



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0029482

(43) 공개일자 2015년03월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 233/05 (2006.01) A61K 31/16 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-0108748

(22) 출원일자 2013년09월10일

심사청구일자 없음

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

전남대학교 산학협력단

광주광역시 북구 용봉로 77

(72) 발명자

김성수

서울 동대문구 경희대로 26, 의과대학 431호 (회기동, 경희대학교)

조원제

광주 북구 용봉로 77, 약학대학 (용봉동, 전남대학교)

조티, 케이.알.

서울 동대문구 경희대로 26, 의과대학 / 419호 활성산소 기초의과학 연구센터 (회기동, 경희대학교)

(74) 대리인

손민

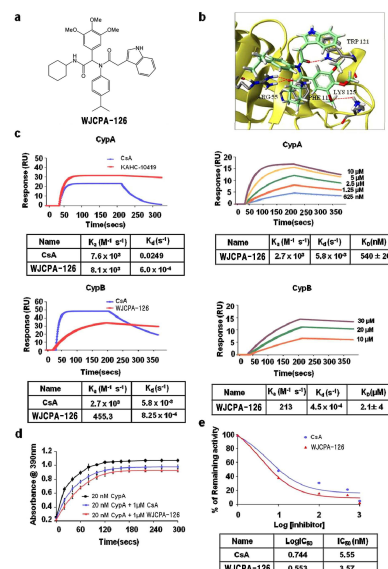
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 신규한 비스-아미드 유도체 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은 신규한 비스-아미드 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 이의 제조방법, 및 상기 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



예방 또는 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.

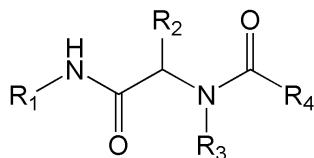
본 발명의 신규한 비스-아미드 유도체 화합물 특히, WJCPA-126은 CypA의 촉매자리에 특이적으로 결합하여 이소머라제 활성을 효과적으로 억제하며, 낮은 해리속도(K_{off})을 나타내는 높은 결합력으로 CypA에 결합하므로 상기 억제효과 지속시간을 연장시킬 수 있다. 이에 따라 WJCPA-126은 비독성 및 비-면역억제 특성을 가지며 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 모델 시스템에서 HCV 복제를 효과적으로 억제할 수 있다. 나아가, WJCPA-126은 IFN 자극 유전자(ISGs)의 발현 증가 및 인터루킨-8(IL-8) 분비 억제를 통하여 숙주 인터페론 반응을 재활성화한다. 따라서, 상기 WJCPA-126을 포함한 일련의 비스-아미드 유도체들은 항바이러스 효능을 나타내는 새로운 종류의 CypA 억제제로서 유용하게 사용될 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 R₁은 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실 또는 벤질;

R₂는 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알킬, C1 내지 C4 알콕시, 히드록시, 카르복시, 니트로, 할로젠 또는 이웃한 두 개의 치환기가 서로 연결되어 형성된 헤테로 원자를 포함하는 5각 고리;

R₃은 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실, 비치환된 또는 치환된 페닐알킬(C1 내지 C4), 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시 또는 할로젠;

R₄는 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아틸로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시, C1 내지 C4 알콕시벤질, 니트로 또는 할로젠임.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 R₁은 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실 또는 벤질;

R₂는 비치환된 또는 치환된 페닐 또는 나프틸로서, 상기 치환기는 1 내지 3개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알킬, C1 내지 C4 알콕시, 히드록시, 카르복시, 니트로, 할로젠 또는 이웃한 두 개의 치환기가 서로 연결되어 형성된 2개의 산소원자를 포함하는 5각 고리;

R₃은 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실, 비치환된 또는 치환된 페닐알킬(C1 내지 C4), 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 1 내지 2개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시 또는 할로젠;

R₄는 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환된 또는 치환된 페닐, 인돌일(indolyl) 또는 니코티닐, 또는 비치환된 또는 치환된 페닐알킬 또는 인돌일알킬로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시, C1 내지 C4 알콕시벤질, 니트로 또는 할로젠인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 R₁은 n-펜틸, tert-부틸, 사이클로헥실 또는 벤질;

R₂는 페닐, 나프틸, 4-에틸페닐, 6-히드록시페닐, 4-카르복시페닐, 4-니트로페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-메톡시-4-히드록시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2,3,4-트리메톡시페닐, 3,4,5-트리메톡시페닐 또는 벤조[1,3]디옥솔-5-일;

R₃은 n-부틸, 2,2-디메톡시에틸, 사이클로헥실, 페닐, 나프틸, 4-브로모페닐, 4-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-이소프로필페닐, 4-메톡시벤질, 3-메톡시페닐에틸 또는 3,4-디메톡시페닐에틸;

R₄는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, tert-부틸, 클로로메틸, 1-브로모펜틸, 페닐, 2-메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 2,5-디메틸페닐, 2-메틸-5-니트로페닐, 2-니트로-5-메톡시, 2-니트로-4-클로로페닐, 6-클로로니코티닐, 인돌-2-일, 인돌-3-일메틸, 1-(4-메톡시벤질)-인돌-3-일, 3-메톡시페닐에틸 또는 4-메톡시페닐에틸인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은

- 1) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 2) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-2-페닐-아세트아미드,
- 3) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 4) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(2-메톡시-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 5) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-나프탈렌-1-일-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 6) 2-[부틸-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 7) N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 8) N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- 9) N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 10) N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 11) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 12) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 13) N-[사이클로헥실카바모일-(2,3,4-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- 14) N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 15) N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 16) N-사이클로헥실-2-[사이클로헥실-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드,

- 17) N-사이클로헥실-2-[(2,2-디메톡시-에틸)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 18) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 19) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-벤질)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 20) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 21) 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 22) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 23) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 24) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-아세트아미드,
- 25) 2-브로모-헥사노익산 [사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드,
- 26) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 27) 2-(2-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드,
- 28) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- 29) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 30) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-2,5-디메틸-벤즈아미드,
- 31) 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드,
- 32) 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-아세트아미드,
- 33) 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 34) 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 35) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 36) 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-[부틸-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-아세트아미드,
- 37) N-사이클로헥실-2-(4-에틸-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드,
- 38) 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-tert-부틸-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 39) N-(4-브로모-페닐)-N-[tert-부틸카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- 40) N-tert-부틸-2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 41) N-[tert-부틸카바모일-(4-클로로-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- 42) N-[tert-부틸카바모일-(4-클로로-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- 43) N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 44) N-[사이클로헥실카바모일-(3,4-디메톡시-페닐)-메틸]-3-(3-메톡시-페닐)-N-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,

- 45) N-tert-부틸-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 46) N-[tert-부틸카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-6-클로로-N-(4-이소프로필-페닐)-니코틴아미드,
- 47) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-메틸-벤즈아미드,
- 48) N-(4-브로모-페닐)-5-메톡시-2-니트로-N-[(4-니트로-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-벤즈아미드,
- 49) 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-(4-이소프로필-페닐)-아미드,
- 50) 클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-니코틴아미드,
- 51) N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- 52) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- 53) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 54) 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-니코틴아미드,
- 55) 2-[아세틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 56) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,5-디메틸-벤즈아미드,
- 57) N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2-1H-인돌-3-일-아세틸]-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 58) 2-[(2-클로로-아세틸)-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 59) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-5-니트로-벤즈아미드,
- 60) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- 61) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-메틸-벤즈아미드,
- 62) -[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- 63) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-5-메톡시-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-2-니트로-벤즈아미드,
- 64) 2-{아세틸-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노}-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 65) 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-니코틴아미드,
- 66) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드,
- 67) N-벤질-2-(4-니트로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 68) N-벤질-2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-아세트아미드,
- 69) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 70) 2-[(2-클로로-아세틸)-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 71) 2-[아세틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 72) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-벤즈아미드,
- 73) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-부티라미드,
- 74) 헥사노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드,

- 75) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-프로피온아미드,
- 76) N-벤질-2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 77) 2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드,
- 78) N-사이클로헥실-2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 79) N-벤질-2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 80) 2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드,
- 81) N-사이클로헥실-2-({2-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-인돌-3-일]-아세틸}-페닐-아미노)-2-페닐-아세트아미드,
- 82) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 83) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드,
- 84) N-사이클로헥실-2-[[2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 85) N-(4-브로모-페닐)-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 86) N-사이클로헥실-2-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 87) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- 88) N-[tert-부틸카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- 89) N-tert-부틸-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-아세트아미드,
- 90) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-나프탈렌-1-일-아세트아미드,
- 91) 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 92) 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-니코틴아미드,
- 93) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,3-디메틸-벤즈아미드,
- 94) N-사이클로헥실-2-(4-히드록시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드,
- 95) N-[tert-부틸카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 96) 1H-인돌-2-카르복시산 [tert-부틸카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-아미드,
- 97) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 98) 2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 99) 4-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-니트로-벤즈아미드,
- 100) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-2-메틸-벤즈아미드,
- 101) 2-[아세틸-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드,
- 102) 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 103) N-(4-브로모-페닐)-6-클로로-N-[(4-니트로-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-니코틴아미드,
- 104) 4-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-니트로-벤즈아미드,
- 105) 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 106) 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드,
- 107) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드,

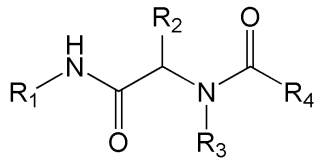
- 108) 2-(아세틸-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노)-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 109) 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미드,
- 110) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- 111) N-사이클로헥실-2-((2-1H-인돌-3-일-아세틸)-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노)-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 112) 2-((2-클로로-아세틸)-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노)-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- 113) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드,
- 114) N-(4-클로로-페닐)-펜틸카바모일-메틸-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- 115) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 116) 2-브로모-헥사노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드,
- 117) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- 118) 펜타노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드,
- 119) 6-클로로-N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-니코틴아미드,
- 120) 1H-인돌-2-카르복시산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드,
- 121) 펜타노익산 (벤조[1,3]디옥솔-5-일-펜틸카바모일-메틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드,
- 122) N-사이클로헥실-2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 123) N-벤질-2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- 124) 4-(사이클로헥실카바모일)-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-메틸-벤조산,
- 125) 2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트산,
- 126) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- 127) 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 128) 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미드,
- 129) 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 130) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 131) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-플루오로-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- 132) 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드,
- 133) N-(4-브로모-페닐)-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- 134) 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(3,4-디메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-메톡시-페닐)-니코틴아미드, 및
- 135) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

이소시아나이드 유도체(R_1 -NC) 및 카르복시산 유도체(R_4 -COOH)를 알데하이드 유도체(R_2 -CHO) 및 아민 유도체(R_3 -

NH₂) 또는 이민 유도체(R₂-C=N-R₃)와 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물의 제조방법:

[화학식 1]



상기 R₁은 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실 또는 벤질;

R₂는 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알킬, C1 내지 C4 알콕시, 히드록시, 카르복시, 니트로, 할로젠 또는 이웃한 두 개의 치환기가 서로 연결되어 형성된 헤테로 원자를 포함하는 5각 고리;

R₃은 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실, 비치환된 또는 치환된 페닐알킬(C1 내지 C4), 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시 또는 할로젠;

R₄는 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시, C1 내지 C4 알콕시벤질, 니트로 또는 할로젠임.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 반응은 C1 내지 C4 알킬알콜 또는 할로알콜을 용매로 하여 20 내지 60℃에서 수행되는 것인 제조방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 용매는 메탄올 또는 2,2,2-트리플루오로에탄올인 것인 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서,

상기 반응에 앞서 알데하이드 유도체(R₂-CHO)와 아민 유도체(R₃-NH₂)를 반응시켜 이민 유도체(R₂-C=N-R₃)를 준비하는 단계를 추가로 포함하는 것인 제조방법.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 반응은 C1 내지 C4 알킬알콜 또는 할로알콜을 용매로 하여 20 내지 30℃에서 수행되는 것인 제조방법.

청구항 10

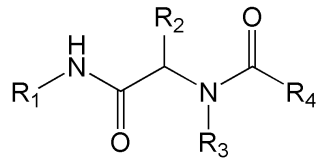
제9항에 있어서,

상기 용매는 메탄올, 에탄올 또는 2,2,2-트리플루오로에탄올인 것인 제조방법.

청구항 11

하기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 R₁은 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실 또는 벤질;

R₂는 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알킬, C1 내지 C4 알콕시, 히드록시, 카르복시, 니트로, 할로겐 또는 이웃한 두 개의 치환기가 서로 연결되어 형성된 헤테로 원자를 포함하는 5각 고리;

R₃은 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실, 비치환된 또는 치환된 페닐알킬(C1 내지 C4), 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시 또는 할로겐;

R₄는 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시, C1 내지 C4 알콕시벤질, 니트로 또는 할로겐임.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 조성물은 사이클로필린 A의 활성을 억제함으로써 PPIase 활성을 억제하여 항바이러스 활성을 달성하는 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 조성물은 C형 간염 바이러스 복제를 억제하는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제11항에 있어서,

상기 C형 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환은 간염, 간경변, 간세포암종 및 간경화로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 15

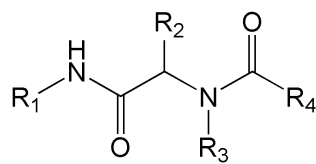
제11항에 있어서,

인터페론- α , 리바비린, 테라프레비르 및 보세프레비르로 구성된 군으로부터 선택되는 약물을 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 16

하기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품:

[화학식 1]



상기 R₁은 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실 또는 벤질;

R₂는 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알킬, C1 내지 C4 알콕시, 히드록시, 카르복시, 니트로, 할로겐 또는 이웃한 두 개의 치환기가 서로 연결되어 형성된 헤테로 원자를 포함하는 5각 고리;

R₃은 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실, 비치환된 또는 치환된 페닐알킬(C1 내지 C4), 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시 또는 할로겐;

R₄는 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴알킬, 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시, C1 내지 C4 알콕시벤질, 니트로 또는 할로겐임.

명세서

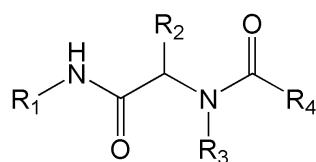
기술분야

[0001]

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 비스-아미드 유도체 화합물의 제조방법, 및 상기 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물 및 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품에 관한 것이다.

[0002]

[화학식 1]



[0003]

배경기술

[0004]

C형 간염 바이러스(hepatitis C virus; HCV)는 만성 간염, 간경변의 주요 원인인자 중 하나이며 간세포암종의 원인론에 있어서 중요한 인자이다. 직접 작용 항바이러스(direct acting antiviral; DAA)로서 인터페론- α

(interferon- α ; IFN- α), 리바비린(ribavirin; RBV) 및 테라프레비르(telaprevir) 또는 보세프레비르(boceprevir) 조합을 이용한 3중 요법이 개발되었음에도 불구하고, 지속된 바이러스학적 반응 비율(sustained virological response rates), 독성 및 저항성은 여전히 주된 문제점으로 남아있다. 따라서, 더 낮은 부작용을 나타내면서 바이러스 생명주기(life cycle)의 여러 단계에 개입할 수 있는 신규한 항바이러스의 개발이 요구된다.

[0005] HCV는 그 생명주기를 통해 숙주 조직(host machineries)에 의존한다. 다양한 세포인자 중에서, 사이클로필린 A(cyclophilin A; CypA)는 프롤릴 펩티드 결합의 이성질체화를 촉매화하는 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제(PPIase) 효소 활성을 가지며, 비구조적 바이러스 단백질(예컨대 NS2, NS5A 및 NS5B)의 단백질 접합에 관여하는 것으로 여겨진다. 이는 CypA를 잠재적인 항-HCV 물질에 대한 매력적인 표적으로서 여겨지게 한다.

[0006] CypA 억제제는 C형 간염 치료에 대한 최근의 치료 옵션으로 제안되었다. 알리스포리비르(Alisporivir; Debio-025), SCY-635 및 NIM811와 같은 사이클로스포린(CsA)의 3가지 비-면역억제 유사체는 HCV 복제에 대한 효능을 나타내었다. 바이러스 특이적 억제제와 CypA 억제제의 복합적 사용은 개별 약물의 복용 빈도를 감소시킴으로써 독성을 최소화하는 것으로 나타났다. DAA와 비교하여 CypA 억제제의 중요한 장점은 지속적인 항바이러스 반응과 저항성에 대한 보다 높은 유전적 장벽이다. CsA 유사체들은 HCV 감염에 대한 유용한 효과를 가짐에도 불구하고, 이들 억제제의 임상 안전성 프로파일(clinical safety profile)은 아직 분석중이다. 최근 알리스포리비르 시험은 소수 환자에서 관찰된 생명을 위협하는 횡장염으로 인해 중단되었다. 따라서, CsA-기반 억제제와 관련된 안전성 문제는 강력한 항-HCV 물질로서 새롭고 개선된 CypA 억제제의 발굴에 대한 필요성이 대두되고 있다.

[0007] 이에 본 발명자들은 우수한 HCV 억제활성을 나타낼 뿐만 아니라 세포 독성을 나타내지 않고 면역억제 활성을 나타내지 않는 안전한 항바이러스제를 발굴하고자 예의 연구노력한 결과, 임의의 화합물 라이브러리로부터 PPIase 억제활성을 나타내는 잠재적인 화합물을 선별하고 이와 유사한 화학적 구조식을 갖는 일련의 신규한 비스-아미드 유도체들을 합성하고 이들 화합물이 CypA 억제제로서의 활성을 나타내어 HCV 복제를 차단할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 하나의 목적은 신규한 비스-아미드 유도체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 다른 목적은 이소시아나이드 유도체(R_1 -NC) 및 카르복시산 유도체(R_4 -COOH)를 알데하이드 유도체(R_2 -CHO) 및 아민 유도체(R_3 -NH₂) 또는 이민 유도체(R_2 -C=N- R_3)와 반응시키는 단계를 포함하는 상기 비스-아미드 유도체 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 개체에게서 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공하는 것이다.

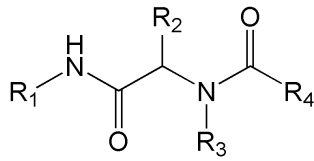
[0012] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기 본 발명의 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도

체 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 상기 화학식 1에서 R₁은 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실 또는 벤질; R₂는 비치환된 또는 치환된 아릴로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알킬, C1 내지 C4 알콕시, 히드록시, 카르복시, 니트로, 할로젠 또는 이웃한 두 개의 치환기가 서로 연결되어 형성된 헤테로 원자를 포함하는 5각 고리; R₃은 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실, 비치환된 또는 치환된 페닐알킬(C1 내지 C4), 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시 또는 할로젠; 및 R₄는 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴알킬(C1 내지 C4), 또는 비치환된 또는 치환된 헤테로원자를 불포함 또는 포함하는 아릴로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시, C1 내지 C4 알콕시벤질, 니트로 또는 할로젠이다.

[0017] 바람직하게, 상기 R₁은 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실 또는 벤질; R₂는 비치환된 또는 치환된 페닐 또는 나프틸로서, 상기 치환기는 1 내지 3개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알킬, C1 내지 C4 알콕시, 히드록시, 카르복시, 니트로, 할로젠 또는 이웃한 두 개의 치환기가 서로 연결되어 형성된 2개의 산소 원자를 포함하는 5각 고리; R₃은 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 사이클로헥실, 비치환된 또는 치환된 페닐알킬(C1 내지 C4), 비치환된 또는 치환된 아릴기로서, 상기 치환기는 1 내지 2개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시 또는 할로젠; 및 R₄는 비치환된 또는 치환된 C1 내지 C6 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 비치환된 또는 치환된 페닐, 인돌일(indoleyl) 또는 니코티닐, 또는 비치환된 또는 치환된 페닐알킬 또는 인돌일알킬로서, 상기 치환기는 복수 개일 수 있고 각각 독립적으로 C1 내지 C4 알콕시, C1 내지 C4 알콕시벤질, 니트로 또는 할로젠이다.

[0018] 보다 바람직하게는 상기 R₁은 n-펜틸, tert-부틸, 사이클로헥실 또는 벤질; R₂는 페닐, 나프틸, 4-에틸페닐, 4-히드록시페닐, 4-카르복시페닐, 4-니트로페닐, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 3-메톡시-4-히드록시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2,3,4-트리메톡시페닐, 3,4,5-트리메톡시페닐 또는 벤조[1,3]디옥솔-5-일; R₃은 n-부틸, 2,2-디메톡시에틸, 사이클로헥실, 페닐, 나프틸, 4-브로모페닐, 4-플루오로페닐, 2-메톡시페닐, 4-메톡시페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-이소프로필페닐, 4-메톡시벤질, 3-메톡시페닐에틸 또는 3,4-디메톡시페닐에틸; 및 R₄는 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, n-펜틸, tert-부틸, 클로로메틸, 1-브로모펜틸, 페닐, 2-메틸페닐, 2,3-디메틸페닐, 2,5-디메틸페닐, 2-메틸-5-니트로페닐, 2-니트로-5-메톡시, 2-니트로-4-클로로페닐, 6-클로로니코티닐, 인돌-2-일, 인돌-3-일메틸, 1-(4-메톡시벤질)-인돌-3-일, 3-메톡시페닐에틸 또는 4-메톡시페닐에틸이다.

[0019] 본 발명에서 용어 "C1 내지 C6의 직쇄 또는 분지쇄 알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자를 포함하는 선형(linear) 또는 가지형(branched) 구조의 포화 탄화수소를 의미한다. 예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필(노말프로필), i-프로필(이소프로필), n-부틸, i-부틸, t-부틸(tertiary butyl), n-펜틸, n-헥실 등이 이에 해당한다.

[0020] 본 발명에서 용어 "비치환된"은 별도의 치환기를 포함하지 않으며 기본 탄소골격에 수소원자만이 결합된 상태를 의미한다. 한편, 본 발명에서 용어 "치환된"은 기본 탄소골격에 수소원자 이외의 원소 또는 작용기가 하나 이상 결합된 상태를 의미한다.

[0021] 본 발명에서 용어 "아릴(aryl)"은 방향족 고리화합물로부터 유도된 작용기 또는 치환기를 의미한다. 상기 고리 화합물은 탄소원자만으로 구성될 수도 있고, 산소, 황 및/또는 질소로부터 선택되는 하나 또는 그 이상의 헤테

로 원자를 포함하여 구성될 수 있다. 예를 들어, 탄소만으로 구성된 아릴기로는 페닐(phenyl), 나프틸(naphthyl), 안트라세닐(anthracenyl) 등이 있으며, 헤테로 원자를 포함하는 아릴기로는 티에닐(thienyl), 인돌일(indolyl), 피리디닐(pyridinyl) 등이 있다. 상기 헤테로 원자를 포함하는 아릴은 헤테로 아릴이라고도 하나 본 발명에서는 아릴이 이를 포함한다.

[0022] 본 발명에서 용어 "C1 내지 C4 알콕시"는 상기 C1-C4의 알킬이 산소원자에 단일결합으로 연결된 치환기를 의미한다. 예를 들어, 메톡시(methoxy)로부터 부톡시(butoxy)까지 직쇄 또는 분지쇄 구조의 치환기가 모두 이에 해당한다.

[0023] 본 발명에서 용어 "할로젠"은 주기율표 17족의 일련의 비금속원소를 의미한다. 상기 할로젠은 플루오린(fluorine; F), 클로린(chlorine; Cl), 브로민(bromine; Br) 및 요오드(iodine; I) 등을 포함한다.

[0024] 본 발명에서 용어 "헤테로 원자를 포함하는 5각 고리"는 탄소 및 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하여 5개 원소가 서로 환형으로 연결된 형태를 가지며, 상기 헤테로 원소는 산소, 질소, 황 또는 인 등일 수 있다. 본 발명에서는 상기 5각 고리가 벤젠고리 상에 형성되므로 적어도 2개의 탄소원자를 포함하여 형성된다.

[0025] 본 발명에서 용어 "페닐알킬(C1 내지 C4)" 및 "아릴알킬(C1 내지 C4)"은 1 내지 4개의 탄소원자로 구성된 포화 탄화수소의 일 말단에 각각 벤젠고리 또는 아릴이 결합되고 다른 말단을 통해 주골격에 연결되는 것인 치환기를 의미한다.

[0026] 본 발명에서 용어 "C1 내지 C4 알콕시벤질"은 벤젠고리에 하나 이상의 C1 내지 C4 알콕시가 치환된 벤질인 치환기를 의미한다. 예컨대, 직쇄 또는 분지쇄의 메톡시, 에톡시, 프로폭시 또는 부톡시가 치환된 벤질 치환기가 모두 이에 해당한다.

[0027] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 대표적인 예는 다음과 같다:

- [0028] 1) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0029] 2) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-2-페닐-아세트아미드,
- [0030] 3) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0031] 4) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(2-메톡시-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0032] 5) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-나프탈렌-1-일-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0033] 6) 2-[부틸-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0034] 7) N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0035] 8) N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- [0036] 9) N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0037] 10) N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0038] 11) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0039] 12) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0040] 13) N-[사이클로헥실카바모일-(2,3,4-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- [0041] 14) N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아

미드,

- [0042] 15) N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0043] 16) N-사이클로헥실-2-[사이클로헥실-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0044] 17) N-사이클로헥실-2-[(2,2-디메톡시-에틸)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0045] 18) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0046] 19) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-벤질)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0047] 20)
N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0048] 21) 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0049] 22)
N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0050] 23) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0051] 24) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-아세트아미드,
- [0052] 25) 2-브로모-헥사노익산 [사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드,
- [0053] 26) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0054] 27) 2-(2-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드,
- [0055] 28) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- [0056] 29)
N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0057] 30) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-2,5-디메틸-벤즈아미드,
- [0058] 31) 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드,
- [0059] 32)
2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-아세트아미드,
- [0060] 33)
2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0061] 34) 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0062] 35)
N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0063] 36) 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-[부틸-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-아세트아미드,
- [0064] 37) N-사이클로헥실-2-(4-에틸-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드,
- [0065] 38) 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-tert-부틸-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0066] 39) N-(4-브로모-페닐)-N-[tert-부틸카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- [0067] 40) N-tert-부틸-2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0068] 41) N-[tert-부틸카바모일-(4-클로로-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,

- [0069] 42) N-[tert-부틸카바모일-(4-클로로-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- [0070] 43)
N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0071] 44) N-[사이클로헥실카바모일-(3,4-디메톡시-페닐)-메틸]-3-(3-메톡시-페닐-N-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0072] 45) N-tert-부틸-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0073] 46) N-[tert-부틸카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-6-클로로-N-(4-이소프로필-페닐)-니코틴아미드,
- [0074] 47) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-메틸-벤즈아미드,
- [0075] 48) N-(4-브로모-페닐)-5-메톡시-2-니트로-N-[(4-니트로-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-벤즈아미드,
- [0076] 49) 1H-인돌-2-카복시산 [사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-아미드,
- [0077] 50) 클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-니코틴아미드,
- [0078] 51) N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- [0079] 52) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- [0080] 53)
N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0081] 54) 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-니코틴아미드,
- [0082] 55) 2-[아세틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0083] 56) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,5-디메틸-벤즈아미드,
- [0084] 57) N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2-1H-인돌-3-일-아세틸]-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0085] 58) 2-{(2-클로로-아세틸)-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노}-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0086] 59) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-5-니트로-벤즈아미드,
- [0087] 60) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드,
- [0088] 61) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-메틸-벤즈아미드,
- [0089] 62) -[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- [0090] 63) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-5-메톡시-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-2-니트로-벤즈아미드,
- [0091] 64) 2-{아세틸-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노}-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0092] 65) 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-니코틴아미드,
- [0093] 66) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드,
- [0094] 67) N-벤질-2-(4-니트로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0095] 68) N-벤질-2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-아세트아미드,
- [0096] 69) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0097] 70) 2-{(2-클로로-아세틸)-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노}-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,

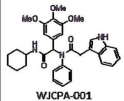
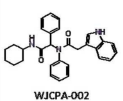
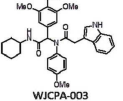
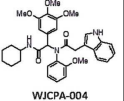
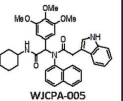
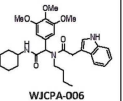
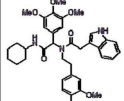
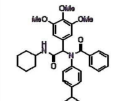
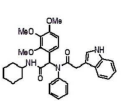
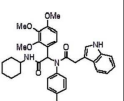
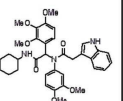
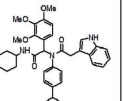
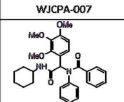
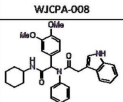
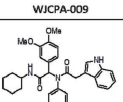
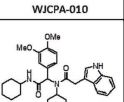
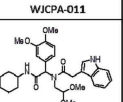
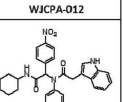
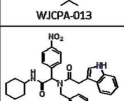
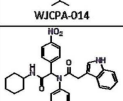
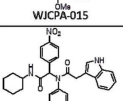
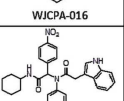
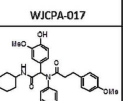
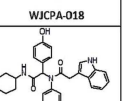
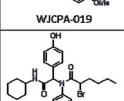
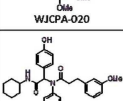
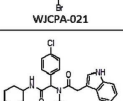
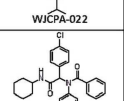
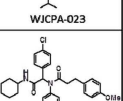
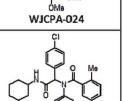
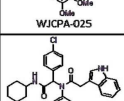
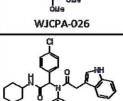
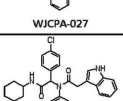
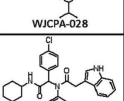
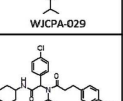
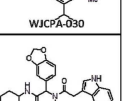
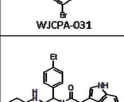
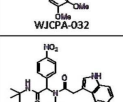
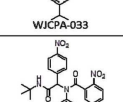
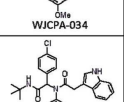
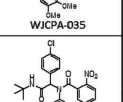
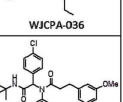
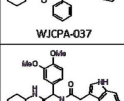
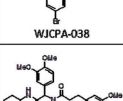
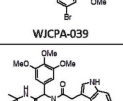
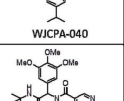
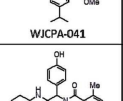
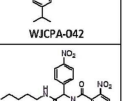
- [0098] 71) 2-[아세틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0099] 72) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-벤즈아미드,
- [0100] 73) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-부티라미드,
- [0101] 74) 핵사노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드,
- [0102] 75) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-프로피온아미드,
- [0103] 76) N-벤질-2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0104] 77) 2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드,
- [0105] 78)
N-사이클로헥실-2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0106] 79) N-벤질-2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0107] 80) 2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드,
- [0108] 81) N-사이클로헥실-2-[(2-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-인돌-3-일]-아세틸)-페닐-아미노]-2-페닐-아세트아미드,
- [0109] 82) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0110] 83) N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드,
- [0111] 84) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0112] 85) N-(4-브로모-페닐)-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0113] 86) N-사이클로헥실-2-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0114] 87) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- [0115] 88) N-[tert-부틸카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- [0116] 89) N-tert-부틸-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-아세트아미드,
- [0117] 90) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-나프탈렌-1-일-아세트아미드,
- [0118] 91) 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0119] 92) 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-니코틴아미드,
- [0120] 93) N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,3-디메틸-벤즈아미드,
- [0121] 94) N-사이클로헥실-2-(4-히드록시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드,
- [0122] 95) N-[tert-부틸카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0123] 96) 1H-인돌-2-카르복시산 [tert-부틸카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-아미드,
- [0124] 97) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0125] 98) 2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0126] 99) 4-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-니트로-벤즈아미드,
- [0127] 100) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-2-메틸-벤즈아미드,
- [0128] 101) 2-[아세틸-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드,
- [0129] 102) 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0130] 103) N-(4-브로모-페닐)-6-클로로-N-[(4-니트로-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-니코틴아미드,

- [0131] 104) 4-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-니트로-벤즈아미드,
- [0132] 105) 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0133] 106) 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드,
- [0134] 107) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드,
- [0135] 108) 2-(아세틸-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노)-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0136] 109) 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미드,
- [0137] 110) N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- [0138] 111) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0139] 112)
2-[(2-클로로-아세틸)-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드,
- [0140] 113) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드,
- [0141] 114) N-[(4-클로로-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드,
- [0142] 115) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0143] 116) 2-브로모-헥사노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드,
- [0144] 117) N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-2,2-디메틸-프로피온아미드,
- [0145] 118) 펜타노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드,
- [0146] 119) 6-클로로-N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-니코틴아미드,
- [0147] 120) 1H-인돌-2-카르복시산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드,
- [0148] 121) 펜타노익산 (벤조[1,3]디옥솔-5-일-펜틸카바모일-메틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드,
- [0149] 122) N-사이클로헥실-2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0150] 123) N-벤질-2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드,
- [0151] 124) 4-(사이클로헥실카바모일)-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-메틸}-벤조산,
- [0152] 125) 2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트산,
- [0153] 126) N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드,
- [0154] 127) 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0155] 128) 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미드,
- [0156] 129) 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0157] 130) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0158] 131) 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-플루오로-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드,
- [0159] 132) 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드,
- [0160] 133) N-(4-브로모-페닐)-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드,
- [0161] 134) 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(3,4-디메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-메톡시-페닐)-니코틴아미드, 및
- [0162] 135) N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드

트.

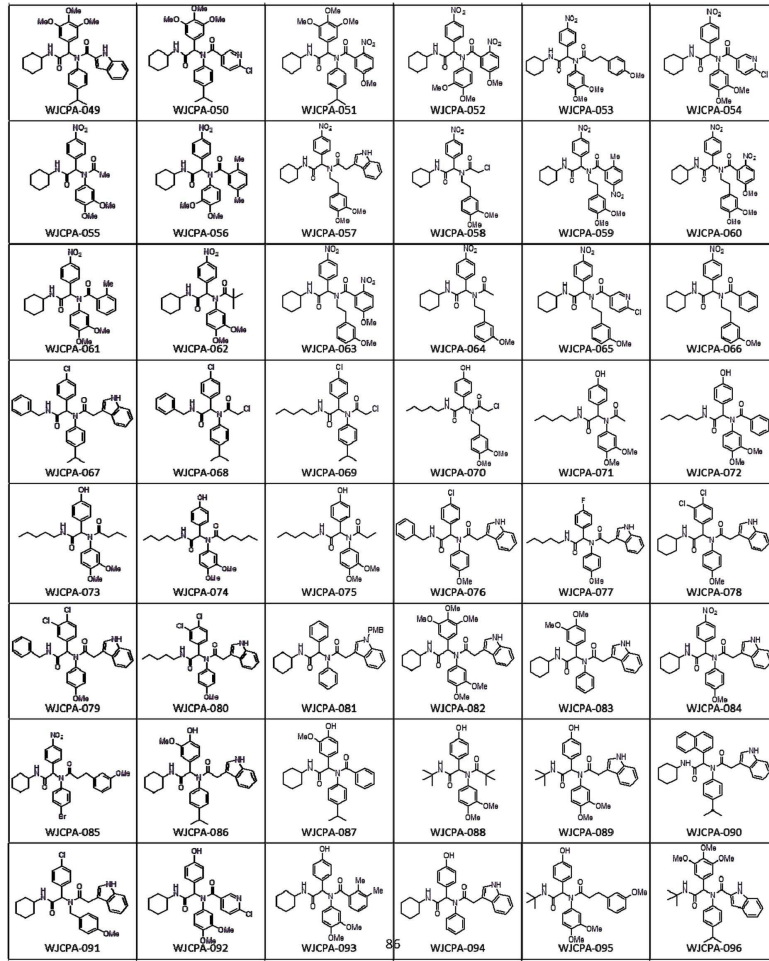
본 발명에 따른 상기 화합물 1) 내지 135)는 각각 하기 표 1-1 내지 1-3에 나타난 화학 구조식을 갖는다.

[표 1-1]

 WJCPA-001	 WJCPA-002	 WJCPA-003	 WJCPA-004	 WJCPA-005	 WJCPA-006
 WJCPA-007	 WJCPA-008	 WJCPA-009	 WJCPA-010	 WJCPA-011	 WJCPA-012
 WJCPA-013	 WJCPA-014	 WJCPA-015	 WJCPA-016	 WJCPA-017	 WJCPA-018
 WJCPA-019	 WJCPA-020	 WJCPA-021	 WJCPA-022	 WJCPA-023	 WJCPA-024
 WJCPA-025	 WJCPA-026	 WJCPA-027	 WJCPA-028	 WJCPA-029	 WJCPA-030
 WJCPA-031	 WJCPA-032	 WJCPA-033	 WJCPA-034	 WJCPA-035	 WJCPA-036
 WJCPA-037	 WJCPA-038	 WJCPA-039	 WJCPA-040	 WJCPA-041	 WJCPA-042
 WJCPA-043	 WJCPA-044	 WJCPA-045	 WJCPA-046	 WJCPA-047	 WJCPA-048

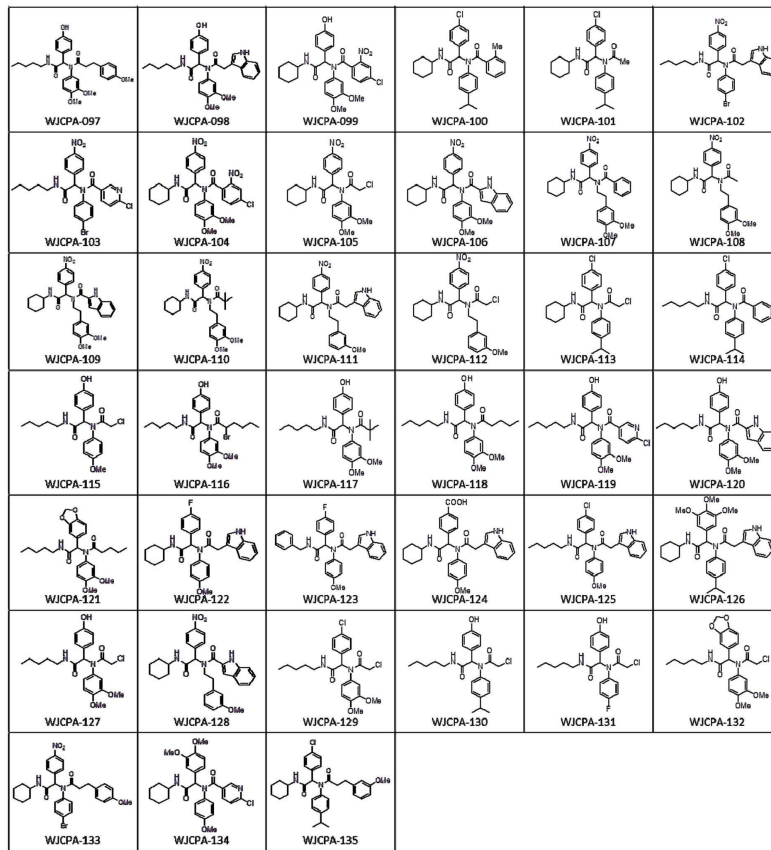
[0166]

[표 1-2]



[0167]

[0168] [표 1-3]



[0169]

[0170]

본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 화학식 1로 표시되는 화합물의 이로인 효능을 저하시키지 않는 상기 화합물의 염의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.

[0171]

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 물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올(예, 글리콜 모노메틸에테르)을 가열하고, 이어서 상기 혼합물을 증발시켜 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시킬 수 있다.

[0172]

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

[0173]

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.

[0174]

상기 화학식 1의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은, 달리 지시되지 않는 한, 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.

- [0175] 또 다른 양태로서, 본 발명은 이소시아나이드 유도체($R_1\text{-NC}$) 및 카르복시산 유도체($R_4\text{-COOH}$)를 알데하이드 유도체($R_2\text{-CHO}$) 및 아민 유도체($R_3\text{-NH}_2$) 또는 이민 유도체($R_2\text{-C=N-R}_3$)와 반응시키는 단계를 포함하는 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물의 제조방법을 제공한다.
- [0176] 상기 반응은 유기 다성분 반응(Ugi multi-component reaction)으로, 중간체로서 이민 유도체를 포함하며 아실전이를 통한 제배열에 의해 최종 생산물인 비스-아미드 유도체를 생산한다.
- [0177] 바람직하게, 상기 반응은 C1 내지 C4 알킬알콜 또는 할로알콜을 용매로 하여 20 내지 60℃에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 보다 바람직하게 상기 반응은 메탄올 또는 2,2,2-트리플루오로에탄올을 용매로 하여, 20 내지 30℃ 또는 50 내지 60℃에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0178] 본 발명의 비스-아미드 유도체 화합물의 제조방법은 반응물의 종류에 따라 상기 반응에 앞서 알데하이드 유도체($R_2\text{-CHO}$)와 아민 유도체($R_3\text{-NH}_2$)를 반응시켜 이민 유도체($R_2\text{-C=N-R}_3$)를 준비하는 단계를 추가로 수행할 수 있다.
- [0179] 바람직하게, 상기 반응은 C1 내지 C4 알킬알콜 또는 할로알콜을 용매로 하여 20 내지 30℃에서 수행될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 보다 바람직하게 상기 반응은 메탄올, 에탄올 또는 2,2,2-트리플루오로에탄올을 용매로 하여 수행될 수 있다.
- [0180] 본 발명의 구체적인 실시예에서는 알데하이드 유도체로서 3,4,5-트리메톡시 벤즈알데하이드, 2,3,4-트리메톡시 벤즈알데하이드, 3,4-디메톡시벤즈알데하이드, 4-클로로벤즈알데하이드, 4-니트로벤즈알데하이드 또는 4-히드록시벤즈알데하이드를, 아민 유도체로서 4-이소프로필 아닐린, 4-메톡시아닐린, 4-아미노베라트룰, 4-브로모아닐린 또는 3,4-디메톡시페닐에틸아민을 반응물로 사용하는 경우, 알데하이드 유도체와 아민 유도체를 먼저 반응시켜 이민 유도체를 준비하고 이를 이소시아나이드 유도체 및 카르복시산 유도체와 혼합하여 유기 다성분 반응을 수행함으로써 비스-아미드 유도체를 제조하였다. 이외의 경우에는 4가지 반응물 즉, 이소시아나이드 유도체, 알데하이드 유도체, 아민 유도체 및 카르복시산 유도체를 동시에 혼합하여 반응을 수행하였다.
- [0181] 또 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0182] 특히, 상기 조성물은 사이클로필린 A의 활성을 억제함으로써 PPIase 활성을 억제하여 항바이러스 활성을 달성하는 것이 특징이다. 따라서, 상기 조성물은 C형 간염 바이러스 복제를 억제할 수 있다.
- [0183] 본 발명에서 용어 "C형 간염 바이러스(hepatitis C virus)"는 플라비바이러스과(family *Flaviviridae*)의 55 내지 65 nm 직경의 작은 크기를 갖는 외피보유(enveloped), 양성-센스(positive-sense; 5' to 3') 단일가닥 RNA 바이러스로서, 인간에서 C형 간염 등의 간질환을 유발한다. 구체적으로 플라비바이러스과의 헤파시바이러스속(genus *Hepacivirus*)에 속하며, 돌연변이 등으로 유전적 다양성(quasispecies)을 갖는다. 주로 혈액을 통해 전달된다. 즉, 감염된 혈액과의 접촉으로 전염되며, 예컨대, 주사, 빨대, 수혈, 투석 또는 출산시 엄마에게서 아기에게로 수직감염되는 경우도 있다. 감염 후 검출되기까지는 약 1 내지 3주가 소요된다. 상기 C형 간염 바이러스에 의해 형성되는 구조단백질은 코어 단백질인 E1 및 E1을 포함하며, 비구조적 단백질은 NS2, NS3, NS4, NS4A, NS4B, NS5, NS5A 및 NS5B를 포함한다.
- [0184] 본 발명에서 용어 "사이클로필린 A(cyclophilin A; CypA)"는 번역조절에 관여하는 kDa 크기의 세포질 펩티달-프롤릴 이소머라제(peptidyl-prolyl isomerase)로, 사이클로필린과에 속하는, 사이클로스포린에 결합하는 단백질이다. 구체적으로 두 개의 알파 나선(α -helix)과 베타-시트(β -sheet)를 포함하는 베타 통형 구조(β -barrel structure)를 갖는다. 사이클로스포린(cyclosporin, ciclosporin 또는 cyclosporin A)와의 복합체는 칼슘/칼모둘린-의존성 인산화효소인 칼시뉴린을 억제하며, 상기 칼시뉴린의 억제는 전염증성 분자(pro-inflammatory molecule) TNF- α 와 인터루킨-2의 생성을 중단시킴으로써 장기거부를 억제하는 것으로 알려져 있다. CypA는 또한 HIV-1 바이러스 감염과정 동안 Gag 다기능단백질(polyprotein)에 의해 도입되는 것으로 알려져 있으며, 이의

새로운 바이러스 입자 내로의 도입은 HIV-1 감염에 필수적이다.

- [0185] 본 발명에서 용어 "PPIase(peptidyl-prolyl isomerase 또는 peptidyl-prolyl cis/trans isomerase)"는 원핵생물(prokaryote)과 진핵생물(eukaryote)에서 발견되는 아미노산 프롤린을 포함하는 펩티드 결합의 시스 및 트랜스 이성질체(isomer)를 상호전환하는 효소이다. 프롤린은 이의 측쇄가 이차아민에 결합하여 고리구조를 형성함으로써 특이하게 형태적으로 제약된 펩티드 결합을 포함한다. 대부분의 아미노산은 입체장애로 인해 에너지적인 면에서 트랜스 펩티드 결합에 대한 강한 선호도를 가지는 반면, 프롤린의 특이적인 구조는 시스 형태에서 안정하여 생물학적 적정 조건 하에서 두 가지 이성질체 모두가 존재한다. 이와 같은 프롤린 이성머라제 활성을 갖는 단백질로는 사이클로필린 이외에 FKBP 및 파볼린(parvulin)이 있다.
- [0186] 본 발명에서 용어 "항바이러스 활성"은 바이러스 감염을 억제하거나 치료하는 활성을 나타내는 것으로, 일반적으로 박테리아에 대해 항균제가 특이적인 것과 같이, 특정 항바이러스제는 특정한 바이러스에 대해 항바이러스 활성을 나타낸다. 항균활성과는 달리 표적 병원체(target pathogen)를 파괴하지 않고 이의 발달을 억제한다. 항바이러스 활성을 나타내는 물질을 항바이러스제라고 하는데, 상기 항바이러스제는 숙주에는 상대적으로 무해하여 감염치료에 사용할 수 있다. 이는 바이러스 입자를 파괴하거나 불활성화시키는 물질인 살바이러스제(viricide)와는 구별된다. 구체적으로, 본 발명에 따른 비스-아미드 유도체 화합물은 CypA에 특이적으로 결합하여 이의 PPIase 활성을 억제함으로써 HCV 복제를 억제하는 HCV에 대한 항바이러스 활성을 나타낸다.
- [0187] 본 발명의 용어 "예방"은 본 발명의 조성물의 투여로 C형 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 발생, 확산 및 재발을 억제시키거나 지연시키는 모든 행위를 의미하고, "치료"란 본 발명의 조성물의 투여로 C형 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 증세가 호전되거나 이렇게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [0188] 본 발명의 조성물에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 C형 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환은 간염, 간경변, 간세포암종 및 간경화 등을 포함한다.
- [0189] 또한 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0190] 본 발명에서 용어 "개체"는 상기 C형 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환이 발병하였거나 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. 본 발명의 약학적 조성물은 기존의 치료제와 병행하여 투여될 수 있다.
- [0191] 바람직하게, 상기 본 발명의 조성물과 병용할 수 있는 인터페론- α , 리바비린, 테라프레비르, 보세프레비르 또는 이의 조합일 수 있다. 보다 바람직하게는 시너지 효과를 나타낼 수 있도록 각기 다른 기전을 통해 항바이러스 활성을 나타내는 약물을 병용할 수 있다.
- [0192] 본 발명에서 용어 "인터페론- α (interferon- α)"는 살아있는 또는 불활성화된 바이러스, 이중가닥 RNA 또는 박테리아 생성물에 노출되었을 때, 말초혈액 백혈구 또는 림프아구성(lymphoblastoid)세포에 의해 생성되는 제1형 인터페론의 일종이다. 예컨대, 바이러스, 박테리아, 기생충 또는 종양세포와 같은 병원체의 존재에 반응하여 숙주세포에 의해 생성되고 방출된다. 바이러스 유도 백혈구 배양에 의해 생성되는 주된 인터페론으로 세포 간의 소통에 의해 병원체 또는 종양을 제거하는 면역계의 보호적 방어를 유도한다. 상기 인터페론- α 는 B형 및 C형 간염의 치료에 사용되며, 다른 항바이러스제와 병용하기도 하지만, 우울증이나 심한 감기-유사 증상 등의 부작용을 나타내는 것으로 보고되고 있다. 가장 해로운 균주인 C형 간염 유전자형 I 바이러스는 인터페론- α , 라바비린 및 최근에 승인된 단백질 분해효소 억제제인 테라프레비르 또는 보세프레비르의 치료기준 처리에 의해 60 내지 80%의 성공율로 치료될 수 있다.
- [0193] 본 발명에서 용어 "리바비린(ribavirin)"은 바이러스 RNA 합성과 바이러스 mRNA 캡핑을 차단하기 위하여 사용되는 뉴클레오시드 억제제인 구아노신(리보뉴클레익) 유사체이다. RSV(respiratory syncytial virus; 호흡기세포 융합바이러스), C형 간염 바이러스(HCV) 및 다른 바이러스 감염에 대한 항바이러스제로서 Copegus, Rebetol, Ribasphere, Vilona 및 Virazole 등의 상품명으로 판매되고 있다. 리바비린은 대사되었을 때 퓨린 RNA 뉴클레오타이드와 유사한 전구약물(prodrug)로, 바이러스 복제에 필요한 RNA대사를 저해하나 이에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 일차적으로 알려진 리바비린의 심각한 부작용은 용혈성 빈혈이다. 또한 리바비린은 몇몇 동물 종에서 기형발생물질(teratogen)로 알려져 있으며 따라서 이론적으로 인간에서도 재현될 수 있는 가능성을 갖는다.

- [0194] 본 발명에서 용어 "테라프레비르(telaprevir)"는 C형 간염 치료를 위한 약물로서, 단백질분해효소 억제제로 알려진 항바이러스제의 일종이다. Vertex Pharmaceuticals와 Johnson & Johnson에 의해 공동개발되어 Incivek 및 Incivo라는 상품명으로 판매되고 있다. 구체적으로 테라프레비르는 C형 간염 바이러스성 효소 NS3.4A 세린 프로테아제를 억제한다. C형 간염 유전자형 I 바이러스 감염에 대해서만 작용하는 것으로 알려져 있고, 바이러스의 다른 유전자형에 사용시 효과나 안전성은 증명된 바 없다. 가장 보편적인 부작용은 발진(rash)이며 단계 3 부작용(grade 3 adverse event; 주로 빈혈 및 백혈구감소증/호중구감소증)이 자주 나타나기도 한다.
- [0195] 본 발명에서 용어 "보세프레비르(boceprevir)"는 C형 간염 유전자형 I의 치료에 사용되는 단백질분해효소 억제제로서, 상품명은 Victrelis이다. 상기 보세프레비르는 HCV 비구조적 단백질인 NS3의 활성자리에 결합한다. Schering-Plough에 의해 개발되었으나, 현재는 Merck에 의해 개발되고 있으며, 2011년 5월 13일 FDA의 승인을 받았다. 빈혈이 가장 보편적인 부작용으로, 투여환자의 약 절반에서 발생하였다.
- [0196] 상기 테라프레비르와 보세프레비르는 모두 바이러스 생명주기에 중요한 역할을 하는 HCV NS3-4A 단백질분해효소를 표적하는 항바이러스제이다. 이들은 높은 항바이러스 효능을 나타내지만 만성 C형 간염 환자에 사용함에 있어서 주된 단점인 저항성의 낮은 유전적 장벽을 갖는다.
- [0197] 본 발명의 구체적인 실시예에서는, 기존의 항바이러스제인 CsA 또는 본 발명에 따른 비스-아미드 유도체 WJCPA-126을 단독으로 처리하거나, 인터페론- α , 리바비린 또는 테라프레비르와 병용 투여하여 세포독성, HCV 복제 억제활성 및 IL-8 억제활성을 확인하였다. 그 결과, CsA를 처리한 경우보다 WJCPA-126을 처리한 경우 세포독성은 낮으면서 HCV 복제 및 IL-8 수준에 대해서는 보다 우수한 억제활성을 나타내는 것을 확인하였다. 나아가, 인터페론- α , 리바비린 또는 테라프레비르와 병용투여 실험에 있어서, CsA와의 함께 투여한 경우 세포생존율이 50 내지 60% 수준으로 감소한 반면, WJCPA-126과 함께 투여한 경우에는 80% 이상의 수준을 유지하였다. 한편, HCV 복제 및 IL-8에 대한 효과에 있어서, WJCPA-126을 단독투여한 경우보다 우수한 억제활성을 나타내었을 뿐만 아니라, CsA와 병용투여한 경우와 비교하여서도 보다 우수한 억제활성을 나타내었다(도 6).
- [0198] 본 발명의 조성물은 각각의 사용 목적에 맞게 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁제, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구 제형, 멸균 주사용액의 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, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 미정질셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유 등을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0199] 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 윤활제가 사용될 수 있다.
- [0200] 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.
- [0201] 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 기제로는 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.
- [0202] 본 발명의 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다.
- [0203] 본 발명의 용어 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료 하기에 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, 치료기간, 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.

[0204] 구체적으로, 본 발명의 조성물에서 화합물의 유효량은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 kg 당 1 내지 10 mg/, 바람직하게는 1 내지 5 mg을 매일 또는 격일 투여하거나 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나, 투여 경로, 질병의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[0205] 본 발명의 조성물은 쥐, 생쥐, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식은 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌혈관내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0206] 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 비스-아미드 유도체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는 C형 간염 바이러스 감염에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 개선용 건강기능식품을 제공한다.

[0207] 본 발명의 조성물을 식품 첨가물로 사용할 경우, 상기 비스-아미드 유도체 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 식품 또는 식품 성분과 함께 사용할 수 있고, 통상의 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치)에 따라 적절하게 결정될 수 있다.

[0208] 본 발명의 용어 "건강기능식품"은 건강보조의 목적으로 특정성분을 원료로하거나 식품 원료에 들어있는 특정성분을 추출, 농축, 정제, 혼합 등의 방법으로 제조, 가공한 식품을 말하며, 상기 성분에 의해 생체방어, 생체리듬의 조절, 질병의 방지와 회복 등 생체조절기능을 생체에 대하여 충분히 발휘할 수 있도록 설계되고 가공된 식품을 말하는 것으로서, 상기 건강식품용 조성물은 질병의 예방 및 질병의 회복 등과 관련된 기능을 수행할 수 있다.

[0209] 또한, 본 발명의 조성물이 사용될 수 있는 건강식품의 종류에는 제한이 없다. 아울러 본 발명의 비스-아미드 유도체 화합물을 활성성분으로 포함하는 조성물은 당업자의 선택에 따라 건강기능식품에 함유될 수 있는 적절한 기타 보조 성분과 공지의 첨가제를 혼합하여 제조할 수 있다. 첨가할 수 있는 식품의 예로는 육류, 소세지, 빵, 초코렛, 캔디류, 스낵류, 과자류, 피자, 라면, 기타 면류, 껌류, 아이스크림류를 포함한 낙농제품, 각종 스프, 음료수, 차, 드링크제, 알콜 음료 및 비타민 복합제 등이 있으며, 본 발명에 따른 추출물을 주성분으로 하여 제조한 즙, 차, 젤리 및 주스 등에 첨가하여 제조할 수 있다.

발명의 효과

[0210] 본 발명의 신규한 비스-아미드 유도체 화합물 특히, WJCPA-126은 CypA의 촉매자리에 특이적으로 결합하여 이소머라제 활성을 효과적으로 억제하며, 낮은 해리속도(K_{off})를 나타내는 높은 결합력으로 CypA에 결합하므로 상기 억제효과 지속시간을 연장시킬 수 있다. 이에 따라 WJCPA-126은 비독성 및 비-면역억제 특성을 가지며 시험관 내(in vitro) 및 생체 내(in vivo) 모델 시스템에서 HCV 복제를 효과적으로 억제할 수 있다. 나아가, WJCPA-126은 IFN 자극 유전자(ISGs)의 발현 증가 및 인터루킨-8(IL-8) 분비 억제를 통하여 숙주 인터페론 반응을 재활성화한다. 따라서, 상기 WJCPA-126을 포함한 일련의 비스-아미드 유도체들은 항바이러스 효능을 나타내는 새로운 종류의 CypA 억제제로서 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0211] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 WJCPA-126의 구조 및 이의 CypA PPIase 활성에 대한 억제효과를 나타낸 도이다. (a)는 WJCPA-126의 화학적 구조를 나타낸다. (b)는 CypA에 대한 WJCPA-126의 컴퓨터 도킹 분석 결과를 나타낸 도이다. (c)의 상단 좌측 패널은 WJCPA-126 또는 CsA와 CypA의 결합을 나타낸 SPR 센소그램(sensogram) 및 결합상수(K_a)와 해리상수(K_d)값을 비교하여 나타낸 도이다. (c)의 상단 우측 패널은 그래프 상에 나타낸 WJCPA-126 농도에서 공명단위의 상대적인 반응을 나타낸 SPR 분석결과이다. K_d 값($\pm S.D.$)은 3회의 독립적인 실험

험으로부터 계산하였다. (c)의 하단 좌측 패널은 WJCPA-126 또는 CsA와 CypB의 상호작용에 대한 SPR 분석결과를 나타낸 도이다. (c)의 하단 우측 패널은 그래프에 나타낸 각기 다른 농도에서 CypB에 대한 WJCPA-126의 결합에 대한 SPR 분석결과를 나타낸 도이다. Kd 값($\pm$ S.D.)은 3회의 독립적인 실험으로부터 계산하였다. (d)는 각기 다른 시점에서 측정된 PPIase 분석결과를 나타낸 도이다. 검정색 원은 20 nM CypA를 포함하는 시료에 대한 결과이며, 파란 사각형과 빨간 삼각형은 20 nM CypA에 각각 추가로 1 μ M CsA 또는 WJCPA-126를 포함한 시료에 대한 결과이다. 또한, (e)는 측정된 효소활성 및 이로부터 계산된 IC₅₀ 값을 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 WJCPA-126과 CypA 복합체의 2D ¹H TOCSY NMR 스펙트럼을 나타낸 도이다. CypA의 Arg 55, Trp 121 및 Phe 113의 스핀 시스템에서 연계성(connectivity)을 노란색, 녹색 및 빨간색 실선으로 나타내었다.

도 3은 본 발명의 실시예에 따라 제조된 일련의 비스-아미드 유도체(WJCPA-1 내지 WJCPA-132)의 NS5A 발현 억제 활성을 면역 블롯을 통해 나타낸 도이다. 상단의 숫자는 화합물의 일련번호를 의미하며 특히 우수한 활성을 나타내는 화합물들은 빨간 색으로 표시하였다. Huh7-rep 세포에 각 화합물을 2 μ M 농도로 3일간 처리한 후 면역 블롯을 수행하였다.

도 4는 본 발명에 따른 일련의 비스-아미드 유도체의 항바이러스 효과를 나타낸 도이다. HCV 복제세포에 일련의 비스-아미드 유도체를 처리하여 배양한 후, 총 세포 용해물에 대해 웨스턴 블롯(밝은 파란색) 및 루시페라제 활성(남색) 분석을 수행하였다. 모든 실험은 3회 반복 수행하여 대표값을 나타내었다.

도 5는 마우스 비장세포(splenocyte)에서 칼시뉴린(calcineurin)/NFAT 신호전달 경로에 한 WJCPA-126의 효과를 나타낸 도이다. (a)는 MTT 분석 결과를 나타낸 도이다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, *P<0.05; ***P<0.001 대 CsA 처리 세포). (b)는 칼시뉴린 인산화효소 분석결과를 나타낸 도이다. 모든 측정은 3회 수행하였다. 평균 값은 비처리 대조 세포의 값에 대해 상대적으로 계산된 칼시뉴린 활성 백분율로 표현하였다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, *P<0.05; ***P<0.001 대 CsA 처리 세포). (c)는 웨스턴 블롯 분석결과를 나타낸 도이다. 고도로 인산화된 형태의 NFAT1은 SDS-PAGE에서 낮은 이동도를 가지며 이를 p-NFAT1으로 표기하였다. 탈인산화된 형태의 NFAT1은 높은 이동도를 가지며 이를 NFAT1으로 표기하였다. 모든 데이터는 최소 3회 개별 실험으로부터 대표적인 결과를 도시하였다. (d)는 면역형광 염색에 의한 NFAT1 국소화(localization) 분석결과를 나타낸 도이다. 이미지는 최소 3회 개별적인 실험으로부터 대표적인 것을 도시하였다. (e)는 IL-2 생성에 대한 ELISA 분석결과를 나타낸 도이다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, *P<0.05; ***P<0.001 대 CsA 처리 세포).

도 6은 HCV 복제단위(replicon) 세포에서 WJCPA-126의 효과를 나타낸 도이다. (a)는 농도를 증가시키면서 CsA 또는 WJCPA-126로 처리한 HCV 복제단위 세포의 NS5A(상단 패널) 및 NS5B(중간 패널) 발현에 대한 웨스턴 블롯 분석결과를 나타낸 도이다. 모든 실험은 최소 3회 개별 실험으로부터 대표적인 결과를 도시하였다. (b)는 2 μ M CsA 또는 WJCPA-126로 처리한 HCV Con1b 복제단위 세포의 총 용해물(total lysate)과 준세포 분획 막(subcellular fractionated membrane)을 사용한 복제 복합체 분석결과를 나타낸 도이다. (c)는 공초점 현미경에 의한 NS5A 및 NS5B의 공존분석(colocalization) 결과를 나타낸 도이다. 세포를 알렉사 레드를 포함하는 NS5A에 대한 항체, 알렉사 그린을 포함하는 NS5B에 대한 항체 및 핵염색을 위한 DAPI로 염색하였다. 중첩된 적색 및 녹색의 공존은 노란색으로 나타난다. 이미지는 최소 3회 개별 실험으로부터 대표적인 결과를 도시하였다.

도 7은 WJCPA-126 처리에 의한 CypA와 HCV 비-구조적 바이러스 단백질 간의 상호작용 파괴를 나타낸 도이다. (a)는 NS5A 또는 NS5B의 CypA에 대한 시험관 내 결합 분석결과를 나타낸 도이다. 제조합 GST-CypA 및 GST-R55A CypA를 트롬빈 절단된 NS5A 또는 NS5B와 인큐베이션하고 글루타치온 비드에 첨가하였다. 결합된 물질을 용출시켜 웨스턴 블롯으로 분석하였다. 야생형 CypA는 효과적으로 NS5A 또는 NS5B에 결합하였다. PPIase 돌연변이체(mutant) R55A는 CypA에 의해 바이러스 단백질 결합이 완전히 제거되었다. (b) 내지 (d)는 CsA 또는 WJCPA-126의 양을 증가시키면서 실시한 GST 풀다운(pulldown) 분석에 의해 결정되는 단백질-단백질 상호작용의 저해를 나타낸 도이다. GST-특이적 항체를 로딩 대조군으로 사용하였다. (e)는 CsA 또는 WJCPA-126 존재 또는 부재 하의 HCV 복제단위 세포에서 CypA의 NS5A(좌측) 또는 NS5B(우측)와의 공면역침전 분석결과를 나타낸 도이다. 세포 용해물(input)을 사용하여 항체와 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다. (f)는 HCV NS5A(좌측) 또는 NS5B(우측)에 대한 CypA 결합을 분석하기 위한 포유류 이중-잡종(mammalian two-hybrid) 분석결과를 나타낸 도이다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, *P<0.05 대 CsA 처리 세포).

도 8은 HCV 복제단위 세포에서 WJCPA-126에 의한 IFN 신호의 자극 및 IL-8 생성 억제효과를 나타낸 도이다.

(a)는 각기 다른 시간 간격으로 2 μ M CsA 또는 WJCPA-126와 인큐베이션한 HCV 복제단위 세포의 실시간 qRT-PCR 분석결과를 나타낸 도이다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 나타내었다(n=3). (b)는 표기된 항체와의 웨스턴 블롯 분석 결과를 나타낸 도이다. 모든 데이터는 3회의 개별 실험으로부터 대표적인 것을 도시하였다. (c)는 2 μ M CsA 또는 WJCPA-126로 처리한 세포로부터 IL-8 mRNA 발현수준의 변화를 분석하기 위하여 수행한 실시간 qRT-PCR 분석 결과를 나타낸 도이다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 나타내었다(n=3). (d)는 배양 배지에서 IL-8 수준에 대한 ELISA 분석결과를 나타낸 도이다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, *P<0.05 대 CsA 처리 세포). (e)는 IFN- α 에 대한 실시간 qRT-PCR 분석결과를 나타낸 도이다. 결과는 인간 GAPDH에 대해 정상화하였다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3). (f)는 배양배지로부터 분석한 IFN- α 생성에 대한 ELISA 결과를 나타낸 도이다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, *P<0.05 대 CsA 처리 세포).

도 9는 HCV 복제단위 세포에서 WJCPA-126와 IFN- α , 리바비린 또는 테라프레비르의 복합 처리에 의한 효과를 나타낸 도이다. (a)는 MTT 분석결과를 나타낸 도이다. WJCPA-126를 IFN- α , 리바비린 또는 테라프레비르와 복합처리 시 보다 낮은 독성을 나타내었다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, *P<0.05 대 IFN- α 와 CsA 복합처리 세포; ***P<0.001 대 리바비린과 CsA 복합처리 세포). (b)는 CsA, WJCPA-126, 50 U/ml IFN- α , 100 μ M 리바비린, 테라프레비르를 단독으로 또는 복합 처리한 세포로부터의 HCV 복제단위 RNA 수준에 대한 실시간 qRT-PCR 분석결과를 나타낸 도이다. (c)는 배양물에서 IL-8 수준에 대한 ELISA 분석결과를 나타낸 도이다. IFN- α 또는 리바비린과의 조합으로 WJCPA-126를 처리한 HCV 복제단위 세포는 상승적으로 IL-8 생산이 억제되었다(CI=0.6-0.8). 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, **P<0.001 대 IFN- α 단독처리 세포; ***P<0.001 대 리바비린 또는 테라프레비르 단독처리 세포).

도 10은 간 및 신장 기능에 대한 WJCPA-126의 효과를 나타낸 도이다. (a)는 2주간 50 mg/kg 용량으로 CsA 또는 WJCPA-126를 복강 내 투여한 정상 BALB/c 마우스의 체중변화를 나타낸 도이다. 비처리군 및 처리군으로 각군은 5마리 마우스를 포함하도록 총 3개 군을 사용하였으며, 실험기간 동안 체중 변화를 나타내었다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 나타내었다(n=3). (b) 및 (c)는 각각 CsA 또는 WJCPA-126를 전신투여한 후 마우스에서 측정된 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase; ALT) 및 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase; AST)의 혈청수치(serum level)를 나타낸 도이다. 비처리군과 WJCPA-126 처리군 간에 AST 및 ALT 값의 차이는 관찰되지 않았다. CsA 처리군은 ALT 및 AST 효소 수준의 증가를 나타내었다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, *P<0.05 대 CsA). (d) 및 (e)는 각각 회수한 혈액시료로부터 측정된 혈중요소질소(blood urea nitrogen; BUN) 및 혈청크레아티닌 수준(serum creatinine level)을 나타낸 도이다. BUN 및 크레아티닌 수준은 대조군 및 WJCPA126 처리군과 비교하여 CsA 처리군에서 증가하였다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 표기하였다(n=3, **P<0.001 대 BUN 수준에 대한 CsA; ***P<0.0001 대 크레아티닌 수준에 대한 CsA).

도 11은 HCV 마우스 모델에서 WJCPA-126에 의한 바이러스 복제 폐지효과를 나타낸 도이다. (a)는 NOD/SCID 마우스로 수행하는 생체 내 실험방법을 개략적으로 나타낸 도이다. 마우스에 CsA 또는 WJCPA-126를 50 mg/kg 용량으로 2주간 매일 복강 내 주사하였다. (b)는 체중 변화를 나타낸 도이다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 나타내었다(n=3). (c)는 마우스 모델의 간에서 HCV RNA 수준을 실시간 qRT-PCR로 정량한 결과를 나타낸 도이다. 결과는 인간 GAPDH에 대해 정상화하였다. 데이터는 평균 $\pm$ S.E.로 나타내었다(n=3). (d)는 웨스턴 블롯 분석결과를 나타낸 도이다. 모든 데이터는 3회의 개별 실험으로부터 대표적인 것을 도시하였다. (e)는 Huh7 또는 HCV-Con1b를 포함하는 Huh7 세포의 인간 간세포(녹색), HCV NS5A(적색) 및 DAPI(청색)로 염색한 핵에 대한 공초점 현미경 이미지를 나타낸 도이다. 인간 간세포와 HCV NS5A의 중첩은 노란색으로 공존하는 것으로 나타났다. 이미지는 3회의 개별 실험으로부터 대표적인 것을 도시하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0212]

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

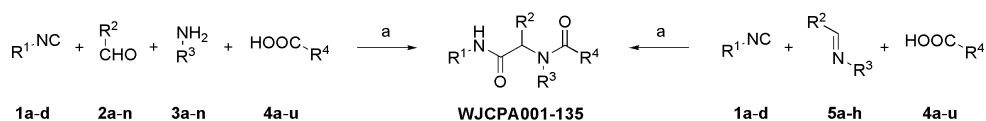
[0213]

실시예 1: 비스-아미드 유도체(bis-amide derivatives) 화합물(WJCPA-001 내지 WJCPA-135)의 합성

[0214]

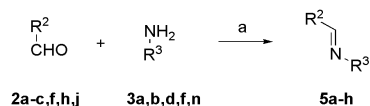
본 발명에 따른 비스-아미드 유도체의 합성방법을 하기 반응식 1 및 화학식 2에 개략적으로 나타내었다.

[0215] [반응식 1]



[0216]

[0217] [반응식 2]



[0218]

[0219] 비스-아미드는 유기 다성분 반응(Ugi multi-component reaction)을 이용하여 제조하였다. 기존의 유기 4-성분 축합은 알데하이드(2)와 아민(3)로부터 중간체로서 이민의 제자리 형성을 포함하며, 상기 이민은 이소시아나이드(1) 및 카르복시산(4)과 추가적으로 반응하여 중간체를 형성하고 차례로 아실전이를 통한 재배열로 원하는 비스-아미드 유도체 WJCPA-001 내지 -135를 합성하였다(반응식 1 및 2). 반응에 사용한 시료들은 하기 표 2에 나타내었다.

[0220] [표 2]

Isocyanide (R ¹ -NC)		Amine (R ³ -NH ₂)		Carboxylic acid (R ⁴ -COOH)	
1a :		1c: :		3a :	
1b :		3b :		3h :	
1d :		3i :		4a :	
Aldehyde (R ² -CHO)		3j :		4b :	
2a :		3k :		4c :	
2b :		3l :		4d :	
2c :		3m :		4e :	
2d :		3n :		4f :	
2e :		3o :		4g :	
2f :		3p :		4h :	
2g :		3q :		4i :	
2h :		3r :		4j :	
2i :		3s :		4k :	
2j :		3t :		4l :	
2k :		3u :		4m :	
2l :		3v :		4n :	
2m :		3w :		4o :	
2n :		3x :		4p :	
2o :		3y :		4q :	
2p :		3z :		4r :	
2q :		3aa :		4s :	
2r :		3ab :		4t :	
2s :		3ac :		4u :	
2t :		3ad :		4v :	
2u :		3ae :		4w :	
2v :		3af :		4x :	
2w :		3ag :		4y :	
2x :		3ah :		4z :	
2y :		3ai :		4aa :	
2z :		3aj :		4ab :	
2aa :		3ak :		4ac :	
2ab :		3al :		4ad :	
2ac :		3am :		4ae :	
2ad :		3an :		4af :	
2ae :		3ao :		4ag :	
2af :		3ap :		4ah :	
2ag :		3aq :		4ai :	
2ah :		3ar :		4aj :	
2ai :		3as :		4ak :	
2aj :		3at :		4al :	
2ak :		3au :		4am :	
2al :		3av :		4an :	
2am :		3aw :		4ao :	
2an :		3ax :		4ap :	
2ao :		3ay :		4aq :	
2ap :		3az :		4ar :	
2aq :		3ba :		4as :	
2ar :		3bb :		4at :	
2as :		3bc :		4au :	
2at :		3bd :		4av :	
2au :		3be :		4aw :	
2av :		3bf :		4ax :	
2aw :		3bg :		4ay :	
2ax :		3bh :		4az :	
2ay :		3bi :		4ba :	
2az :		3bj :		4bb :	
2ba :		3bk :		4bc :	
2bb :		3bl :		4bd :	
2bc :		3bm :		4be :	
2bd :		3bn :		4bf :	
2be :		3bo :		4bg :	
2bf :		3bp :		4bh :	
2bg :		3bq :		4bi :	
2bh :		3br :		4bj :	
2bi :		3bs :		4bk :	
2bj :		3bt :		4bl :	
2bk :		3bu :		4bm :	
2bl :		3bv :		4bn :	
2bm :		3bw :		4bo :	
2bn :		3bx :		4bp :	
2bo :		3by :		4bq :	
2bp :		3bz :		4br :	
2bq :		3ca :		4bs :	
2br :		3cb :		4bt :	
2bs :		3cc :		4bu :	
2bt :		3cd :		4bv :	
2bu :		3ce :		4bw :	
2bv :		3cf :		4bx :	
2bw :		3cg :		4by :	
2bx :		3ch :		4bz :	
2by :		3ci :		4ca :	
2bz :		3cj :		4cb :	
2ca :		3ck :		4cc :	
2cb :		3cl :		4cd :	
2cc :		3cm :		4ce :	
2cd :		3cn :		4cf :	
2ce :		3co :		4cg :	
2cf :		3cp :		4ch :	
2cg :		3cq :		4ci :	
2ch :		3cr :		4cj :	
2ci :		3cs :		4ck :	
2cj :		3ct :		4cl :	

mmol)와 3-인돌 아세트산(4a; 130 mg, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃로 밤새도록 가열하였다. 혼합물을 건조상태가 되도록 증발시키고 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 결과로 얻은 잔사를 MPLC(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-001을 획득하였다.

[0224] 베이지색 재(118 mg, 수율 59%), 녹는 점(melting point; Mp): 156-158℃.

[0225] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.00 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.58 (s, 6H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.14 - 0.92 (m, 3H).

[0226] MS (ESI) *m/z* = 578 (M+Na)⁺, 554 (M-H)⁻.

[0227] 1.2. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-2-페닐-아세트아미드(WJCPA-002)

[0228] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 51 mg, 0.47 mmol), 벤즈알데하이드(21; 50 mg, 0.47 mmol), 아닐린(3g; 53 mg, 0.56 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 165 mg, 0.94 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-002를 획득하였다.

[0229] 흰색 고체(163 mg, 수율 74%), Mp: 189-192℃.

[0230] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (bs, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.25 - 7.12 (m, 9H), 7.06 - 6.99 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 3H), 1.38 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.89 (m, 3H).

[0231] MS (ESI) *m/z* = 488 (M+Na)⁺, 464 (M-H)⁻.

[0232] 1.3. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-003)

[0233] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 56 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100 mg, 0.51 mmol), p-아니시딘(3b; 77 mg, 0.63 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 186 mg, 1.06 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-003를 획득하였다.

[0234] 아이보리색 고체(217 mg, 수율 72%), Mp: 130.5-134.7℃.

[0235] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.79 - 6.60 (m, 3H), 6.31 (s, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.62 - 3.54 (m, 8H), 1.19 - 1.80 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 3H).

[0236] MS (ESI) *m/z* = 608 (M+Na)⁺, 584 (M-H)⁻.

[0237] 1.4. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(2-메톡시-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-004)

[0238] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 56 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100 mg, 0.51 mmol), o-아니시딘(3c; 77 mg, 0.63 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 110 mg, 0.63 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여 비스-아미드 화

합물 WJCPA-004를 획득하였다.

[0239] 노란색 고체(24 mg, 수율 8%), Mp: 187.6-190.3°C.

[0240] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 7.07 - 6.99 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 6.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.61 - 3.56 (m, 9H), 3.39 (s, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.65 - 1.48 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.19 - 0.94 (m, 3H).

[0241] MS (ESI) m/z = 608 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 584 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0242] **1.5. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-나프탈렌-1-일-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-005)**

[0243] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 56 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100 mg, 0.51 mmol), 1-아미노나프탈렌(3h; 95 mg, 0.66 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 116 mg, 0.66 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-005를 획득하였다.

[0244] 보라색 고체(62 mg, 수율 20%), Mp: 206.5-215.1°C (dec).

[0245] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 5H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.04 - 6.96 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.47 (s, 6H), 1.91 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 3H), 1.40 - 1.23 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 3H).

[0246] MS (ESI) m/z = 628 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 604 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0247] **1.6. 2-[부틸-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-006)**

[0248] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 73 mg, 0.67 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100 mg, 0.51 mmol), 부틸아민(3i; 61 mg, 0.83 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 176 mg, 1.00 mmol) 및 용매로서 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-006을 획득하였다.

[0249] 흰색 고체(117 mg, 수율 42%), Mp: 173.9-174.4°C.

[0250] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.09 (m, 3H), 6.63 (s, 2H), 5.88 - 5.84 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 3H), 1.11 - 1.02 (m, 6H), 0.75 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0251] MS (ESI) m/z = 558 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 534 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0252] **1.7. N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-007)**

[0253] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.50 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100 mg, 0.51 mmol), 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n; 144 mg, 0.63 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 133 mg, 0.76 mmol) 및 용매로서 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-007을 획득하였다.

- [0254] 밝은 노란색 고체(18 mg, 수율 5%), Mp: 177.7-179.4℃.
- [0255] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 6.42 - 6.39 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 18H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 3H), 1.40 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 3H).
- [0256] MS (ESI) m/z = 666 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
- [0257] **1.8. N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드(WJCPA-008)**
- [0258] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 56 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100 mg, 0.51 mmol), 4-이소프로필 아닐린(3a; 187 mg, 0.64 mmol), 벤조산(4d; 122 mg, 1.00 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-008을 획득하였다.
- [0259] 아이보리색 고체(54 mg, 수율 72%), Mp: 178.5-181.4℃.
- [0260] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 6.90 - 6.82 (m, 4H), 6.43 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 2.73 (heptet, J = 7.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 3H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.24 - 1.08 (m, 9H).
- [0261] MS (ESI) m/z = 567 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
- [0262] **1.9. N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-009)**
- [0263] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.50 mmol), 2,3,4-트리메톡시벤즈알데하이드(2b; 100 mg, 0.51 mmol), 아닐린(3g; 59 mg, 0.63 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 88 mg, 0.50 mmol) 및 용매로서 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-009를 획득하였다.
- [0264] 밝은 노란색 고체(75 mg, 수율 26%), Mp: 108.5-112.3℃.
- [0265] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 4H), 7.05 - 6.98 (m, 3H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.79 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 0.89 (m, 3H).
- [0266] MS (ESI) m/z = 578 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 554 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
- [0267] **1.10. N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-010)**
- [0268] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.50 mmol), 2,3,4-트리메톡시벤즈알데하이드(2b; 100 mg, 0.51 mmol), 4-브로모아닐린(3f; 108 mg, 0.63 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 88 mg, 0.50 mmol) 및 용매로서 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-010을 획득하였다.
- [0269] 흰색 고체(163 mg, 수율 50%), Mp: 143.2-146.5℃.
- [0270] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m,

1H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.37 - 6.34 (m, 2H), 5.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.54 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.14 - 0.91 (m, 3H).

[0271] MS (ESI) $m/z = 656$ (M+Na)⁺.

[0272] **1.11. N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-011)**

[0273] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.50 mmol), 2,3,4-트리메톡시벤즈알데하이드(2b; 100 mg, 0.51 mmol), 4-아미노베라트롤(3d; 97 mg, 0.63 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 88 mg, 0.50 mmol) 및 용매로서 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-011을 획득하였다.

[0274] 밝은 오렌지색 고체(253 mg, 수율 80%), Mp: 113.8-115.8°C.

[0275] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.20 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.04 - 6.98 (m, 2H), 6.69 - 6.53 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.34 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.93 (bs, 1H), 5.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.83 - 3.76 (m, 15H), 3.60 (s, 2H), 3.36 (bs, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.66 - 1.53 (m, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 0.92 (m, 3H).

[0276] MS (ESI) $m/z = 638$ (M+Na)⁺, 614 (M-H)⁻.

[0277] **1.12. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-012)**

[0278] 에탄올 용매에 2,3,4-트리메톡시벤즈알데하이드(2b; 200 mg, 1.02 mmol)와 4-이소프로필아닐린(3a; 172mg, 1.27 mmol)을 혼합한 용액을 실온에서 교반하였다. 결과로 형성된 고체를 여과하여 이민 화합물(5b)을 획득하였다. 상기 이민(5b; 160 mg, 0.51 mmol)을 메탄올에 녹인 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 56 mg, 0.51 mmol)와 3-인돌아세트산(4a; 112 mg, 0.64 mmol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 55°C로 밤새도록 가열하였다. 혼합물을 건조상태가 되도록 증발시키고 포화 NaHCO₃ 수용액으로 세척한 후 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 결과로 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-012를 획득하였다.

[0279] 밝은 노란색 고체(187 mg, 수율 61%), Mp: 171.3-175.5°C.

[0280] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.99 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 4H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.35 - 6.31 (m, 2H), 5.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.81 (heptet, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 3H), 1.26 - 1.19 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.08 - 0.91 (m, 3H).

[0281] MS (ESI) $m/z = 620$ (M+Na)⁺, 596 (M-H)⁻.

[0282] **1.13. N-[사이클로헥실카바모일-(2,3,4-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드(WJCPA-013)**

[0283] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.50 mmol), 2,3,4-트리메톡시벤즈알데하이드(2b; 100 mg, 0.51 mmol), 4-아미노베라트롤(3d; 97 mg, 0.63 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 88 mg, 0.50 mmol) 및 용매로서 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-013을 획득하였다.

[0284] 흰색 고체(120 mg, 수율 43%), Mp: 146.5-147.7°C.

- [0285] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 - 7.30 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 - 6.82 (m, 4H), 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.71 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 3H), 1.42 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.06 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
- [0286] MS (ESI) m/z = 567 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.
- [0287] **1.14. N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-014)**
- [0288] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(2c; 100 mg, 0.60 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 101 mg, 0.75 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 210 mg, 1.20 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-014를 획득하였다.
- [0289] 흰색 고체(176 mg, 수율 51%), Mp: 163.7-168.4°C.
- [0290] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 4H), 6.76 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.84 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.55 - 1.52 (m, 3H), 1.40 - 1.23 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.10 - 0.87 (m, 3H).
- [0291] MS (ESI) m/z = 590 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 566 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.
- [0292] **1.15. N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-015)**
- [0293] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(2c; 100 mg, 0.60 mmol), 4-아미노베라트룰(3d; 115 mg, 0.75 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 210 mg, 1.20 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-015를 획득하였다.
- [0294] 밝은 노란색 고체(234 mg, 수율 66%), Mp: 111.7-114.6°C.
- [0295] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.10 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.72 - 6.60 (m, 4H), 6.07 - 5.82 (m, 2H), 5.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 7H), 3.61 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.32 (bs, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 0.88 (m, 3H).
- [0296] MS (ESI) m/z = 584 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.
- [0297] **1.16. N-사이클로헥실-2-[사이클로헥실-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-016)**
- [0298] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(2c; 100 mg, 0.60 mmol), 사이클로헥실아민(3j; 75 mg, 0.75 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 210 mg, 1.20 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-016을 획득하였다.
- [0299] 흰색 고체(181 mg, 수율 56%), Mp: 110.3-114.8°C.

[0300] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 10.92 - 10.84 (m, 1H), 8.06 (bs, 1H), 7.53 (bs, 1H), 7.32 - 6.73 (m, 6H), 6.39 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.16 (bs, 2H), 1.84 - 1.49 (m, 9H), 1.52 - 0.96 (m, 11H).

[0301] MS (ESI) m/z = 554 (M+Na) $^+$, 530 (M-H) $^-$.

[0302] **1.17. N-사이클로헥실-2-[(2,2-디메톡시-에틸)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4-디메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-017)**

[0303] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(2c; 100 mg, 0.60 mmol), 아미노아세트알데하이드 디메틸 아세탈(3k; 79 mg, 0.75 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 210 mg, 1.20 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-017을 획득하였다.

[0304] 흰색 고체(244 mg, 수율 75%), Mp: 182.9-183.7°C.

[0305] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 10.88 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.98 - 6.88 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.54 - 3.45 (m, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.68 - 1.51 (m, 5H), 1.26 - 1.05 (m, 5H).

[0306] MS (ESI) m/z = 560 (M+Na) $^+$, 536 (M-H) $^-$.

[0307] **1.18. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-018)**

[0308] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 아릴린(3g; 77 mg, 0.82 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 174 mg, 0.99 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-018을 획득하였다.

[0309] 흰색 고체(90 mg, 수율 26%), Mp: 219.2-223.6°C.

[0310] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 - 7.98 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.35 - 7.32 (m, 4H), 7.20 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.05 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 0.86 (m, 3H).

[0311] MS (ESI) m/z = 533 (M+Na) $^+$, 509 (M-H) $^-$.

[0312] **1.19. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-벤질)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-019)**

[0313] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 4-메톡시벤질아민(31; 112 mg, 0.82 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 116 mg, 0.66 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-019를 획득하였다.

[0314] 노란색 고체(140 mg, 수율 38%), Mp: 105.1-111.8°C.

[0315] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 3H), 7.18 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.64 (dd, J = 65.5, 17.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 4H), 1.78 - 1.74 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.06 - 0.88 (m,

3H).

[0316] MS (ESI) m/z = 577 (M+Na)⁺, 553 (M-H)⁻.

[0317] **1.20. N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-020)**

[0318] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 3,4-디메톡시아닐린(3d; 125 mg, 0.82 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 174 mg, 0.99 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-020을 획득하였다.

[0319] 회백색(off-white) 고체(74 mg, 수율 19%), Mp: 198.4-200.2°C.

[0320] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 4H), 7.17 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 6.90 (s, 2H), 6.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.09 (bs, 1H), 5.97 (bs, 1H), 3.83 (bs, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 3H), 1.34 - 1.24 (m, 2H), 1.11 - 0.92 (m, 3H).

[0321] MS (ESI) m/z = 593 (M+Na)⁺, 569 (M-H)⁻.

[0322] **1.21. 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-021)**

[0323] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 4-브로모아닐린(3f; 141 mg, 0.82 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 174 mg, 0.99 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-021을 획득하였다.

[0324] 노란색 고체(94 mg, 수율 24%), Mp: 256.6-261.5°C.

[0325] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 - 8.01 (m, 3H), 7.40 - 7.30 (m, 7H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.68 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 3H), 1.48 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 0.88 (m, 3H).

[0326] MS (ESI) m/z = 587 (M-H)⁻.

[0327] **1.22. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-022)**

[0328] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 110 mg, 0.82 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 174 mg, 0.99 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-022를 획득하였다.

[0329] 밝은 노란색 고체(96 mg, 수율 26%), Mp: 172.2-175.0°C.

[0330] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.01 - 7.97 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 4H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 4H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.87 (heptet, J = 7.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 8H), 1.11 - 0.88 (m, 3H).

- [0331] MS (ESI) m/z = 551 (M-H)⁻.
- [0332] **1.23. N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드(WJCPA-023)**
- [0333] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 바닐린(2d; 100 mg, 0.66 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 111 mg, 0.82 mmol), 3-(4-메톡시페닐)프로피온산(4m; 238 mg, 1.32 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-023을 획득하였다.
- [0334] 흰색 고체(17 mg, 수율 4%), Mp: 177.6-179.2°C.
- [0335] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, J = 16.8 Hz, 3H), 6.74 (d, J = 16.8 Hz, 3H), 6.65 (dd, J = 16.8, 3.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.55 (bs, 1H), 3.81 - 3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.89 - 2.80 (m, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.15 - 1.01 (m, 3H).
- [0336] MS (ESI) m/z = 581 (M+Na)⁺.
- [0337] **1.24. N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-024)**
- [0338] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 90 mg, 0.83 mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 100 mg, 0.83 mmol), 4-아미노베라트룰(3d; 160 mg, 1.04 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 210 mg, 1.24 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-024를 획득하였다.
- [0339] 회색 고체(228 mg, 수율 51%), Mp: 204.2-212.0°C (dec).
- [0340] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 10.81 (s, 1H), 9.35 (bs, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 0.5H), 7.31 - 7.27 (m, 2.5H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (bs, 2.5H), 6.61 (bs, 0.5H), 6.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.22 (bs, 0.5H), 5.92 (bs, 1.5H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 3.58 - 3.50 (m, 3H), 3.28 (bs, 2H), 1.74 - 1.49 (m, 5H), 1.26 - 0.92 (m, 5H).
- [0341] MS (ESI) m/z = 564 (M+Na)⁺.
- [0342] **1.25. 2-브로모-헥사노익산 [사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드(WJCPA-025)**
- [0343] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.60 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 2-브로모헥사노익산(4n; 180 mg, 0.90 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-025를 획득하였다.
- [0344] 흰색 고체(100 mg, 수율 30%), Mp: 140.5-142.7°C.
- [0345] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ: 9.38 (s, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 6.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.77 - 1.50 (m, 6H), 1.28 - 1.08 (m, 8H), 0.99 - 0.91 (m, 1H), 0.84 - 0.75 (m, 3H).
- [0346] MS (ESI) m/z = 583 (M+Na)⁺.

[0347] **1.26. N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드(WJCPA-026)**

[0348] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.60 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-(3-메톡시페닐)프로피온산(4i; 170 mg, 0.90 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-026을 획득하였다.

[0349] 흰색 고체(116 mg, 수율 36%), Mp: 187.5-189.1°C.

[0350] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.70 - 6.59 (m, 4H), 6.46 (bs, 1H), 6.16 (bs, 1H), 5.95 (bs, 2H), 5.85 (bs, 1H), 5.64 - 5.62 (m, 1H), 3.79 (bs, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 1H), 2.89 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.42 - 2.33 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (m, 2H), 1.59 - 1.56 (m, 3H), 1.35 - 1.26 (m, 2H), 1.16 - 0.95 (m, 3H).

[0351] MS (ESI) $m/z = 569$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0352] **1.27. 2-(2-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드(WJCPA-027)**

[0353] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 78 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 아닐린(3g; 83 mg, 0.89 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 187 mg, 1.06 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-027을 획득하였다.

[0354] 밝은 노란색 고체(97 mg, 수율 27%), Mp: 203.9-205.8°C.

[0355] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (s, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.22 - 7.02 (m, 8H), 6.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.79 - 5.73 (m, 1H), 3.77 - 3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 2H), 1.09 - 0.95 (m, 3H).

[0356] MS (ESI) $m/z = 522$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 498 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[0357] **1.28. N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드(WJCPA-028)**

[0358] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 120 mg, 0.89 mmol), 벤조산(4d; 131 mg, 1.07 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-028을 획득하였다.

[0359] 흰색 고체(82 mg, 수율 23%), Mp: 181.0-182.5°C.

[0360] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 6.91 - 6.84 (m, 5H), 6.05 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H), 2.74 (heptet, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 3H), 1.44 - 1.29 (m, 2H), 1.24 - 1.19 (m, 3H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[0361] MS (ESI) $m/z = 511$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0362] **1.29. N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드(WJCPA-029)**

[0363] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 120 mg, 0.89 mmol), 3-(4-메톡시페닐)프로피온산(4m; 193 mg, 1.07 mmol) 및 2,2,2-트리

플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-029를 획득하였다.

[0364] 흰색 고체(120 mg, 수율 30%), Mp: 205.1-207.8℃.

[0365] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 - 7.12 (m, 2H), 7.05 - 7.02 (m, 5H), 6.96 - 6.94 (m, 2H), 6.76 - 6.74 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.80 - 5.77 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.87 - 2.82 (m, 3H), 2.36 - 2.30 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 3H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.20 - 1.00 (m, 3H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0366] MS (ESI) m/z = 569 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0367] **1.30. N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-2,5-디메틸-벤즈아미드(WJCPA-030)**

[0368] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 120 mg, 0.89 mmol), 2,5-디메틸벤조산(4g; 161 mg, 1.07 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-030을 획득하였다.

[0369] 흰색 고체(94 mg, 수율 25%), Mp: 181.3-182.5℃.

[0370] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.20 (s, 4H), 6.88 - 6.80 (m, 7H), 6.09 (s, 1H), 5.92 - 5.88 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.69 (heptet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 3H), 1.40 - 1.36 (m, 2H), 1.19 - 1.05 (m, 3H), 1.07 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0371] MS (ESI) m/z = 539 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0372] **1.31. 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드(WJCPA-031)**

[0373] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-브로모아닐린(3f; 154 mg, 0.90 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 124 mg, 0.71 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-031을 획득하였다.

[0374] 흰색 고체(72 mg, 수율 17%), Mp: 236.5-239.8℃.

[0375] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (s, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 5H), 7.18 - 7.13 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 3H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.56 (s, 2H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 0.90 (m, 3H).

[0376] MS (ESI) m/z = 576 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[0377] **1.32. 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-032)**

[0378] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-아미노베라트룰(3d; 128 mg, 0.90 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 124 mg, 0.71 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-032를 획득하였다.

[0379] 흰색 고체(220 mg, 수율 50%), Mp: 210.5-212.4℃.

[0380] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (s, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 3H), 7.17 - 6.97 (m, 8H), 6.69 - 6.55 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.35 (bs, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 0.90 (m, 3H).

[0381] MS (ESI) m/z = 582 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 558 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0382] **1.33. 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-033)**

[0383] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 122 mg, 0.90 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 186 mg, 1.07 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-033을 획득하였다.

[0384] 밝은 오렌지색 고체(25 mg, 수율 6%), Mp: 173.2-174.6°C.

[0385] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.02 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 3H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 7.07 - 7.01 (m, 5H), 6.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.85 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.08 - 0.93 (m, 3H).

[0386] MS (ESI) m/z = 564 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 540 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0387] **1.34. 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-034)**

[0388] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-메톡시아닐린(3b; 110 mg, 0.90 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 192 mg, 1.10 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-034를 획득하였다.

[0389] 밝은 노란색 고체(62 mg, 수율 16%), Mp: 199.8-201.5°C.

[0390] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.46 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 3H), 7.06 - 7.01 (m, 3H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 - 6.60 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.74 - 3.68 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.11 - 0.88 (m, 3H).

[0391] MS (ESI) m/z = 552 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 528 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0392] **1.35. N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드(WJCPA-035)**

[0393] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-아미노베라트롤(3d; 128 mg, 0.91 mmol), 3-(4-메톡시페닐)프로피온산(4m; 200 mg, 1.10 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-035를 획득하였다.

[0394] 흰색 고체(55 mg, 수율 14%), Mp: 195.6-197.3°C.

[0395] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.50 (bs, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.65 (bs, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.51 - 3.46 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.62

(m, 3H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 3H).

[0396]

MS (ESI) m/z = 587 (M+Na)⁺, 563 (M-H)⁻.

[0397]

1.36. 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-[부틸-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-사이클로헥실-아세트아미드(WJCPA-036)

[0398]

사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 73 mg, 0.67 mmol), 피페로날(2n; 100 mg, 0.67 mmol), 부틸아민(3i; 61 mg, 0.83 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 192 mg, 1.10 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-036을 획득하였다.

[0399]

흰색 고체(126 mg, 수율 38%), Mp: 171.0-173.0°C.

[0400]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.10 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.81 - 3.73 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 2H), 1.86 - 1.82 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 5H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.14 - 0.97 (m, 5H), 0.74 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0401]

MS (ESI) m/z = 512 (M+Na)⁺, 488 (M-H)⁻.

[0402]

1.37. N-사이클로헥실-2-(4-에틸-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드(WJCPA-037)

[0403]

사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 82 mg, 0.75 mmol), 4-에틸벤즈알데하이드(2k; 100 mg, 0.75 mmol), 아닐린(3g; 87 mg, 0.93 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 196 mg, 1.12 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-037을 획득하였다.

[0404]

흰색 고체(30 mg, 수율 8%), Mp: 176.0-177.0°C.

[0405]

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 4H), 7.05 - 6.95 (m, 6H), 6.03 (s, 1H), 5.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.55 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 3H), 1.48 - 1.22 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.08 - 0.89 (m, 3H).

[0406]

MS (ESI) m/z = 516 (M+Na)⁺, 492 (M-H)⁻.

[0407]

1.38. 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-N-tert-부틸-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-038)

[0408]

tert-부틸 이소시아나이드(1d; 29 mg, 0.35 mmol), 이민(5c; 100 mg, 0.35 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-브로모아닐린(3f)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 75 mg, 0.43 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-038을 획득하였다.

[0409]

밝은 노란색 고체(52 mg, 수율 26%), Mp: 213.2-215.6°C.

[0410]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 7H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.29 (s, 9H).

[0411]

MS (ESI) m/z = 585 (M+Na)⁺.

[0412] **1.39. N-(4-브로모-페닐)-N-[tert-부틸카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드(WJCPA-039)**

[0413] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 29 mg, 0.35 mmol), 이민(5c; 100 mg, 0.35 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-브로모아닐린(3f)의 반응에 의해 형성된 화합물), 5-메톡시-2-니트로벤조산(4i; 103 mg, 0.52 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-039를 획득하였다.

[0414] 갈색 고체(62 mg, 수율 30%), Mp: 111.3-116.8°C.

[0415] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.92 ~ 6.89 (m, 2H), 6.81 ~ 6.74 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.02 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).

[0416] MS (ESI) m/z = 607 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0417] **1.40. N-tert-부틸-2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-040)**

[0418] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 32 mg, 0.39 mmol), 이민(5e; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-클로로벤즈알데하이드(2f)와 4-이소프로필아닐린(3a)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 84 mg, 0.48 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-040을 획득하였다.

[0419] 밝은 노란색 고체(52 mg, 수율 25%), Mp: 184.2-186.6°C.

[0420] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (s, 1H), 7.35 ~ 7.30 (m, 3H), 7.17 ~ 7.00 (m, 8H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.86 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0421] MS (ESI) m/z = 538 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 514 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[0422] **1.41. N-[tert-부틸카바모일-(4-클로로-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드(WJCPA-041)**

[0423] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 32 mg, 0.39 mmol), 이민(5e; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-클로로벤즈알데하이드(2f)와 4-이소프로필아닐린(3a)의 반응에 의해 형성된 화합물), 5-메톡시-2-니트로벤조산(4i; 114 mg, 0.58 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-041을 획득하였다.

[0424] 밝은 노란색 고체(84 mg, 수율 40%), Mp: 136.0-138.0°C.

[0425] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.90 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (s, 4H), 6.84 (s, 4H), 6.77 ~ 6.70 (m, 2H), 6.11 (bs, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.69 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0426] MS (ESI) m/z = 560 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0427] **1.42. N-[tert-부틸카바모일-(4-클로로-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드(WJCPA-042)**

[0428] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 32 mg, 0.39 mmol), 이민(5e; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-클로로벤즈알데하이드(2f)와 4-이소프로필아닐린(3a)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-(3-메톡시페닐)프로피온산(4j; 105 mg, 0.58 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고

컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-042를 획득하였다.

[0429]

흰색 고체(103 mg, 수율 50%), Mp: 124.0-125.9°C.

[0430]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 - 7.10 (m, 4H), 7.03 - 7.01 (m, 4H), 6.71 - 6.59 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.88 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.83 (heptet, J = 6.6 Hz, 1H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0431]

MS (ESI) m/z = 543 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0432]

1.43. N-사이클로헥실-2-(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-043)

[0433]

사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 60 mg, 0.55 mmol), 이민(5f; 150 mg, 0.55 mmol; 메탄올에서 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(2c)와 p-아니시딘(3b)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 121 mg, 0.69 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-043을 획득하였다.

[0434]

흰색 고체(235 mg, 수율 76%), Mp: 105.1-108.3°C.

[0435]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.72 - 6.53 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (s, 5H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.10 - 0.95 (m, 3H).

[0436]

MS (ESI) m/z = 578 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 514 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[0437]

1.44. N-[사이클로헥실카바모일-(3,4-디메톡시-페닐)-메틸]-3-(3-메톡시-페닐-N-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드(WJCPA-044)

[0438]

사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 60 mg, 0.55 mmol), 이민(5f; 150 mg, 0.55 mmol; 메탄올에서 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(2c)와 p-아니시딘(3b)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 121 mg, 0.69 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-044를 획득하였다.

[0439]

흰색 고체(80 mg, 수율 25%), Mp: 129.9-135.7°C.

[0440]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 6H), 6.60 - 6.58 (m, 2H), 6.49 (bs, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 2H), 1.96 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.17 - 1.00 (m, 3H).

[0441]

MS (ESI) m/z = 583 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0442]

1.45. N-tert-부틸-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-045)

[0443]

tert-부틸 이소시아나이드(1d; 42 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100mg, 0.51mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 86 mg, 0.64 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 112 mg, 0.64 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-045를 획득하였다.

[0444]

흰색 고체(225 mg, 수율 77%), Mp: 88.9-95.3°C.

[0445] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.98 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.91 (m, 3H), 6.29 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.59 (s, 6H), 2.84 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0446] MS (ESI) m/z = 594 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0447] **1.46. N-[tert-부틸카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-6-클로로-N-(4-이소프로필-페닐)-니코틴아미드 (WJCPA-046)**

[0448] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 42 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100mg, 0.51mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 86 mg, 0.64 mmol), 6-클로로니코틴산(4k; 101 mg, 0.64 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-046을 획득하였다.

[0449] 흰색 고체(132 mg, 수율 46%), Mp: 74.6-80.0°C.

[0450] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.94 - 6.87 (m, 4H), 6.34 (s, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 2.75 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0451] MS (ESI) m/z = 576 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0452] **1.47. N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-메틸-벤즈아미드(WJCPA-047)**

[0453] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.48 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), o-톨루엔산(4e; 85 mg, 0.60 mmol) 및 용매로서 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-047을 획득하였다.

[0454] 흰색 고체(56 mg, 수율 28%), Mp: 149.4-154.4°C.

[0455] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.08 - 6.99 (m, 4H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.56 - 6.48 (m, 2H), 6.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.65 (bs, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 3H), 1.37 - 1.30 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 3H).

[0456] MS (ESI) m/z = 525 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0457] **1.48. N-(4-브로모-페닐)-5-메톡시-2-니트로-N-[(4-니트로-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-벤즈아미드(WJCPA-048)**

[0458] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 34 mg, 0.35 mmol), 이민(5c; 100 mg, 0.35 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-브로모아닐린(3f)의 반응에 의해 형성된 화합물), 5-메톡시-2-니트로벤조산(4i; 85 mg, 0.43 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-048을 획득하였다.

[0459] 갈색 고체(174 mg, 수율 83%), Mp: 91.6-95.3°C.

[0460] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.81 - 6.76 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.16 (bs, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 4H), 0.89 (t, J = 7.2 Hz,

3H).

[0461] MS (ESI) m/z = 621 (M+Na)⁺.

[0462] **1.49. 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-(4-이소프로필-페닐)-아미드(WJCPA-049)**

[0463] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 70 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100mg, 0.51mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 86 mg, 0.64 mmol), 인돌-2-카르복시산(4c; 103 mg, 0.64 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-049를 획득하였다.

[0464] 흰색 고체(120 mg, 수율 40%), Mp: 253.7-255.1°C.

[0465] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 9.23 (s, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 6.39 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (s, 6H), 2.93 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 3H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.19 - 1.05 (m, 3H).

[0466] MS (ESI) m/z = 606 (M+Na)⁺, 582 (M-H)⁻.

[0467] **1.50. 클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-니코틴아미드(WJCPA-050)**

[0468] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 70 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100mg, 0.51mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 86 mg, 0.64 mmol), 6-클로로니코틴산(4k; 100 mg, 0.64 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-050을 획득하였다.

[0469] 흰색 고체(44 mg, 수율 14%), Mp: 245.3-247.6°C.

[0470] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.89 (m, 4H), 6.34 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 2.76 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 3H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.18 - 0.92 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0471] MS (ESI) m/z = 602 (M+Na)⁺.

[0472] **1.51. N-[사이클로헥실카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드(WJCPA-051)**

[0473] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 70 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100mg, 0.51mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 86 mg, 0.64 mmol), 5-메톡시-2-니트로벤조산(4i; 126 mg, 0.64 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-051을 획득하였다.

[0474] 갈색 고체(224 mg, 수율 70%), Mp: 161.3-163.3°C.

[0475] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 4H), 6.76 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 6.50 (s, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.95 (bs, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 2.72 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

- [0476] MS (ESI) m/z = 642 (M+Na)⁺.
- [0477] **1.52. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드 (WJCPA-052)**
- [0478] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 47 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 5-메톡시-2-니트로벤조산(4i; 87 mg, 0.44 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-052를 획득하였다.
- [0479] 흰색 고체(174 mg, 수율 84%), Mp: 118.0-120.5°C.
- [0480] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 - 6.74 (m, 2H), 6.47 - 6.38 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.18 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 3H), 1.39 - 1.33 (m, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 3H).
- [0481] MS (ESI) m/z = 615 (M+Na)⁺.
- [0482] **1.53. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드 (WJCPA-053)**
- [0483] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 47 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-(4-메톡시페닐)프로피온산(4m; 79 mg, 0.44 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-053을 획득하였다.
- [0484] 흰색 고체(47 mg, 수율 23%), Mp: 182.0-185.5°C.
- [0485] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 6.80 - 6.75 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.90 (bs, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.76 (s, 3H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.40 - 2.35 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.20 - 1.04 (m, 3H).
- [0486] MS (ESI) m/z = 598 (M+Na)⁺, 574 (M-H)⁻.
- [0487] **1.54. 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-니코틴아미드 (WJCPA-054)**
- [0488] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 47 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 6-클로로니코틴산(4k; 69 mg, 0.44 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-054를 획득하였다.
- [0489] 회색 고체(131 mg, 수율 67%), Mp: 196.3-198.5°C.
- [0490] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.59 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (dd, J = 8.4, 0.6 Hz, 1H), 6.72 (bs, 1H), 6.50 - 6.46 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 3H), 1.40 - 1.32 (m, 2H), 1.22 - 1.06 (m, 3H).

- [0491] MS (ESI) m/z = 575 (M+Na)⁺, 551 (M-H)⁻.
- [0492] **1.55. 2-[아세틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-055)**
- [0493] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 47 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 아세트산(4s; 26 mg, 0.44 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-055를 획득하였다.
- [0494] 밝은 노란색 고체(18 mg, 수율 11%), Mp: 178.8-180.8℃.
- [0495] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 6.67 - 6.63 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.85 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (bs, 3H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.69 - 1.51 (m, 3H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 1.27 - 1.15 (m, 3H).
- [0496] MS (ESI) m/z = 478 (M+Na)⁺.
- [0497] **1.56. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,5-디메틸-벤즈아미드(WJCPA-056)**
- [0498] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 47 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 2,5-디메틸벤조산(4g; 66 mg, 0.44 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-056을 획득하였다.
- [0499] 진한 초록색 고체(48 mg, 수율 25%), Mp: 175.9-177.9℃.
- [0500] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.51 - 6.43 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.27 - 1.13 (m, 3H).
- [0501] MS (ESI) m/z = 544 (M-H)⁻.
- [0502] **1.57. N-사이클로헥실-2-[[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2-1H-인돌-3-일-아세틸]-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-057)**
- [0503] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 35 mg, 0.32 mmol), 이민(5h; 100 mg, 0.32 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 70 mg, 0.40 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-057을 획득하였다.
- [0504] 노란색 고체(94 mg, 수율 49%), Mp: 100.2-104.3℃.
- [0505] ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.66 - 3.56 (m, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.12 - 0.99 (m, 3H).

[0506] MS (ESI) m/z = 597 (M-H)⁻.

[0507] **1.58. 2-((2-클로로-아세틸)-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노)-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-058)**

[0508] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 35 mg, 0.32 mmol), 이민(5h; 100 mg, 0.32 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n)의 반응에 의해 형성된 화합물), 클로로아세트산(4u; 38 mg, 0.40 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-058을 획득하였다.

[0509] 밝은 노란색 고체(124 mg, 수율 75%), Mp: 227.2-229.0°C.

[0510] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.63 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 3H).

[0511] MS (ESI) m/z = 516 (M-H)⁻.

[0512] **1.59. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2-메틸-5-니트로-벤즈아미드(WJCPA-059)**

[0513] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 35 mg, 0.32 mmol), 이민(5h; 100 mg, 0.32 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n)의 반응에 의해 형성된 화합물), 2-메틸-5-니트로벤조산(4h; 73 mg, 0.40 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-059를 획득하였다.

[0514] 노란색 고체(188 mg, 수율 97%), Mp: 108.4-113.5°C.

[0515] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.19 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 2.54 - 2.50 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 1.46 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.13 (m, 3H).

[0516] MS (ESI) m/z = 603 (M-H)⁻.

[0517] **1.60. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-5-메톡시-2-니트로-벤즈아미드(WJCPA-060)**

[0518] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 35 mg, 0.32 mmol), 이민(5h; 100 mg, 0.32 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n)의 반응에 의해 형성된 화합물), 5-메톡시-2-니트로벤조산(4i; 79 mg, 0.40 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-060을 획득하였다.

[0519] 노란색 고체(196 mg, 수율 99%), Mp: 104.5-107.6°C.

[0520] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 - 8.22 (m, 3H), 7.78 (bs, 2H), 7.02 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 6.77 - 6.62 (m, 3H), 6.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.94 - 5.83 (m, 1H), 3.97 - 3.91 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 3H).

- [0521] MS (ESI) m/z = 643 (M+Na)⁺, 619 (M-H)⁻.
- [0522] **1.61. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-메틸-벤즈아미드(WJCPA-061)**
- [0523] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 48 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), o-톨루엔산(4e; 60 mg, 0.44 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-061을 획득하였다.
- [0524] 노란색 고체(49 mg, 수율 26%), Mp: 101.3-105.5°C.
- [0525] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.08 - 6.92 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 6.45 - 6.38 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 1.19 - 1.11 (m, 3H).
- [0526] MS (ESI) m/z = 530 (M-H)⁻.
- [0527] **1.62. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,2-디메틸-프로피온아미드(WJCPA-062)**
- [0528] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 48 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 피발산(pivalic acid, 4t; 45 mg, 0.44 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-062를 획득하였다.
- [0529] 회색 고체(9 mg, 수율 5%), Mp: 153.0-154.6°C.
- [0530] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 - 6.54 (m, 3H), 6.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 2.00 - 1.86 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 3H), 1.05 (s, 9H).
- [0531] MS (ESI) m/z = 496 (M-H)⁻.
- [0532] **1.63. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-5-메톡시-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-2-니트로-벤즈아미드(WJCPA-063)**
- [0533] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 2-(3-메톡시페닐)에틸아민(3m; 125 mg, 0.83 mmol), 5-메톡시-2-니트로벤조산(4i; 164 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-063을 획득하였다.
- [0534] 노란색 고체(340 mg, 수율 86%), Mp: 97.9-101.8°C.
- [0535] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 - 8.19 (m, 3H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.80 - 6.62 (m, 3H), 6.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.00 - 5.87 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 2.75 - 2.56 (m, 2H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 2H), 1.28 - 1.23 (m, 3H).
- [0536] MS (ESI) m/z = 613 (M+Na)⁺, 589 (M-H)⁻.
- [0537] **1.64. 2-{아세틸-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노}-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-**

064)

[0538] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 2-(3-메톡시페닐)에틸아민(3m; 125 mg, 0.83 mmol), 아세트산(4s; 50 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-064를 획득하였다.

[0539] 흰색 고체(198 mg, 수율 65%), Mp: 172.2-174.2°C.

[0540] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.54 (bs, 1H), 6.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.54 - 2.44 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 - 1.89 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.22 - 1.10 (m, 3H).

[0541] MS (ESI) m/z = 452 (M-H) $^-$.

[0542] **1.65. 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-니코틴아미드 (WJCPA-065)**

[0543] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 2-(3-메톡시페닐)에틸아민(3m; 125 mg, 0.83 mmol), 6-클로로니코틴산(4k; 131 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-065를 획득하였다.

[0544] 노란색 고체(296 mg, 수율 81%), Mp: 87.5-90.8°C.

[0545] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (bs, 2H), 7.57 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 6.21 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.13 (m, 3H).

[0546] MS (ESI) m/z = 549 (M-H) $^-$.

[0547] **1.66. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드 (WJCPA-066)**

[0548] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 2-(3-메톡시페닐)에틸아민(3m; 125 mg, 0.83 mmol), 벤조산(4d; 101 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-066을 획득하였다.

[0549] 흰색 고체(246 mg, 수율 72%), Mp: 157.9-160.7°C.

[0550] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.66 (bs, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 5H), 7.05 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 6.31 - 6.21 (m, 2H), 5.88 (bs, 1H), 3.90 - 3.84 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 2.73 (bs, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.68 (m, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.28 - 1.17 (m, 3).

[0551] MS (ESI) m/z = 514 (M-H) $^-$.

[0552] **1.67. N-벤질-2-(4-니트로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드 (WJCPA-067)**

[0553] 벤질 이소시아나이드(1b; 67 mg, 0.57mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 80 mg, 0.57 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 96 mg, 0.71 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 124 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기

1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-067을 획득하였다.

[0554] 흰색 고체(144 mg, 수율 55%), Mp: 158.0-160.1°C.

[0555] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 6H), 7.19 - 6.99 (m, 10H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.31 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.84 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0556] MS (ESI) m/z = 572 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 588 ($\text{M}+\text{K}$)⁺, 548 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0557] **1.68. N-벤질-2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐-아세트아미드(WJCPA-068)**

[0558] 벤질 이소시아나이드(1b; 67 mg, 0.57mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 80 mg, 0.57 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 96 mg, 0.71 mmol), 클로로아세트산(4u; 67 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-068을 획득하였다.

[0559] 흰색 고체(136 mg, 수율 51%), Mp: 158.6-160.6°C.

[0560] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 - 7.22 (m, 8H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.07 (m, 3H), 6.14 (bs, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.48 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 2.86 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0561] MS (ESI) m/z = 507 ($\text{M}+\text{K}$)⁺, 469 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0562] **1.69. 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-069)**

[0563] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 55 mg, 0.57mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 80 mg, 0.57 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 96 mg, 0.71 mmol), 클로로아세트산(4u; 67 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-069를 획득하였다.

[0564] 흰색 고체(49 mg, 수율 19%), Mp: 157.4-159.4°C.

[0565] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 - 7.15 (m, 3H), 7.10 - 7.07 (m, 5H), 5.91 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 3.86 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 3.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.48 (pentet, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 4H), 1.20 (dd, J = 6.9, 0.9 Hz, 6H), 0.86 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0566] MS (ESI) m/z = 487 ($\text{M}+\text{K}$)⁺, 449 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0567] **1.70. 2-[(2-클로로-아세틸)-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-070)**

[0568] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 64 mg, 0.66mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 80 mg, 0.66 mmol), 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n; 149 mg, 0.82 mmol), 클로로아세트산(4u; 77 mg, 0.82 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-070을 획득하였다.

[0569] 흰색 고체(150 mg, 수율 48%), Mp: 157.1-161.1°C.

[0570] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.93 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.75 (bs, 2H), 1.47 (pentet, J = 6.6 Hz, 2H), 1.31 - 1.23 (m, 2H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[0571]

MS (ESI) m/z = 499 (M+Na)⁺.

[0572]

1.71. 2-[아세틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-071)

[0573]

1-펜틸 이소시아나이드(1c; 64 mg, 0.66mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 80 mg, 0.66 mmol), 4-아미노베라트롤(3d; 126 mg, 0.82 mmol), 아세트산(4s; 49 mg, 0.82 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-071을 획득하였다.

[0574]

밝은 갈색 고체(181 mg, 수율 67%), Mp: 86.7-90.5°C.

[0575]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.56 - 6.30 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.76 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (bs, 3H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.46 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[0576]

MS (ESI) m/z = 415 (M+H)⁺.

[0577]

1.72. N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-벤즈아미드(WJCPA-072)

[0578]

1-펜틸 이소시아나이드(1c; 56 mg, 0.58 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.58 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 벤조산(4d; 89 mg, 0.73 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-072를 획득하였다.

[0579]

갈색 고체(152 mg, 수율 30%), Mp: 100.9-105.7°C.

[0580]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.22 - 7.08 (m, 5H), 6.70 - 6.67 (m, 2H), 6.55 (bs, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.88 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 2H), 1.49 (pentet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 - 1.20 (m, 4H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[0581]

MS (ESI) m/z = 515 (M+K)⁺, 499 (M+Na)⁺.

[0582]

1.73. N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-부티라미드(WJCPA-073)

[0583]

1-펜틸 이소시아나이드(1c; 56 mg, 0.58 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.58 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 부티르산(4q; 64 mg, 0.73 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-073을 획득하였다.

[0584]

진한 빨간색 고체(195 mg, 수율 76%), Mp: 81.5-83.7°C.

[0585]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.46 - 6.25 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.79 (bs, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.86 - 3.62 (m, 6H), 3.25 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.45 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 - 1.17 (m, 4H), 0.87 - 0.80 (m, 6H).

[0586]

MS (ESI) m/z = 481 (M+K)⁺, 465 (M+Na)⁺.

[0587]

1.74. 헥사노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드(WJCPA-074)

[0588]

1-펜틸 이소시아나이드(1c; 56 mg, 0.58 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.58 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 헥사노익산(4o; 85 mg, 0.73 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-074를 획득하였다.

- [0589] 밝은 갈색 고체(131 mg, 수율 48%), Mp: 71.0-74.0℃.
- [0590] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 5.96 - 5.90 (m, 3H), 5.76 (s, 1H), 3.87 (s, 1.5H), 3.82 (s, 3H), 3.57 (bs, 1.5H), 3.25 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.45 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.14 (m, 8H), 0.90 - 0.80 (m, 6H).
- [0591] MS (ESI) m/z = 509 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$, 493 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
- [0592] **1.75. N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-프로피온아미드(WJCPA-075)**
- [0593] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 56 mg, 0.58 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.58 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 프로피온산(4r; 85 mg, 0.73 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-075를 획득하였다.
- [0594] 밝은 갈색 고체(120 mg, 수율 48%), Mp: 88.5-91.6℃.
- [0595] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.30 - 5.91 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.75 (bs, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.45 (pentet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 4H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H).
- [0596] MS (ESI) m/z = 467 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$, 451 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
- [0597] **1.76. N-벤질-2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-076)**
- [0598] 벤질 이소시아나이드(1b; 83 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), p-아니시딘(3b; 109 mg, 0.89 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 156 mg, 0.89 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-076을 획득하였다.
- [0599] 흰색 고체(104 mg, 수율 27%), Mp: 160.2-163.4℃.
- [0600] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.01 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 4H), 7.18 - 7.10 (m, 5H), 7.06 - 7.00 (m, 3H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 - 6.60 (m, 2H), 6.28 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.42 (dd, J = 5.7, 2.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).
- [0601] MS (ESI) m/z = 576 ($\text{M}+\text{K}$) $^+$.
- [0602] **1.77. 2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-077)**
- [0603] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 78 mg, 0.80 mmol), 4-플루오로벤즈알데하이드(2g; 100 mg, 0.80 mmol), p-아니시딘(3b; 124 mg, 1.00 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 176 mg, 1.00 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-077을 획득하였다.
- [0604] 흰색 고체(199 mg, 수율 49%), Mp: 140.2-144.5℃.
- [0605] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 5H), 6.88 - 6.81 (m, 2H), 6.76 - 6.58 (m, 2H), 6.50 - 6.38 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.86 (bs, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 4H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

- [0606] MS (ESI) m/z = 540 (M+K)⁺, 524 (M+Na)⁺, 500 (M-H)⁻.
- [0607] **1.78. N-사이클로헥실-2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-078)**
- [0608] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 62 mg, 0.57 mmol), 3,4-디클로로벤즈알데하이드(2e; 100 mg, 0.57 mmol), p-아니시딘(3b; 88 mg, 0.71 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 125 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-078을 획득하였다.
- [0609] 흰색 고체(199 mg, 수율 62%), Mp: 186.3-187.7°C.
- [0610] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1.5H), 7.08 - 7.03 (m, 1.5H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 6.71 (bs, 3H), 6.04 (s, 1H), 5.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.76 - 3.68 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.11 - 0.88 (m, 3H).
- [0611] MS (ESI) m/z = 586 (M+Na)⁺.
- [0612] **1.79. N-벤질-2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-079)**
- [0613] 벤질 이소시아나이드(1b; 67 mg, 0.57 mmol), 3,4-디클로로벤즈알데하이드(2e; 100 mg, 0.57 mmol), p-아니시딘(3b; 88 mg, 0.71 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 125 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-079를 획득하였다.
- [0614] 흰색 고체(72 mg, 수율 22%), Mp: 180.8-183.0°C.
- [0615] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.99 (s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 5H), 7.21 - 7.12 (m, 4H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.96 - 6.89 (m, 3H), 6.73 - 6.61 (m, 2H), 6.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.41 - 4.38 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).
- [0616] MS (ESI) m/z = 610 (M+K)⁺, 594 (M+Na)⁺.
- [0617] **1.80. 2-(3,4-디클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-080)**
- [0618] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 55 mg, 0.57 mmol), 3,4-디클로로벤즈알데하이드(2e; 100 mg, 0.57 mmol), p-아니시딘(3b; 88 mg, 0.71 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 125 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-080을 획득하였다.
- [0619] 밝은 노란색 고체(201 mg, 수율 64%), Mp: 80.6-84.7°C.
- [0620] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.04 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 6.62 - 6.51 (m, 3H), 6.02 (bs, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 2.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.39 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 - 1.16 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
- [0621] MS (ESI) m/z = 590 (M+K)⁺, 574 (M+Na)⁺.

- [0622] 1.81. N-사이클로헥실-2-({2-[1-(4-메톡시-벤질)-1H-인돌-3-일]-아세틸}-페닐-아미노)-2-페닐-아세트아미드 (WJCPA-081)
- [0623] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 51 mg, 0.47 mmol), 벤즈알데하이드(2l; 50 mg, 0.47 mmol), 아닐린(3g; 47 mg, 0.50 mmol), [1-(4-메톡시-벤질)-1H-인돌-3-일]-아세트산(4b; 149 mg, 0.50 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-081을 획득하였다.
- [0624] 흰색 고체(33 mg, 수율 11%), Mp: 187.3-191.9℃.
- [0625] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 - 7.00 (m, 14H), 6.82 - 6.79 (m, 3H), 6.06 (s, 1H), 5.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.62 - 1.51 (m, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 2H), 1.10 - 0.85 (m, 3H).
- [0626] MS (ESI) m/z = 608 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 584 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
- [0627] 1.82. N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-082)
- [0628] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.50 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100 mg, 0.51 mmol), 4-아미노베라트롤(3d; 97 mg, 0.63 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 133 mg, 0.76 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-082를 획득하였다.
- [0629] 밝은 오렌지색 고체(239 mg, 수율 76%), Mp: 113.5-115.6℃.
- [0630] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.99 (s, 1H), 7.39 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.63 - 3.61 (m, 9H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.18 - 1.03 (m, 3H).
- [0631] MS (ESI) m/z = 638 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 614 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
- [0632] 1.83. N-사이클로헥실-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드(WJCPA-083)
- [0633] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 65 mg, 0.60 mmol), 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(2c; 100 mg, 0.60 mmol), 아닐린(3g; 70 mg, 0.75 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 126 mg, 0.72 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-083을 획득하였다.
- [0634] 흰색 고체(86 mg, 수율 27%), Mp: 183.0-187.9℃.
- [0635] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 5H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 6.77 - 6.64 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 2H), 1.13 - 0.91 (m, 3H).
- [0636] MS (ESI) m/z = 548 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 524 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
- [0637] 1.84. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드 (WJCPA-084)
- [0638] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 4-메

톡시아닐린(3b; 123 mg, 0.82 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 103 mg, 0.66 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-084를 획득하였다.

[0639] 밝은 노란색 고체(30 mg, 수율 8%), Mp: 205.5-207.9°C.

[0640] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 - 7.98 (m, 3H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 - 7.31 (m, 4H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.70 (bs, 2H), 6.17 (s, 1H), 6.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 1.80 - 1.75 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 3H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.11 - 0.86 (m, 3H).

[0641] MS (ESI) m/z = 563 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺, 539 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0642] **1.85. N-(4-브로모-페닐)-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드 (WJCPA-085)]**

[0643] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 이민(5c; 100 mg, 0.35 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-브로모아닐린(3f)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-(3-메톡시페닐)프로피온산(4i; 140 mg, 0.75 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-085를 획득하였다.

[0644] 밝은 초록색 고체(160 mg, 수율 54%), Mp: 163.0-167.0°C.

[0645] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.53 (s, 0.5H), 8.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 9.0 Hz, 2.5H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1.5H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.18 - 7.13 (m, 1.5H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.89 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 - 2.30 (m, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 2H), 1.19 - 0.99 (m, 3H).

[0646] MS (ESI) m/z = 592 ($\text{M}-\text{H}$)⁻.

[0647] **1.86. N-사이클로헥실-2-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-086)]**

[0648] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 바닐린(2d; 100 mg, 0.66 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 111 mg, 0.82 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 144 mg, 0.82 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-086을 획득하였다.

[0649] 밝은 노란색 고체(146 mg, 수율 40%), Mp: 112.5-116.0°C.

[0650] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.00 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 2H), 7.05 - 6.98 (m, 4H), 6.75 - 6.66 (m, 2H), 6.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.75 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.84 (heptet, J = 6.6 Hz, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 3H), 1.34 - 1.18 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.09 - 0.94 (m, 3H).

[0651] MS (ESI) m/z = 576 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0652] **1.87. N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-3-메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드(WJCPA-087)]**

[0653] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 바닐린(2d; 100 mg, 0.66 mmol), 4-이소프로필아닐린

(3a; 111 mg, 0.82 mmol), 벤조산(4d; 72 mg, 0.66 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-087을 획득하였다.

[0654] 흰색 고체(18 mg, 수율 5%), Mp: 109.9-114.1°C.

[0655] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.31 - 7.28 (m, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 4H), 6.91 - 6.79 (m, 6H), 6.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.73 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 3H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 1.19 - 1.08 (m, 3H), 1.09 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

[0656] MS (ESI) m/z = 523 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0657] **1.88. N-[tert-부틸카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,2-디메틸-프로피온아미드 (WJCPA-088)**

[0658] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 33 mg, 0.40 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.40 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알 데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 피발산(pivalic acid, 4t; 51 mg, 0.50 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-088을 획득하였다.

[0659] 흰색 고체(69 mg, 수율 40%), Mp: 221.0-224.0°C.

[0660] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (bs, 0.5H), 7.10 (bs, 0.5H), 6.93 (s, 2H), 6.69 (bs, 0.5H), 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 6.46 (bs, 1.5H), 6.16 (bs, 0.5H), 6.11 (bs, 0.5H), 5.74 (bs, 2H), 3.81 (bs, 4.5H), 3.53 (bs, 1.5H), 1.31 (s, 9H), 1.03 (s, 9H).

[0661] MS (ESI) m/z = 465 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0662] **1.89. N-tert-부틸-2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노-2-(4-히드록시-페닐)-아세트아미드 (WJCPA-089)**

[0663] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 33 mg, 0.40 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.40 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알 데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 88 mg, 0.50 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-089를 획득하였다.

[0664] 밝은 노란색 고체(135 mg, 수율 67%), Mp: 154.3-159.2°C.

[0665] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 7.04 - 7.01 (m, 3H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.31 (bs, 2H), 1.29 (s, 9H).

[0666] MS (ESI) m/z = 538 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

[0667] **1.90. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-나프탈렌-1-일-아세트아미드 (WJCPA-090)**

[0668] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 70 mg, 0.64 mmol), 1-나프탈데하이드(2m; 100 mg, 0.64 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 108 mg, 0.80 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 168 mg, 0.96 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=5:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-090을 획득하였다.

- [0669] 흰색 고체(142 mg, 수율 39%), Mp: 109.9-115.0℃.
- [0670] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 - 8.02 (m, 2H), 7.83 - 7.80 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 3H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.01 (m, 8H), 5.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.69 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.66 - 1.54 (m, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.09 - 0.89 (m, 3H), 1.08 (dd, J = 6.9, 2.4 Hz, 6H).
- [0671] MS (ESI) m/z = 580 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 556 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
- [0672] **1.91. 2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드 (WJCPA-091)**
- [0673] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 77 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), 4-메톡시벤질아민(3i; 124 mg, 0.90 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 124 mg, 0.71 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-090을 획득하였다.
- [0674] 밝은 노란색 고체(50 mg, 수율 12%), Mp: 155.6-158.9℃.
- [0675] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.06 (m, 7H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.74 - 6.71 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 51, 17.4 Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 3H).
- [0676] MS (ESI) m/z = 566 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 542 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
- [0677] **1.92. 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-니코틴아미드(WJCPA-092)**
- [0678] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.60 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 6-클로로니코틴산(4k; 144 mg, 0.90 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-025를 획득하였다.
- [0679] 흰색 고체(85 mg, 수율 27%), Mp: 123.5-131.4℃ (dec).
- [0680] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 3H), 1.40 - 1.28 (m, 2H), 1.19 - 1.01 (m, 3H).
- [0681] MS (ESI) m/z = 546 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
- [0682] **1.93. N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2,3-디메틸-벤즈아미드(WJCPA-093)**
- [0683] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 66 mg, 0.60 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.60 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 2,3-디메틸벤조산(4f; 135 mg, 0.90 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-093을 획득하였다.
- [0684] 흰색 고체(170 mg, 수율 56%), Mp: 157.2-161.2℃.

- [0685] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 – 6.80 (m, 2H), 6.06 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.56 – 6.46 (m, 2H), 6.39 – 6.35 (m, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 3H), 1.42 – 1.29 (m, 2H), 1.18 – 1.04 (m, 3H).
- [0686] MS (ESI) m/z = 539 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
- [0687] **1.94. N-사이클로헥실-2-(4-히드록시-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-페닐-아미노]-아세트아미드(WJCPA-094)**
- [0688] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 90 mg, 0.83 mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 100 mg, 0.83 mmol), 아닐린(3g; 94 mg, 1.04 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 145 mg, 0.83 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-094를 획득하였다.
- [0689] 밝은 노란색 고체(70 mg, 수율 17%), Mp: 140.0-142.0°C.
- [0690] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.46 (s, 1H), 7.30 – 6.94 (m, 8H), 6.85 – 6.82 (m, 4H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.92 – 5.88 (m, 2H), 3.75 – 3.68 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 2H), 1.50 – 1.48 (m, 3H), 1.28 – 1.20 (m, 2H), 0.98 – 0.80 (m, 3H).
- [0691] MS (ESI) m/z = 504 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
- [0692] **1.95. N-[tert-부틸카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드(WJCPA-095)**
- [0693] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 33 mg, 0.40 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.40 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-(3-메톡시페닐)프로피온산(4i; 90 mg, 0.50 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-095를 획득하였다.
- [0694] 흰색 고체(136 mg, 수율 67%), Mp: 211.4-213.5°C.
- [0695] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.13 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 – 6.60 (m, 8H), 5.93 (bs, 1H), 5.61 (bs, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (bs, 2H), 2.90 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.41 – 2.36 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).
- [0696] MS (ESI) m/z = 543 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
- [0697] **1.96. 1H-인돌-2-카르복시산 [tert-부틸카바모일-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-메틸]-(4-이소프로필-페닐)-아미드(WJCPA-096)**
- [0698] tert-부틸 이소시아나이드(1d; 42 mg, 0.51 mmol), 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a; 100mg, 0.51mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 86 mg, 0.64 mmol), 인돌-2-카르복시산(4c; 103 mg, 0.64 mmol) 및 2,2,2-트리플루오르에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-096을 획득하였다.
- [0699] 흰색 고체(130 mg, 수율 45%), Mp: 242.4-244.0°C.
- [0700] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.23 (s, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 7.13 (bs, 2H), 6.98 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.38 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 6H), 2.93

(heptet, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H).

[0701]

MS (ESI) $m/z = 580$ (M+Na)⁺, 556 (M-H)⁻.

[0702]

1.97. N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드 (WJCPA-097)

[0703]

1-펜틸 이소시아나이드(1c; 38 mg, 0.39 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-(4-메톡시페닐)프로피온산(4m; 88 mg, 0.49 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-097을 획득하였다.

[0704]

흰색 고체(98 mg, 수율 47%), Mp: 150.6-153.0°C.

[0705]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 6.96 (t, $J = 8.7$ Hz, 5H), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 6.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 3H), 5.97 (s, 1H), 5.70 (bs, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.81 (s, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.48 (bs, 2H), 3.25 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 1.46 (pentet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 4H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0706]

MS (ESI) $m/z = 557$ (M+Na)⁺.

[0707]

1.98. 2-[(3,4-디메톡시-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드 (WJCPA-098)

[0708]

1-펜틸 이소시아나이드(1c; 38 mg, 0.39 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 86 mg, 0.49 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-098을 획득하였다.

[0709]

밝은 오렌지색 고체(176 mg, 수율 85%), Mp: 110.5-114.6°C.

[0710]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (s, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 2H), 7.15 - 7.10 (m, 3H), 7.04 - 7.00 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.33 (bs, 2H), 3.22 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.40 (pentet, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 4H), 0.83 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0711]

MS (ESI) $m/z = 552$ (M+Na)⁺.

[0712]

1.99. 4-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-히드록시-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-니트로-벤즈아미드 (WJCPA-099)

[0713]

사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.48 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 4-클로로-2-니트로벤조산(4j; 180 mg, 0.60 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-099를 획득하였다.

[0714]

밝은 노란색 고체(170 mg, 수율 76%), Mp: 153.2-155.5°C.

[0715]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.90 (s, 1H), 7.43 (s, 2H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 3H), 1.39 - 1.31 (m, 2H), 1.21 - 1.10 (m, 3H).

- [0716] MS (ESI) m/z = 590 (M+Na)⁺.
- [0717] **1.100. N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-2-메틸-벤즈아미드(WJCPA-100)**
- [0718] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.48 mmol), 이민(5e; 100 mg, 0.38 mmol; 메탄올에서 4-클로로벤즈알데하이드(2f)와 4-이소프로필아닐린(3a)의 반응에 의해 형성된 화합물), o-톨루엔산(4e; 82 mg, 0.57 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-100을 획득하였다.
- [0719] 흰색 고체(40 mg, 수율 21%), Mp: 153.3-155.2℃.
- [0720] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.20 (s, 4H), 7.04 - 6.97 (m, 3H), 6.92 - 6.80 (m, 5H), 6.10 (s, 1H), 5.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 2.68 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 3H), 1.44 - 1.30 (m, 2H), 1.25 - 1.12 (m, 3H), 1.06 (d, J = 6.9 Hz, 6H).
- [0721] MS (ESI) m/z = 525 (M+Na)⁺.
- [0722] **1.101. 2-[아세틸-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드(WJCPA-101)**
- [0723] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.48 mmol), 이민(5e; 100 mg, 0.38 mmol; 메탄올에서 4-클로로벤즈알데하이드(2f)와 4-이소프로필아닐린(3a)의 반응에 의해 형성된 화합물), 아세트산(4s; 35 mg, 0.57 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-101을 획득하였다.
- [0724] 흰색 고체(40 mg, 수율 24%), Mp: 184.7-186.0℃.
- [0725] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 - 7.13 (m, 2H), 7.10 - 7.05 (m, 4H), 6.96 (bs, 2H), 5.93 (s, 1H), 5.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 2.85 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.17 - 1.83 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.70 - 1.56 (m, 3H), 1.41 - 1.27 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.18 - 1.07 (m, 3H).
- [0726] MS (ESI) m/z = 449 (M+Na)⁺.
- [0727] **1.102. 2-[(4-브로모-페닐)-(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-아미노]-2-(4-니트로-페닐)-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-102)**
- [0728] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 34 mg, 0.35 mmol), 이민(5c; 100 mg, 0.35 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-브로모아닐린(3f)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 75 mg, 0.43 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-102를 획득하였다.
- [0729] 밝은 노란색 고체(60 mg, 수율 30%), Mp: 188.4-190.2℃.
- [0730] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.03 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 7.38 - 7.28 (m, 7H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.96 (bs, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.22 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.40 (pentet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
- [0731] MS (ESI) m/z = 599 (M+Na)⁺.
- [0732] **1.103. N-(4-브로모-페닐)-6-클로로-N-[(4-니트로-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-니코틴아미드(WJCPA-103)**
- [0733] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 34 mg, 0.35 mmol), 이민(5c; 100 mg, 0.35 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하

이드(2h)와 4-브로모아닐린(3f)의 반응에 의해 형성된 화합물), 6-클로로니코틴산(4k; 68 mg, 0.43 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-103을 획득하였다.

[0734] 흰색 고체(116 mg, 수율 59%), Mp: 177.7-179.6°C.

[0735] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.34 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.54 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 4H), 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0736] MS (ESI) m/z = 559 (M+H) $^+$, 557 (M-H) $^-$.

[0737] **1.104. 4-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-(3,4-디메톡시-페닐)-2-니트로-벤즈아미드 (WJCPA-104)**

[0738] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 47 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 4-클로로-2-니트로벤조산(4j; 89 mg, 0.44 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-104를 획득하였다.

[0739] 흰색 고체(51 mg, 수율 24%), Mp: 189.3-194.0°C.

[0740] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (bs, 1H), 6.43 - 6.39 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.28 - 1.15 (m, 3H).

[0741] MS (ESI) m/z = 619 (M+Na) $^+$.

[0742] **1.105. 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드 (WJCPA-105)**

[0743] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 47 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 클로로아세트산(4u; 42 mg, 0.44 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-105를 획득하였다.

[0744] 흰색 고체(145 mg, 수율 84%), Mp: 239.0-241.9°C.

[0745] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.71 - 6.59 (m, 2H), 6.04 (bs, 2H), 5.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 5H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 3H), 1.41 - 1.29 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 3H).

[0746] MS (ESI) m/z = 512 (M+Na) $^+$, 488 (M-H) $^-$.

[0747] **1.106. 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드(WJCPA-106)]**

[0748] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 47 mg, 0.35 mmol), 이민(5g; 100 mg, 0.35 mmol; 2,2,2-트리플루오로에탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 인돌-2-카르복시산(4c; 71 mg, 0.44 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하

여 비스-아미드 화합물 WJCPA-106을 획득하였다.

[0749] 밝은 노란색 고체(81 mg, 수율 41%), Mp: 218.3-219.9℃.

[0750] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.02 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (bs, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.74 (bs, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 3H), 1.40 - 1.30 (m, 2H), 1.27 - 1.04 (m, 3H).

[0751] MS (ESI) m/z = 579 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0752] **1.107. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-N-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-벤즈아미드(WJCPA-107)**

[0753] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 35 mg, 0.32 mmol), 이민(5h; 100 mg, 0.32 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n)의 반응에 의해 형성된 화합물), 벤조산(4d; 49 mg, 0.44 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-107을 획득하였다.

[0754] 흰색 고체(112 mg, 수율 64%), Mp: 194.3-198.0℃.

[0755] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.67 (bs, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 5H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.26 (bs, 1H), 6.10 (bs, 1H), 5.88 (bs, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.54 (bs, 2H), 2.76 - 2.63 (m, 1H), 2.42 - 2.32 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 3H).

[0756] MS (ESI) m/z = 568 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0757] **1.108. 2-{아세틸-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미노}-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-108)**

[0758] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 35 mg, 0.32 mmol), 이민(5h; 100 mg, 0.32 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n)의 반응에 의해 형성된 화합물), 아세트산(4s; 24 mg, 0.40 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-108을 획득하였다.

[0759] 밝은 노란색 고체(55 mg, 수율 35%), Mp: 196.6-198.5℃.

[0760] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.58 - 6.52 (m, 2H), 6.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 1H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 2H), 1.71 - 1.67 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 3H).

[0761] MS (ESI) m/z = 482 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

[0762] **1.109. 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-아미드(WJCPA-109)**

[0763] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 35 mg, 0.32 mmol), 이민(5h; 100 mg, 0.32 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n)의 반응에 의해 형성된 화합물), 인돌-2-카르복시산(4c; 64 mg, 0.40 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피 (n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-109를 획득하였다.

- [0764] 밝은 노란색 고체(161 mg, 수율 86%), Mp: 191.6-192.7℃.
- [0765] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.18 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 - 7.62 (m, 3H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.64 - 6.60 (m, 1H), 6.56 - 6.55 (m, 1H), 6.48 (bs, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 3H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 3H).
- [0766] MS (ESI) m/z = 583 (M-H) $^-$.
- [0767] **1.110. N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-2,2-디메틸-프로피온아미드(WJCPA-110)**
- [0768] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 35 mg, 0.32 mmol), 이민(5h; 100 mg, 0.32 mmol; 메탄올에서 4-니트로벤즈알데하이드(2h)와 3,4-디메톡시페닐에틸아민(3n)의 반응에 의해 형성된 화합물), 피발산(4t; 41 mg, 0.40 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-110을 획득하였다.
- [0769] 밝은 노란색 고체(118 mg, 수율 70%), Mp: 114.2-117.2℃.
- [0770] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 2.85 - 2.79 (m, 2H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 3H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28 - 1.18 (m, 3H).
- [0771] MS (ESI) m/z = 524 (M-H) $^-$.
- [0772] **1.111. N-사이클로헥실-2-((2-1H-인돌-3-일-아세틸)-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노)-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-111)**
- [0773] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100mg, 0.66mmol), 2-(3-메톡시페닐)에틸아민(3m; 125 mg, 0.83 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 145 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-111을 획득하였다.
- [0774] 밝은 노란색 고체(153 mg, 수율 40%), Mp: 169.5-171.3℃.
- [0775] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.10 (m, 5H), 6.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.30 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.80 - 3.59 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 1.85 - 1.81 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.11 - 0.93 (m, 3H).
- [0776] MS (ESI) m/z = 567 (M-H) $^-$.
- [0777] **1.112. 2-((2-클로로-아세틸)-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미노)-N-사이클로헥실-2-(4-니트로-페닐)-아세트아미드(WJCPA-112)**
- [0778] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100mg, 0.66mmol), 2-(3-메톡시페닐)에틸아민(3m; 125 mg, 0.83 mmol), 클로로아세트산(4u; 78 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-112를 획득하였다.
- [0779] 흰색 고체(266 mg, 수율 82%), Mp: 196.4-201.8℃.

[0780] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.18 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 3H).

[0781] MS (ESI) m/z = 486 (M-H) $^-$.

[0782] **1.113. 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-사이클로헥실-아세트아미드 (WJCPA-113)**

[0783] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 62 mg, 0.57 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 80mg, 0.57mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 96 mg, 0.71 mmol), 클로로아세트산(4u; 67 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-113을 획득하였다.

[0784] 흰색 고체(144 mg, 수율 55%), Mp: 192.1-195.5 $^{\circ}\text{C}$.

[0785] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 - 7.14 (m, 3H), 7.09 - 7.06 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 5.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 3H), 2.85 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 3H), 1.41 - 1.26 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.18 - 1.20 (m, 3H).

[0786] MS (ESI) m/z = 459 (M-H) $^-$.

[0787] **1.114. N-[(4-클로로-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-벤즈아미드(WJCPA-114)**

[0788] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 55 mg, 0.57 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 80mg, 0.57mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 96 mg, 0.71 mmol), 벤조산(4d; 87 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-114를 획득하였다.

[0789] 노란색 고체(104 mg, 수율 38%), Mp: 75.5-78.6 $^{\circ}\text{C}$.

[0790] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.32 - 7.09 (m, 7H), 6.92 - 6.85 (m, 4H), 6.16 (bs, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.32 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.74 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.51 (pentet, J = 6.9 Hz, 2H), 1.34 - 1.23 (m, 4H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0791] MS (ESI) m/z = 515 (M+K) $^+$, 477 (M+H) $^+$.

[0792] **1.115. 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-115)**

[0793] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 64 mg, 0.66 mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 80mg, 0.66mmol), p-아니시딘(3b; 101 mg, 0.82 mmol), 클로로아세트산(4u; 77 mg, 0.82 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-115를 획득하였다.

[0794] 회색 고체(91 mg, 수율 33%), Mp: 155.3-156.6 $^{\circ}\text{C}$.

[0795] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (bs, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.64 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.25 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.45 (pentet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 - 1.20 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[0796] MS (ESI) m/z = 157 (M+K) $^+$, 419 (M+H) $^+$.

- [0797] **1.116. 2-브로모-헥사노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드(WJCPA-116)**
- [0798] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 64 mg, 0.66 mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 80mg, 0.66mmol), 4-아미노베라트룰(3d; 126 mg, 0.82 mmol), 2-브로모헥사노익산(4n; 160 mg, 0.82 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-116을 획득하였다.
- [0799] 흰색 고체(54 mg, 수율 15%), Mp: 179.2-181.6℃.
- [0800] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 7.19 (d, J = 2.1 Hz, 0.5H), 6.95 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.63 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 6.28 - 6.25 (m, 0.5H), 6.12 (d, J = 2.4 Hz, 0.5H), 6.07 (s, 1H), 5.70 - 5.61 (m, 1H), 4.08 - 4.02 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.45 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.27 - 1.21 (m, 8H), 0.88 - 0.83 (m, 6H).
- [0801] MS (ESI) m/z = 587 (M+K) $^+$, 571 (M+Na) $^+$.
- [0802] **1.117. N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-2,2-디메틸-프로피온아미드(WJCPA-117)**
- [0803] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 64 mg, 0.66 mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 80mg, 0.66mmol), 4-아미노베라트룰(3d; 126 mg, 0.82 mmol), 피발산(4t; 84 mg, 0.82 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-117을 획득하였다.
- [0804] 흰색 고체(71 mg, 수율 24%), Mp: 192.7-194.4℃.
- [0805] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.14 - 6.04 (m, 2H), 5.75 (bs, 2H), 3.81 (s, 4H), 3.57 (bs, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 1.44 (pentet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.31 - 1.19 (m, 4H), 1.04 (s, 9H), 0.84 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
- [0806] MS (ESI) m/z = 495 (M+K) $^+$, 479 (M+Na) $^+$.
- [0807] **1.118. 펜타노익산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드(WJCPA-118)**
- [0808] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 56 mg, 0.58 mmol), 이민(5d; 150 mg, 0.58 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 발레르산(4p; 75 mg, 0.73 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-118을 획득하였다.
- [0809] 분홍색 고체(186 mg, 수율 70%), Mp: 77.4-80.7℃.
- [0810] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.30 (s, 1H), 6.20 - 6.03 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 5.78 (bs, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.57 (bs, 2H), 3.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.45 (pentet, J = 6.6 Hz, 2H), 1.30 - 1.15 (m, 6H), 0.87 - 0.77 (m, 6H).
- [0811] MS (ESI) m/z = 495 (M+K) $^+$, 479 (M+Na) $^+$.
- [0812] **1.119. 6-클로로-N-(3,4-디메톡시-페닐)-N-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-니코틴아미드(WJCPA-119)**
- [0813] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 38 mg, 0.39 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 6-클로로니코틴산(4k; 77 mg, 0.49 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥

산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-119를 획득하였다.

[0814] 밝은 갈색 고체(137 mg, 수율 69%), Mp: 103.0-107.1℃.

[0815] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.29 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.20 (bs, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.74 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.61 (bs, 2H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 1.48 (pentet, J = 7.5 Hz, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0816] MS (ESI) m/z = 512 (M+H) $^+$.

[0817] **1.120. 1H-인돌-2-카르복시산 (3,4-디메톡시-페닐)-[(4-히드록시-페닐)-펜틸카바모일-메틸]-아미드(WJCPA-120)**

[0818] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 38 mg, 0.39 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트롤(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 인돌-2-카르복시산(4c; 79 mg, 0.49 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-120을 획득하였다.

[0819] 회색 고체(135 mg, 수율 67%), Mp: 210.2-213.6℃.

[0820] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.26 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.12 (s, 1H), 5.79 (bs, 1H), 5.32 (bs, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (bs, 3H), 3.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 - 1.19 (m, 4H), 0.85 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

[0821] MS (ESI) m/z = 516 (M+H) $^+$.

[0822] **1.121. 펜타노익산 (벤조[1,3]디옥솔-5-일-펜틸카바모일-메틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미드(WJCPA-121)**

[0823] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 65 mg, 0.67 mmol), 피페로날(2n; 100 mg, 0.67 mmol), 4-아미노베라트롤(3d; 128 mg, 0.83 mmol), 발레르산(4p; 85 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-121을 획득하였다.

[0824] 노란색 고체(178 mg, 수율 55%), Mp: 98.9-100.8℃.

[0825] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.83 - 6.50 (m, 5H), 6.32 - 6.01 (m, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.76 (bs, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.71 (bs, 2H), 3.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.49 - 1.42 (m, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 6H), 0.88 - 0.78 (m, 6H).

[0826] MS (ESI) m/z = 507 (M+Na).

[0827] **1.122. N-사이클로헥실-2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드(WJCPA-122)**

[0828] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 87 mg, 0.80 mmol), 4-플루오로벤즈알데하이드(2g; 100 mg, 0.80 mmol), p-아니시딘(3b; 124 mg, 1.00 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 176 mg, 1.00 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-122를 획득하였다.

[0829] 흰색 고체(290 mg, 수율 70%), Mp: 209.3-213.8℃.

[0830] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.33 - 7.30 (m, 1H), 7.17 - 7.01 (m, 4H), 6.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.77 - 6.56 (m, 2H), 6.43 - 6.27 (m, 1H), 6.12

(s, 1H), 5.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 3H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.11 - 0.88 (m, 3H).

MS (ESI) $m/z = 536$ (M+Na)⁺, 514 (M+H)⁺.

1.123. N-벤질-2-(4-플루오로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-아세트아미드 (WJCPA-123)

벤질 이소시아나이드(1b; 87 mg, 0.80 mmol), 4-플루오로벤즈알데하이드(2g; 100 mg, 0.80 mmol), p-아니시딘(3b; 124 mg, 1.00 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 176 mg, 1.00 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-123을 획득하였다.

흰색 고체(180 mg, 수율 43%), Mp: 88.5-91.8°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (s, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 6H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 7.12 - 7.00 (m, 4H), 6.96 - 6.95 (m, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 6.69 - 6.57 (m, 2H), 6.25 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.42 (dd, $J = 5.7, 1.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H).

MS (ESI) $m/z = 544$ (M+Na)⁺.

1.124. 4-{사이클로헥실카바모일-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-메틸}-벤조산(WJCPA-124)

사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 73 mg, 0.67 mmol), 4-포르밀벤즈알데하이드(2i; 100 mg, 0.67 mmol), p-아니시딘(3b; 103 mg, 0.84 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 146 mg, 0.84 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=1:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-124를 획득하였다.

노란색 고체(18 mg, 수율 5%), Mp: 170.1-172.5°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.33 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.63 - 6.58 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.83 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.66 J 1.52 (m, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.01 - 0.85 (m, 3H).

MS (ESI) $m/z = 578$ (M+K)⁺, 562 (M+Na)⁺.

1.125. 2-(4-클로로-페닐)-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트산(WJCPA-125)

1-펜틸 이소시아나이드(1c; 69 mg, 0.71 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 100 mg, 0.71 mmol), p-아니시딘(3b; 109 mg, 0.89 mmol), 3-인돌아세트산(4a; 156 mg, 0.89 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-125를 획득하였다.

흰색 고체(70 mg, 수율 19%), Mp: 153.8-160.7°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.07 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.17 - 7.12 (m, 3H), 7.07 - 7.01 (m, 3H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 3H), 6.05 (s, 1H), 5.88 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.21 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.39 (pentet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.27 - 1.18 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

MS (ESI) $m/z = 556$ (M+K)⁺, 540 (M+Na)⁺, 516 (M-H)⁻.

[0847] **1.126. N-사이클로헥실-2-[(2-1H-인돌-3-일-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(3,4,5-트리메톡시-페닐)-아세트아미드(WJCPA-126)**

[0848] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 69 mg, 0.63 mmol), 이민(5a; 200 mg, 0.63 mmol; 에탄올에서 3,4,5-트리메톡시벤즈알데하이드(2a)와 4-이소프로필아닐린(3a)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-인돌아세트산(4a; 235 mg, 1.34 mmol) 및 메탄올을 이용하여 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 컬럼 크로마토그래피(n-헥산:EtOAc=3:1)로 정제하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-126을 획득하였다.

[0849] 아이보리색 고체(260 mg, 수율 69%), Mp: 141.0-143.0°C.

[0850] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.04 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.29 (s, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.58 (s, 6), 2.84 (heptet, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 3H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 1.14 - 0.94 (m, 3H).

[0851] MS (ESI) $m/z = 636$ (M+K) $^+$, 620 (M+Na) $^+$.

[0852] **1.127. 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-127)**

[0853] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 38 mg, 0.39 mmol), 이민(5d; 100 mg, 0.39 mmol; 메탄올에서 4-히드록시벤즈알데하이드(2j)와 4-아미노베라트룰(3d)의 반응에 의해 형성된 화합물), 클로로아세트산(4u; 46 mg, 0.49 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-127을 획득하였다.

[0854] 흰색 고체(52 mg, 수율 29%), Mp: 164.0-166.0°C.

[0855] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (bs, 0.5H), 7.19 - 7.09 (m, 1.5H), 6.96 (s, 2H), 6.77 (bs, 0.5H), 6.69 (s, 2H), 6.55 (bs, 0.5H), 6.18 (bs, 0.5H), 6.12 (bs, 0.5H), 5.96 (bs, 0.5H), 5.88 (bs, 0.5H), 5.86 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 6.5H), 3.54 (bs, 1.5H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 1.45 (pentet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0856] MS (ESI) $m/z = 471$ (M+Na) $^+$.

[0857] **1.128. 1H-인돌-2-카르복시산 [사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸-[2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미드(WJCPA-128)**

[0858] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 2-(3-메톡시페닐)에틸아민(3m; 125 mg, 0.83 mmol), 인돌-2-카르복시산(4c; 134 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-128을 획득하였다.

[0859] 흰색 고체(340 mg, 수율 92%), Mp: 208.8-211.9°C.

[0860] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.21 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.75 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.42 (bs, 1H), 6.02 (bs, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 3H).

[0861] MS (ESI) $m/z = 553$ (M-H) $^-$.

- [0862] **1.129. 2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-2-(4-클로로-페닐)-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-129)**
- [0863] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 55 mg, 0.57 mmol), 4-클로로벤즈알데하이드(2f; 80 mg, 0.57 mmol), 4-아미노베라트롤(3d; 109 mg, 0.71 mmol), 클로로아세트산(4u; 67 mg, 0.71 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-129를 획득하였다.
- [0864] 흰색 고체(148 mg, 수율 56%), Mp: 165.5-167.8°C.
- [0865] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.81 - 6.48 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.70 (bs, 1H), 3.87 - 3.84 (m, 6H), 3.55 (bs, 2H), 3.27 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 1.47 (pentet, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.17 (m, 4H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H).
- [0866] MS (ESI) m/z = 505 (M+K) $^+$, 467 (M-H) $^-$.
- [0867] **1.130. 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-이소프로필-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-130)**
- [0868] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 64 mg, 0.66 mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 80 mg, 0.66 mmol), 4-이소프로필아닐린(3a; 109 mg, 0.71 mmol), 클로로아세트산(4u; 77 mg, 0.82 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-130을 획득하였다.
- [0869] 흰색 고체(94 mg, 수율 33%), Mp: 133.8-137.0°C.
- [0870] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.32 (s, 1H), 7.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 4H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.15 - 2.96 (m, 2H), 2.79 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 1.35 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 4H), 1.10 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 6H), 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
- [0871] MS (ESI) m/z = 469 (M+K) $^+$, 431 (M+H) $^+$.
- [0872] **1.131. 2-[(2-클로로-아세틸)-(4-플루오로-페닐)-아미노]-2-(4-히드록시-페닐)-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-131)**
- [0873] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 64 mg, 0.66 mmol), 4-히드록시벤즈알데하이드(2j; 80 mg, 0.66 mmol), 4-플루오로아닐린(3e; 91 mg, 0.82 mmol), 클로로아세트산(4u; 77 mg, 0.82 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1와 동일한 방법으로 반응을 수행하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-131을 획득하였다.
- [0874] 흰색 고체(177 mg, 수율 66%), Mp: 134.8-137.6°C.
- [0875] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 9.40 (s, 1H), 8.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.98 (bs, 4H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.16 - 2.97 (m, 2H), 1.35 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.26 - 1.14 (m, 4H), 0.81 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
- [0876] MS (ESI) m/z = 445 (M+K) $^+$, 429 (M+Na) $^+$, 405 (M-H) $^-$.
- [0877] **1.132. 2-벤조[1,3]디옥솔-5-일-2-[(2-클로로-아세틸)-(3,4-디메톡시-페닐)-아미노]-N-펜틸-아세트아미드(WJCPA-132)**
- [0878] 1-펜틸 이소시아나이드(1c; 65 mg, 0.67 mmol), 피페라닐(2n; 100 mg, 0.67 mmol), 4-아미노베라트롤(3d; 128 mg, 0.83 mmol), 클로로아세트산(4u; 79 mg, 0.83 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-132를 획득하였다.

- [0879] 흰색 고체(73 mg, 수율 23%), Mp: 159.3-160.8℃.
- [0880] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.63 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 6.35 - 6.02 (m, 1H), 5.90 - 5.84 (m, 3H), 5.64 (bs, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.85 (s, 4.5H), 3.61 (bs, 1.5H), 3.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.48 (pentet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 4H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H).
- [0881] MS (ESI) m/z = 515 (M+K) $^+$, 477 (M+H) $^+$.
- [0882] **1.133. N-(4-브로모-페닐)-N-[사이클로헥실카바모일-(4-니트로-페닐)-메틸]-3-(4-메톡시-페닐)-프로피온아미드 (WJCPA-133)**
- [0883] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 72 mg, 0.66 mmol), 4-니트로벤즈알데하이드(2h; 100 mg, 0.66 mmol), 4-브로모아닐린(3f; 141 mg, 0.82 mmol), 3-(4-메톡시페닐)프로피온산(4m; 180 mg, 1.00 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.1과 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-133을 획득하였다.
- [0884] 밝은 노란색 고체(128 mg, 수율 32%), Mp: 255.2-265.8℃ (dec).
- [0885] ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (s, 0.5H), 8.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.06 (t, J = 9.0 Hz, 2.5H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1.5H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 1.5H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1.5H), 6.78 (d, J = 8.7 Hz, 1.5H), 6.06 (s, 1H), 5.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34 - 2.28 (m, 2H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.73 - 1.64 (m, 3H), 1.39 - 1.32 (m, 2H), 1.19 - 1.02 (m, 3H).
- [0886] MS (ESI) m/z = 592 (M-H) $^-$.
- [0887] **1.134. 6-클로로-N-[사이클로헥실카바모일-(3,4-디메톡시-페닐)-메틸]-N-(4-메톡시-페닐)-니코틴아미드(WJCPA-134)**
- [0888] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 60 mg, 0.55 mmol), 이민(5f; 150 mg, 0.55 mmol; 메탄올에서 3,4-디메톡시벤즈알데하이드(2c)와 p-아니시딘(3b)의 반응에 의해 형성된 화합물), 6-클로로니코틴산(4k; 109 mg, 0.69 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-134를 획득하였다.
- [0889] 흰색 고체(220 mg, 수율 73%), Mp: 210.4-212.1℃.
- [0890] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.82 - 6.72 (m, 3H), 6.56 - 6.54 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 3H), 1.41 - 1.23 (m, 2H), 1.16 - 1.02 (m, 3H).
- [0891] MS (ESI) m/z = 560 (M+Na) $^+$.
- [0892] **1.135. N-[(4-클로로-페닐)-사이클로헥실카바모일-메틸]-N-(4-이소프로필-페닐)-3-(3-메톡시-페닐)-프로피온아미드(WJCPA-135)**
- [0893] 사이클로헥실 이소시아나이드(1a; 55 mg, 0.48 mmol), 이민(5e; 100 mg, 0.38 mmol; 메탄올에서 4-클로로벤즈알데하이드(2f)와 4-이소프로필아닐린(3a)의 반응에 의해 형성된 화합물), 3-(3-메톡시페닐)프로피온산(4l; 108 mg, 0.57 mmol) 및 메탄올을 이용하여 실온에서 상기 1.12와 동일한 방법으로 반응을 수행하고 여과하여 비스-아미드 화합물 WJCPA-135를 획득하였다.
- [0894] 흰색 고체(160 mg, 수율 77%), Mp: 203.2-205.5℃.

[0895] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.15 - 7.10 (m, 4H), 7.05 - 7.02 (m, 5H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.64 - 6.59 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.88 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.83 (heptet, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 - 2.33 (m, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 3H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.14 - 1.01 (m, 3H).

[0896] MS (ESI) m/z = 569 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0897] 실시예 2: 물질

[0898] CypA, GST(glutathione S-transferase), HCV NS5A, STAT1, STAT2, IRF9, OAS1 및 ISG15에 특이적인 항체를 Santa Cruz Biotechnology(Santa cruz, CA)로부터 구입하였다. Antibodies against HCV NS5B 및 NFAT1에 대한 항체는 각각 Enzo life Science(Plymouth Meeting, PA)와 Abcam(Cambridge, MA)으로부터 구입하였다.

[0899] 사이클로스포린(Cyclosporine; CsA)을 Sigma(St. Louis, MO)로부터 구입하였다. WJCPA-126와 유도체들을 합성하였다. 화합물을 5 mM DMSO 용액으로 -20°C 에 보관하였다. 재조합 인간 IFN- α 2A와 리바비린은 Sigma(St. Louis, MO)로부터 구입하여 -20°C 에 보관하였다.

[0900] 실시예 3: 마우스로부터 비장세포의 분리 및 세포 배양

[0901] 7-8주령의 암컷 Balb/c 마우스를 Orient Bio, Inc.(Sungnam, Korea)로부터 구입하였다. 실험동물을 무병원체 환경에 유지하고 실험 전에 순화되도록하였다. 마우스를 척추뼈 탈구에 의해 치사시키고 비장을 10% FBS, 100 units/ml 페니실린 및 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신을 포함하는 RPMI로 채운 페트리디쉬에 제거하였다. 비장을 나일론 메쉬를 통해 분산시켜 단일세포 현탁액을 제조하고 RBC 용해 완충액(Sigma, St. Louis, MO)으로 TBC를 제거하였다. 비장세포를 세척하고 RPMI 완전 배지에 배양하였다.

[0902] 한편, 인간 간암 Huh7 세포는 10% 열불활성화된 소태아혈청(FBS), 100 units/ml 페니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신, 1% L-글루타민 및 $1\times$ 비필수아미노산(nonessential amino acid; NEAA) 혼합물을 포함하는 DMEM(Dulbecco's modified Eagle's medium)에 배양하였다. 서브게놈 HCV 유전자형 1b(Con1/SG-Neo(I) hRluc FMD2aUb)를 함유한 Huh7 세포는 찰스 라이스 교수(The Rockefeller University and Apath, LLC, St. Louis, MO)로부터 제공받았다. 모든 Huh7 유래 복제단위 세포를 10% FBS, 100 units/ml 페니실린, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 스트렙토마이신 및 $1\times$ NEAA 혼합물을 포함하는 DMEM에 증식시키고 0.5 mg/ml G418(Duchefa Biochemie, Amsterdam, The Netherlands)을 이용하여 선택하였다.

[0903] 실시예 4: 표면 플라즈몬 공명(surface Plasmon resonance; SPR)에 의한 분자 도킹 분석

[0904] 이중채널 SPR 기기(Reichert, Depew, NY)를 사용하여 WJCPA-126 또는 CsA의 직접 표적 결합을 확인하였다. 0.1 M 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드와 0.05 M N-히드록시숙신이미드 혼합물을 주입하여 자유 아민 커플링에 의해 CypA 단백질을 센서칩 표면에 고정하고 1M 에탄올아민(pH 8.5)으로 여분의 활성화된 카르복시기를 억제시켰다. 두 번째 참조세포를 유사하게 처리하였으나, 표적 단백질은 배제하였다. 모든 작동 펄스 회색은 영동완충액(running buffer; 0.2% DMSO를 포함하는 PBS)로 제조하여 30 $\mu\text{l}/\text{min}$ 속도로 3분(결합시간; association time) 동안 주입하고 3분의 해리단계(dissociation phase)를 수행하였다. SPR_V4017 데이터 수집 및 정렬 프로그램(Reichert, Depew, NY)을 사용하여 각각의 센소그램으로부터 비특이적 바탕 결합을 감하였다. 결합 속도 및 상수는 넓은 범위에 걸쳐 유속과 무관하였다. Scrubber2 (Biologic Software, Australia)를 이용한 종합 적정 분석(global fitting analysis)으로 최적 동력학적 계수를 얻었다.

[0905] **실시예 5: 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이소머라제 활성 분석**

[0906] 커플된 키모트립신 분석을 이용하여 공지된 방법으로 CypA의 PPIase 활성을 결정하였다. 간략하게, CsA 또는 WJCPA-126 억제제의 존재 또는 부재 하에 GST-CypA의 트롬빈 절단에 의해 생성된 20 nM 재조합 CypA를 50 mM HEPES 완충액(pH 8.0)에 첨가하였다.

[0907] 분광광도계에서 390 nm에서의 흡광도에 의해 시스-트랜스 이성질체화를 측정하였다. 또한, 각기 다른 억제제 농도에서 효소활성의 잔류율(remaining percentage)을 측정하여 PPIase 활성에 대한 50% 억제농도를 계산하였다 (IC_{50}). 데이터를 Graph Pad Prism 5로 외수송(export)하여 그래프로 최적화하였다.

[0908] **실시예 6: 칼시뉴린 인산화제 분석**

[0909] 칼시뉴린 세포활성 에세이 키트(Enzo Life sciences, Plymouth Meeting, PA)를 이용하여 RII 인산펩티드(phosphopeptide)의 탈인산화를 측정함으로써 칼슘의존적 칼시뉴린 활성을 결정하였다. 비장세포(Splenocytes; 2×10^6 /well)을 CsA 또는 WJCPA-126와 함께 20시간 동안 인큐베이션하였고, 추가적으로 4시간 동안 1 μ g/ml 이오노마이신(ionomycin; Calibiochem, La Jolla, CA)으로 비처리하거나 자극하였다. 이후, 세포를 칼시뉴린 활성 측정에 사용하였다.

[0910] **실시예 7: 웨스턴 블롯 및 면역형광에 의한 NFAT 탈인산화 분석**

[0911] 마우스 비장세포(2×10^6 /well)를 배양하고 CsA 및 WJCPA-126로 37°C에서 20시간 동안 처리한 후 추가적으로 4시간 동안 1 μ g/ml 이오노마이신(Calibiochem, La Jolla, CA)으로 자극하였다. 자극 후, 세포를 멸균 PBS로 세척하고 용해 완충액(Invitrogen, Carlsbad, CA)에 현탁시킨 후, 얼음 위에서 10분 동안 인큐베이션하여 19,000 g로 15분 동안 원심분리하였다. 단클론 항-NFATc1 항체(Abcam, Cambridge, MA)를 이용한 웨스턴 블롯으로 상층액 중의 NFAT 단백질의 인산화 상태를 확인하였다.

[0912] 공초점 현미경에 의해 NFAT1의 국부화(localization)를 확인하기 위하여, 세포를 세척하고 실온에서 3.7% 포름알데하이드로 20분 동안 처리하여 고정하였다. 이후, 세포를 PBS로 3회 세척하고 0.5% Triton X를 포함하는 PBS 용액으로 투과성을 부여하고, 3% BSA를 포함하는 PBS에 1:100으로 희석한 일차 항체와 4°C에서 밤새도록 인큐베이션 하기에 앞서 3회 더 세척하였다. 인큐베이션 후, 세포를 다시 PBS로 2회 세척하고 3% BSA를 포함하는 PBS에 1:200으로 희석한 알렉사 546(Invitrogen, Carlsbad, CA)과 컨주게이션된 이차항체와 실온의 암실에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 PBS로 2회 더 세척하고 DAPI(4',6'-diamidino-2-phenylindole)로 10분 동안 대비염색하였다. 마지막으로, 세포를 PBS로 1회 세척하고 커버슬립와 마운팅 용액(Vector Mount, CA)을 사용하여 유리 슬라이드에 마운트하였다. 이미지는 Zeiss 공초점 레이저 주사 현미경(Zeiss, Germany)으로 캡처하였다.

[0913] **실시예 8: ELISA에 의한 IL-2 농도의 결정**

[0914] 비장세포(Spleen cell; 2×10^6 /well)를 24-웰 플레이트에 분주하고 이오노마이신(ionomycin; 1 μ g/ml)으로 자극하고 용량의존적 방식으로 37°C에서 24시간 동안 CsA 및 WJCPA-126 처리하였다. 인큐베이션 후, 3개 웰로부터의 배양배지를 모아서 Enzo life Science(Plymouth Meeting, PA)로부터의 프로토콜에 따라 ELISA로 IL-2 농도를 분석하였다. IL-2 농도는 IL-2 표준 용액을 기초로 계산하였다.

[0915]

실시예 9: 세포독성 분석

[0916]

5 mg/ml 농도의 MTT(3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)를 이용하여 12-웰 플레이트에서 세포독성 분석을 수행하였다. 마이크로플레이트 리더(Bio-Rad, Richmond, CA)를 이용하여 550 nm에서 광학밀도를 측정하였다. 세포생존율은 비처리 세포의 흡광도에 대한 처리세포의 흡광도의 백분율로 표현하였다.

[0917]

실시예 10: 조 복제 복합체(crude replication complex)의 제조

[0918]

직경 10 cm 배양접시 상의 약 80% 컨플루언스의 세포를 PBS로 긁어모았다(scrape). 세포를 220 g로 10분 동안 원심분리하여 펠렛으로 만들었다. 펠렛을 1 ml 저장성(hypotonic) 완충액(10 mM Tris-HCL pH 7.5, 10 mM KCL, 1.5 mM MgCl₂, 0.5 mM PMSF(phenylmethylsulfonyl fluoride), 2 µg/ml leupeptin)에 재현탁시키고 4℃에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 현탁액을 꼭 맞는 막자를 사용하는 75 스트로크의 유리 다운스 균질기(75 strokes of a glass dounce homogenizer using a tight-fitting pestle; Sigma, St. Louis, MO)로 균질화하였다. 4℃에서 220 g로 10분 동안 원심분리하여 핵과 파괴되지 않은 세포를 제거하였다. 수득한 상층액 중의 세포 내 막을 마이크로-초원심분리기(micro-ultracentrifuge; Hitachi, Japan)에 초원심분리 튜브를 사용하여 4℃에서 1시간 동안 직접 68,000 g로 원심분리하였다. 원심분리 후, 펠렛에서 조 복제 복합체 분획을 회수하여 웨스턴 블롯 분석에 사용하였다.

[0919]

실시예 11: ELISA에 의한 세포배양 배지 중의 IL-8 및 INF-α 농도의 결정

[0920]

HCV 복제단위 Con1b 세포(2×10^6 /well)를 6-웰 플레이트에 분주하고 2 µM CsA 및 WJCPA-126을 시간의존적 방식으로 4일까지 37℃에서 처리하였다. 인큐베이션 후, 배양배지를 모아서 eBioscience(San Diego, CA)로부터의 프로토콜에 따라 ELISA로 IL-8 and IFN-α 농도를 분석하였다.

[0921]

실시예 12: HCV 마우스 모델의 제조

[0922]

5-6주령의 면역결핍 NOD/SCID 마우스(Charles River Laboratories, USA)를 사용하였다. 실험동물의 사용 및 실험 프로토콜(KHUASP (SE)-11-045)은 경희대학교(Seoul, Korea) 동물실험윤리위원회에 의해 승인되었다. 마우스를 이자 내에서 대조군 Huh7 세포 또는 HCV-Con1b 복제단위를 포함하는 Huh7 세포로 융합시켰다(1×10^6 세포/200 µl PBS). 마취시키고 세포 이식 및 외과적 처치(surgical procedures)를 수행하였으며, 예방항생제(prophylactic antibiotic)를 제공하였다. 세포 이식 6주 후 처리를 시작하여 14일 동안 지속하였다. 각 처리군은 5 마리로 구성하였다. CsA 및 WJCPA-126(50 mg/kg)를 매일 복강 내 투여하였다. 처리기간 후, 마우스를 치사시켜 분석을 위한 간조직을 획득하였다.

[0923]

실시예 13: 조직학 및 형광 면역조직화학 분석

[0924]

마우스 간조직을 절개하고 파라핀 포매 절편을 제조하기 위하여 30% 수크로스에 동결방지(cryoprotect)하였다. 헤마톡실린과 에오신(H&E) 염색을 위한 파라핀 절편을 준비하였다. 파라핀을 제거하고 재수화한 절편을 1:50 희석한 인간 간세포(Hep par 1) 및 HCV NS5A(Santa Cruz, CA)에 대한 단클론 항체와 4℃에서 밤새도록 인큐베이션하였다. 3회 세척 후, 절편을 1:100 희석된 알렉사 플루오르 488 또는 알렉사 플루오르 546 컨쥬게이트된 항-래빗 또는 항-마우스 IgG 항체(Invitrogen, Carlsbad, CA)와 2시간 동안 인큐베이션하였다. 핵은 5분 동안 DAPI로 염색하였다. 공초점 현미경을 이용하여 분석을 수행하였다.

[0925]

실시예 14: 웨스턴 블롯 분석

[0926]

세포 추출물을 SDS-PAGE로 분리하고 니트로셀룰로소막에 옮겼다. 블로킹 후, 막을 표시한 일차항체와 인큐베이션하고 이어서 이차항체와 인큐베이션하였다. 시료는 증강된 화학발광시약(enhanced chemiluminescence reagents; Santa Cruz, CA)으로 검출하였다.

[0927]

실시예 15: GST 단백질의 발현 및 정제

[0928]

*E. coli*에서 재조합 단백질 발현을 위해 플라스미드 pGEX-KG를 사용하였다. 표준 복제 과정을 사용하여 온전한 길이의 GST-CypA, 뮤턴트 GST-CypAR55A(PPIase 자리에 돌연변이), GST-CypB, GST-NS5A 및 GST-NS5B를 제조하였다. pGEX-KG 박테리아 발현 벡터를 TOP10F 세포(Promega, Madison, WI)에 전환시켰다. 박테리아 배양물은 600 nm에서 광학밀도가 0.8 내지 1.0에 달할 때까지 100 µg/ml 앰피실린을 포함하는 LB 배지에 성장시켰다. 이후, 0.1 mM 이소프로필-베타-D-티오갈락토피라노시드를 첨가하여 GST 융합 단백질 발현을 유도하였고 30℃에서 4시간 더 인큐베이션을 지속하였다. 4℃에서 340 g로 20분 동안 원심분리하여 박테리아를 펠렛화하고 10 ml PBST(PBS containing 1% Triton X-100)에 재현탁한 후 1 mM PMSF를 첨가하여 매 10초 브레이크로 30분 동안 25% 진폭으로 초음파처리하였다. 초음파처리 후, 박테리아 추출물을 4℃에서 340 g로 5분 동안 원심분리하고 GST 단백질을 포함하는 상층액을 -80℃에 보관하여 풀다운(pull-down) 분석에 사용하였다.

[0929]

실시예 16: GST 풀다운 분석(GST pull-down assay)

[0930]

친화성 정제(affinity purification)에 의해 재조합 단백질 GST-CypA, GST-NS5A 또는 GST-NS5B를 생산하였다. 100 µg GST 단백질 또는 GST-CypA 융합 단백질을 50 µl 글루타치온-아가로스 비드(glutathione-agarose beads)와 4℃에서 4시간 동안 회전시키면서 인큐베이션하였다. PBST 완충액(phosphate buffer saline containing 1% Triton X-100)으로 세척한 후, GST-결합 수지를 500 µl 결합 완충액(binding buffer; 20 mM Tris pH 7.9, 0.5 M NaCl, 10% glycerol, 10 mM DTT and 1% NP-40)에 10 µg의 트롬빈 절단된 전장(thrombin cleaved full-length) NS5A 또는 NS5B 단백질과 4℃에서 밤새도록 회전시키면서 인큐베이션하였다. 유사한 방식으로, 트롬빈 절단된 CypA 단백질을 정제된 GST-NS5A 또는 GST-NS5B와 인큐베이션하고 결합을 확인하였다. 글루타치온-아가로스 비드에 결합된 단백질을 25 µl 5× SDS-PAGE 완충액으로 용출시키고, 5분 동안 가열한 후 항-GST, 항-CypA, 항-NS5A 및 항-NS5B 항체를 사용하여 웨스턴 블롯으로 분석하였다.

[0931]

실시예 17: 공면역침전(co-immunoprecipitation) 분석

[0932]

공면역침전을 위하여, 4 µg의 특이적 항체와 1 mg/ml의 HCV Con1b 복제단위 단백질 용해물을 PBS로 총 부피를 500 µl로 하여 4℃에서 4시간 동안 회전시켰다. 이후, 20 µl의 세척한 단백질 A/G PLUS 아가로스(Santa Cruz, CA)를 첨가하여 4℃에서 밤새도록 인큐베이션하였다. 이어서, 시료를 트리톤-세척-완충액으로 3회 세척한 후 재현탁시키고 5× SDS-PAGE 완충액으로 95℃에서 5분 동안 변성시켰다. 4℃에서 1분간 19,000 g로 원심분리하여 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다.

[0933]

실시예 18: 포유류 이중-잡종 시스템(mammalian two-hybrid system)

[0934]

세포 내 CypA-NS5A와 CypA-NS5B의 상호작용을 확인하기 위하여, 체크메이트 포유류 이중-잡종 시스템 (Promega, Madison, WI)을 사용하여 제조업자의 지시에 따라 이중-잡종 스크리닝 기법(two-hybrid screening technolog

y)을 사용하였다. 간략하게, pACT- 및 pBIND-기본 플라스미드를 pG5luc 리포터 구조물과 Huh7 세포에 공동감염(co-transfect; TurboFect, FermentasC)시키고 37℃에서 인큐베이션하였다. 72시간 후, 세포 용해물을 루시페라제 활성에 대해 분석하였다.

실시예 19: 정량적 PCR 분석

SYBR 그린 PCR 마스터 믹스(Invitrogen /Applied Biosystem, Carlsbad, CA)와 ABI 프리즘 7300 실시간 PCR 시스템(Applied Biosystems, Carlsbad, CA)을 사용하여 제조업자의 지시에 따라 실시간 PCR 증폭을 수행하였다. 다음의 수식을 이용하여 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 방법에 기초한 계산을 수행하였다: $R(\text{비율}) = 2^{-[\Delta CT(\text{시료}) - \Delta CT(\text{대조군})]}$. 데이터는 대조군에 대한 처리군의 배수변화로 표현하였고 GAPDH(glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase) 수준에 대해 표준화하였다. 사용한 프라이머를 표 3에 나타내었다.

[표 3]

표적 유전자	프라이머	뉴클레오티드 서열	서열번호
GAPDH	F	5'-CAACTGGTCGTGGACAACCAT-3'	1
	R	5'-GCACGGACACTCACAATGTTC-3'	2
STAT1	F	5'-GTGGAAAGACAGCCCTGC-3'	3
	R	5'-TTTACTGTATTCTCTCATTC-3'	4
STAT2	F	5'-TGCGGAAATTCTGCCGGGAC-3'	5
	R	5'-CCAGATTCTCCATCATAGCC-3'	6
IRF9	F	5'-CCCGAAAACCTCCGGAAGTGGG-3'	7
	R	5'-AGGCGAGTCTTCCAGACAGCT-3'	8
ISG15	F	5'-GAGCGTGGCCACCTGAAGC-3'	9
	R	5'-TGAGGCCGTACTCCCCCAGC-3'	10
OAS1	F	5'-CAGCGCCCCACCAAGCTC-3'	11
	R	5'-TGCTCCCTCGCTCCCAAGCA-3'	12
IFN α	F	5'-TGCAGGAGGAGAGGGTGGGA-3'	13
	R	5'-ACCTCCCAGGCACAAGGGCT-3'	14
Con1b	F	5'-ACTCCCCGACGCTGACCTC-3'	15
	R	5'-GCAGGATCTCCGCCGGAACG-3'	16

실시예 20: 시너지 분석

NIM811와 IFN- α 의 조합이 상승적(synergistic), 부가적(additive) 또는 길항적(antagonistic)인지를 확인하기 위하여, calcuSyn 소프트웨어(Biosoft)를 사용하여 조합지수(combination index; CI) 값을 계산하였다. 실제로, CI=1.0인 경우 부가성을, CI< 1.0인 경우 상승성을, 그리고 CI>1.0인 경우 길항성을 나타낸다.

실시예 21: BALB/c 마우스에서 독성 분석

총 15마리의 암컷 BALB/c 마우스(6주령)를 사용하여 WJCPA-126 또는 CsA 투여의 독성을 확인하였다. 실험동물을

3개 군(n=5)으로 분류하여 하나의 군을 비처리 대조군으로 사용하였다. 5마리 마우스군에 CsA 또는 WJCPA-126을 50 mg/체중 Kg 용량으로 매일 복강 내 투여하였다. 주사 14일 후에, 처리군과 대조군으로부터 혈액시료를 채취하였다. 마우스에서 전신 독성을 평가하기 위하여 체중을 측정하였다. 간독성을 확인하기 위하여, GOT·GPT 키트(Asan Pharm, Korea)를 사용하여 96-웰 마이크로플레이트에 적용된 제조업자의 프로토콜에 따라 AST 및 ALT 활성을 측정하였다. 상기 분석결과는 AST 및 ALT 활성을 IU/L units 단위로 나타내었다. 신독성(nephrotoxicities)으로서, 혈청 내의 혈중요소질소(blood urea nitrogen; BUN)를 혈중요소질소 효소 키트(Bioo Scientific, Austin, Tx)를 사용하여 측정하였고 혈청 내의 크레아틴 수준은 마우스 크레아틴 키트(Crystal Chem, Inc., Downers Grove, IL)를 사용하여 측정하였다.

[0943]

실시예 22: 간조직으로부터 RNA 추출

[0944]

트리졸법을 사용하여 간조직으로부터 HCV RNA를 추출하였다. 마우스 간조직을 기계적으로 파괴하고 트리졸(Invitrogen, Carlsbad, CA)로 용해시켰다. 실시간 전사 PCR을 사용하여 HCV RNA의 정량분석을 수행하였다.

[0945]

실시예 23: 면역형광 분석

[0946]

12-웰 플레이트 내의 커버슬립 상에 웰 당 약 70% 컨플루언스로 24시간 동안 시딩하였다. 고정을 위하여, 세포를 PBS로 3회 세척하고 실온에서 4% 파라포름알데하이드 용액에 20분 동안 고정하였다. 이후, 세포를 PBS로 다시 3회 세척하였다. 투과성을 부여하기 위하여, 세포를 0.5% Triton X-100을 포함하는 PBS에 15분간 인큐베이션하고, 일차항체와의 인큐베이션에 앞서 PBS로 3회 세척하였다. 일차항체를 3% BSA를 포함하는 1× PBS로 원하는 농도, 일반적으로 1:100으로 희석하여 항체의 비특이적 결합을 예방하였다. 밤새도록 인큐베이션 후, 세포를 PBS로 3회 세척하고 3% BSA를 포함하는 PBS로 1:250으로 희석한 알렉사 488 또는 알렉사 546 컨쥬게이트된 항-라빗 또는 항-마우스 IgG 항체(Invitrogen, CA)와 컨쥬게이션된 이차항체와 2시간 동안 인큐베이션하였다. 세포를 DAPI로 대비염색하고 유리 슬라이드(Vector Mount, CA) 상에 마운트하였다. 이와 같이 준비된 시료는 Zeiss 공초점 현미경(Zeiss, Germany)을 이용하여 사진찍었다.

[0947]

실험예 1: WJCPA-126의 구조 및 항-PPIase(peptidyl-prolyl cis/trans isomerase) 효과

[0948]

CypA 펩티딜-프롤릴 이소머라제 활성의 억제제를 찾기 위하여, 화합물 라이브러리로부터 약 100,000개의 화합물을 스크린하여 100여개의 가상 히트(virtual hits)를 선택하였다. 테스트한 화합물 중, WJCPA-126은 PPIase 활성을 차단하였고 상기 선별된 화합물들 중에서 가장 유망한 주도 화합물(the most promising lead compound)임을 확인하였다. WJCPA-126의 화학적 구조는 도 1a에 나타내었으며 597.74의 분자량을 갖는 2-(2-(1H-인돌-3-일)-N-(4-이소프로필페닐)아세트아미드)-N-사이클로헥실-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)아세트아미드이다. 컴퓨터 도킹 분석에 의한 구조-기반 가상 스크리닝으로 WJCPA-126이 CypA의 촉매자리에 대한 잠재적인 결합친화력을 가짐을 밝혔다(도 1b). 표면 플라즈몬 공명 기법(SPR technique)을 사용하여 CypA에 대한 WJCPA-126의 결합친화력을 측정하였다. WJCPA-126은 CypA에 대해 보다 낮은 해리속도(Kon: $8.2 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$, Koff: $6.0 \times 10^{-4} \text{ S}^{-1}$)를 갖는 친화력을 나타내는 반면, CsA는 빠른 해리속도(Kon: $7.6 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$, Koff: $2.4 \times 10^{-2} \text{ S}^{-1}$)를 나타내었다. SPR-기반 동력학 분석으로부터 계산된 해리상수는 WJCPA-126가 CypB(KD=2.1 μM)에 비해(도 1c, 하단 패널) CypA에 높은 친화력(KD=520 nM)으로 결합함을 나타내었다(도 1c, 상단 패널). 효소분석에서, CypA의 첨가는 PPIase 활성을 가속화하였다. 예상되는 바와 같이, 1 μM 농도의 WJCPA-126은 양성 대조군 CsA 보다 다소 낮은 CypA의 PPIase 활성에 대한 강한 억제효과를 나타내었다(도 1d). Graph pad Prism 5로 데이터를 최적화함으로써, WJCPA-126 및 CsA에 대한 IC50 값을 각각 3.5 nM과 5.5 nM로 결정하였다(도 1e). 이러한 결과는 WJCPA-126가 CypA에 대한 높은 특이성을 가지며 그 PPIase 활성을 억제함을 제시한다.

[0949]

상기 WJCPA-126의 CypA에 대한 특이적인 결합을 재확인하기 위하여, 2D ^1H TOCSY NMR을 측정하고 그 스펙트럼을

도 2에 나타내었다. CypA의 Arg 55, Trp 121 및 Phe 113의 스핀 시스템에서 연계성(connectivity)을 노란색, 녹색 및 빨간색 실선으로 나타내었다. 이는 본 발명의 WJCPA-126 화합물이 CypA의 Arg 55, Trp 121 및 Phe 113 잔기에 결합함을 나타낸다. 이로부터, 본 발명의 비스-아미드 화합물이 Arg 55, Trp 121 및 Phe 113 잔기를 통해 CypA에 특이적으로 결합하여 PPIase 활성을 억제함을 확인하였다.

[0950]

또한 상기 WJCPA-126에 대한 PPIase 활성 억제효과를 기반으로 이와 공통적인 비스-아미드 구조를 모핵으로 갖는 일련의 화합물(WJCPA-1 내지 WJCPA-135)을 합성하고 이들의 활성을 확인하였다. 구체적으로, Huh7-rep 세포를 2 μ M 농도의 각 화합물로 3일 동안 처리한 후 공지의 방법으로 면역 블롯 분석을 수행하여 NS5A 발현 수준을 확인하였다(도 3). 면역블롯 실험으로부터 특히 NS5A 발현 억제능이 뛰어난 것으로 확인된 32종의 화합물에 대해 루시퍼라제 활성 억제능을 측정하여 함께 도 4에 도시하였다. 상기 웨스턴 블롯에서와 동일하게 HCV 복제 단위 세포를 2 μ M 농도의 일련의 화합물로 각각 처리하여 72시간 동안 배양한 세포의 총 세포용해물을 이용하여 웨스턴 블롯 및 루시퍼라제 활성 분석에 이용하였다. 이로부터 NS5A 발현 억제능을 갖는 화합물들은 유사한 패턴의 루시퍼라제 활성 억제능을 나타냄을 확인하였다.

[0951]

이하의 실험에서는 대표적으로 비스-아미드 화합물로서 WJCPA-126을 이용하여 추가적인 활성을 확인하였다.

[0952]

실험예 2: 마우스 비장세포에서 칼시뉴린/NFAT/IL-2 신호전달 경로에 대한 WJCPA-126의 효과

[0953]

칼시뉴린 신호전달 경로는 생산적인 적응 면역반응(adaptive immune response)에 필수적이다. CsA는 칼시뉴린-의존적 NFAT 활성화 및 IL-2 분비를 억제한다. 따라서, CsA는 항바이러스 치료제로 사용될 수 없으므로, 항-HCV 치료제로서 CsA 비-면역억제 유사체의 개발이 요구된다. 본 발명자들은 WJCPA-126이 마우스 비장세포에서 칼시뉴린/NFAT/IL-2 신호전달 경로에 어떠한 효과를 갖는지를 확인하였다. WJCPA-126은 CsA와 비교하여 매우 높은 농도(10 μ M까지)에서도 세포독성을 나타내지 않았다(도 5a). 또한, WJCPA-126은 이오노마이신-자극 칼시뉴린 인산화효소 활성화에 억제효과를 나타내지 않았으며(도 5b) 또한 자극조건 하에서 NFAT1의 탈인산화 상태를 유지하였다(도 5c). 탈인산화된 NFAT1은 핵 내로 이동되었으며, 이러한 이동은 이전에 보고된 바와 같이 CsA에 의해 억제되었다. 대조적으로, 이오노마이신 자극이 이어지는 WJCPA-126 처리는 핵 내에서 NFAT1의 현저한 국부화를 나타내었다(도 5d). 결론적으로, WJCPA-126은 10 μ M 농도에서도 이오노마이신-유도 IL-2 생산에 대한 억제효과를 나타내지 않는 반면, CsA는 IL-2 분비를 거의 완전히 억제하였다(도 5e). 종합적으로, 상기 모든 데이터는 CsA와는 대조적으로 WJCPA-126은 칼시뉴린/NFAT/IL-2 신호전달 경로에 대한 억제효과를 나타내지 않았으며, 이는 신규한 비-면역억제 CypA 억제제임을 시사하는 바이다.

[0954]

실험예 3: HCV 복제단위 세포에서 WJCPA-126의 항바이러스 효과

[0955]

CsA는 NS5A 및 NS5B에서 펩티달-프롤린 결합의 이성질체화를 억제함으로써 HCV 복제를 감소시키는 것으로 알려져 있다. WJCPA-126은 PPIase 활성에 대한 억제효과를 나타내므로, HCV 복제에 대한 CypA 억제제의 효과를 확인하였다. 도 5a에 나타난 바와 같이, WJCPA-126의 농도증가(0.5 μ M로부터 4 μ M까지)는 용량의존적으로 NS5A 및 NS5B 단백질 수준의 감소를 야기하였다.

[0956]

CypA는 막-관련 복제 복합체의 형성에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있으므로, 총 세포 용해물 뿐만 아니라 복제단위 세포의 분획된 막을 사용하는 것에 대한 WJCPA-126의 효과를 확인하였다. WJCPA-126은 총 용해물과 막 분획 모두에서 NS5A 및 NS5B 단백질 수준을 감소시켰다. 총 단백질 수준에 대한 영향 없이 막 분획에서 CypA 수준의 감소는 WJCPA-126가 복제 복합체의 형성에 대한 CypA의 도입을 차단함을 암시한다(도 6b). 또한, WJCPA-126은 복제단위 세포의 핵주위(perinuclear) 영역에 주로 국부화된 NS5A 및 NS5B 수준을 감소시켰다(도 6c). 종합적으로, 이러한 결과는 WJCPA-126이 HCV 복제에 대한 강력한 억제제일 수 있다는 사실을 뒷받침한다.

[0957]

실험예 4: WJCPA-126의 바이러스 비-구조적 단백질과 사이클로필린 A 간의 단백질-단백질 상호작용 억제효과

[0958]

CypA가 NS5A의 도메인 II 및 도메인 III과 NS5B의 C-말단에 결합한다는 사실은 잘 알려져 있다. 이에, 본 발명자들은 HCV 복제 억제에 대한 WJCPA-126의 작용에 대한 생화학적 기전을 연구하였다. 시험관 내 풀다운 분석은 CypA의 이소머라제 활성 자리가 바이러스 단백질과의 상호작용에 필요한 한편, CypA의 PPIase 뮤턴트(R55A)는 NS5A 및 NS5B에 완전히 결합할 수 없다는 증거를 제시하였다(도 7a). 2 μ M 및 4 μ M 농도의 WJCPA-126은 농도 의존적 방식으로 GST-CypA와 NS5A 또는 NS5B 간의 결합의 상당한 감소를 야기하였다(도 7b). GST-NS5A 및 GST-NS5B와의 반전된 실험은 유사한 결과를 나타내었다(도 7c, d). 또한, 공면역침전(도 7e) 및 포유류 이중-잡종법(도 7f)과 같은 세포 기반 분석은 WJCPA-126이 CypA와 NS5A 또는 NS5B 사이의 상호작용을 파괴함을 확인하였다. 결론적으로, 이러한 결과는 WJCPA-126의 항바이러스 효과가 CsA에 대해서와 유사하게 CypA PPIase 활성 억제를 통해서 달성됨을 나타낸다.

[0959]

실험예 5: WJCPA-126의 인터페론-자극 유전자 발현 유도 및 IL-8 생성 억제효과

[0960]

HCV NS5A는 IFN-활성화 JAK-STAT(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription) 경로를 방해하여 궁극적으로 다운스트림 인터페론-자극 유전자(interferon-stimulated gene; ISG) 반응의 발현을 감소시킨다. 최근, CypA 억제제가 숙주 세포 선천적 면역 반응을 조절함으로써 항바이러스 활성을 나타내는 것으로 보고되었다. 숙주 세포 선천적 면역 반응에 대한 WJCPA-126의 효과를 확인하기 위하여, 고전적인 항바이러스 ISG의 발현을 분석하였다. WJCPA-126은 시간의존적 방식으로 STAT1, STAT2, IRF9, OAS1 및 ISG15의 mRNA 발현 수준을 증가시켰다(도 8a). 또한 면역블롯 분석도 유사한 결과를 나타내었다(도 8b). 또한 이전의 연구들은 NS5A가 IL-8을 유도함으로써 인터페론 항바이러스 활성 억제에 관여함을 제시하였다. 본 발명자들은 WJCPA-126가 시간의존적 방식으로 현저한 IL-8 mRNA 수준의 감소를 야기함을 확인하였다(도 8c). WJCPA-126은 HCV 복제단위 세포에서 시간의존적 방식으로 IL-8 생성을 현저히 감소시킨다(도 8d). 또한 WJCPA-126은 처리 48시간 후 IFN- α mRNA 수준을 조절하지 못함을 확인하였다(도 8e). HCV 복제단위 세포에서 IFN- α 를 검출할 수 없었음에도 불구하고, WJCPA-126은 IFN- α 생성을 현저히 증가시켰다(도 8f). CypA 억제제와 IFN- α 의 조합이 IFN- α 를 단독으로 처리한 경우 보다 더 높은 항바이러스 반응을 유발하는 것으로 알려져 있다. 보다 중요하게, 테라프레비르, IFN- α 또는 리바비린과 WJCPA-126의 조합은 테라프레비르, IFN- α 또는 리바비린을 단독으로 처리한 경우와 비교하여 HCV-s특이적 RNA 및 IL-8 수준의 상승적 감소를 나타내었다(도 9). 상기 모든 실험에 있어서, WJCPA-126은 양성 대조군 CsA 보다 조금 더 효과적이었다. 종합적으로, 상기 데이터는 WJCPA-126이 ISG 자극 및 IL-8 억제에 의해 숙주 면역 반응을 향상시킴을 나타낸다.

[0961]

실험예 6: HCV 마우스 모델에서 WJCPA-126의 생체 내 효율

[0962]

BALB/c 마우스를 사용하여 간독성 지표로서 혈청효소수준(ALT; alanine aminotransferase, 및 AST; aspartate aminotransferase)을 측정하고 신독성 지표로서 BUN 및 크레아티닌 수준을 측정함으로써 WJCPA-126의 독성을 테스트하였다. CsA와 달리, WJCPA-126 처리는 용인되었으며(tolerated) 체중 또는 ALT, AST, BUN, 크레아티닌의 혈청농도 등의 안전성 변수에 어떠한 눈에 띄는 변화도 유발하지 않았으며 이는 WJCPA-126이 간독성 또는 신독성을 유발하지 않음을 나타낸다(도 10). WJCPA-126의 생체 내 항바이러스 효과를 확인하기 위하여, 면역결핍성 NOD/SCID 마우스에 대조군 Huh7 세포 또는 HCV-Con1b 복제단위를 포함하는 Huh7 세포를 공지된 방법으로 비장 내 주입하여 전환하였다. 세포 이식 후 6주간 약물처리를 위하여 각각 5마리 마우스의 2개 군을 사용하였으며, 상기 약물처리는 추가적으로 2주간 지속되었다(도 11a). 약물 처리전 마우스 간절편에 이식된 Huh7 및 HCV-Con1b 복제단위 세포의 조직학적 검사를 H&E 염색으로 가시화하였다(도 11b). WJCPA-126 처리한 마우스는 체중 감소를 나타내는 CsA 처리군과 달리 눈에 띄는 체중 변화를 나타내지 않았다(도 11c). 또한, WJCPA-126 처리는 CsA 보다 다소 많이 HCV RNA 수준을 억제하였다(도 11d). 마우스 간조직의 웨스턴 블롯 분석은 유사한 효과를 나타내었다(도 11e). 마지막으로, HCV 복제단위 세포를 이식한 마우스의 간조직을 인간 간세포 마커(Hep par 1) 및 HCV NS5A로 염색하여 NS5A의 발현 수준을 가시화하였다. 예상되는 바와 같이, 대조군 인간 간세포에서 HCV NS5A가 검출되었다. 그러나, WJCPA-126 또는 CsA 처리 후 HCV NS5A는 단지 희미하게 검출되었으며, 이는 상기 두 가지 화합물에 의한 바이러스 단백질 수준의 감소를 나타낸다(도 11f). 요약하면, 상기 결과는 WJCPA-126가 마우스 간에 이식된 인간 복제단위 세포에서 HCV 복제를 효과적으로 억제할 수 있음을 제시한다.

[0963]

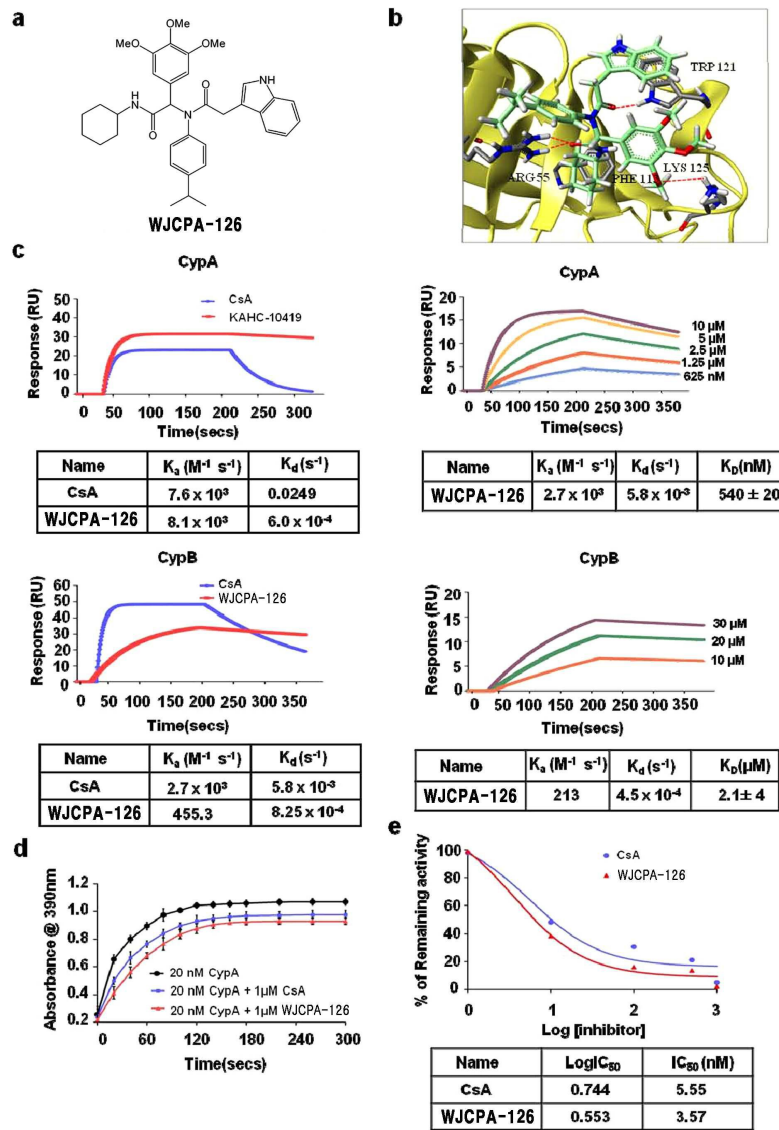
실험예 7: WJCPA-126와 IFN- α , 리바비린 또는 테라프레비르의 복합 처리에 의한 항바이러스 효과

[0964]

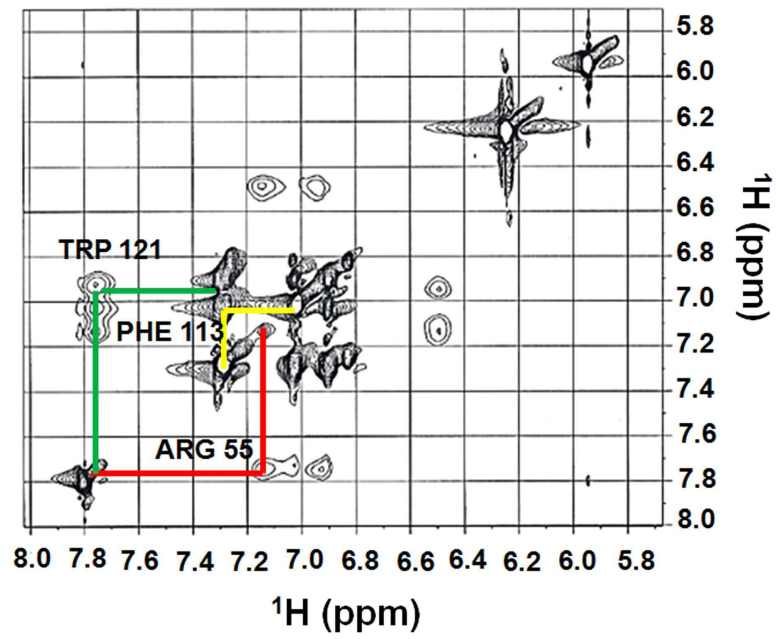
높은 비율로 발생하는 바이러스 저항성으로 인해, HCV 감염에 대한 효과적인 치료를 위해서는 다른 작용기전을 갖는 복수 약물의 복합을 필요로 한다. 알리스프로비르(Alisprovir)는 IFN- α 와 조합하였을 때 다소 상승적인 항바이러스 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 따라서, 본 발명자들은 IFN- α , RBV 또는 테라프레비르와의 조합에서 WJCPA-126의 항바이러스 효과를 동정하기 위한 실험을 수행하였다. CypA 억제제 WJCPA-126은 IFN- α , RBV 또는 테라프레비르와 조합하였을 때 현저하게 어떠한 세포독성도 나타내지 않았다(도 9a). 도 9b에 나타난 바와 같이, IFN- α , RBV 또는 테라프레비르와 조합한 WJCPA-126은 HCV RNA 수준에 대한 상승적인 억제 효과를 갖는다. 조합지수(CI)=1은 부가성(additivity)을, 그리고 CI<1 또는 >1은 각각 상승성 또는 길항성을 나타낸다. IFN- α , RBV 또는 테라프레비르와 WJCPA-126의 조합은 상승성을 반영하는 0.3 내지 0.5의 CI 값을 유도하였다. 유사한 상승적 효과가 IL-8 수준 억제에 대해서도 관찰되었다(도 9c). 길항성의 부재는 WJCPA-126가 복합적 치료에 있어서 중요한 요소를 제공할 수 있음을 나타낸다.

도면

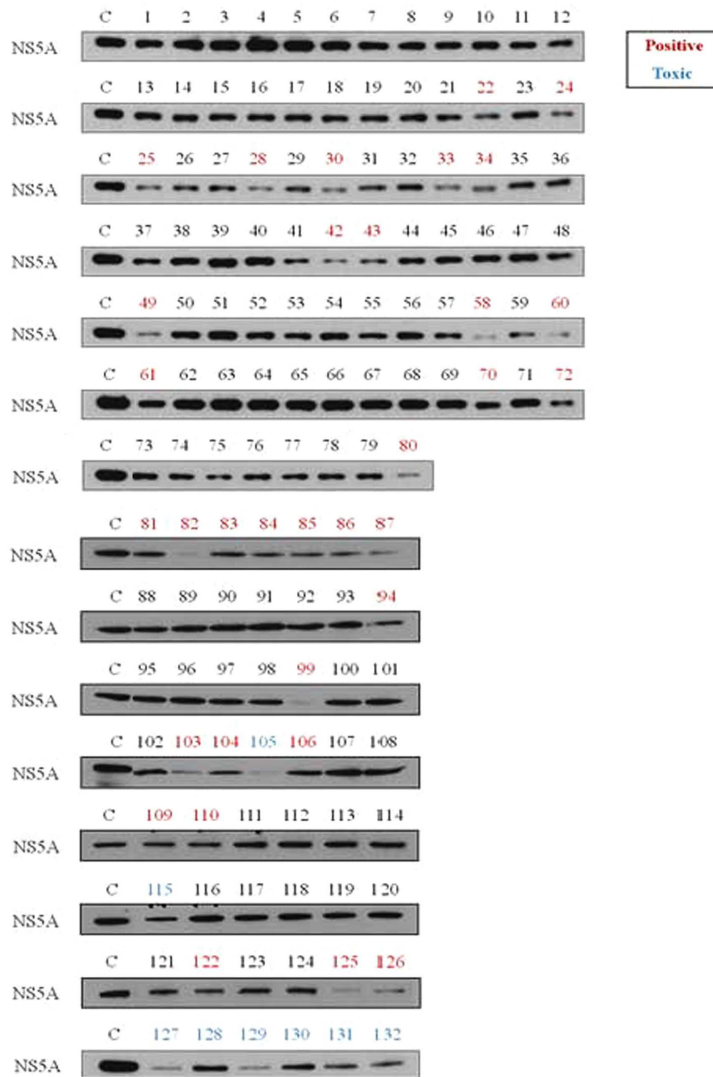
도면1



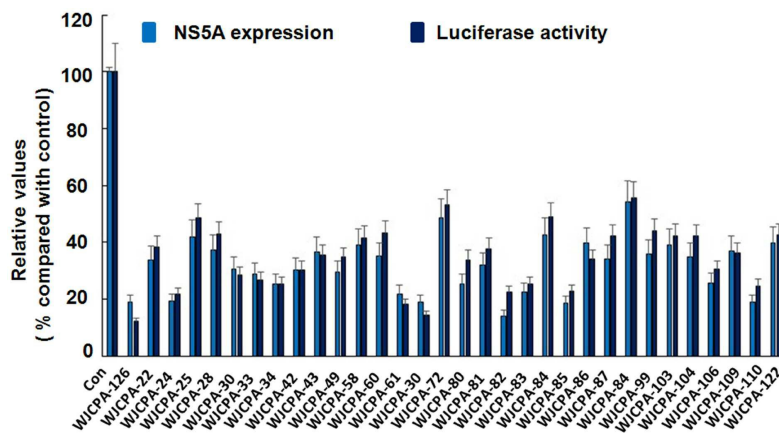
도면2



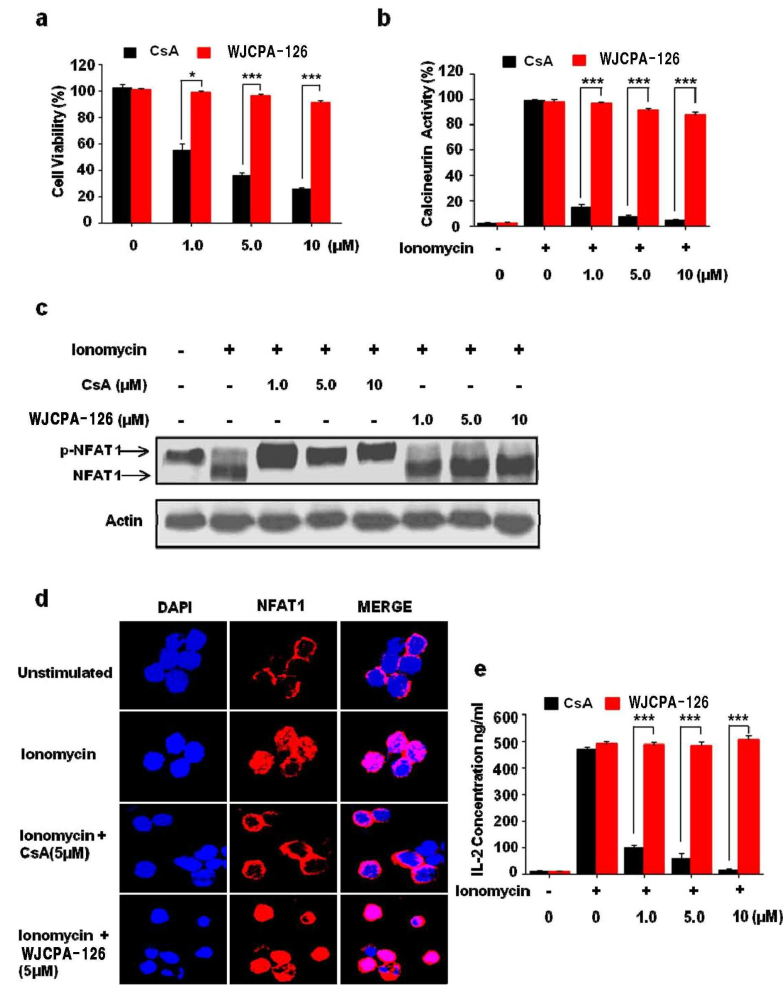
도면3



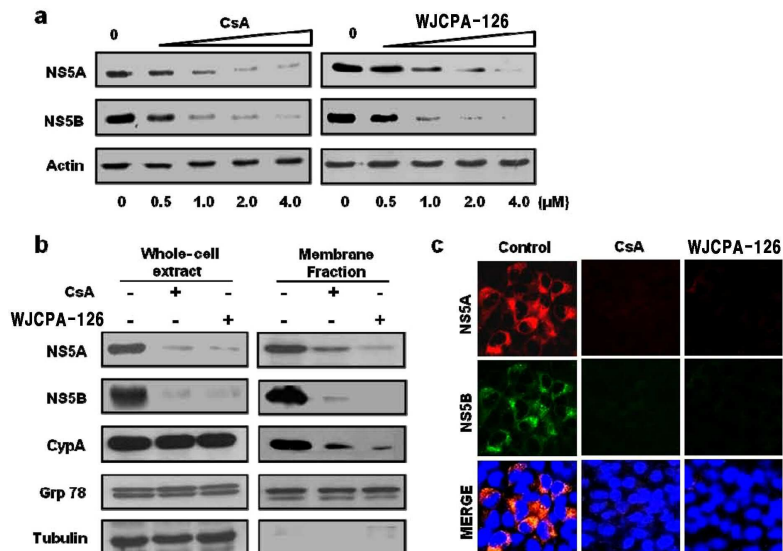
도면4



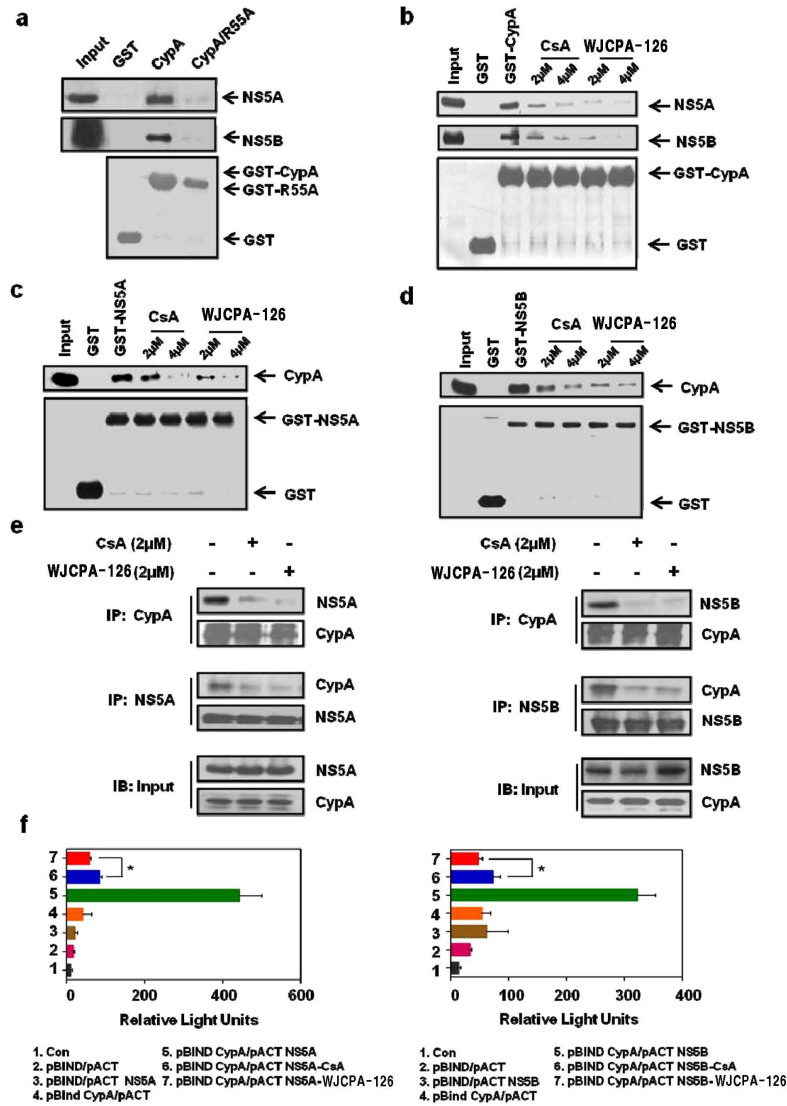
도면5



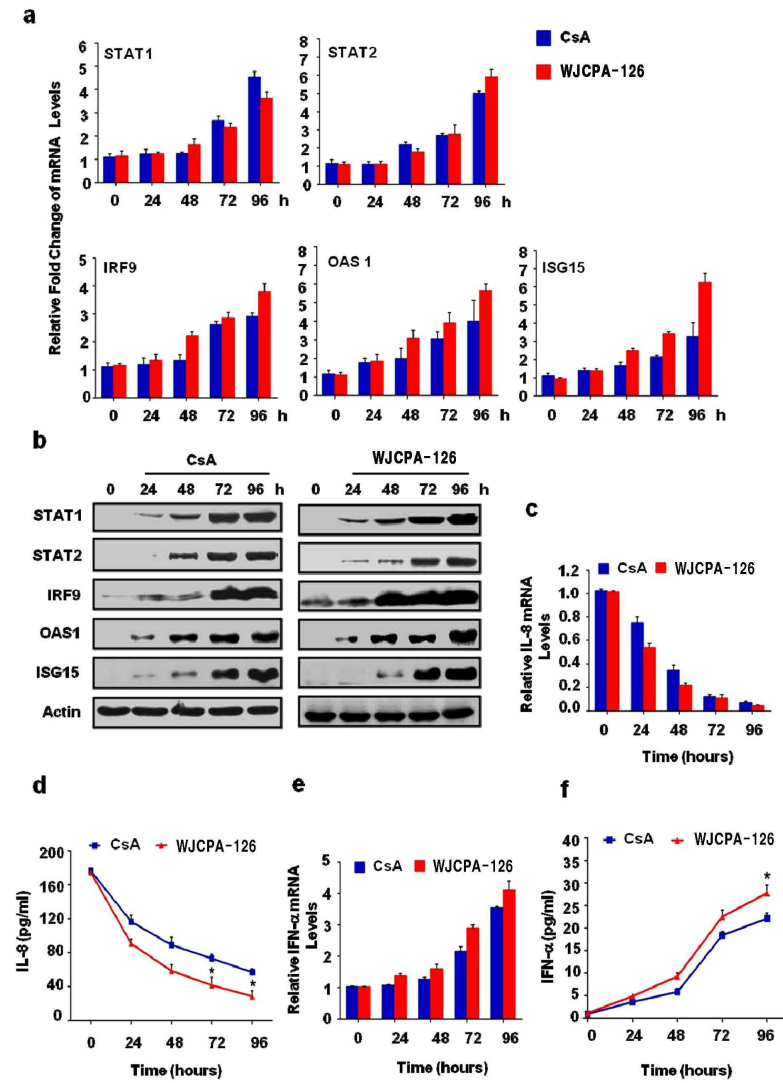
도면6



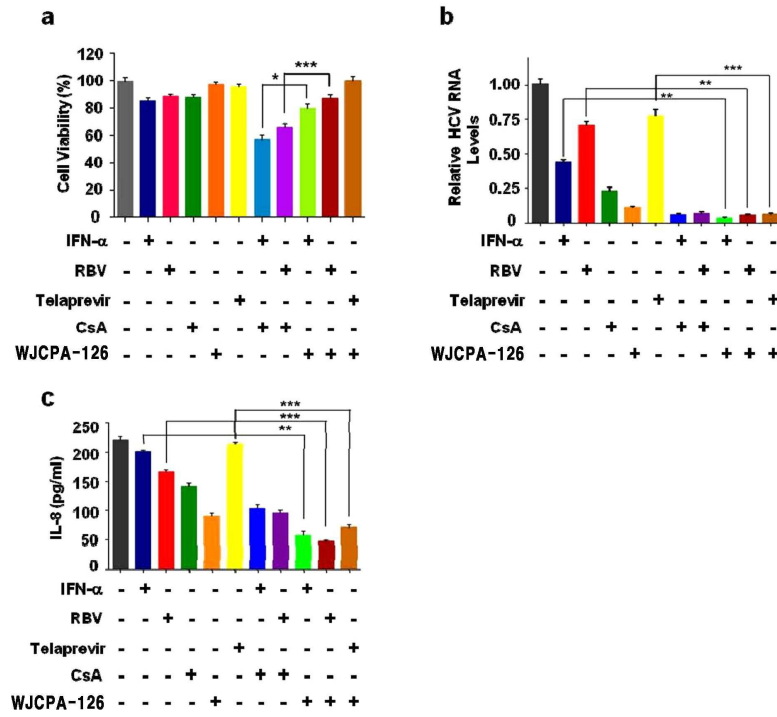
도면7



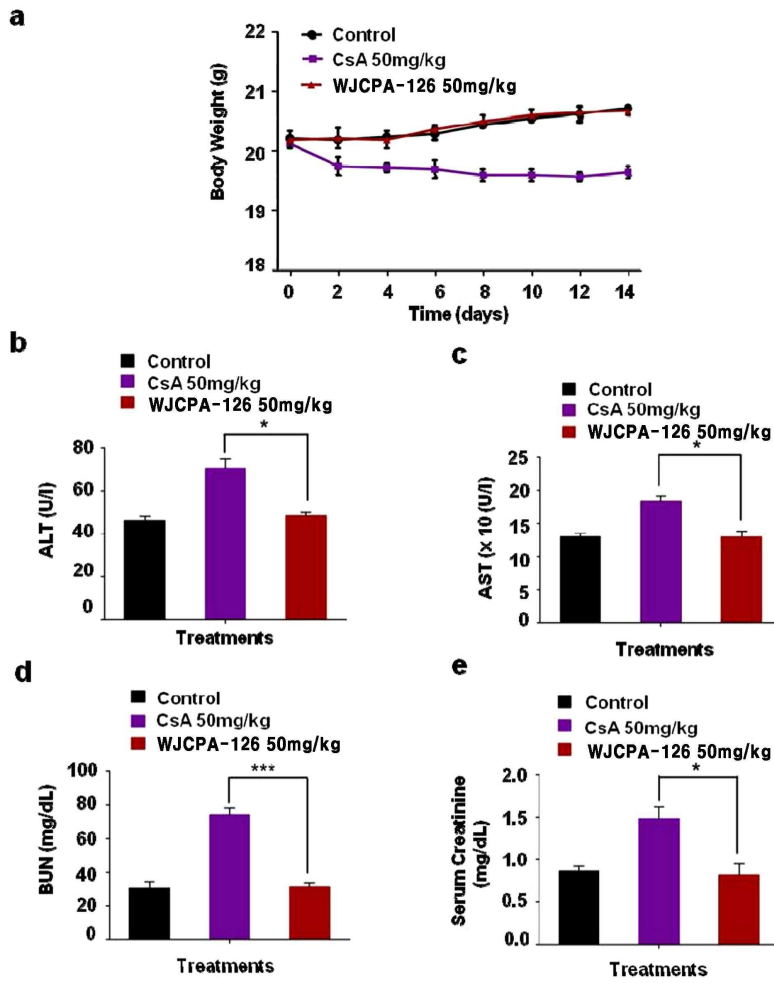
도면8



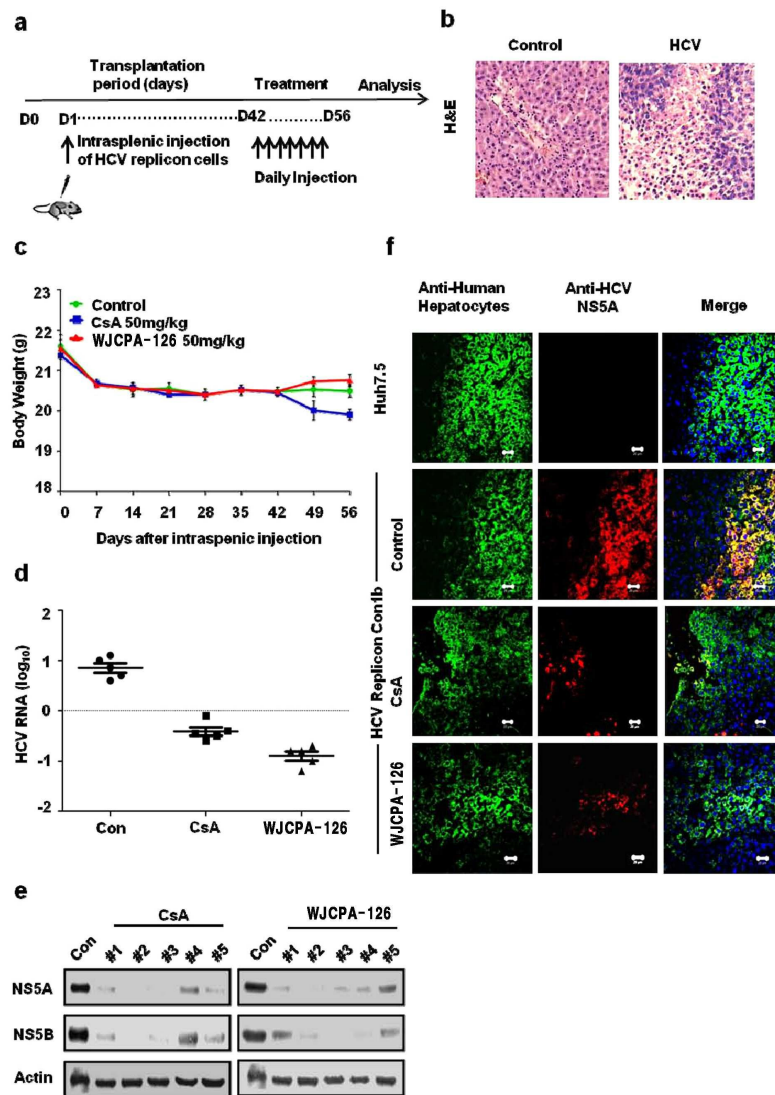
도면9



도면10



도면11



서열목록

- <110> University-Industry Cooperation Group of Kyung Hee University
INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY
- <120> A novel bis-amide derivatives and use thereof
- <130> PA130664/KR
- <160> 16
- <170> KopatentIn 2.0
- <210> 1
- <211> 21
- <212> DNA
- <213> Artificial Sequence
- <220><223> forward primer for GAPDH

<400>	1	
caactggtcg	tggaacaac	21
<210>	2	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	reverse primer for GAPDH	
<400>	2	
gcacggacac	tcacaatgtt	21
<210>	3	
<211>	18	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	forward primer for STAT1	
<400>	3	
gtggaaagac	agccctgc	18
<210>	4	
<211>	21	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	reverse primer for STAT1	
<400>	4	
tttactgtat	ttctctcatt	21
<210>	5	
<211>	20	
<212>	DNA	
<213>	Artificial Sequence	
<220><223>	forward primer for STAT2	
<400>	5	
tgcggaatt	ctgccgggac	20
<210>	6	
<211>	20	
<212>	DNA	

<213> Artificial Sequence

<220><223> reverse primer for STAT2

<400> 6

ccagattctc catcatagcc 20

<210> 7

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> forward primer for IRF9

<400> 7

cccgaaaact ccggaactgg g 21

<210> 8

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> reverse primer for IRF9

<400> 8

aggcgcagtct tccagacagc t 21

<210> 9

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> forward primer for ISG15

<400> 9

gagcgtggcc cacctgaagc 20

<210> 10

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> reverse primer for ISG15

<400> 10

tgaggccgta ctccccagc 20

<210> 11

<211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> forward primer for OAS1
 <400> 11
 cagcgcccca ccaagctc 18
 <210> 12
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> reverse primer for OAS1
 <400> 12
 tgctccctcg ctccaagca 20
 <210> 13
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> forward primer for IFN-alpha
 <400> 13
 tgcaggagga gaggtggga 20
 <210> 14
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> reverse primer for IFN-alpha
 <400> 14
 acctcccagg cacaagggt 20
 <210> 15
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> forward primer for Con1b
 <400> 15

actccccgga cgctgacctc	20
<210> 16	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> reverse primer for Con1b	
<400> 16	
gcaggatctc cgccggaacg	20