.90 mmol), CH₃I(4.3 ml, 69.0 mmol), NaH(1.66 g, 69.0 mmol)을 반응시켜 노란 오일 형태의 화합물 8, (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)펜타노익 애시드를 합성하였다(1.34 g, 83%).
- [193] R_f = 0.45 (DCM 9 : Methanol 1 and few drops of acetic acid);
- [194] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 12.7 (C(O)OH), 4.54-4.28 (m, Chiral-H), 2.70 (s, NCH₃), 1.79-1.64 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.41-1.37 (m, CH₂CH₂CH₃, Boc), 1.37-1.29 (m, CH₂CH₂CH₃).
- [195]
- [196] 제조예 6: (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)헥사노익 애시드(9)의 제조
- [197] 반응식 b를 이용하여, 화합물 6(3.00 g, 13.0 mmol), CH₃I(8.1 ml, 129.7 mmol), 및 NaH(5.19 g, 129.7 mmol)을 반응시켜 노란 오일 형태의 화합물 9, (R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)헥사노익 애시드를 합성하였다(3.18 g, 100%).
- [198] R_f = 0.38 (DCM 9 : Methanol 1);
- [199] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 12.6 (C(O)OH), 4.25-4.52 (m, Chiral-H), 2.70 (s, NCH₃), 1.66-1.79 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.18-1.40 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃, Boc), 0.86-0.89 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃).
- [200]
- [201] 제조예 7: tert-부틸 (4-브로모페넬)카바메이트(12)의 제조
- [202] 반응식 c를 이용하여, 4-브로모페넬아민 (3.9 ml, 25.1 mmol), K₂CO₃ (5.21 g, 37.7 mmol), 및 Boc 무수물(7.2 ml, 26.4 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 12, tert-부틸 (4-브로모페넬)카바메이트를 합성하였다(6.23 g, 83%).
- [203] R_f = 0.36 (EtOAc 1 : n-hexane 5);
- [204] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 7.46 (d, J = 8.6 Hz, ArH), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 6.87 (s, NH), 3.09-3.14 (m, NHCH₂CH₂), 2.64-2.67 (m, NHCH₂CH₂), 1.35 (s, Boc).
- [205]
- [206] 제조예 8: 3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-아민 하이드로클로라이드(13)의 제조
- [207] 반응식 d를 이용하여, 화합물 10(tert-부틸 4-브로모페넬카바메이트, 4.00 g, 14.7 mmol), 3,4-다이클로로페넬보론산(3.37 g, 17.6 mmol), 테트라키스(트리페넬포스핀)팔라듐(0.68 g, 0.59 mmol), 및 Na₂CO₃(7.80 g, 73.5 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(7.9 mL, 31.5 mmol in dioxane)를 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 13, 3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-아민 하이드로클로라이드를 합성하였다(1.27 g, 34%).
- [208] R_f = 0.00 (EtOAc 9 : acetone 1);

- [209] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.94 (s, NH₃), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.40-7.80 (m, ArH), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, ArH).
- [210]
- [211] 제조예 9: 4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-아민
하이드로클로라이드(14)의 제조
- [212] 반응식 d를 이용하여, 화합물 10(3.99 g, 14.7 mmol),
4-(트리플루오로메톡시)페닐보론산(7.77 g, 22.0 mmol),
테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0.68 g, 0.59 mmol), 및 Na₂CO₃(7.77 g, 73.3 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(12.8 mL, 51.1 mmol in dioxane)을 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 14,
4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-아민 하이드로클로라이드를
합성하였다(1.99 g, 48%).
- [213] R_f = 0.00 (EtOAc 9 : acetone 1);
- [214] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.45 (br s, NH₃), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, ArH), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, ArH).
- [215]
- [216] 제조예 10: 2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메탄-1-아민
하이드로클로라이드(15)의 제조
- [217] 반응식 d를 이용하여, 화합물 11(tert-부틸 4-브로모벤질카바메이트, 6.00 g, 21.0 mmol), 3,4-다이클로로페닐보론산(4.80 g, 25.2 mmol),
테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.97 g, 0.84 mmol), 및 Na₂CO₃(111.1 g, 104.8 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(3.1 ml, 12.3 mmol in dioxane)을 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 15,
2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메탄-1-아민 하이드로클로라이드를
합성하였다(1.08 g, 17%).
- [218] R_f = 0.00 (EtOAc 9 : acetone 1);
- [219] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.71 (s, NH₃), 7.97 (s, ArH), 7.63-7.83 (m, ArH), 4.07 (s, NH₃CH₂).
- [220]
- [221] 제조예 11: (4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메타나민
하이드로클로라이드(16)의 제조
- [222] 반응식 d를 이용하여, 화합물 11(6.00 g, 21.0 mmol),
4-(트리플루오로메틸)페닐보론산(5.97 g, 31.5 mmol),
테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.97 g, 0.84 mmol), 및 Na₂CO₃(11.1 g, 104.8 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(17.9 ml, 71.7 mmol in dioxane)을 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 16,
(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메타나민 하이드로클로라이드를
합성하였다(1.08 g, 66%).

- [223] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : acetone 1);
- [224] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.49 (s, NH_3), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.83 (t, $J = 9.0$ Hz, ArH), 7.64 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 4.09 (s, NH_3CH_2).
- [225]
- [226] 제조예 12: (4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메타나민 하이드로클로라이드(17)의 제조
- [227] 반응식 d를 이용하여, 화합물 11(4.00 g, 14.0 mmol), 4-(트리플루오로메톡시)페닐보론산(4.32 g, 21.0 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.65 g, 0.56 mmol), 및 Na_2CO_3 (7.41 g, 69.9 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(13.9 ml, 55.6 mmol in dioxane)을 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 17, (4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메타나민 하이드로클로라이드를 합성하였다(2.73 g, 65%).
- [228] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : acetone 1);
- [229] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.33 (s, NH_3), 7.81-7.83 (m, ArH), 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.48 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 4.08 (s, NH_3CH_2).
- [230]
- [231] 제조예 13: 2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(18)의 제조
- [232] 반응식 d를 이용하여, 화합물 12(tert-부틸 (4-브로모페네틸)카바메이트, 1.00 g, 3.33 mmol), 3,4-다이클로로페닐보론산(0.76 g, 4.00 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.15 g, 0.15 mmol), 및 Na_2CO_3 (1.77 g, 16.7 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(2.50 ml, 10.0 mmol in dioxane)을 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 18, 2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 합성하였다(2.73 g, 65%).
- [233] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : acetone 1);
- [234] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.33 (s, NH_3), 7.93 (d, $J = 1.9$ Hz, ArH), 7.66-7.72 (m, ArH), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 2.98-3.07 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).
- [235]
- [236] 제조예 14: 2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(19)의 제조
- [237] 반응식 d를 이용하여, 화합물 12(0.50 g, 1.67 mmol), 4-(트리플루오로메틸)페닐보론산(0.38 g, 2.00 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.08 g, 0.07 mmol), 및 Na_2CO_3 (0.88 g, 8.33 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(1.25 ml, 5.00 mmol in dioxane)을 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 19, 2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에탄-1-아민

- 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.28 g, 56%).
- [238] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : acetone 1);
- [239] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.37 (s, NH_3), 7.71-7.91 (m, ArH), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 3.01-3.11 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).
- [240]
- [241] 제조예 15: 2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(20)의 제조
- [242]
- [243] 반응식 d를 이용하여, 화합물 12(1.50 g, 5.00 mmol), 4-(트리플루오로메톡시)페닐보론산(1.23 g, 6.00 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.23 g, 0.20 mmol), 및 Na_2CO_3 (2.65 g, 25.0 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(3.75 ml, 15.0 mmol in dioxane)을 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 20, 2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.88 g, 55%).
- [244] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : acetone 1);
- [245] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.31 (s, NH_3), 7.79 (d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 2.97-3.10 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).
- [246]
- [247] 제조예 16: 2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드(21)의 제조
- [248] 반응식 d를 이용하여, 화합물 12(1.00 g, 3.33 mmol), 3,4-다이클로로페닐보론산(0.76 g, 4.00 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0.15 g, 0.15 mmol), 및 Na_2CO_3 (1.77 g, 16.7 mmol)을 반응시켜서 화합물을 얻은 후, 4.0 M HCl(2.50 ml, 10.0 mmol in dioxane)을 이용하여 Boc 그룹을 제거하여 흰 가루 형태의 화합물 21, 2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에탄-1-아민 하이드로클로라이드를 합성하였다(2.73 g, 65%).
- [249] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9 : acetone 1);
- [250] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.95 (s, NH_3), 7.74-7.79 (m, ArH), 7.67 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.48-7.54 (m, ArH), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 2.90-3.09 (m, $\text{NH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$).
- [251]
- [252] 제조예 17: (R)/(S)-tert-부틸 (1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카바메이트(2)의 제조
- [253] 반응식 e를 이용하여, 화합물 4(0.63 g, 3.12 mmol), NMM(0.96 ml, 8.74 mmol),

IBCF(0.53 ml, 4.06 mmol), 및 화합물 13(0.90 g, 3.28 mmol)을 반응시켜 연노란 가루 형태의 화합물 22, (R)/(S)-tert-부틸 (1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(1.09 g, 82%).

[254] $R_f = 0.33$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[255] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.55 (s, C(O)NH), 7.58 (d, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.44-7.47 (m, ArH), 7.34 (dd, $J = 1.8$ Hz, 8.3 Hz, ArH), 5.12 (s, Boc-NH), 4.18 (s, Chiral-H), 1.67-2.05 (m, CH_2CH_3), 1.47 (s, Boc), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3).

[256]

[257] 제조예 18: (R)/(S)-tert-부틸

(1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트(23)의 제조

[258] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.30 g, 1.52 mmol), NMM(0.42 ml, 3.80 mmol), IBCF(0.26 ml, 1.98 mmol), 및 화합물 13(0.44 g, 1.60 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 23, (R)/(S)-tert-부틸 (1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.61 g, 92%).

[259] $R_f = 0.37$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[260]

[261] * $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.53 (s, C(O)NH), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, ArH), 7.48-7.50 (m, ArH), 7.38 (dd, $J = 2.0$ Hz, 8.3 Hz, ArH), 5.08 (s, Boc-NH), 4.24 (s, Chiral-H), 1.63-1.99 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.47-1.50 (m, Boc, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[262]

[263] 제조예 19: (R)/(S)-tert-부틸

(1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소헥산-2-일)카바메이트(24)의 제조

[264] 반응식 e를 이용하여, 화합물 6(0.80 g, 3.46 mmol), NMM(0.95 ml, 8.69 mmol), IBCF(0.58 ml, 4.50 mmol), 및 화합물 13(1.00 g, 3.64 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 24, (R)/(S)-tert-부틸 (1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소헥산-2-일)카바메이트를 합성하였다(1.11 g, 71%).

[265] $R_f = 0.50$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[266] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) 10.10 (s, NH), 7.91 (d, $J = 1.9$ Hz, ArH), 7.64-7.74 (m, ArH), 7.04 (d, $J = 7.8$ Hz, NH), 4.02-4.07 (m, NHCHCH_2), 1.57-1.64 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (s, Boc), 1.26-1.32 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[267]

- [268] 제조예 20: (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(25)의 제조
- [269] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.43 g, 1.97 mmol), NMM(0.61 ml, 5.52 mmol), IBCF(0.33 ml, 2.56 mmol), 및 화합물 14(0.60 g, 2.07 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 25, (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.66 g, 73%).
- [270] $R_f = 0.30$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [271] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.62 (s, C(O)NH), 7.61 (d, $J = 7.3$ Hz, ArH), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, ArH), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.26-7.29 (m, ArH), 5.19 (d, $J = 7.4$ Hz, Boc-NH), 4.29 (s, Chiral-H), 1.65-1.98 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.43-1.56 (m, Boc, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [272]
- [273] 제조예 21: (R)/(S)-tert-부틸
(1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카바메이트(26)의 제조
- [274] 반응식 e를 이용하여, 화합물 7(0.68 g, 3.12 mmol), NMM(0.96 ml, 8.74 mmol), IBCF(0.53 ml, 4.06 mmol), 및 화합물 13(0.90 g, 3.28 mmol)을 반응시켜 오일 형태의 화합물 26, (R)/(S)-tert-부틸
(1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카바메이트를 합성하였다(0.74 g, 54%).
- [275] $R_f = 0.50$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [276]
- [277] * $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.50 (s, C(O)NH), 7.58-7.63 (m, ArH), 7.46-7.50 (m, ArH), 7.38 (dd, $J = 1.8$ Hz, 8.2 Hz, ArH), 4.57 (s, Chiral-H), 2.83 (s, NCH_3), 1.71-2.04 (m, CH_2CH_3), 1.51 (d, $J = 6.8$ Hz, Boc), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, CH_2CH_3).
- [278]
- [279] 제조예 22: (R)/(S)-tert-부틸
(1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)(메틸)카바메이트(27)의 제조
- [280] 반응식 e를 이용하여, 화합물 8(0.86 g, 3.72 mmol), NMM(1.14 ml, 10.4 mmol), IBCF(0.63 ml, 4.83 mmol), 및 화합물 13(1.07 g, 3.90 mmol)을 반응시켜 노란 가루 형태의 화합물 27, (R)/(S)-tert-부틸
(1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)(메틸)카바메이트를 합성하였다(0.79 g, 47%).
- [281] $R_f = 0.48$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [282] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 8.49 (s, C(O)NH), 7.58-7.64 (m, ArH), 7.47-7.51 (m,

ArH), 7.38 (d, J = 8.3 Hz, ArH), 4.66 (s, Chiral-H), 2.82 (s, NCH₃), 1.67-2.04 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.51 (s, Boc), 1.33-1.39 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[283]

[284] 제조예 23: (R)/(S)-tert-부틸

(1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소헥산-2-일)(메틸)카바메이트(28)의 제조

[285] 반응식 e를 이용하여, 화합물 9

(R)/(S)-2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)헥사노익 애시드(0.84 g, 3.47 mmol), NMM(1.10 ml, 9.71 mmol), IBCF(0.58 ml, 4.51 mmol), 및 화합물 13(1.00 g, 3.64 mmol)을 반응시켜 오일 형태의 화합물 28, (R)/(S)-tert-부틸 (1-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)아미노)-1-옥소헥산-2-일)(메틸)카바메이트를 합성하였다(0.86 g, 53%).

[286] R_f = 0.55 (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[287] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.49 (s, C(O)NH), 7.58-7.64 (m, ArH), 7.47-7.51 (m, ArH), 7.38 (dd, J = 2.1 Hz, 8.4 Hz, ArH), 4.64 (s, Chiral-H), 2.82 (s, NCH₃), 1.67-2.01 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.52 (s, Boc), 1.24-1.44 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[288]

[289] 제조예 24:

(R)/(S)-2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰타나마이드 하이드로클로라이드(29)의 제조

[290] 반응식 f를 이용하여, 화합물 22(1.06 g, 2.50 mmol), 및 4.0 M HCl(3.80 ml, 15.0 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 29,

(R)/(S)-2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.87 g, 97%).

[291] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[292] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 11.05 (s, C(O)NH), 8.38 (s, NH₃), 7.93 (d, J = 1.9 Hz, ArH), 7.66-7.79 (m, ArH), 4.01-4.04 (m, Chiral-H), 1.86-1.91 (m, CH₂CH₃), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃).

[293]

[294] 제조예 25:

(R)/(S)-2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드 하이드로클로라이드(30)의 제조

[295] 반응식 f를 이용하여, 화합물 23(0.58 g, 1.33 mmol), 및 4.0 M HCl(2.00 ml, 7.95 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 30,

(R)/(S)-2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.40 g, 81%).

- [296] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [297] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 11.05 (s, C(O)NH), 8.40 (s, NH₃), 7.93 (d, $J = 1.5$ Hz, ArH), 7.66-7.79 (m, ArH), 4.06 (s, Chiral-H), 1.79-1.85 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.36-1.43 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [298]
- [299] 제조예 26:
(R)/(S)-2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)헥사나마이드
하이드로클로라이드(31)의 제조
- [300] 반응식 f를 이용하여, 화합물 24(1.10 g, 2.44 mmol), 및 4.0 M HCl(3.66 ml, 14.6 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 31,
(R)/(S)-2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)헥사나마이드
하이드로클로라이드를 합성하였다(0.81 g, 86%).
- [301] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [302] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.97 (s, C(O)NH), 8.38 (s, NH₃), 7.93 (d, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.66-7.78 (m, ArH), 4.03 (s, Chiral-H), 1.81-1.87 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33-1.39 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).
- [303]
- [304] 제조예 27:
(R)/(S)-2-아미노-N-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드
하이드로클로라이드(32)의 제조
- [305] 반응식 f를 이용하여, 화합물 25(0.64 g, 1.41 mmol), 및 4.0 M HCl(2.12 ml, 8.46 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 32,
(R)/(S)-2-아미노-N-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드
하이드로클로라이드를 합성하였다(0.51 g, 93%).
- [306] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [307] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 10.90 (s, C(O)NH), 8.35 (s, NH₃), 7.76-7.79 (m, ArH), 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 4.03 (s, Chiral-H), 1.82 (q, $J = 6.9$ Hz, 7.9 Hz, CH₂CH₂CH₃), 1.34-1.47 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [308]
- [309] 제조예 28:
(R)/(S)-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드
하이드로클로라이드(33)의 제조
- [310] 반응식 f를 이용하여, 화합물 26(0.69 g, 1.58 mmol), 및 4.0 M HCl(2.40 ml, 9.50 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 33,
(R)/(S)-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드
하이드로클로라이드를 합성하였다(0.55 g, 93%).
- [311] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[312] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 11.00 (s, C(O)NH), 9.13 (s, NH₂), 7.94 (d, J = 1.7 Hz, ArH), 7.66-7.78 (m, ArH), 3.96 (t, J = 5.5 Hz, Chiral-H), 2.57 (s, NCH₃), 1.87-2.05 (m, CH₂CH₃), 0.94 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃).

[313]

[314] 제조예 29:

(R)/(S)-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)펜타나마이드 하이드로클로라이드(34)의 제조

[315] 반응식 f를 이용하여, 화합물 27(0.38 g, 0.83 mmol), 및 4.0 M HCl(1.25 ml, 4.98 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 34,

(R)/(S)-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.23 g, 71%).

[316] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[317] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.98 (s, C(O)NH), 9.09 (s, NH₂), 7.94 (s, ArH), 7.66-7.76 (m, ArH), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, Chiral-H), 2.57 (s, NCH₃), 1.80-1.93 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.31-1.39 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[318]

[319] 제조예 30:

(R)/(S)-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)헥사나마이드 하이드로클로라이드(35)의 제조

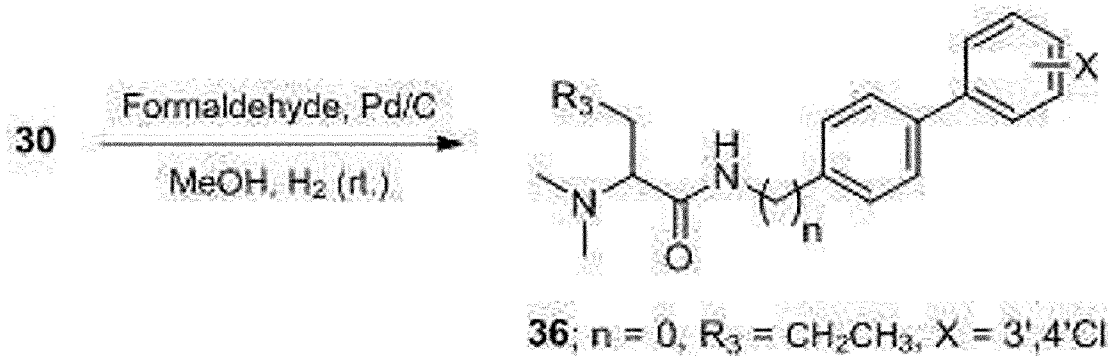
[320] 반응식 f를 이용하여, 화합물 28(0.82 g, 1.77 mmol), 및 4.0 M HCl(2.65 ml, 10.6 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 35,

(R)/(S)-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.60 g, 84%).

[321] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[322] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.81 (s, C(O)NH), 9.05 (s, NH₂), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.66-7.77 (m, ArH), 3.92 (s, Chiral-H), 2.57 (s, NCH₃), 1.87-1.99 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.29-1.33 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

[323]



[324]

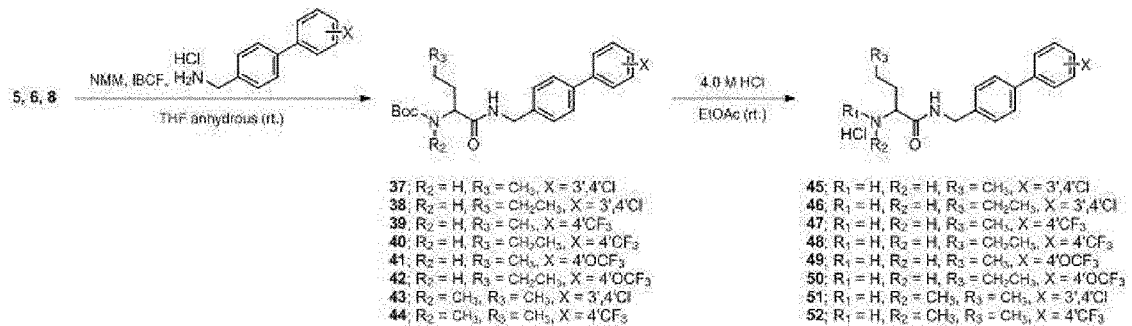
[325] 제조예 31:

(R)/(S)-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드(36)의 제조

[326] 반응식 g를 이용하여, 화합물 30(1.0 당량), 트라이에틸아민(6.0 당량), 포름알데하이드(2.0 당량), 팔라듐 촉매(0.4 당량)를 반응시켜 화합물 36, (R)/(S)-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드를 합성하였다.

[327] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 10.98 (s, C(O)NH), 7.94 (s, ArH), 7.66-7.76 (m, ArH), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, Chiral-H), 2.57 (s, N(CH₃)₂), 1.80-1.93 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.31-1.39 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.91 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[328]



[329] 제조예 32: (R)/(S)-tert-부틸 (1-(((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트(37)의 제조

[330] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.57 g, 2.64 mmol), NMM(0.73 ml, 6.60 mmol), IBCF(0.45 ml, 3.43 mmol), 및 화합물 15(0.80 g, 2.77 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 37, (R)/(S)-tert-부틸 (1-(((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(1.20 g, 100%).

[331] R_f = 0.04 (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[332] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.64 (d, J = 2.0 Hz, ArH), 7.49 (dd, J = 2.6 Hz, 8.5 Hz, ArH), 7.33-7.40 (m, ArH), 6.48 (s, C(O)NH), 4.93 (s, Boc-NH), 4.49 (d, J = 4.2 Hz, NHCH₂), 4.07-4.09 (m, Chiral-H), 1.36-1.43 (m, CH₂CH₂CH₃, Boc), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[333]

[334] 제조예 33: (R)/(S)-tert-부틸 (1-(((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)-1-옥소헥산-2-일)카바메이트(38)의 제조

[335] 반응식 e를 이용하여, 화합물 6(0.38 g, 1.65 mmol), NMM(0.45 ml, 4.13 mmol), IBCF(0.28 ml, 2.15 mmol), 및 화합물 15(0.50 g, 1.74 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 38, (R)/(S)-tert-부틸 (1-(((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)-1-옥소헥산-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.46 g, 60%).

- [336] $R_f = 0.19$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [337] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.63 (d, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.49 (dd, $J = 4.3$ Hz, 8.2 Hz, ArH), 7.33-7.39 (m, ArH), 6.55 (s, C(O)NH), 4.98 (d, $J = 3.8$ Hz, Boc-NH), 4.49 (d, $J = 5.5$ Hz, NHCH₂), 4.07-4.11 (m, Chiral-H), 1.58-1.90 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.42 (s, Boc), 1.34 (d, $J = 2.2$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.88-0.94 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃).
- [338]
- [339] 제조예 34: (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(39)의 제조
- [340] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.36 g, 1.66 mmol), NMM(0.46 ml, 4.14 mmol), IBCF((0.28 ml, 2.15 mmol), 및 화합물 16(0.50 g, 1.74 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 39, (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.72 g, 96%).
- [341] $R_f = 0.17$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [342] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 7.62-7.70 (m, ArH), 7.44 (dd, $J = 8.1$ Hz, 44.7 Hz, ArH), 6.85 (s, C(O)NH), 5.16-5.18 (m, Boc-NH), 4.47-4.49 (m, ArCH₂), 4.11-4.15 (m, Chiral-H), 1.54-1.89 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.41 (s, Boc, CH₂CH₂CH₃), 0.93 (t, $J = 7.2$ Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [343]
- [344] 제조예 35: (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트(40)의 제조
- [345] 반응식 e를 이용하여, 화합물 6(0.54 g, 2.32 mmol), NMM(0.71 g, 6.49 mmol), IBCF(0.39 ml, 3.01 mmol), 및 화합물 16(0.70 g, 2.43 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 40, (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.87 g, 81%).
- [346] $R_f = 0.16$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [347] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.70 (q, $J = 4.6$ Hz, 8.6 Hz, ArH), 7.57 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 6.50 (s, C(O)NH), 4.96 (s, Boc-NH), 4.53 (d, $J = 4.7$ Hz, NHCH₂), 4.09-4.10 (m, Chiral-H), 1.59-1.94 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.45 (s, Boc), 1.37-1.38 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).
- [348]
- [349] 제조예 36: (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(41)의 제조
- [350] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.55 g, 2.51 mmol), NMM(0.77 ml, 7.02 mmol),

IBCF(0.42 ml, 3.26 mmol), 및 화합물 17(0.80 g, 2.63 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 41, (R)/(S)-tert-부틸 (1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(1.05 g, 90%).

[351] $R_f = 0.09$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[352] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.57-7.61 (m, ArH), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.37 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.30 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 6.47 (s, C(O)NH), 4.96 (s, Boc-NH), 4.52 (s, NHCH₂), 4.10-4.11 (m, Chiral-H), 1.59-1.94 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.37-1.45 (m, CH₂CH₂CH₃, Boc), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

[353]

[354] 제조예 37: (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트(42)의 제조

[355] 반응식 e를 이용하여, 화합물 6(0.58 g, 2.51 mmol), NMM(0.77 ml, 7.02 mmol), IBCF(0.42 ml, 3.26 mmol), 및 화합물 17(0.80 g, 2.63 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 42, (R)/(S)-tert-부틸 (1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트를 합성하였다(1.06 g, 88%).

[356] $R_f = 0.18$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[357] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.58-7.61 (m, ArH), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 6.52 (s, C(O)NH), 4.99 (s, Boc-NH), 4.53 (d, $J = 5.1$ Hz, NHCH₂), 4.09-4.11 (m, Chiral-H), 1.62-1.94 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.45 (s, Boc), 1.36-1.37 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.92 (t, $J = 6.9$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

[358]

[359] 제조예 38: (R)/(S)-tert-부틸

(1-(((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)(메틸)카바메이트(43)의 제조

[360] 반응식 e를 이용하여, 화합물 8(0.38 g, 1.65 mmol), NMM(0.46 ml, 4.13 mmol), IBCF(0.28 ml, 2.15 mmol), 및 화합물 15(0.50 g, 1.73 mmol)를 반응시켜 오일 형태의 화합물 43, (R)/(S)-tert-부틸 (1-(((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)(메틸)카바메이트를 합성하였다(0.57 g, 73%).

[361] $R_f = 0.18$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[362] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 7.30-7.68 (m, ArH), 6.27-6.64 (m, C(O)NH), 4.41-4.59 (m, NHCH₂, Chiral-H), 2.78 (s, NCH₃), 2.04-1.63 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.44 (s, Boc), 1.32-1.26 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).

[363]

- [364] 제조예 39: (R)/(S)-tert-부틸 메틸(1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(44)의 제조
- [365] 반응식 e를 이용하여, 화합물 8(0.38 g, 1.66 mmol), NMM(0.46 ml, 4.14 mmol), IBCF(0.28 ml, 2.15 mmol), 및 화합물 16(0.50 g, 1.74 mmol)을 반응시켜 오일 형태의 화합물 44, (R)/(S)-tert-부틸 메틸(1-옥소-1(((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.49 g, 64%).
- [366] $R_f = 0.22$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [367] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 7.64-7.71 (m, ArH), 7.44 (dd, $J = 7.9$ Hz, 53.4 Hz, ArH), 6.28-6.64 (m, C(O)NH), 4.43-4.61 (m, NHCH_2 , Chiral-H), 2.78 (s, NCH_3), 1.63-2.04 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.44 (s, Boc), 1.26-1.35 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.96 (t, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [368]
- [369] 제조예 40:
(R)/(S)-2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(45)의 제조
- [370] 반응식 f를 이용하여, 화합물 37(1.19 g, 2.64 mmol), 및 4.0 M HCl(3.95 ml, 15.8 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 45, (R)/(S)-2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.73 g, 71%).
- [371] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [372] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 300 MHz) 9.04 (s, C(O)NH), 8.21 (s, NH_3), 7.94 (s, ArH), 7.66-7.73 (m, ArH), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 4.39-4.41 (m, NHCH_2), 3.78-3.82 (t, $J = 6.3$ Hz, Chiral-H), 1.68-1.76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.29-1.39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [373]
- [374] 제조예 41:
(R)/(S)-2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드(46)의 제조
- [375] 반응식 f를 이용하여, 화합물 38(0.46 g, 0.99 mmol), 및 4.0 M HCl(1.48 ml, 1.48 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 46, (R)/(S)-2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.27 g, 85%).
- [376] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [377] $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) 9.17 (m, C(O)NH), 8.32 (s, NH_3), 7.94 (d, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.66-7.73 (m, ArH), 7.41 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 4.34-4.45 (m, NHCH_2), 3.81 (t, $J = 6.1$ Hz, Chiral-H), 1.75-1.76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.27-1.28 (m, CH_2CH_2

CH₂CH₃), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

[378]

[379] 제조예 42:

(R)/(S)-2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(47)의 제조

[380] 반응식 f를 이용하여, 화합물 39(0.70 g, 1.55 mmol), 및 4.0 M HCl(2.33 ml, 9.32 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 47,

(R)/(S)-2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.60 g, 99%).

[381] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[382] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.37 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.46 (s, NH₃), 7.71-7.92 (m, ArH), 7.45-7.51 (m, ArH), 4.40-4.43 (m, NHCH₂), 3.89 (s, Chiral-H), 1.74-1.82 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.16-1.42 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, J = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[383]

[384] 제조예 43:

(R)/(S)-2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드(48)의 제조

[385] 반응식 f를 이용하여, 화합물 40(0.85 g, 1.83 mmol), 및 4.0 M HCl(2.75 ml, 11.0 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 48,

(R)/(S)-2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.72 g, 98%).

[386] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[387] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.09 (s, C(O)NH), 8.23 (s, NH₃), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 4.36-4.46 (m, NHCH₂), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, Chiral-H), 1.74-1.76 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.27-1.29 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.85 (t, J = 6.5 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

[388]

[389] 제조예 44:

(R)/(S)-2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(49)의 제조

[390] 반응식 f를 이용하여, 화합물 41(1.04 g, 2.22 mmol), 및 4.0 M HCl(3.34 ml, 13.3 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 49,

(R)/(S)-2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.82 g, 92%).

[391] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[392] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.14 (t, J = 5.7 Hz, C(O)NH), 8.30 (s, NH₃), 7.77-7.81 (m, ArH), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.41 (d, J =

8.2 Hz, ArH), 4.40 (d, J = 5.8 Hz, NHCH₂), 3.82 (t, J = 6.5 Hz, Chiral-H), 1.71-1.76 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.28-1.38 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[393]

[394] 제조예 45:

(R)/(S)-2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드(50)의 제조

[395] 반응식 f를 이용하여, 화합물 42(1.04 g, 2.17 mmol), 및 4.0 M HCl(3.26 ml, 13.0 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 50,

(R)/(S)-2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.88 g, 97%).

[396] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[397] ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.09 (t, J = 5.8 Hz, C(O)NH), 8.25 (s, NH₃), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, ArH), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, ArH), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 4.35-4.44 (m, NHCH₂), 3.80 (t, J = 6.4 Hz, Chiral-H), 1.72-1.75 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.27-1.28 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.85 (t, J = 6.5 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

[398]

[399] 제조예 46:

(R)/(S)-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드 하이드로클로라이드(51)의 제조

[400] 반응식 f를 이용하여, 화합물 43(0.84 g, 1.81 mmol), 및 4.0 M HCl(2.80 ml, 10.9 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 51,

(R)/(S)-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.64 g, 88%).

[401] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[402] ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz) 9.10-9.78 (m, NH₂), 9.57 (t, J = 5.5 Hz, C(O)NH), 7.96 (s, ArH), 7.69-7.72 (m, ArH), 7.43 (d, J = 10.7 Hz, ArH), 4.42-4.44 (m, NHCH₂), 3.85-3.90 (m, Chiral-H), 2.48 (s, NCH₃), 1.76-1.90 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.26-1.38 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, J = 7.1 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[403]

[404] 제조예 47:

(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(52)의 제조

[405] 반응식 f를 이용하여, 화합물 44(0.45 g, 0.97 mmol), 및 4.0 M HCl(1.45 ml, 5.81 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 52,

(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.32 g, 82%).

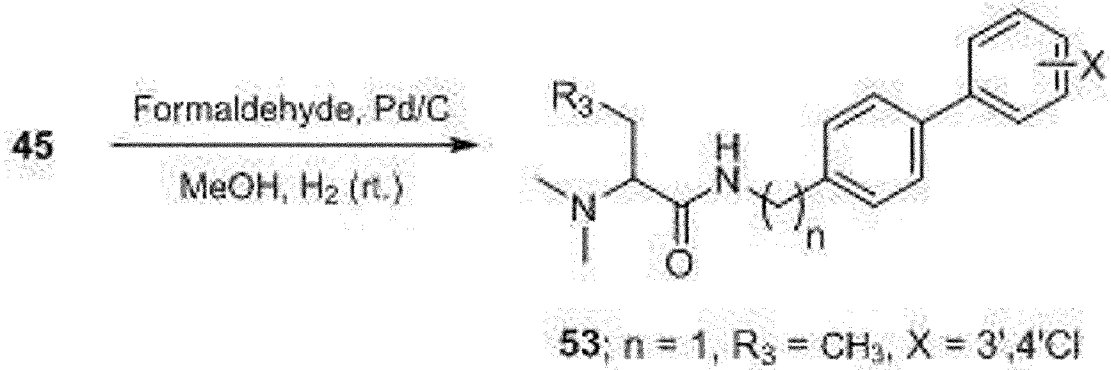
[406] R_f = 0.00 (EtOAc 9: acetone 1);

[407] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) 9.03-9.81 (m, NH_2), 9.52 (t, $J = 5.5$ Hz, C(O)NH), 7.72-7.92 (m, ArH), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 4.43-4.45 (m, NHCH_2), 3.86 (s, Chiral-H), 2.48 (s, NCH_3), 1.77-1.89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.25-1.38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[408]

[409]

[410]



[411]

[412] 제조예 48:

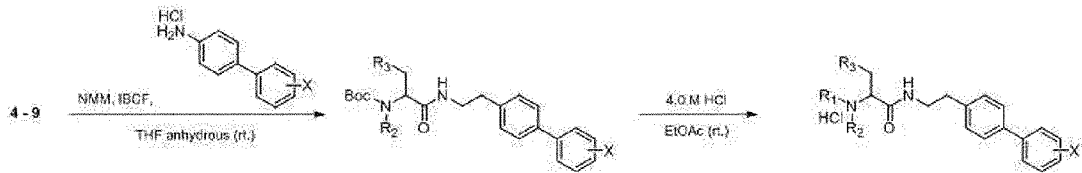
(R)/(S)-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)페틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드 (53)의 제조

[413] 반응식 g를 이용하여, 화합물 45(1.0 당량), 트라이에틸아민(6.0 당량), 포름알데하이드(1.05 당량), 및 팔라듐 촉매(0.2 당량)를 반응시켜 화합물 53, (R)/(S)-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)페틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드를 합성하였다.

[414] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) 9.57 (t, $J = 5.5$ Hz, C(O)NH), 7.96 (s, ArH), 7.69-7.72 (m, ArH), 7.43 (d, $J = 10.7$ Hz, ArH), 4.42-4.44 (m, NHCH_2), 3.85-3.90 (m, Chiral-H), 2.48 (s, $\text{N(CH}_3)_2$), 1.76-1.90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.26-1.38 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[415]

[416]



- 54: R₂ = H, R₃ = CH₃, X = 3',4'-Cl
- 55: R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃, X = 3',4'-Cl
- 56: R₂ = H, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 3',4'-Cl
- 57: R₂ = H, R₃ = CH₃, X = 4'-CF₃
- 58: R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃, X = 4'-CF₃
- 59: R₂ = H, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 4'-CF₃
- 60: R₂ = H, R₃ = CH₃, X = 4'-OCF₃
- 61: R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃, X = 4'-OCF₃
- 62: R₂ = H, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 4'-OCF₃
- 63: R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃, X = 3',4'-F
- 64: R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, X = 3',4'-Cl
- 65: R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₃, X = 3',4'-Cl
- 66: R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 3',4'-Cl
- 67: R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, X = 4'-CF₃
- 68: R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₃, X = 4'-CF₃
- 69: R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 4'-CF₃
- 70: R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, X = 4'-OCF₃
- 71: R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₃, X = 4'-OCF₃
- 72: R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 4'-OCF₃
- 73: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₃, X = 3',4'-Cl
- 74: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃, X = 3',4'-Cl
- 75: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 3',4'-Cl
- 76: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₃, X = 4'-CF₃
- 77: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃, X = 4'-CF₃
- 78: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 4'-CF₃
- 79: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₃, X = 4'-OCF₃
- 80: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃, X = 4'-OCF₃
- 81: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 4'-OCF₃
- 82: R₁ = H, R₂ = H, R₃ = CH₂CH₃, X = 3',4'-F
- 83: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, X = 3',4'-Cl
- 84: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₃, X = 3',4'-Cl
- 85: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 3',4'-Cl
- 86: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, X = 4'-CF₃
- 87: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₃, X = 4'-CF₃
- 88: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 4'-CF₃
- 89: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₃, X = 4'-OCF₃
- 90: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₃, X = 4'-OCF₃
- 91: R₁ = H, R₂ = CH₃, R₃ = CH₂CH₂CH₃, X = 4'-OCF₃

[417]

[418] 제조예 49: (R)/(S)-tert-부틸

(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카바메이트(54)의 제조

[419] 반응식 e를 이용하여, 화합물 4(0.32 g, 1.57 mmol), NMM(0.43 ml, 3.93 mmol), IBCF(0.27 ml, 2.05 mmol), 및 화합물 18(0.50 g, 1.65 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 54, (R)/(S)-tert-부틸

(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.66 g, 93%).

[420] R_f = 0.05 (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[421] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.65 (s, ArH), 7.47-7.50 (m, ArH), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, ArH), 7.26-7.28 (m, ArH), 6.07 (s, C(O)NH), 4.94 (s, Boc-NH), 3.93 (d, J = 6.6 Hz, Chiral-H), 3.50-3.94 (m, NHCH₂CH₂), 2.86 (t, J = 6.9 Hz, NHCH₂CH₂), 1.55-2.88 (m, CH₂CH₃), 1.43 (s, Boc), 0.91 (t, J = 7.4 Hz, CH₂CH₃).

[422]

[423] 제조예 50: (R)/(S)-tert-부틸

(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트(55)의 제조

[424] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.50 g, 2.30 mmol), NMM(0.51 ml, 4.60 mmol), IBCF(0.39 ml, 2.99 mmol), 및 화합물 18(0.73 g, 2.42 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 55, (R)/(S)-tert-부틸

(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.96 g, 89%).

[425] R_f = 0.26 (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[426] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.46-7.64 (m, ArH), 7.26-7.40 (m, ArH), 6.36 (s, C(O)NH), 5.07 (s, Boc-NH), 4.01-4.03 (m, Chiral-H), 3.47-3.61 (m, NHCH₂CH₂),

2.85 (t, J = 7.0 Hz, NHCH₂CH₂), 2.67 (s, NCH₃), 1.48-1.80 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.42 (s, Boc), 1.26-1.36 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, CH₂CH₂CH₃).

[427]

[428] 제조예 51: (R)/(S)-tert-부틸

(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소헥산-2-일)카바메이트(56)의 제조

[429] 반응식 e를 이용하여, 화합물 6(0.36 g, 1.57 mmol), NMM(0.43 ml, 3.93 mmol), IBCF(0.27 g, 2.05 mmol), 및 화합물 18(0.50 g, 16.5 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 56, (R)/(S)-tert-부틸

(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소헥산-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.76 g, 100%).

[430] R_f = 0.07 (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[431] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.65 (s, ArH), 7.48 (d, J = 6.3 Hz, ArH), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.26-7.28 (m, ArH), 6.07 (s, C(O)NH), 4.91 (s, Boc-NH), 3.97 (d, J = 5.6 Hz, Chiral-H), 3.51-3.62 (m, NHCH₂CH₂), 2.86 (t, J = 6.1 Hz, NHCH₂CH₂), 1.51-1.81 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.42 (s, Boc), 1.27 (d, J = 6.7 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.87 (d, J = 5.5 Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).

[432]

[433] 제조예 52: (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)부탄-2-일)카바메이트(57)의 제조

[434] 반응식 e를 이용하여, 화합물 4(0.42 g, 2.08 mmol), NMM(0.57 ml, 5.21 mmol), IBCF(0.35 ml, 2.71 mmol), 및 화합물 19(0.66 g, 2.19 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 57, (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)부탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.92 g, 98%).

[435] R_f = 0.16 (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[436] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.70 (s, ArH), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, ArH), 7.29-7.33 (m, ArH), 6.15 (s, C(O)NH), 5.00 (s, Boc-NH), 3.94-3.99 (m, Chiral-H), 3.53-3.66 (m, NHCH₂CH₂), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, NHCH₂CH₂), 1.58-1.90 (m, CH₂CH₃), 1.45 (s, Boc), 0.93 (t, J = 7.5 Hz, CH₂CH₃).

[437]

[438] 제조예 53: (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(58)의 제조

[439] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.55 g, 2.53 mmol), NMM(0.69 ml, 6.31 mmol), IBCF(0.43 ml, 3.28 mmol), 및 화합물 19(0.80 g, 2.65 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 58, (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(1.05 g, 89%).

[440] $R_f = 0.20$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[441] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) 7.67 (s, ArH), 7.41 (dd, $J = 8.1$ Hz, 63.6 Hz, ArH), 6.36 (s, C(O)NH), 5.05-5.07 (m, Boc-NH), 4.00-4.05 (m, Chiral-H), 3.45-3.66 (m, NHCH_2CH_2), 2.87 (t, $J = 7.1$ Hz, NHCH_2CH_2), 1.50-1.83 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (s, Boc), 1.28-1.39 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[442]

[443] 제조예 54: (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)카바메이트(59)의 제조

[444] 반응식 e를 이용하여, 화합물 6(0.76 g, 3.16 mmol), NMM(0.87 ml, 7.89 mmol), IBCF(0.53 ml, 4.10 mmol), 및 화합물 19(1.00 g, 3.31 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 59, (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)카바메이트를 합성하였다(1.34 g, 89%).

[445] $R_f = 0.13$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[446]

[447] * $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) 7.87 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH, C(O)NH), 7.80 (d, $J = 8.5$ Hz, ArH), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, Boc-NH), 3.83 (q, $J = 5.6$ Hz, 8.4 Hz, Chiral-H), 3.24-3.43 (m, NHCH_2CH_2), 2.77 (t, $J = 7.0$ Hz, NHCH_2CH_2), 1.37-1.52 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, Boc), 1.15-1.20 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[448]

[449] 제조예 55: (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)부탄-2-일)카바메이트(60)의 제조

[450] 반응식 e를 이용하여, 화합물 4(0.49 g, 2.40 mmol), NMM(0.66 ml, 6.00 mmol), IBCF(0.41 ml, 3.12 mmol), 및 화합물 20(0.80 g, 2.52 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 60, (R)/(S)-tert-부틸

(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)부탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.94 g, 84%).

[451] $R_f = 0.14$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[452] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.68-7.73 (m, ArH), 7.51-7.62 (m, ArH), 7.29-7.33 (m, ArH), 6.17 (d, $J = 5.6$ Hz, C(O)NH), 5.01 (s, NH), 3.95-3.98 (m, Chiral-H), 3.51-3.67 (m, NHCH_2CH_2), 2.87-2.92 (m, NHCH_2CH_2), 1.56-1.92 (m, CH_2CH_3), 1.45 (s, Boc), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3).

[453]

- [454] 제조예 56: (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(61)의 제조
- [455] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.33 g, 1.50 mmol), NMM(0.41 ml, 3.75 mmol), IBCF(0.25 ml, 1.95 mmol), 및 화합물 20(0.50 g, 1.57 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 61, (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.70 g, 98%).
- [456] $R_f = 0.12$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [457] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.88 (t, $J = 5.6$ Hz, C(O)NH), 7.74-7.77 (m, ArH), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, Boc-NH), 4.86 (q, $J = 5.6$ Hz, 8.2 Hz, Chiral-H), 3.26-3.40 (m, NHCH₂CH₂), 2.76 (t, $J = 7.0$ Hz, NHCH₂CH₂), 1.37-1.52 (m, CH₂CH₂CH₃, Boc), 1.17-1.25 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.81 (t, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₂CH₃).
- [458]
- [459] 제조예 57: (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트(62)의 제조
- [460] 반응식 e를 이용하여, 화합물 6(0.50 g, 2.18 mmol), NMM(0.60 ml, 5.45 mmol), IBCF(0.37 ml, 2.83 mmol), 및 화합물 20(0.72 g, 2.29 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 62, (R)/(S)-tert-부틸
(1-옥소-1-((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.95 g, 88%).
- [461] $R_f = 0.13$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [462] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) 7.70-7.73 (m, ArH), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 6.15 (s, C(O)NH), 4.95 (s, Boc-NH), 4.00 (q, $J = 6.4$ Hz, 7.2 Hz, Chiral-H), 3.53-3.65 (m, NHCH₂CH₂), 2.90 (t, $J = 7.0$ Hz, NHCH₂CH₂), 1.52-1.85 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.45 (s, Boc), 1.31-1.34 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.90 (t, $J = 6.9$ Hz, CH₂CH₂CH₂CH₃).
- [463]
- [464] 제조예 58: (R)/(S)-tert-부틸
(1-((2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트(63)의 제조
- [465] 반응식 e를 이용하여, 화합물 5(0.50 g, 2.29 mmol), NMM(0.70 ml, 6.40 mmol), IBCF(0.39 ml, 2.97 mmol), 및 화합물 21(0.80 g, 2.40 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 63, (R)/(S)-tert-부틸
(1-((2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.97 g, 98%).

- [466] $R_f = 0.10$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [467] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.33-7.38 (m, ArH), 7.17-7.27 (m, ArH), 6.11 (s, C(O)NH), 4.92 (s, Boc-NH), 3.96-4.01 (m, Chiral-H), 3.47-3.63 (m, NHCH_2CH_2), 2.85 (t, $J = 7.0$ Hz, NHCH_2CH_2), 1.48-1.82 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (s, Boc), 1.26-1.36 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [468]
- [469] 제조예 59: (R)/(S)-tert-부틸
(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카바메이트(64)의 제조
- [470] 반응식 e를 이용하여, 화합물 7(0.82 g, 3.78 mmol), NMM(1.04 ml, 9.44 mmol), IBCF(0.64 ml, 4.91 mmol), 및 화합물 18(1.20 g, 3.97 mmol)을 반응시켜 오일 형태의 화합물 64, (R)/(S)-tert-부틸
(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카바메이트를 합성하였다(1.38 g, 79%).
- [471] $R_f = 0.22$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [472] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.49-7.53 (m, ArH), 7.41 (dd, $J = 2.1$ Hz, 6.3 Hz, ArH), 7.27-7.29 (m ArH), 6.26 (s, C(O)NH), 4.44 (s, Chiral-H), 3.55-3.64 (m, NHCH_2CH_2), 2.87 (t, $J = 6.7$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.70 (s, NCH_3), 1.61-1.98 (m, CH_2CH_3), 1.45 (s, Boc), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3).
- [473]
- [474] 제조예 60: (R)/(S)-tert-부틸
(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)(메틸)카바메이트(65)의 제조
- [475] 반응식 e를 이용하여, 화합물 8(0.35 g, 1.51 mmol), NMM(0.33 ml, 3.03 mmol), IBCF(0.26 ml, 1.97 mmol), 및 화합물 18(0.48 g, 1.59 mmol)을 반응시켜 오일 형태의 화합물 65, (R)/(S)-tert-부틸
(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소펜탄-2-일)(메틸)카바메이트를 합성하였다(0.69 g, 95%).
- [476] $R_f = 0.33$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [477] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.46-7.64 (m, ArH), 7.35-7.40 (m, ArH), 7.25-7.27 (m, ArH), 5.95-6.25 (m, C(O)NH), 4.51 (s, Chiral-H), 3.53-3.60 (m, NHCH_2CH_2), 2.84 (t, $J = 6.6$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.67 (s, NCH_3), 1.57-1.90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (s, Boc), 1.22-1.32 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [478]
- [479] 제조예 61: (R)/(S)-tert-부틸
(1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소헥산-2-일)(메틸)카바메이트(66)의 제조

- [480] 반응식 e를 이용하여, 화합물 9(0.29 g, 1.20 mmol), NMM(0.33 ml, 2.99 mmol), IBCF(0.20 ml, 0.16 mmol), 및 화합물 18(0.38 g, 1.26 mmol)을 반응시켜 오일 형태의 화합물 66, (R)/(S)-tert-부틸 (1-((2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)-1-옥소헥산-2-일)(메틸)카바메이트를 합성하였다(0.60 g, 97%).
- [481] $R_f = 0.30$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [482] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.89 (d, $J = 1.9$ Hz, ArH, C(O)NH), 7.62-7.71 (m, ArH), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 4.27-4.47 (m, Chiral-H), 3.32-3.35 (m, NHCH₂CH₂), 2.77 (t, $J = 6.5$ Hz, NHCH₂CH₂), 2.67 (s, NCH₃), 1.53-1.71 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.39 (s, Boc), 1.12-1.28 (m, CH₂CH₂CH₂CH₃), 0.84 (s, CH₂CH₂CH₂CH₃).
- [483]
- [484] 제조예 62: (R)/(S)-tert-부틸 메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)부탄-2-일)카바메이트(67)의 제조
- [485] 반응식 e를 이용하여, 화합물 7(0.62 g, 2.84 mmol), NMM(0.87 ml, 7.95 mmol), IBCF(0.48 ml, 3.69 mmol), 및 화합물 19(0.90 g, 2.98 mmol)를 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 67, (R)/(S)-tert-부틸 메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)부탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.89 g, 67%).
- [486] $R_f = 0.15$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [487] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) 7.70 (t, $J = 9.7$ Hz, ArH), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, ArH), 7.28-7.32 (m, ArH), 5.94-6.22 (m, C(O)NH), 4.45 (s, Chiral-H), 3.57-3.64 (m, NHCH₂CH₂), 2.89 (d, $J = 6.1$ Hz, NHCH₂CH₂), 2.70 (s, NCH₃), 1.61-1.99 (m, CH₂CH₃), 1.45 (s, Boc), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, CH₂CH₃).
- [488]
- [489] 제조예 63: (R)/(S)-tert-부틸 메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(68)의 제조
- [490] 반응식 e를 이용하여, 화합물 8(0.58 g, 2.53 mmol), NMM(0.69 ml, 6.31 mmol), IBCF(0.43 ml, 3.28 mmol), 및 화합물 19(0.80 g, 2.65 mmol)를 반응시켜 오일 형태의 화합물 68, (R)/(S)-tert-부틸 메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(1.19 g, 98%).
- [491] $R_f = 0.26$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [492] $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz) 7.64-7.70 (m, ArH), 7.41 (dd, $J = 8.1$ Hz, 67.4 Hz, ArH), 5.95-6.21 (s, C(O)NH), 4.52 (s, Chiral-H), 3.54-3.63 (m, NHCH₂CH₂), 2.86 (t, $J = 6.8$ Hz, NHCH₂CH₂), 2.67 (s, NCH₃), 1.55-1.91 (m, CH₂CH₂CH₃), 1.42 (s, Boc), 1.23-1.27 (m, CH₂CH₂CH₃), 0.88-0.95 (m, CH₂CH₂CH₃).

[493]

[494] 제조예 64: (R)/(S)-tert-부틸

메틸((1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트(69)의 제조

[495] 반응식 e를 이용하여, 화합물 9(0.70 g, 2.84 mmol), NMM(0.87 ml, 7.95 mmol), IBCF(0.48 ml, 3.69 mmol), 및 화합물 19(0.90 g, 2.98 mmol)를 반응시켜 노란 가루 형태의 화합물 69, (R)/(S)-tert-부틸

메틸((1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.88 g, 63%).

[496] $R_f = 0.32$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[497] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH, C(O)NH), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 4.27-4.47 (m, Chiral-H), 3.32-3.33 (m, NHCH_2CH_2), 2.78 (t, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.66 (s, NCH_3), 1.53-1.71 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (s, Boc), 1.12-1.28 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.84-0.89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[498]

[499] 제조예 65: (R)/(S)-tert-부틸

메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)부탄-2-일)카바메이트(70)의 제조

[500] 반응식 e를 이용하여, 화합물 7(0.65 g, 3.00 mmol), NMM(0.92 ml, 8.99 mmol), IBCF(0.51 ml, 3.90 mmol), 및 화합물 20(1.00 g, 3.15 mmol)을 반응시켜 오일 형태의 화합물 70, (R)/(S)-tert-부틸

메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)부탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(1.00 g, 69%).

[501] $R_f = 0.19$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);

[502] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 7.51-7.70 (m, ArH), 7.29 (t, $J = 3.7$ Hz, ArH), 5.98-6.26 (m, C(O)NH), 4.45 (s, Chiral-H), 3.59-3.60 (m, NHCH_2CH_2), 2.87 (s, NHCH_2CH_2), 2.70 (d, $J = 3.2$ Hz, NCH_3), 1.62-2.07 (m, CH_2CH_3), 1.45 (s, Boc), 0.90 (m, CH_2CH_3).

[503]

[504] 제조예 66: (R)/(S)-tert-부틸

메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트(71)의 제조

[505] 반응식 e를 이용하여, 화합물 8(0.25 g, 1.08 mmol), NMM(0.30 ml, 2.69 mmol), IBCF(0.18 ml, 1.40 mmol), 및 화합물 20(0.36 g, 1.13 mmol)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 71, (R)/(S)-tert-부틸

메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)펜탄-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.32 g, 60%).

- [506] $R_f = 0.18$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [507] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.89 (s, C(O)NH), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, ArH), 4.30-4.49 (m, Chiral-H), 3.28-3.40 (m, NHCH_2CH_2), 2.77 (s, NHCH_2CH_2), 2.66 (s, NCH_3), 1.53-1.90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (s, Boc), 1.16-1.23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.88-0.89 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
- [508]
- [509] 제조예 67: (R)/(S)-tert-부틸 메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트(72)의 제조
- [510] 반응식 e를 이용하여, 화합물 9(0.74 g, 3.00 mmol), NMM(0.92 ml, 8.99 mmol), IBCF(0.51 ml, 3.90 mmol), 및 화합물 20(1.00 g, 3.15 mmol)을 반응시켜 오일 형태의 화합물 72, (R)/(S)-tert-부틸 메틸(1-옥소-1((2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)아미노)헥산-2-일)카바메이트를 합성하였다(0.92 g, 60%).
- [511] $R_f = 0.29$ (EtOAc 1 : n-hexane 3);
- [512] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.88 (s, C(O)NH), 7.74-7.77 (m, ArH), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.30 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 4.28-4.47 (m, Chiral-H), 3.30-3.34 (m, NHCH_2CH_2), 2.77 (t, $J = 6.7$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.66 (s, NCH_3), 1.53-1.72 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (s, Boc), 1.12-1.29 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.84-0.90 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [513]
- [514] 제조예 68: (R)/(S)-2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드 하이드로클로라이드(73)의 제조
- [515] 반응식 f를 이용하여, 화합물 54(0.66 g, 1.47 mmol), 및 4.0 M HCl(2.20 ml, 8.81 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 73, (R)/(S)-2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.52 g, 91%).
- [516] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [517] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.66 (t, $J = 5.3$ Hz, C(O)NH), 8.23 (s, NH_3), 7.92 (d, $J = 1.9$ Hz, ArH), 7.65-7.72 (m, ArH), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 3.67 (t, $J = 6.0$ Hz, Chiral-H), 3.31-3.55 (m, NHCH_2CH_2), 2.79-2.83 (m, NHCH_2CH_2), 1.67-1.74 (m, CH_2CH_3), 0.79 (t, $J = 7.4$ Hz, CH_2CH_3).
- [518]
- [519] 제조예 69: (R)/(S)-2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(74)의 제조

- [520] 반응식 f를 이용하여, 화합물 55(0.95 g, 2.04 mmol), 및 4.0 M HCl(3.06 ml, 12.2 mmol in dioxane)을 반응시켜 노란 가루 형태의 화합물 74,
(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드
하이드로클로라이드를 합성하였다(0.66 g, 80%).
- [521] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [522] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.82 (t, $J = 5.3$ Hz, C(O)NH), 8.34 (s, NH_3),
7.64-7.90 (m, ArH), 7.35-7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 3.73 (t, $J = 6.3$ Hz, Chiral-H),
3.29-3.57 (m, NHCH_2CH_2), 2.82-2.85 (m, NHCH_2CH_2), 1.60-1.67 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$),
1.14-1.22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [523]
- [524] 제조예 70:
(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드
하이드로클로라이드(75)의 제조
- [525] 반응식 f를 이용하여, 화합물 56(0.75 g, 1.56 mmol), 및 4.0 M HCl(2.35 ml, 9.39
mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 75,
(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드
하이드로클로라이드를 합성하였다(0.60 g, 92%).
- [526] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [527] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.60 (t, $J = 5.5$ Hz, C(O)NH), 8.18 (s, NH_3), 7.91
(d, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.65-7.72 (m, ArH), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 3.66 (t, $J = 6.2$ Hz,
Chiral-H), 3.28-3.58 (m, NHCH_2CH_2), 2.81-2.85 (m, NHCH_2CH_2), 1.59-1.64 (m,
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.14-1.23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.79 (t, $J = 6.8$ Hz, CH_2CH_2
 CH_2CH_3).
- [528]
- [529] 제조예 71:
(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나
마이드 하이드로클로라이드(76)의 제조
- [530] 반응식 f를 이용하여, 화합물 57(0.90 g, 2.00 mmol), 및 4.0 M HCl(3.00 ml, 12.0
mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 76,
(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나
마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.75 g, 96%).
- [531] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [532] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.62 (s, C(O)NH), 8.17 (s, NH_3), 7.88 (d, $J = 8.2$
Hz, ArH), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz,
ArH), 3.66 (t, $J = 6.1$ Hz, Chiral-H), 3.30-3.57 (m, NHCH_2CH_2), 2.82 (t, $J = 7.0$ Hz,
 NHCH_2CH_2), 1.67-1.74 (m, CH_2CH_3), 0.79 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3).
- [533]
- [534] 제조예 72:

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(77)의 제조

[535] 반응식 f를 이용하여, 화합물 58(1.03 g, 2.22 mmol), 및 4.0 M HCl(5.56 ml, 22.2 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 77, (R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.75 g, 85%).

[536] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[537] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8.81 (t, $J = 5.3$ Hz, C(O)NH), 8.35 (s, NH_3), 7.84 (dd, $J = 8.2$ Hz, 15.7 Hz, ArH), 7.54 (dd, $J = 8.1$ Hz, 73.4 Hz, ArH), 3.71-3.75 (t, $J = 6.3$ Hz, Chiral-H), 3.30-3.60 (m, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.85 (t, $J = 6.3$ Hz, NHCH_2CH_2), 1.61-1.68 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.15-1.22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[538]

[539] 제조예 73:

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드(78)의 제조

[540] 반응식 f를 이용하여, 화합물 59(1.32 g, 2.76 mmol), 및 4.0 M HCl(4.14 ml, 16.6 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 78, (R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.82 g, 72%).

[541] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[542] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.69 (t, $J = 4.9$ Hz, C(O)NH), 8.26 (s, NH_3), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 3.69 (t, $J = 6.2$ Hz, Chiral-H), 3.29-3.59 (m, NHCH_2CH_2), 2.80-2.89 (m, NHCH_2CH_2), 1.61-1.67 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.14-1.23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.79 (t, $J = 6.8$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[543]

[544] 제조예 74:

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)부타나마이드 하이드로클로라이드(79)의 제조

[545] 반응식 f를 이용하여, 화합물 60(0.91 g, 1.95 mmol), 및 4.0 M HCl(2.92 ml, 11.7 mmol in dioxane)을 반응시켜 노란 가루 형태의 화합물 79, (R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)부타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.43 g, 54%).

[546] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[547] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.67 (s, C(O)NH), 8.24 (s, NH_3), 7.35-7.89 (m, ArH), 3.67 (d, $J = 4.3$ Hz, Chiral-H), 3.30-3.55 (m, NHCH_2CH_2), 2.80-2.85 (m, NHCH_2CH_2), 1.68-1.75 (m, CH_2CH_3), 0.80 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3).

[548]

[549] 제조예 75:

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(80)의 제조

[550] 반응식 f를 이용하여, 화합물 61(0.70 g, 1.45 mmol), 및 4.0 M HCl(2.18 ml, 8.70 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 80,

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.55 g, 91%).

[551] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[552] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.71 (t, $J = 5.4$ Hz, C(O)NH), 8.28 (s, NH_3), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, ArH), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.35-7.45 (m, ArH), 3.70 (t, $J = 6.4$ Hz, Chiral-H), 3.28-3.57 (m, NHCH_2CH_2), 2.80-2.86 (m, NHCH_2CH_2), 1.61-1.65 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.13-1.24 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[553]

[554] 제조예 76:

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드(81)의 제조

[555] 반응식 f를 이용하여, 화합물 62(0.79 g, 1.59 mmol), 및 4.0 M HCl(2.38 ml, 9.54 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 81,

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.62 g, 91%).

[556] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[557] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.66 (t, $J = 5.4$ Hz, C(O)NH), 8.23 (s, NH_3), 7.88 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 3.68 (t, $J = 6.4$ Hz, Chiral-H), 3.29-3.59 (m, NHCH_2CH_2), 2.81-2.87 (m, NHCH_2CH_2), 1.60-1.66 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.13-1.23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.79 (t, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[558]

[559] 제조예 77:

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(82)의 제조

[560] 반응식 f를 이용하여, 화합물 62(0.94 g, 2.17 mmol), 및 4.0 M HCl(3.26 ml, 13.0 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 82,

(R)/(S)-2-아미노-N-(2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.68 g, 85%).

[561] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[562] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.55 (s, C(O)NH), 8.10 (s, NH_3), 7.72-7.77 (m, ArH), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 7.50-7.53 (m, ArH), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 3.65 (t,

$J = 5.9$ Hz, Chiral-H), 3.29-3.57 (m, NHCH_2CH_2), 2.78-2.84 (m, NHCH_2CH_2), 1.58 (q, $J = 6.9$ Hz, 8.8 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.14-1.20 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 7.3$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[563]

[564] 제조예 78:

(R)/(S)-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드 하이드로클로라이드(83)의 제조

[565] 반응식 f를 이용하여, 화합물 64(1.31 g, 2.81 mmol), 및 4.0 M HCl(4.20 ml, 16.9 mmol in dioxane)을 반응시켜 노란 가루 형태의 화합물 83,

(R)/(S)-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(1.07 g, 94%).

[566] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[567] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.79 (s, C(O)NH, NH_2), 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.65-7.72 (m, ArH), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 3.59 (t, $J = 6.4$ Hz, Chiral-H), 3.39-3.53 (m, NHCH_2CH_2), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.38 (t, $J = 6.1$ Hz, NCH_3), 1.68-1.80 (m, CH_2CH_3), 0.77 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3).

[568]

[569] 제조예 79:

(R)/(S)-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드 하이드로클로라이드(84)의 제조

[570] 반응식 f를 이용하여, 화합물 65(0.65 g, 1.36 mmol), 및 4.0 M HCl(2.03 ml, 8.13 mmol in dioxane)을 반응시켜 노란 가루 형태의 화합물 84,

(R)/(S)-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.33 g, 57%).

[571] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[572] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.26 (s, NH_2), 8.96 (t, $J = 5.3$ Hz, C(O)NH), 7.90-7.91 (m, ArH), 7.64-7.71 (m, ArH), 7.36 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 3.64-3.68 (m, Chiral-H), 3.42-3.56 (m, NHCH_2CH_2), 2.84 (t, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.35 (s, NCH_3), 1.60-1.77 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.09-1.16 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[573]

[574] 제조예 80:

(R)/(S)-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)헥사나마이드 하이드로클로라이드(85)의 제조

[575] 반응식 f를 이용하여, 화합물 66(0.57 g, 1.16 mmol), 및 4.0 M HCl(1.74 ml, 6.95 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 85,

(R)/(S)-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.38 g, 75%).

- [576] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [577] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.70-9.36 (s, NH_2), 8.80 (t, $J = 5.4$ Hz, C(O)NH), 7.91 (d, $J = 2.0$ Hz, ArH), 7.65-7.72 (m, ArH), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 3.55 (t, $J = 6.6$ Hz, Chiral-H), 3.38-3.52 (m, NHCH_2CH_2), 2.83 (t, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.35 (s, NCH_3), 1.60-1.76 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.05-1.23 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [578]
- [579] 제조예 81:
(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드 하이드로클로라이드(86)의 제조
- [580] 반응식 f를 이용하여, 화합물 67(0.86 g, 1.84 mmol), 및 4.0 M HCl(2.77 ml, 11.1 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 86, (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.65 g, 88%).
- [581] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [582] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.04 (s, NH_2), 8.79 (s, C(O)NH), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.39 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 3.59 (t, $J = 2.5$ Hz, 4.9 Hz, Chiral-H), 3.40-3.56 (m, NHCH_2CH_2), 2.84 (t, $J = 6.9$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.37 (s, NCH_3), 1.67-1.85 (m, CH_2CH_3), 0.77 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3).
- [583]
- [584] 제조예 82:
(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(87)의 제조
- [585] 반응식 f를 이용하여, 화합물 68(1.17 g, 2.45 mmol), 및 4.0 M HCl(3.67 ml, 14.7 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 87, (R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(81%).
- [586] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [587] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.93-9.79 (m, NH_2), 9.04 (t, $J = 5.2$ Hz, C(O)NH), 7.84 (dd, $J = 8.3$ Hz, 15.1 Hz, ArH), 7.54 (dd, $J = 8.0$ Hz, 73.4 Hz, ArH), 3.68-3.72 (m, Chiral-H), 3.42-3.58 (m, NHCH_2CH_2), 2.87 (t, $J = 6.7$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.36 (s, NCH_3), 1.64-1.82 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.09-1.22 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.81 (t, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [588]
- [589] 제조예 83:
(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드(88)의 제조

- [590] 반응식 f를 이용하여, 화합물 69(0.85 g, 1.72 mmol), 및 4.0 M HCl(2.60 ml, 10.3 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 88,
(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.53 g, 71%).
- [591] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [592] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.00 (s, NH_2), 8.75 (t, $J = 5.4$ Hz, C(O)NH), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, ArH), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, ArH), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 3.57-3.61 (m, Chiral-H), 3.40-3.55 (m, NHCH_2CH_2), 2.84 (t, $J = 6.8$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.36 (s, NCH_3), 1.60-1.75 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.06-1.24 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.78 (t, $J = 7.2$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).
- [593]
- [594] 제조예 84:
(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드 하이드로클로라이드(89)의 제조
- [595] 반응식 f를 이용하여, 화합물 70(0.97 g, 2.01 mmol), 및 4.0 M HCl(3.00 ml, 12.1 mmol in dioxane)을 반응시켜 노란 가루 형태의 화합물 89,
(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.73 g, 88%).
- [596] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [597] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.00 (s, NH_2), 8.77 (s, C(O)NH), 7.77 (d, $J = 8.7$ Hz, ArH), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, ArH), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, ArH), 3.57-3.60 (m, Chiral-H), 3.39-3.55 (m, NHCH_2CH_2), 2.82 (t, $J = 6.9$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.37 (s, NCH_3), 1.67-1.83 (m, CH_2CH_3), 0.77 (t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3).
- [598]
- [599] 제조예 85:
(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드(90)의 제조
- [600] 반응식 f를 이용하여, 화합물 71(0.83 g, 1.67 mmol), 및 4.0 M HCl(2.51 ml, 10.0 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 90,
(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.40 g, 61%).
- [601] $R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);
- [602] $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.85-9.19 (m, NH_2), 8.75 (s, C(O)NH), 7.76 (d, $J = 7.7$ Hz, ArH), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, ArH), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, ArH), 7.35 (d, $J = 7.4$ Hz, ArH), 3.60 (s, Chiral-H), 3.40-3.56 (m, NHCH_2CH_2), 2.83 (t, $J = 6.5$ Hz, NHCH_2CH_2), 2.36 (s, NCH_3), 1.60-1.66 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.09-1.17 (m, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 0.80 (t, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

[603]

[604] 제조예 86:

(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드(91)의 제조

[605]

반응식 f를 이용하여, 화합물 72(0.89 g, 1.74 mmol), 및 4.0 M HCl(2.61 ml, 10.4 mmol in dioxane)을 반응시켜 흰 가루 형태의 화합물 91,

(R)/(S)-2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드 하이드로클로라이드를 합성하였다(0.66 g, 86%).

[606]

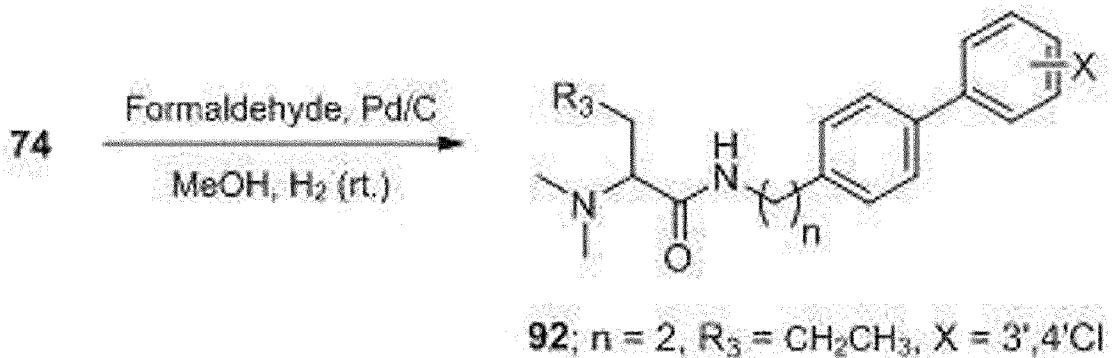
$R_f = 0.00$ (EtOAc 9: acetone 1);

[607]

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.95 (s, NH $_2$), 8.72 (s, C(O)NH), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, ArH), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, ArH), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 3.57-3.60 (m, Chiral-H), 3.29-3.56 (m, NHCH $_2$ CH $_2$), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, NHCH $_2$ CH $_2$), 2.37 (s, NCH $_3$), 1.59-1.74 (m, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 1.08-1.24 (m, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.78 (t, J = 7.2 Hz, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$).

[608]

[609]



[610]

[611] 제조예 87:

(R)/(S)-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드 (92)의 제조

[612]

반응식 g를 이용하여, 74(1.0 당량), 트라이에틸아민(6.0 당량), 포름알데하이드(1.05 당량), 및 팔라듐 촉매 0.2 당량)를 반응시켜 화합물 92, (R)/(S)-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드를 합성하였다.

[613]

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) 8.96 (t, J = 5.3 Hz, C(O)NH), 7.90-7.91 (m, ArH), 7.64-7.71 (m, ArH), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, ArH), 3.64-3.68 (m, Chiral-H), 3.42-3.56 (m, NHCH $_2$ CH $_2$), 2.82-2.85 (m, NHCH $_2$ CH $_2$), 2.35 (s, N(CH $_3$) $_2$), 1.60-1.77 (m, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 1.09-1.16 (m, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$), 0.80 (t, J = 7.2 Hz, CH $_2$ CH $_2$ CH $_2$ CH $_3$).

발명의 실시를 위한 형태

[614]

실시예

- [615] 실시예 1: 인체 병원성 진균류에 대한 항진균 활성 분석
- [616] 상기 제조예에서 합성한 화합물들의 기회 감염성 진균류에 대한 항진균 활성 정도를 측정하기 위해 미국의 CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute) 가이드라인에 따라 시험관 내(in vitro) 항진균 감수성 검사를 실시하였다. 본 실시예에서, 감염성 진균류인 크립토코커스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 그라브라타(*Candida glabrata*), 아스퍼질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)를 대상으로 화합물들이 진균의 발육을 저지할 수 있는 최소 저지 농도(MIC, Minimum Inhibitory Concentration)를 측정하여 표 1에 나타내었다. MIC 값 ($\mu\text{g/ml}$)은 범위 값으로 표기하였다. 구체적으로, 칸디다 종(*Candida species*)과 크립토코커스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*)를 SDA(Sabouraud dextrose agar) (Sigma-Aldrich) 고체배지에서 각각 24 및 48시간 동안 배양하였다. 배양 후 자라난 단일 콜로니를 0.85% 생리식염수에 풀어 현탁액 내 세포 농도가 1 내지 5×10^6 cells/ml가 되도록 하였다. 상기 세포 현탁액을 RPMI 1640 액체 배지 (Sigma-Aldrich)에 2000배 희석하여 최종 농도가 5×10^2 내지 2.5×10^3 cells/ml인 균주 현탁액을 준비한 후, 96-웰 플레이트에 195 $\mu\text{l/well}$ 씩 분주하였다. 이후 상기 제조예에 따라 합성한 화합물들을 2배씩 희석하여 최종 농도가 각각 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ 가 되도록 준비하고, 5 $\mu\text{l/well}$ 씩 처리하여 최종 200 $\mu\text{l/well}$ 의 테스트 셀을 준비하였다. 화합물을 처리한 칸디다 종(*Candida species*)은 48시간, 크립토코커스 네오포만스(*C. neoformans*)는 35°C에서 72시간 배양 후 96-웰 플레이트 바닥을 육안으로 관찰하여 생육 여부를 확인하여 MIC를 결정하였다. 양성 대조군으로는 인체에 독성이 크지만, 대표적인 항진균제로 알려진 암포테리신 B(Amphotericin B; AMB)를 사용하였다. 표 1 내지 표 3에 그 결과를 나타냈다.
- [617]

[표1]

제조예 # (화합물 #)	R1	R2	R3	X	MIC (µg/mL)			
					<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>A. fumigatus</i>
24 (29)	H	H	CH ₃	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16
25 (30)	H	H	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16
26 (31)	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3,4-Cl	0.5~4	0.5~4	0.5~4	0.5~4
27 (32)	H	H	CH ₃ CH ₂	4-OCF ₃	2~8	4~16	4~16	4~16
28 (33)	H	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	4~16	8~32	8~32	8~32
29 (34)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	2~8	4~16	8~32	8~32
30 (35)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3,4-Cl	0.5~4	0.5~4	0.5~4	0.5~4
31 (36)	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16

[618] [표2]

제조예 # (화합물 #)	R1	R2	R3	X	MIC (µg/mL)			
					<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>A. fumigatus</i>
40 (45)	H	H	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32
41 (46)	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3,4-Cl	0.5~4	2~8	2~8	2~8
42 (47)	H	H	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
43 (48)	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4-CF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
44 (49)	H	H	CH ₃ CH ₂	4-OCF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
45 (50)	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4-OCF ₃	4~16	4~16	4~16	4~16
46 (51)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	2~8	4~16	4~16	4~16
47 (52)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	4~16	8~32	8~32	8~32
48 (53)	CH ₃	CH ₃	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	2~8	8~32	8~32	8~32

[619]

[표3]

제조예 # (화합물 #)	R1	R2	R3	X	MIC (µg/mL)			
					<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>A. fumigatus</i>
68 (73)	H	H	CH ₃	3,4-Cl	2-8	8-32	8-32	8-32
69 (74)	H	H	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	0.5-4	0.5-4	0.5-4	0.5-4
70 (75)	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3,4-Cl	0.5-4	0.5-4	0.5-4	0.5-4
71 (76)	H	H	CH ₃	4-CF ₃	8-32	16-64	8-32	8-32
72 (77)	H	H	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	4-16	8-32	8-32	8-32
73 (78)	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4-CF ₃	2-8	4-16	4-16	4-16
74 (79)	H	H	CH ₃	4-OCF ₃	8-32	8-32	8-32	8-32
75 (80)	H	H	CH ₃ CH ₂	4-OCF ₃	2-8	4-16	4-16	4-16
76 (81)	H	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4-OCF ₃	2-8	2-8	2-8	2-8
77 (82)	H	H	CH ₃ CH ₂	3,4-F	4-16	4-16	4-16	4-16
78 (83)	H	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	2-8	8-32	8-32	8-32
79 (84)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	3,4-Cl	2-8	4-16	4-16	4-16
80 (85)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3,4-Cl	0.5-4	0.5-4	0.5-4	0.5-4
81 (86)	H	CH ₃	CH ₃	4-CF ₃	8-32	16-64	16-64	16-64
82 (87)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	4-CF ₃	4-16	4-16	4-16	4-16
83 (88)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4-CF ₃	2-8	4-16	4-16	4-16
84 (89)	H	CH ₃	CH ₃	4-OCF ₃	8-32	8-32	8-32	8-32
85 (90)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	4-OCF ₃	4-16	4-16	4-16	4-16
86 (91)	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂ CH ₂	4-OCF ₃	2-8	4-16	4-16	4-16
87 (92)	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3,4-Cl	4-16	8-32	8-32	8-32
ABM					0.25	0.25	0.5	1

[620]

[621] 실시예 2: 화합물 74에 대한 항진균 활성 분석

[622] 상기 화합물 74의 항진균 활성을 확인하기 위해 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 가이드 라인에 따라 진균의 생장을 저해할 수 있는 최소 농도를 확인하는 MIC (Minimum Inhibitory Concentration)을 측정하였다. 각 진균은 YPD 고체배지 (Sigma-Aldrich)에 도말하여 트리코파이톤 루브룸 (*T. rubrum*)과 트리코파이톤 멘타그로파이츠 (*T. mentagrophytes*)는 최종 농도의 microconidia를 2.5 x 10³개, 칸디다 알비칸스 (*Candida albicans*), 칸디다 그라브라타 (*Candida glabrata*), 크립토코커스 네오포만스 (*Cryptococcus neoformans*)는 최종농도가 2.5 x 10³ cfu/ml의 농도가 되도록 균주를 준비한 후, 96-웰

플레이트에 195 μl /well씩 분주하였다. 화합물 74를 2배씩 희석하여 최종 농도가 각각 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 가 되도록 준비하고, 5 μl /well씩 처리하여 최종 200 μl /well이 되도록 한다. 화합물을 처리한 칸디다 종(Candida species)은 48시간, 크립토크커스 네오포만스 (*C. neoformans*), 트리코파이톤 종 (*Trichophyton species*)는 35°C에서 72시간 배양 후 96-웰 플레이트 바닥을 육안으로 관찰하여 성장 여부를 확인하여 MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)를 결정하였다. 그 결과를 표 4에 나타냈다.

[623] [표4]

Target Fungus	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
T. rubrum (KCCM60443)	1 ~ 4
T. rubrum (KCCM60450)	2 ~ 4
T. mentagrophytes (KCCM60449)	2 ~ 8
C. albicans ATCC90028 (WT), n=30	2 ~ 4
C. albicans 12-99 (Mutant)	2 ~ 8
C. glabrata , n=30	2 ~ 4
C. tropicalis	2 ~ 4
C. neoformans , n=10	2 ~ 4
A. fumigatus	2 ~ 8

[624]

[625] 실시예 3: 화합물 74와 시판 중인 경쟁약물의 속효성 효과 비교 확인

[626] 화합물 74의 속효성 효과를 확인하기 위해 칸디다 알비칸스에 화합물 74와 시판 중인 약물인 에피나코나졸 (Efinaconazole), 타바보롤 (Tavaborole), 터비나핀 (Terbinafine), 또는 시클로피록스 (Ciclopirox)를 동일한 농도에 동일한 시간을 처리하여 칸디다 알비칸스의 성장을 확인하였다. 칸디다 알비칸스를 2.5×10^3 cfu/ml의 농도로 균을 준비하고 96-웰 플레이트에 195 μl /well 씩 분주하였다. 그 후에, 화합물 74 및 상기 시판 중인 비교약물을 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 로 각각 동일하게 30분을 처리한 후 YPD 고체 배지 (Sigma-Aldrich)에 도말하여 자라나는 단일 콜로니의 개수를 확인하였다. 그 결과를 도 1에 나타냈다. 이를 통해, 화합물 74가 시판 중인 경쟁 약물에 비해 속효성 효과가 뛰어난 것을 확인할 수 있었다.

[627]

[628] 실시예 4: 화합물 74와 시판 중인 약물의 살진균 효과 비교 확인

[629] 화합물 74의 살진균 효과를 확인하기 위해 트리코파이톤 루브룸에 화합물 74와 시판 중인 약물인 에피나코나졸 (Efinaconazole), 아모롤핀 (Amorolfine), 터비나핀 (Terbinafine), 시클로피록스 (Ciclopirox), 암포테리신 B (Amphotericin B)를 MIC

농도의 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 배수를 정해진 시간별로 처리하여 트리코파이톤 루브룸의 생장을 확인해보았다. 트리코파이톤 루브룸을 6×10^3 cfu/ml의 농도로 균을 준비하고 96-웰 플레이트에 $195 \mu\text{l/well}$ 씩 분주하였다. 그 후에, 화합물 74 및 경쟁약물을 각 약물의 MIC 농도의 0.5, 1, 2, 4, 8, 16배수로 $5 \mu\text{l}$ 처리하여 최종 $200 \mu\text{l/well}$ 로 맞춘 후 각각 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 120 시간을 처리하고 각 시간별로 샘플을 취하여 YPD 고체 배지에 도말하여 형성된 단일 콜로니의 개수를 확인하였다. 그 결과를 도 2에 나타냈다. 도 2에서 확인되는 것과 같이, 화합물 74는 시판 중인 약물과 비교하여 MIC 농도가 살진균 농도와 동일하며 이는 다른 약물에 비해 낮은 농도에서 살진균 효과를 갖는 것을 제시한다.

[630]

[631] 실시예 5: 화합물 74와 시판 중인 약물의 생물막 (biofilm) 제거 효과 비교 확인

[632] 화합물 74의 속효성 효과를 확인하기 위해, 칸디다 알비칸스가 바이오필름 (biofilm)을 형성하도록 한 후, 화합물 74와 시판 중인 약물인 카스포핀진 (Caspofungin), 암포테리신 B (Amphotericin B), 에피나코나졸 (Efinaconazole)을 4, 8, 16, $32 \mu\text{g/ml}$ 의 농도로 처리하여 칸디다 알비칸스의 생장을 확인하였다. 칸디다 알비칸스를 2.5×10^3 cfu/ml의 농도로 준비하고 96-웰 플레이트에 90분간 배양하여 생물막을 형성시킨 후, 화합물 74 및 상기 비교 약물을 처리하고 24시간 후 칸디다 알비칸스의 생장을 확인하였다. 그 결과를 도 3에 나타냈다. 도 3에서 확인되는 것과 같이, 본 발명의 화합물 74는 시판 중인 비교 약물에 비해 생물막을 파괴를 통한 칸디다 알비칸스의 성장 억제효과가 현저히 우수한 것을 제시하였다.

[633]

[634] 실시예 6: 항균 활성 분석

[635] 본 발명에서 합성한 화합물들에 대해 그램양성 또는 그램음성 박테리아, 및 다제내성 박테리아에 대한 항균 활성을 측정하였다. 미국 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 가이드라인에 따라 MIC 테스트를 수행하였다. 그램음성균으로서 *E. coli*(-), *P. aeruginosa*(-), 및 *S. enterica*(-)을 사용하였고, 그램양성균으로서 *B. cereus*(+), *B. subtilis*(+), *B. coagulans*(+), *L. monocytogenes*(+), *M. luteus*(+), *P. acnes*(+), *S. epidermidis*(+), *S. aureus*(+)를 사용하였으며, 다제내성균으로서 황색포도상구균 (lin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)을 사용하였다. 상기 실험대상의 박테리아를 배양한 고체배지에서 형성된 단일 콜로니를 OD₆₀₀ 0.1로 맞추고 MHB 액체배지 (Sigma-Aldrich)에 100배로 희석하여 최종 OD₆₀₀ 0.001이 되도록 하고, 96 well 플레이트에 $100 \mu\text{l/well}$ 씩 분주하였다. 다음, 본 발명의 화합물을 2배씩 희석하여 최종 농도가 각각 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, $0.5 \mu\text{g/ml}$ 가 되도록 준비하고 $100 \mu\text{l/well}$ 씩 처리하여 최종 $200 \mu\text{l/well}$ 이 되도록 하였다. 이어서, 각 박테리아 균주를 24시간동안 37°C에서 배양한 후 육안 및 OD₆₀₀을 통해 MIC ($\mu\text{g/ml}$)를 결정하였다. 양성 대조군으로는 Nofloxacin과 Vancomycin을 사용하였다. 그

결과를 표 5 내지 표 8에 나타냈다.

[636] [표5]

화합물	<i>B. cereus</i> (+)	<i>B. subtilis</i> (+)	<i>B. coagulans</i> (+)
74	16	8	2
84	32	16	8
51	32	16	4
75	16	8	2, 4
46	16	8	4
85	32	16	4
30	32	16	8
78	16	<4	<4
76	64	16	<4
81	16	4	<4
79	64	16	<4
31	<4	<4	<4
73	32	8	<4
86	64	32	<4
89	>64	16	<4
88	>64	32	<4
91	16	16	<4
29	8	<4	<4
33	16	8	<4
35	<4	<4	<4
34	8	<4	<4
Nofloxacin	1	<0.125	<0.125
Vancomycin	0.5	0.25	0.25

[637]

[638]

[표6]

화합물	E. coli (-)	S. enterica (-)
74	32	>32
84	>32	>32
51	>32	>32
75	32	>32
46	32	32
85	>32	>32
30	>32	>32
78	8	16
76	16	32
81	8	16
79	16	32
31	<4	8
73	8	16
86	32	64
89	16	32
88	8	>64
91	8	16
29	8	8
33	8	16
35	<4	64
34	8	32
Nofloxacin	<0.125	<0.125
Vancomycin	64	>64

[639]

[640]

[표7]

화합물	L. monocytogenes (+)	M. luteus (+)	P. acnes (+)
74	8	8	8
84	16	16	16
51	16	16	16
75	8	8	8
46	8	8	8
85	16	8	16
30	16	8, 16	16
78	<4	8	>64
76	16	16	16
81	<4	<4	8
79	16	16	16
31	<4	<4	<4
73	8	8	8
86	16	16	16
89	16	16	16
88	<4	>64	<4
91	<4	<4	<4
29	<4	<4	<4
33	<4	<4	<4
35	>64	<4	<4
34	<4	<4	<4
Nofloxacin	<0.125	<0.125	<0.125
Vancomycin	0.25	0.25	<0.125

[641]

[642]

[표8]

화합물	S. epidermidis (+)	S. aureus (+)	MRSA
74	8	8	8
84	16	16	16
51	16	16	16
75	8	8	8
46	8	8	8
85	16	16	16
30	16	16	16
78	8	8	8
76	16	32	32
81	8	8	8
79	8	16	16
31	<4	<4	<4
73	8	8	8
86	16	32	32
89	16	32	32
88	8	8	8
91	<4	8	8
29	<4	<4	<4
33	<4	8	<4
35	<4	8	<4
34	<4	<4	<4
Nofloxacin			0.5
Vancomycin			1

[643]

[644] 실시예 7: 항염증 활성 분석

[645] 본 발명에서 합성한 화합물들에 대해 RAW264.7 세포에서 인터루킨6 (IL-6)를 유도하여 화합물들의 항염증 효과를 확인하였다. 쥐의 대식세포인 RAW264.7 세포 (한국세포주은행)를 12 well 플레이트에 초기 5×10^5 세포/well의 갯수로 접종하고 16 ~ 24시간 동안 37°C에서 배양한 후 본 발명에서 합성한 화합물을

각각 최종농도 0 또는 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이 되도록 상기 RAW264.7 세포를 배양한 배양액에 처리하고 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 다음, 리포폴리사카라이드 (Lipopolysaccharide (LPS), Sigma-aldrich ,USA)를 최종농도 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 이 되도록 처리하고 37°C에서 24시간 배양하여 IL-6를 유도하였다. 다음, 고마바이오텍에서 입수한 ELISA kit를 제조자의 지시에 따라 사용하여 RAW264.7 세포에서 생성된 IL-6의 양을 확인하였다. 그 결과를 표 9에 나타냈다. 표 9에서 IL-6의 양은 LPS에 의해 유도된 양과 본 발명의 화합물 처리에 의해 감소된 양의 비율 (%)로 나타냈다.

[646] [표9]

화합물 번호	IL-6 양 (%)
76	9.58
47	12
48	67
49	50
50	68
52	13
32	16
53	5
77	5
45	3
80	6
82	3
83	9
36	9
87	24

[647]

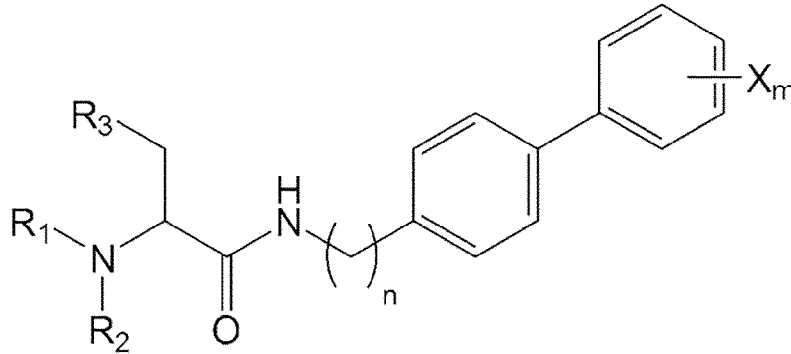
산업상 이용가능성

[648] 본 발명은 신규 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로서, 항진균 및 항균용 조성물의 제조에 사용될 수 있으며, 항진균 및 항진균 예방 및 치료를 위한 약학조성물의 개발에 이용될 수 있을 것이다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

R₁, R₂, 및 R₃는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C₁₋₇알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C₁₋₇알킬, C₁₋₇알킬옥시 및 할로젠화 C₁₋₇알킬옥시 중에서 선택되며,

X는 할로젠기, 할로젠화 C₁₋₇알킬기 및 할로젠화 C₁₋₇알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m개 (m은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

[청구항 2] 제1항에 있어서,

상기 R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H 또는 메틸, 에틸, n-프로필,

이소프로필, 시클로프로필, n-부틸, 이소부틸, 시클로부틸, n-펜틸,

시클로펜틸, n-헥실 또는 시클로헥실이고,

상기 R₃은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 시클로프로필, n-부틸,

이소부틸, sec-부틸 또는 tert-부틸인,

화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제1항에 있어서,

상기 X는 플루오로, 클로로, 트리플루오로메틸 및 트리플루오로메톡시로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 또는 서로 같거나 상이한 2개의 치환기인,

화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4] 제3항에 있어서,

상기 X는 p-플루오로, m-플루오로, p,m-디플루오로, p-클로로, m-클로로,

p,m-디클로로, p-트리플루오로메틸 또는 p-트리플루오로메톡시인,

화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 화합물은

- 1) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)뷰타나마이드;
- 2) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드;
- 3) 2-아미노-N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)헥사나마이드;
- 4)
- 2-아미노-N-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)펜타나마이드;
- 5) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)뷰타나마이드;
- 6) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)펜타나마이드;
- 7) N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(메틸아미노)헥사나마이드;
- 8)
- N-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드;
- 9) 2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- 10)
- 2-아미노-N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
- 11)
- 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- 12)
- 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
- 13)
- 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- 14)
- 2-아미노-N-((4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)헥사나마이드;
- 15)
- N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(메틸아미노)펜타나마이드;
- 16)
- 2-(메틸아미노)-N-((4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜타나마이드;
- 17)
- N-((3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드;
- 18)
- 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;
- 19)

- 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;
20)
- 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;
21)
- 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나
마이드;
22)
- 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나
마이드;
23)
- 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나
마이드;
24)
- 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타
나마이드;
25)
- 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타
나마이드;
26)
- 2-아미노-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사
나마이드;
27)
- 2-아미노-N-(2-(3',4'-다이플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이
드;
28)
- N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)뷰타나마
이드;
29)
- N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)펜타나마
이드;
30)
- N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(메틸아미노)헥사나마
이드;
31)
- 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰
타나마이드;
32)
- 2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜

타나마이드;

33)

2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드;

34)

2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)뷰타나마이드;

35)

2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)펜타나마이드;

36)

2-(메틸아미노)-N-(2-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)헥사나마이드; 또는

37)

N-(2-(3',4'-다이클로로-[1,1'-바이페닐]-4-일)에틸)-2-(다이메틸아미노)펜타나마이드;인,

화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

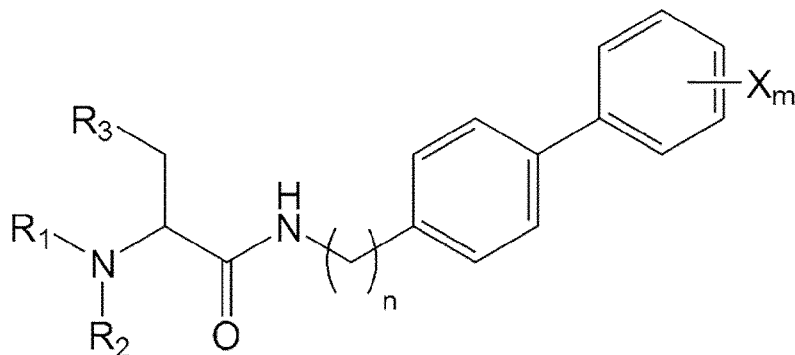
[청구항 6]

하기 화학식 2로 표시되는, 부톡시카보닐 보호기(Boc protecting group)로 보호된, 아미노알칸산 유도체 화합물을 하기 화학식 3으로 표시되는, 1차 아민기를 포함하는 바이페닐 유도체 화합물과 반응시켜 펩타이드 결합을 형성하는 제1단계; 및

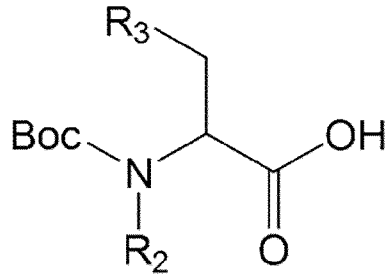
제1단계에서 수득한 화합물을 산과 반응시켜 Boc 보호기를 제거하는 제2단계;를 포함하는,

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염의 제조방법:

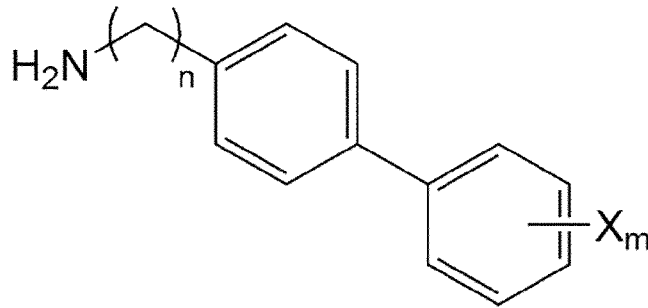
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식에서,

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고,

R₁, R₂, 및 R₃는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각 독립적으로 수소, C₁₋₇알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C₁₋₇알킬, C₁₋₇알킬옥시 및 할로젠화 C₁₋₇알킬옥시 중에서 선택되며,

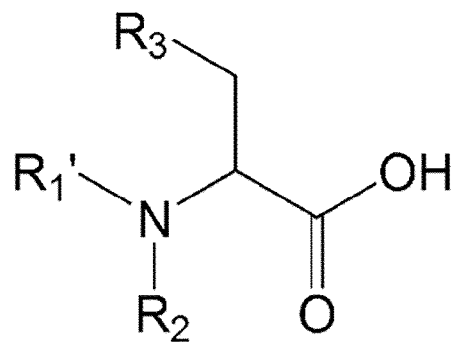
X는 할로젠기, 할로젠화 C₁₋₇알킬기 및 할로젠화 C₁₋₇알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m개 (m은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

[청구항 7]

제6항에 있어서,

화학식 2로 표시되는, 부톡시카보닐 보호기(Boc protecting group)로 보호된, 아미노알칸산 유도체 화합물은 하기 화학식 4로 표시되는 아미노산 유도체를 디-tert-부틸 디카보네이트(di-tert-butyl dicarbonate, Boc anhydride)와 반응시켜 준비한 것인, 제조방법:

[화학식 4]



상기 화학식에서,

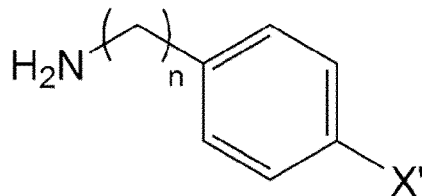
R₁', R₂, 및 R₃는 각각 독립적으로 서로 동일하거나 또는 상이하고, 각각

독립적으로 수소, C₁₋₇알킬, 히드록시, 할로젠, 할로젠화 C₁₋₇알킬, C₁₋₇알킬옥시 및 할로젠화 C₁₋₇알킬옥시 중에서 선택됨.

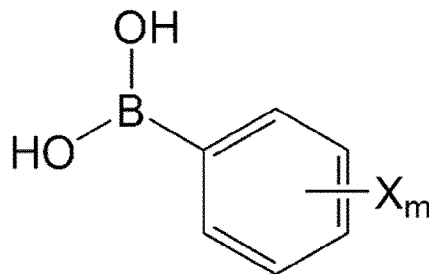
[청구항 8] 제7항에 있어서,
 최종 제조되는 화합물의 R₂가 알킬인 경우, 상기 반응 이후 염기 존재 하에 할로알칸과 반응시켜 알킬화하는 단계를 추가로 수행하는 것인, 제조방법.

[청구항 9] 제6항에 있어서,
 화학식 3으로 표시되는, 1차 아민기를 포함하는 바이페닐 유도체 화합물은 하기 화학식 5로 표시되는 일 말단에 할로페닐기가 치환된 C₀₋₂알킬아민 유도체를 디-tert-부틸 디카보네이트와 반응시켜 아민기에 Boc 보호기를 도입한 후, 하기 화학식 6으로 표시되는 페닐보론산 유도체와 반응시킨 후, 산과 반응시켜 Boc 보호기를 제거하여 준비된 것인, 제조방법:

[화학식 5]



[화학식 6]



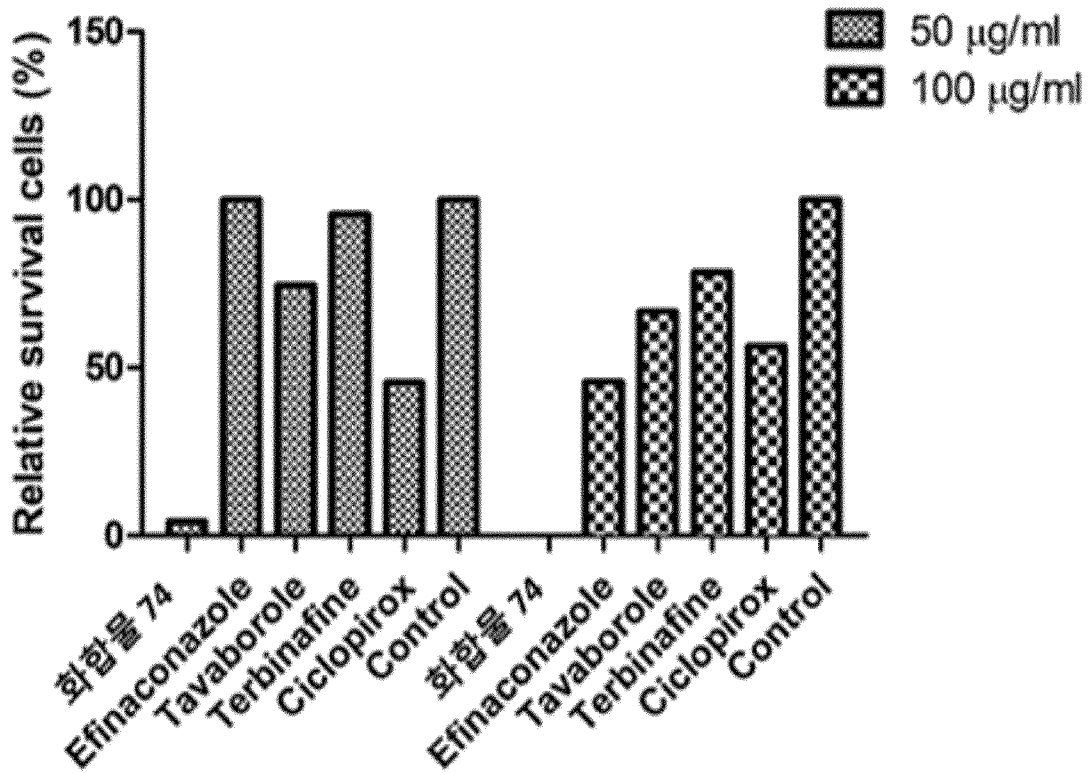
상기 화학식에서,
 X'은 할로젠이고,
 X는 할로젠기, 할로젠화 C₁₋₇알킬기 및 할로젠화 C₁₋₇알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 서로 같거나 상이한 m개 (m은 1 내지 5의 정수)의 치환기임.

[청구항 10] 제9항에 있어서,
 상기 페닐보론산 유도체와 반응은 염기 존재 하에 금속 촉매에 의한 교차결합 반응에 의해 달성되는 것인, 제조방법.

[청구항 11] 제6항에 있어서,
 제1단계는 N-메틸몰폴린(N-methylmorpholine; NMM) 및 아이소부틸클로로포르메이트(isobutyl chloroformate; IBCF) 존재 하에 유기 용매에서 수행되는 무수결합반응에 의해 달성되는 것인, 제조방법.

- [청구항 12] 제6항에 있어서,
최종 제조되는 화합물의 R_1 및 R_2 가 모두 알킬인 경우, 제2단계 이후,
아민을 알킬화하여 2차 아민을 형성하는 제3단계를 추가로 포함하는
것인, 제조방법.
- [청구항 13] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체,
또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항진균
조성물.
- [청구항 14] 제13항에 있어서,
크립토크커스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*), 칸디다
알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 그라브라타(*Candida glabrata*), 또는
아스퍼질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)에 대해 항진균 활성을
나타내는 것인, 항진균 조성물.
- [청구항 15] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체,
또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 진균
감염 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.
- [청구항 16] 제15항에 있어서,
진균 감염 질환은 크립토크커스 네오포만스(*Cryptococcus neoformans*),
칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 그라브라타(*Candida glabrata*),
또는 아스퍼질러스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*)의 감염에 의해
유발되는 질환인 것인, 약학적 조성물.
- [청구항 17] 제15항에 있어서,
약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 추가로 포함하는
것인, 약학적 조성물.
- [청구항 18] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체,
또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 항균
조성물.
- [청구항 19] 제18항에 있어서,
그램음성 세균, 그람양성 세균 또는 다제내성 세균에 대해 항균 활성을
나타내는 것인, 항균 조성물.
- [청구항 20] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체,
또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는
박테리아 감염 질환의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.
- [청구항 21] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 기재된 화합물, 이의 입체이성질체,
또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체,
희석제 또는 부형제를 포함하는, 항염증 질환의 치료 또는 예방용 약학적
조성물.

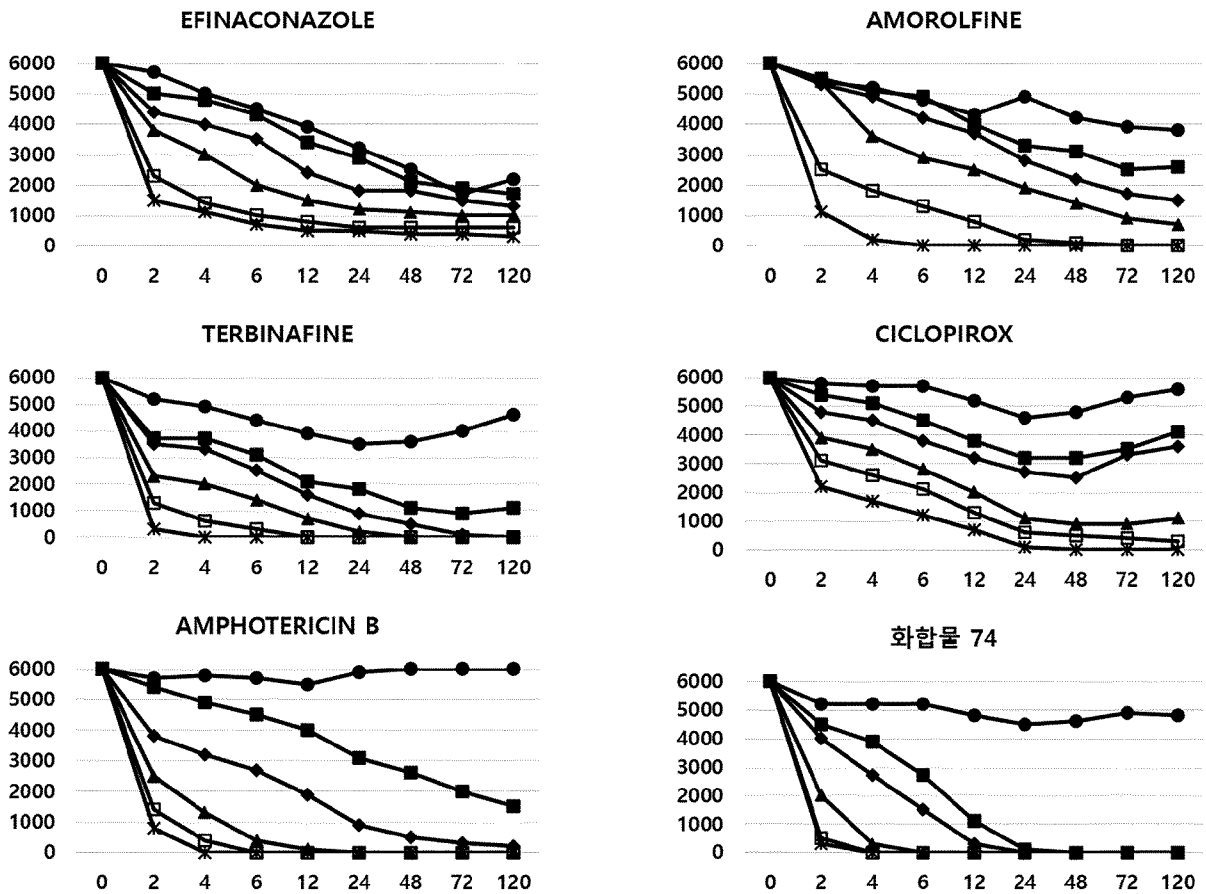
[도1]



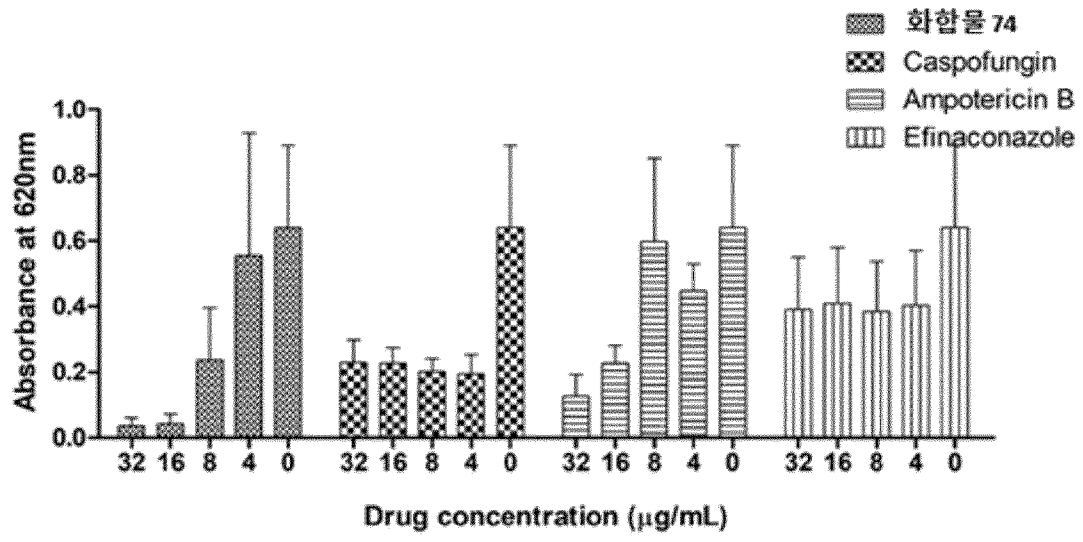
[도2]

[1 = Known MIC of each drug for T. rubrum]

● 0.5 ■ 1 ◆ 2 ▲ 4 □ 8 * 16



[도3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/008306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07C 237/20(2006.01)i; A61K 31/165(2006.01)i; A61P 31/10(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C 237/20; A61K 31/4427; A61K 31/497; C07D 213/72; C07D 271/06; A61K 31/165; A61P 31/10		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 아미노알칸산(aminoalkanoic acid), 항진균(antifungal), 바이페닐(biphenyl)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CAI, Z. et al. Design, synthesis, and SAR study of 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-benzylpropanamide as novel potent synergists against fluconazole resistant <i>Candida albicans</i> . <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> . 2017, vol. 27, pp. 4571-4575. See abstract; and figure 1.	1-21
A	WO 2010-108187 A2 (BRANDEIS UNIVERSITY et al.) 23 September 2010. See entire document.	1-21
A	JANTOVA, S. et al. Antimicrobial Effects of New 1-(1,2,4-Triazol-1-yl)-acetanilides. <i>Folia Microbiol.</i> 1994, vol. 39, no. 2, pp. 152-154. See entire document.	1-21
A	WO 2012-125832 A2 (RIB-X PHARMACEUTICALS, INC. et al.) 20 September 2012. See entire document.	1-21
A	WO 2013-131018 A1 (ZALICUS PHARMACEUTICALS LTD.) 06 September 2013. See entire document.	1-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 October 2020		Date of mailing of the international search report 30 October 2020
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea 35208		Authorized officer
Facsimile No. +82-42-481-8578		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/008306

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2010-108187	A2	23 September 2010	EP 2408753 A2	25 January 2012
				EP 2408753 A4	07 November 2012
				US 10125116 B2	13 November 2018
				US 2012-0101096 A1	26 April 2012
				US 2015-0099781 A1	09 April 2015
				US 8969342 B2	03 March 2015
				WO 2010-108187 A3	31 March 2011
<hr/>					
WO	2012-125832	A2	20 September 2012	BR 112013023536 A2	06 December 2016
				CA 2829993 A1	20 September 2012
				EP 2686308 A2	22 January 2014
				IL 228388 A	31 December 2013
				SG 193424 A1	30 October 2013
				WO 2012-125832 A3	08 November 2012
<hr/>					
WO	2013-131018	A1	06 September 2013	None	
<hr/>					

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07C 237/20(2006.01)i, A61K 31/165(2006.01)i, A61P 31/10(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07C 237/20; A61K 31/4427; A61K 31/497; C07D 213/72; C07D 271/06; A61K 31/165; A61P 31/10 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 아미노알칸산(aminoalkanoic acid), 항진균(antifungal), 바이페닐(biphenyl)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	CAI, Z. 등, "Design, synthesis, and SAR study of 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-benzylpropanamide as novel potent synergists against fluconazole resistant Candida albicans", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2017, 제27권, 페이지 4571-4575 초록; 도면 1	1-21
A	WO 2010-108187 A2 (BRANDEIS UNIVERSITY 등) 2010.09.23 전체 문헌	1-21
A	JANTOVA, S. 등. "Antimicrobial Effects of New 1-(1,2,4-Triazol-1-yl)-acetanilides", Folia Microbiol., 1994, 제39권, 제2호, 페이지 152-154 전체 문헌	1-21
A	WO 2012-125832 A2 (RIB-X PHARMACEUTICALS, INC. 등) 2012.09.20 전체 문헌	1-21
A	WO 2013-131018 A1 (ZALICUS PHARMACEUTICALS LTD.) 2013.09.06 전체 문헌	1-21
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 "X"에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2020년 10월 29일 (29.10.2020)	국제조사보고서 발송일 2020년 10월 30일 (30.10.2020)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 권용경 전화번호 +82-42-481-3371	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2010-108187 A2	2010/09/23	EP 2408753 A2 EP 2408753 A4 US 10125116 B2 US 2012-0101096 A1 US 2015-0099781 A1 US 8969342 B2 WO 2010-108187 A3	2012/01/25 2012/11/07 2018/11/13 2012/04/26 2015/04/09 2015/03/03 2011/03/31
WO 2012-125832 A2	2012/09/20	BR 112013023536 A2 CA 2829993 A1 EP 2686308 A2 IL 228388 A SG 193424 A1 WO 2012-125832 A3	2016/12/06 2012/09/20 2014/01/22 2013/12/31 2013/10/30 2012/11/08
WO 2013-131018 A1	2013/09/06	없음	