

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 2월 2일 (02.02.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/018751 A1

(51) 국제특허분류:

C07C 233/07 (2006.01) A61K 31/4965 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01) A61K 31/5375 (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07D 211/06 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2016/008070

(22) 국제출원일: 2016년 7월 23일 (23.07.2016)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:

10-2015-0105097 2015년 7월 24일 (24.07.2015) KR
10-2016-0093760 2016년 7월 22일 (22.07.2016) KR

(71) 출원인: 동국대학교 산학협력단 (DONGGUK UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 04620 서울시 중구 필동로 1길 30, Seoul (KR). 고려대학교 산학협력단 (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) [KR/KR]; 02841 서울시 성북구 안암로 145, Seoul (KR).

(72) 발명자: 최용석 (CHOI, Yongseok); 10323 경기도 고양시 일산동구 위시티 4로 45, 409-1604, Gyeonggi-do (KR). 김재홍 (KIM, Jae-Hong); 17084 경기도 용인시

기흥구 탑실로 152, 209동 802호, Gyeonggi-do (KR). 이경 (LEE, Kyeong); 10326 경기도 고양시 일산동구 동국로 32, Gyeonggi-do (KR). 한효경 (HAN, Hyo-Kyung); 06005 서울시 강남구 압구정로 29길 69, 202동 705호, Seoul (KR). 위준동 (WEI, Jun Dong); 07420 서울시 영등포구 도림천로 15길 9, 201호, Seoul (KR). 권진선 (KWON, Jinsun); 13623 경기도 성남시 분당구 무지개로 144, 506동 403호, Gyeonggi-do (KR). 구자일 (GOO, Ja-Il); 01191 서울시 강북구 숭실로 159, 104동 605호, Seoul (KR).

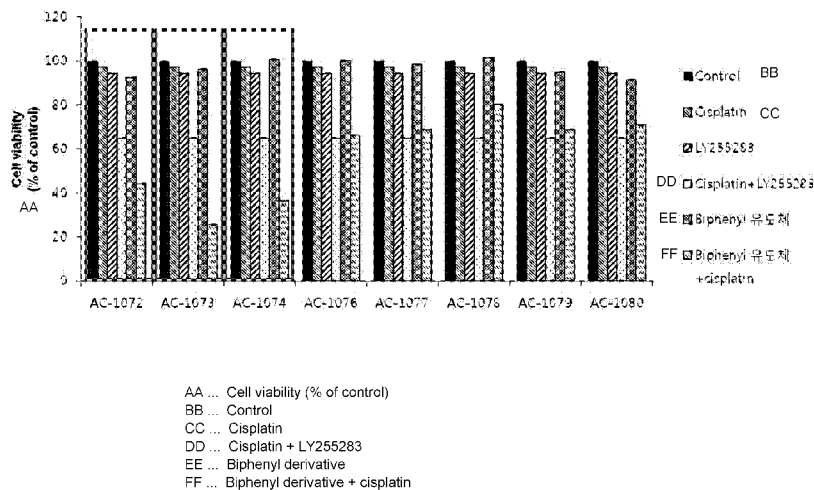
(74) 대리인: 이명진 (LEE, Myoung-Jin); 06180 서울시 강남구 영동대로 85길 28, 6층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[다음 쪽 계속]

(54) Title: NOVEL COMPOUND HAVING BLT INHIBITORY ACTIVITY AND COMPOSITION, FOR PREVENTING OR TREATING INFLAMMATORY DISEASES, COMPRISING SAME AS ACTIVE INGREDIENT

(54) 발명의 명칭: BLT 저해 활성을 갖는 신규 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a novel compound showing leukotriene B4 receptor 2 (BLT2) inhibitory activity and a pharmaceutical composition, for preventing or treating inflammatory diseases, comprising same as an active ingredient. In the present invention, a novel compound showing BLT2 inhibitory activity is investigated and the enhanced cancer cell death, metastasis suppression, chemotaxis inhibition, antiasthmatic effect and the like shown in the compound have been experimentally confirmed. Therefore, the present invention enables more fundamental approach and target treatment for treating or preventing inflammatory diseases.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2017/018751 A1



(84) **지정국** (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에서는, BTL2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 규명 하였으며, 상기 화합물의 우수한 암세포 사멸 증진 및 전이 억제 효과, 주화성 억제 효과 및 항 천식 효과 등을 실험적으로 확인하였는바, 염증성 질환의 예방 또는 치료에 있어서, 보다 근본적으로 접근하여 타겟치료를 할 수 있을 것으로 기대된다.

명세서

발명의 명칭: BLT 저해 활성을 갖는 신규 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 신규 화합물 및 이의 용도에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 및 이를 유효성분으로 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 염증반응은 생체나 조직에 물리적 작용이나 화학적 물질, 세균 감염, 면역학적 자극 등이 가해질 때, 이에 대해 방어할 수 있도록 다양한 작용기전을 통해 활성화되는 인체의 면역 시스템 중 하나이다. 다만, 이와 같은 염증반응이 지속되면 오히려 점막 손상을 촉진하게 되며, 이에 따라 발적, 발열, 종창, 동통, 기능장애 등으로 인한 류마티스 관절염, 동맥경화증, 위염, 천식 등의 염증성 질환을 유발하는 것을 알려져 있다. 이러한, 염증반응은 시간의 경과에 따라 급성염증과 만성염증으로 구분되며, 급성염증은 염증반응이 수 일 내지 수 주간 지속되고, 홍반, 발열, 통증, 부종과 같은 증상을 야기하는 반면, 만성염증은 장기간 염증상태가 지속되는 것으로 때로는 수 년 내지 수십 년에 걸쳐 나타나며, 단핵세포의 침윤, 섬유모세포 및 모세혈관의 증식, 결합조직의 증가로 인한 섬유화, 조직의 파괴 등의 조직학적 변화를 수반한다.
- [3] 구체적으로, 생체 내 염증성 자극이 가해지면, 국소적으로 히스타민(histamine), 브레디키닌 (bradykinin), 프로스타글란딘 (prostaglandins), 산화질소(nitric oxide, NO), 각종 전염증성 사이토카인 (pro-inflammatory cytokines) 등이 합성, 분비되며, 이들은 혈관 확장 뿐 아니라 홍반, 발열, 통증, 부종을 유발시킨다. 특히, 체내 염증 과정에서 인터페론-감마 (interferon- γ , INF- γ), 종양괴사인자-알파 (tumor necrosis factor- α , TNF- α), 인터루킨-1 (interleukin-1, IL-1), 인터루킨-6(interleukin-6, IL-6) 등의 사이토카인과 같은 일반적인 면역 인자들 외에도 산화질소 (NO) 및 프로스타글란딘 E2 (prostaglandin E2, PGE2)이 주요 염증 유발 물질로 잘 알려져 있다.
- [4] 종래 염증 반응의 종결은 염증을 시작하는 물질들의 수준이 감소하면 자연적이고 수동적으로 일어나는 현상이라고 알려져 왔으나, Serhan 등이 lipoxin, resovin, protectin 류 등을 발견하여 이들에 의해 염증의 시작에 관여하는 프로스타글란딘 (prostaglandin)류처럼 염증의 종결이 능동적으로 촉진된다는 것을 발견하였다. 예를 들어, Resolvin E1은 통증에 효과적이며, RvE1는 염증의 종결을 유도하여 알레르기 염증 질환의 치료에 효과가 있다는 점이 보고된 바 있다. 또한, 만성 염증 질환에서 이러한 염증 종결을 능동적으로 촉진하는

인자들 즉, lipoxin A4, 아스피린에 의해 유도되는 lipoxin의 수준이 천식 환자 및 죽상동맥경화 환자에서 낮게 관찰됨이 보고된 바 있다.

- [5] 이에, 염증의 종결을 유도하는 신규 물질을 발굴하여, 염증 종결 이상과 관련된 질환을 치료하고자 하는 시도가 다양하게 진행되고 있으나 (한국공개특허 10-2015-0011875), lipoxin, resovin 등에 속한다고 알려진 화합물은 그 구조에 여러 개의 이중결합이 포함되어 있어 대사적으로 불안정하여 생체에서 빠르게 분해되는 등의 단점을 가지고 있으며, 물질을 대량생산하여 약으로 개발하기에는 다소 어려워, 약물성에 큰 문제점을 가지고 있다.
- [6] 한편, 류코트리엔 (Leukotriene B₄; LTB₄)은 급성 및 만성염증을 매개하는 5-리폭시제나제 경로에 의해 아라키돈산(AA)으로부터 합성되는 염증성 리피드 매개체 군이다. LTB₄는 BLT1과 BLT2의 두 가지 형태의 수용체들에 결합함으로써 생물학적 영향을 주는 것으로 알려져 있다. BLT2(Leukotriene B₄ receptor 2)는 GPCR(G protein-coupled receptor) 군 중 하나로 LTB₄에 대해 낮은 친화력을 갖는 수용체이며, 5-리폭시제나제 의존성 경로를 통해 유도된 아라키돈산(AA)의 리피드 매개체이다.
- [7] 이에, 본 발명자들은 상기와 같은 종래의 문제점을 해결하기 위하여, 보다 효과적인 염증의 종결을 유도하는 물질을 개발하기 위한 연구를 계속하던 중, BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 제조하였으며, 상기 화합물을 포함하는 염증성 질환 치료제를 최초로 고안하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위해 안출된 것으로서, 본 발명자들은 BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물의 염증성 질환 치료 효과를 확인하고 이에 기초하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- [9] 이에, 본 발명의 목적은 BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.
- [10] 또한, 본 발명의 다른 목적은 상기 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [11] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [12] 상기와 같은 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.
- [13] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 화합물은 *N*-((3'-(4-메틸페닐설폰아미도)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-(4'-((*N*

-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드; *N*-
 -(3-플루오로페닐)-*N*-((3'-(4-메틸페닐설폰아미도)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마
 이드; *N*-(4'-((*N*-
 -3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아
 마이드;
 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)
 페닐)유레아; *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-
 -((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-1-(4-메톡시페닐설폰일)메탄아마이드;
 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메
 틸)페닐)유레아;
 2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페
 닌-4-일옥시)아세트산; 4-(4'-((*N*-
 -(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부탄산; 2-(4'-((*N*-
 -(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)-2-메틸프로판산; (*E*-
)-3-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아크릴산;
 3-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)프로판산; *N*-
 -(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)바이페닐-4-일)
 메틸)펜탄아마이드; 프로프-2-인일 2-(4'-((*N*-
 -(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트; *N*-
 -(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(프로프-2-일옥시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 4'-((*N*-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산; 4'-((*N*-
 -(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산; 4'-((*N*-
 -(2-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산; 4'-((*N*-
 -(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산; 4'-((*N*-
 -(4-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산; *N*-
 -((2'-(4-메톡시피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-
 -((3'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드; 4'-((*N*-
 -(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-2-카복실산; 4'-((*N*-
 -(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산; *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-
 -((4'-(몰폴린-4-카보닐)-[1,1'-바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드; *N*-
 -(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아
 마이드; *N*-((2'-(1*H*-테트라졸-5-일)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-
 -((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드; *N*-
 -((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드; 2-(4'-((*N*-
 -페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산; *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-
 -((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드; *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-
 -((4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아세트아마이드; 2-(4'-((*N*-
 -(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)아세트산; *N*-

-(3-클로로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드; N
 -(3-클로로페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드; 2-(4'-((N-
 -(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산; N
 -(3-브로모페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드; N
 -((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드;
 2-(4'-((N-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산; N
 -((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드; N
 -((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드; 2-(4'-((N-
 -(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산; N
 -((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-m-톨릴펜탄아마이드; N
 -((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-m-톨릴펜탄아마이드; 2-(4'-((N-m-
 -톨릴펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산; N
 -((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드; 2-(4'-((N-
 -(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산; N
 -(3-아이오도페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드; N
 -((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-아이오도페닐)펜탄아마이드; 2-(4'-((N-
 -(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산; N
 -(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)아세트아마이드; N
 -(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드; 2-(4'-((N-
 -(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산; N
 -((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
 N-(4-플루오로페닐)-N
 -((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 N-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-
 -페닐펜탄아마이드; 및 N-(4-플루오로페닐)-N
 -((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드.로
 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [14] 본 발명은 상기 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [15] 본 발명의 일 구현예로서, 상기 염증성 질환은 천식, 죽상경화증, 암, 피부가려움증, 류마티스 관절염 및 염증성 장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [16] 본 발명의 다른 구현예로서, 상기 조성물은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 활성을 저해시킬 수 있다.
- [17] 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 질환의 치료방법을 제공한다.
- [18] 본 발명은 상기 신규 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는

조성물의 염증성 질환의 치료용도를 제공한다.

발명의 효과

- [19] 본 발명은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 및 이를 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명자들은 종래의 염증성 질환 치료 물질의 문제점인 생체 내 불안정성 및 대량 생산의 어려움을 해소하기 위하여 BTL2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 규명하였으며, 상기 화합물의 우수한 암세포 사멸 증진 및 전이 억제 효과, 주화성 억제 효과 및 항 천식 효과 등을 실험적으로 확인하였는바, 염증성 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [20] 도 1a 내지 도 1d는 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2)에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 성장 억제 효과를 확인한 결과이다.
- [21] 도 2a 내지 도 2c는 항암제 내성을 나타내는 난소암 세포 (SKOV-3 cells)에서, 본 발명의 화합물 및 항암제인 cisplatin 복합 처리에 의한 암세포 사멸 증진 여부를 확인한 결과이다.
- [22] 도 3a 내지 도 3d는 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells)에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 세포의 주화성 억제 효과 및 IC50 (50% 억제 농도)를 확인한 결과이다.
- [23] 도 4a 및 도 4b는 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells) 또는 BLT1이 발현된 세포 (CHO-BLT1)에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 세포의 주화성 억제 효과를 확인한 결과이다.
- [24] 도 5는 BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2 cells)에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 LTB4와 BLT2 결합 저해 효과를 확인한 결과이다.
- [25] 도 6은 천식이 유도된 마우스에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 기도 과민성 감소 효과를 확인한 결과이다.
- [26] 도 7은 중증 천식이 유도된 마우스에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 기도 과민성 감소 효과를 확인한 결과이다.
- [27] 도 8는 중증 천식이 유도된 마우스에서, 본 발명의 화합물 처리에 의한 IL-4 (interleukin-4) 생성 감소 효과를 확인한 결과이다.

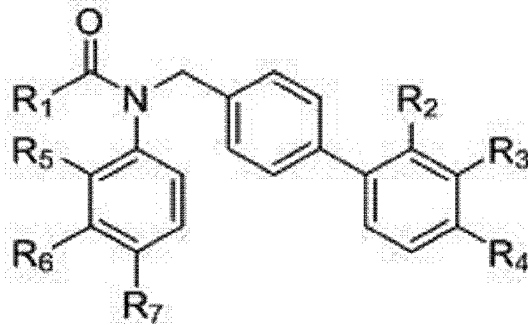
발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [28] 본 발명자들은, 실시예에서 제조한 신규 화합물을 처리한 경우, BLT2 발현 세포의 성장을 현저히 억제시킬 수 있다는 점에 기반하여 상기 화합물의 암세포 사멸 증진, 암세포 전이 억제, BLT2 의존적인 주화성 저해, 및 항천식 효과 등을 구체적으로 확인하고, 이에 기초하여 본 발명을 완성하였다.
- [29] 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- [30] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한

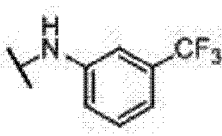
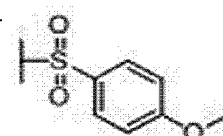
염을 제공한다.

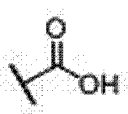
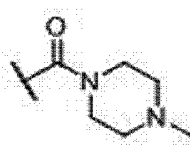
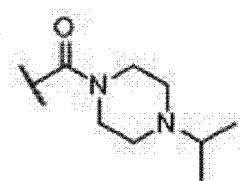
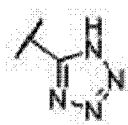
[31] [화학식 1]

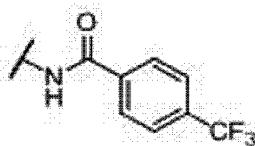
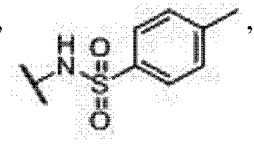
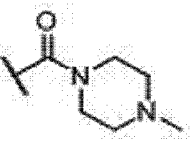
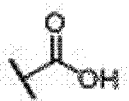
[32]

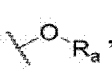
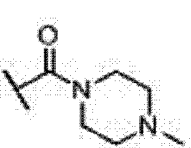
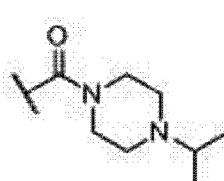
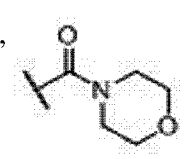
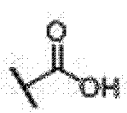


[33] 상기 화학식 1에서,

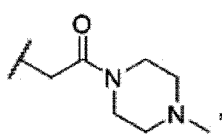
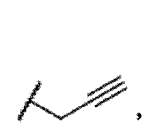
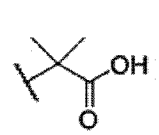
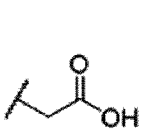
[34] R₁은 C₁~C₁₀의 알킬,  또는  이고,

[35] R₂는 수소, , ,  또는  이고,

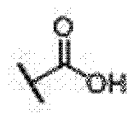
[36] R₃는 수소, , ,  또는  이고,

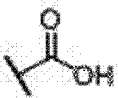
[37] R₄는 수소, , , ,  또는  이고,

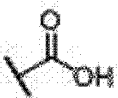
[38] 여기서 R_a는 수소, C₁~C₁₀의 알킬, C₁~C₅의 카르복실,

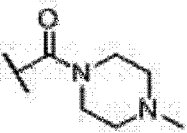
[39] , ,  또는  이고,

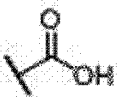
[40] R₅, R₆, 및 R₇은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시이며,

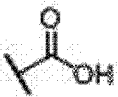
[41] 단, R₁은 부틸, R₂는 , R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인 경우;

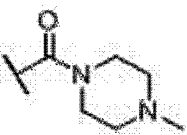
- [42] R₁은 부틸, R₃는 , R₂, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인 경우;

- [43] R₁은 부틸, R₄는 , R₂, R₃, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인 경우;

- [44] R₁은 부틸, R₄는 , R₂, R₃, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인 경우;

- [45] R₁은 부틸, R₄는 , R₆는 플루오르, R₂, R₃, R₅, 및 R₇은 수소인 경우;

- [46] R₁은 펜틸, R₄는 , R₆는 플루오르, R₂, R₃, R₅, 및 R₇은 수소인 경우; 및

- [47] R₁은 펜틸, R₄는 , R₆는 플루오르, R₂, R₃, R₅, 및 R₇은 수소인

경우는 제외한다.

- [48] 본 발명에 따른 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 바람직한 예는 하기와 같다:

- [49] *N*-((3'-(4-메틸페닐설포아미도)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드;

- [50] *N*-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드;

- [51] *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((3'-(4-메틸페닐설포아미도)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;

- [52] *N*-(4'-((*N*-3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드;

- [53] 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레아;

- [54] *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-1-(4-메톡시페닐설포닐)메탄아마이드;

- [55] 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레아;

- [56] 2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;

- [57] 4-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부탄산;

- [58] 2-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)-2-메틸프로판산;

- [59] (E)-3-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아크릴산;
- [60] 3-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)프로판산;
- [61] N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [62] 프로프-2-인일 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트;
- [63] N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(프로프-2-일옥시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [64] 4'-((N-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산;
- [65] 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산;
- [66] 4'-((N-(2-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산;
- [67] 4'-((N-(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산;
- [68] 4'-((N-(4-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산;
- [69] N-((2'-(4-메톡시피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
- [70] N-((3'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
- [71] 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-2-카복실산;
- [72] 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산;
- [73] N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(몰폴린-4-카보닐)-[1,1'-바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [74] N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [75] N-((2'-(1H-테트라졸-5-일)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
- [76] N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
- [77] N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
- [78] 2-(4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
- [79] N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [80] N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [81] 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
- [82] N-(3-클로로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [83] N-(3-클로로페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [84] 2-(4'-((N-(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
- [85] N-(3-브로모페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [86] N-((4'-(하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드;
- [87] 2-(4'-((N-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
- [88] N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드;
- [89] N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드;
- [90] 2-(4'-((N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세

트산;

- [91] *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N-m*-톨릴펜탄아마이드;
- [92] *N*-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-*N-m*-톨릴펜탄아마이드;
- [93] 2-(4'-((*N-m*-톨릴펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
- [94] *N*-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-*N*-(3-니트로페닐)펜탄아마이드;
- [95] 2-(4'-((*N*-(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
- [96] *N*-(3-아이오도페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [97] *N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-(3-아이오도페닐)펜탄아마이드;
- [98] 2-(4'-((*N*-(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
- [99] *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)아세트아마이드;
- [100] *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아세트아마이드;
- [101] 2-((4'-((*N*-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)아세트산;
- [102] *N*-((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드;
- [103] *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜탄아마이드;
- [104] *N*-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드; 및
- [105] *N*-(4-플루오로페닐)-*N*-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드.
- [106] 본 발명에서 사용되는 "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제점 또는 합병증 없이 이득/위험 비가 합리적이어서 대상체 (예: 인간)의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 건전한 의학적 판단의 범위 이내인 화합물 또는 조성물을 의미한다.
- [107] 본 발명에서 사용되는 용어 "염"은 약학적으로 허용 가능한 유리산(*free acid*)에 의해 형성된 산 부가염이 유용하다. 산 부가염은 염산, 질산, 인산, 황산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 아질산 또는 아인산과 같은 무기산류와 지방족 모노 및 디카르복실레이트, 페닐-치환된 알카노에이트, 하이드록시 알카노에이트 및 알칸디오에이트, 방향족 산류, 지방족 및 방향족 설포산류와 같은 무독성 유기산으로부터 얻는다. 이러한 약학적으로 무독한 염류로는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 바이설파이트, 니트레이트, 포스페이트, 모노하이드로젠 포스페이트, 디하이드로젠 포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 플루오라이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포메이트, 이소부티레이트, 카프레이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 석시네이트, 수베레이트, 세바케이트,

푸마레이트, 말리에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥산-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 디니트로 벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 테레프탈레이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트, 클로로벤젠설포네이트, 크실렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, β -하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 또는 만델레이트를 포함한다.

- [108] 본 발명에 따른 산 부가염은 통상의 방법, 예를 들면, 화학식 1로 표시되는 화합물을 과량의 산 수용액 중에 용해시키고, 이 염을 수산화성 유기 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴을 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한 이 혼합물에서 용매나 과량의 산을 증발시킨 후 건조시키거나 또는 석출된 염을 흡입 여과시켜 제조할 수도 있다.
- [109] 또한, 염기를 사용하여 약학적으로 허용 가능한 금속염을 만들 수도 있다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 예를 들면, 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물 염을 여과하고, 여액을 증발, 건조시켜 얻는다. 이때, 금속염으로는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하다. 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 적당한 음염 (예, 질산은)과 반응시켜 얻는다.
- [110] 본 발명의 일실시예에서는 BLT2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 제조하였으며 (실시예 1 내지 57 참조), 상기 신규 화합물 처리에 의한 BLT2 발현 세포의 성장 억제를 확인하였다 (실험예 2 참조). 또한, 항암제인 cisplatin과 복합 처리에 의해 암세포 사멸 증진시키며, BLT2 발현 세포의 주화성을 억제시킬 수 있음을 확인하였으며 (실험예 3 내지 4 참조), 본 발명의 화합물을 이용하여 LTB4와 BLT2 결합 저해효과를 확인하고 (실험예 5 참조), 천식이 유도된 마우스에서, 기도 과민성 감소 및 IL-4 생성 억제 효과를 구체적으로 확인하였는바 (실험예 6 참조) 염증성 질환 약학적 조성물로 매우 유용하게 사용될 수 있음을 확인하였다.
- [111] 이에, 본 발명은 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [112] 본 발명에서 사용되는 용어, "예방"이란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 염증성 질환을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 의미한다.
- [113] 본 발명에서 사용되는 용어, "치료"란 본 발명에 따른 약학적 조성물의 투여에 의해 염증성 질환에 대한 증세가 호전되거나 이롭게 변경되는 모든 행위를 의미한다.
- [114] 본 발명에서, 염증성 질환은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2)의 과발현에

기인한 질병으로, 천식, 죽상경화증, 암, 피부가려움증, 류마티스 관절염 및 염증성 장 질환에서 선택되는 1종 이상일 수 있으나, 이로써 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서 예시한 상기 질환 외에도, 당업계에 알려져 있는 BLT2-연관된 염증성 질환은 모두 본 발명의 화학식 1의 구조를 갖는 화합물로 예방 또는 치료할 수 있는 염증성 질환에 포함되는 것으로 본다. 한 구체적인 예에서, 상기 암은 BLT2 또는 종양 유전자 Ras의 과발현에 의해 유발된 임의의 암일 수 있다. 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 암은 방광암, 전립선암, 췌장암, 유방암, 뇌종양, 피부암 및 간암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으며, 이로써 제한되는 것은 아니다.

- [115] 본 발명에서, BLT2 Leukotriene B4 receptor 2)는 GPCR(G protein-coupled receptor) 군 중 하나로 LTB₄(Leukotriene B4; LTB₄)에 대해 낮은 친화력을 갖는 수용체로서, 본 발명의 조성물은 BLT2에 의한 세포 성장을 억제함으로써, 염증성 질환을 예방 또는 치료할 수 있다. 보다 구체적으로 BLT2 활성화로 유도된 ROS의 생성을 저해하여 LTB₄-유도된 주화성을 저해할 수 있다.
- [116] 본 발명에서 사용되는 용어, "저해"는 유전자의 전사, mRNA 프로세싱, 번역, 전좌 및 성숙 중 임의의 단계를 저해하거나, 단백질과 단백질간의 결합, 단백질의 활성화 또는 이를 통한 신호전달의 저해를 의미한다.
- [117] 본 발명의 약학적 조성물은 유효성분 이외에 약제학적으로 허용되는 담체를 포함할 수 있다. 이때, 약제학적으로 허용되는 담체는 제제 시에 통상적으로 이용되는 것으로서, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세 결정성 셀룰로스, 폴리비닐피로리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필 히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 성분들 이외에 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유화제, 현탁제, 보존제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [118] 본 발명의 약학적 조성물은 목적하는 방법에 따라 경구 투여하거나 비경구투여(예를 들어, 정맥 내, 피하, 복강 내 또는 국소에 적용)할 수 있으며, 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물형태, 투여경로 및 시간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다.
- [119] 본 발명의 약학적 조성물은 약학적으로 유효한 양으로 투여한다. 본 발명에 있어서 "약학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질환의 종류, 중증도, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명에 다른 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 종래의 치료제와는 순차적 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.

[120] 구체적으로 본 발명의 약학적 조성물의 유효량은 환자의 연령, 성별, 상태, 체중, 체내에 활성 성분의 흡수도, 불활성을 및 배설속도, 질병종류, 병용되는 약물에 따라 달라질 수 있으며, 일반적으로는 체중 1kg 당 0.001 내지 150mg, 바람직하게는 0.01내지 100mg을 매일 또는 격일 투여하거나, 1일 1 내지 3회로 나누어 투여할 수 있다. 그러나 투여 경로, 비만의 중증도, 성별, 체중, 연령 등에 따라서 증감 될 수 있으므로 상기 투여량이 어떠한 방법으로도 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.

[121] 또한, 본 발명은 상기 약학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 염증성 질환의 치료방법을 제공한다. 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는, 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐(mouse), 개, 고양이, 말 및 소 등의 포유류를 의미한다.

[122]

[123] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[124]

[125] [실시예]

[126] 실시예 1. *N*-((3'-(4-메틸페닐설포아미도)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((3'-(4-methylphenylsulfonamido)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide) (AC-1079)의 제조

[127] 단계 1 : 3'-나이트로바이페닐-4-카르보알데하이드 (3'-nitrobiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조

[128] 3-브로모나이트로벤젠 (3-Bromonitrobenzene) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.01 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한 번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 3시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 3'-나이트로바이페닐-4-카르보알데하이드 (3'-nitrobiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (91% 수율).

[129]

[130] 단계 2 : *N*-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (*N*-((3'-nitrobiphenyl-4-yl)methyl)aniline)의 제조

- [131] 상기 단계 1에서 수득한 3'-나이트로바이페닐-4-카브알데하이드 (1.0 equiv)와 아닐린 (Aniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv)이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산 마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, *N*-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (*N*-((3'-nitrophenyl-4-yl)methyl)aniline)을 수득하였다 (79% 수율).
- [132]
- [133] 단계 3 : *N*-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((3'-nitrophenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조
- [134] 상기 단계 2에서 수득한 *N*-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (3.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 *N*-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((3'-nitrophenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (88% 수율).
- [135]
- [136] 단계 4 : *N*-((3'-아미노바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((3'-aminobiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조
- [137] 상기 단계 3에서 수득한 *N*-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 메탄올을 가하였다. RBF를 냉각시킨 후, 10 % Pd/C (20wt%)를 가하였으며, 혼합 용액을 실온, H₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 실리카 패드를 통해 여과시킨 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 *N*-((3'-아미노바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((3'-aminobiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (92% 수율).
- [138]
- [139] 단계 5 : *N*-((3'-(4-메틸페닐설폰아미도)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-

페닐펜탄아마이드 (*N*-((3'-(4-methylphenylsulfonamido)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조

- [140] 상기 4 단계에서 수득한 *N*-((3'-아미노바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드(1.0 equiv)와 Triethylamine (2.0 equiv)을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 이 후, 4-methoxybenzene sulfonyl chloride (1.5 equiv)를 가한 후, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, DCM을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물인 *N*-((3'-(4-메틸페닐설포아미도)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((3'-(4-methylphenylsulfonamido)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)을 수득하였다 (25% 수율).
- [141] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.39-7.31 (7H, m); 7.23 (3H, d, J = 8.4 Hz); 7.01 (3H, d, J = 8.4 Hz); 6.54 (1H, s); 4.90 (2H, s); 2.38 (3H, s); 2.09 (2H, t); 1.61-1.56 (2H, m); 1.26-1.20 (2H, m); 0.82 (3H, t).
- [142]
- [143] 실시예 2. *N*-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드 (*N*-(4'-((*N*-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide) (AC-1310)의 제조
- [144] 상기 실시예 1의 단계 4에서 수득한 *N*-((3'-아미노바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드, 트리플루오로메틸-*p*-톨루엔산 (Trifluoromethyl-*p*-toluic acid) (1.2 equiv), EDC (1.2 equiv), HOBt (1.2 equiv), 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (1.2 equiv)을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였다. 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였으며, 유기 용매층을 여과하고, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드 (*N*-(4'-((*N*-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide)를 수득하였다 (25% 수율).
- [145] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.45 (1H, s); 8.03 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.89 (1H, s); 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.67 (1H, d, J = 7.6 Hz); 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.44-7.38 (2H, m); 7.36-7.31 (3H, m); 7.238 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.00-6.98 (2H, m); 4.89 (2H, s); 2.06 (2H, t); 1.58-1.54 (2H, m); 1.23-1.169 (2H, m); 0.78 (3H, t).
- [146]
- [147] 실시예 3. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((3'-(4-메틸페닐설포아미도)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((3'-(4-methylphenylsulfonamido)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1080)의

제조

[148] 단계 1 : (3-플루오로-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-fluoro-N-((3'-nitrobiphenyl-4-yl)methyl)aniline)의 제조

[149] 상기 실시예 1의 단계 1에서 수득한 3'-나이트로바이페닐-4-카브알데하이드 (1.0 equiv)와 3-플루오로아닐린 (3-fluoroaniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv)이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산 마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, (3-플루오로-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-fluoro-N-((3'-nitrobiphenyl-4-yl)methyl)aniline)을 수득하였다 (81% 수율).

[150]

[151] 단계 2 : (N-(3-플루오로페닐)-N-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((3'-nitrobiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[152] 상기 단계 1에서 수득한 (3-플루오로-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(3.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산 마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 (N-(3-플루오로페닐)-N-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((3'-nitrobiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (87% 수율).

[153]

[154] 단계 3 : N-((3'-아미노바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (N-((3'-aminobiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-fluorophenyl)pentanamide)의 제조

[155] 상기 단계 2에서 수득한 (N-(3-플루오로페닐)-N-((3'-나이트로바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 메탄올을 가하였다. RBF를 냉각시킨 후, 10% Pd/C (20wt%)를 가하였으며, 혼합 용액을 실온, H₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 실리카 패드를 통해 여과시킨 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium

Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 *N*

-((3'-아미노바이페닐-4-일)메틸)-*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (*N*-((3'-aminobiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-(3-fluorophenyl)pentanamide)를 수득하였다 (89% 수율).

[156]

[157] 단계 4 : *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((3'-(4-메틸페닐설폰아미도)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-

-((3'-(4-methylphenylsulfonamido)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[158] 상기 단계 3에서 수득한 *N*-((3'-아미노바이페닐-4-일)메틸)-*N*

-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 Triethylamine (2.0 equiv)을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 이 후, 4-methoxybenzene sulfonyl chloride (1.5 equiv)를 가한 후, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, DCM을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((3'-(4-메틸페닐설폰아미도)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((3'-(4-methylphenylsulfonamido)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)을 수득하였다 (25% 수율).

[159] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.39-7.31 (7H, m); 7.23 (3H, d, J = 8.4 Hz); 7.01 (3H, d, J = 8.4 Hz); 6.54 (1H, s); 4.90 (2H, s); 2.38 (3H, s); 2.09 (2H, t); 1.61-1.56 (2H, m); 1.26-1.20 (2H, m); 0.82 (3H, t).

[160]

[161] 실시예 4. *N*-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드 (*N*-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide) (AC-1311)의 제조

[162] 상기 실시예 3의 단계 3에서 수득한 *N*-((3'-아미노바이페닐-4-일)메틸)-*N*

-(3-플루오로페닐)펜탄아마이드, 트리플루오로메틸-*p*-톨루엔산 (Trifluoromethyl-*p*-toluic acid) (1.2 equiv), EDC (1.2 equiv), HOBt (1.2 equiv), 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (1.2 equiv)을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였다. 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였으며, 유기 용매층을 여과하고, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤즈아마이드 (*N*-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-yl)-4-(trifluoromethyl)benzamide)를 수득하였다 (25% 수율).

[163] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.20 (1H, br, s); 8.03 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.89 (1H, m); 7.76 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.65 (1H, d, J = 8.0 Hz); 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz);

7.46-7.38 (2H, m); 7.34-7.28 (1H, m); 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.06-7.02 (1H, m); 6.81-6.74 (2H, m); 4.90 (2H, s); 2.08 (2H, t); 1.64-1.55 (2H, m); 1.33-1.19 (2H, m); 0.84 (3H, t).

[164]

[165] 실시예 5. 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레아 (1-(3-fluorophenyl)-1-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urea) (AC-1317)의 제조

[166] 단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카르보알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조

[167] 4-브로모아니솔 (4-Bromoanisole) (1.0 equiv)과 4-포름일페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 dioxane : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.01 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한 번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 3시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 EA를 통해 여과, 추출한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-메톡시바이페닐-4-카르보알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (63% 수율).

[168]

[169] 단계 2 : 3-플루오로-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-fluoro-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)의 제조

[170] 상기 단계 1에서 수득한 4-메톡시바이페닐-4-카르보알데하이드 (1.0 equiv)와 3-플루오로아닐린 (3-fluoroaniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 3-플루오로-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-fluoro-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)을 수득하였다 (63% 수율).

[171]

[172] 단계 3 : 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레아 (1-(3-fluorophenyl)-1-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urea)의 제조

[173] 상기 단계 2에서 수득한 3-플루오로-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린을

테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF) 용액에 녹인 후, 트리플루오로메틸페닐 이소시아네이트 (trifluoromethylphenyl isocyanate) (1.0 equiv)를 가하고, 혼합 용액을 밤새도록 교반하였으며, 반응을 마친 후, silica를 가하여 RBF와 조생성물(crude product)를 흡착시켰으며, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 최종 생성물인 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아

(1-(3-fluorophenyl)-1-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urea)를 수득하였다 (23.4% 수율).

[174] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.61 (1H, s); 7.53-7.48 (5H, m); 7.45-7.35 (2H, m); 7.32-7.29 (3H, m); 7.14-7.09 (1H, m); 7.02 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.96 (3H, d, J = 8.8 Hz); 6.32 (1H, s, br); 4.96 (2H, s); 3.85 (3H, s).

[175]

[176] 실시예 6. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-1-(4-메톡시페닐설포닐)메탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-1-(4-methoxyphenylsulfonyl)methanamide) (AC-1312)의 제조

[177] 상기 실시예 5의 단계 2에서 수득한 3-플루오로-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린과 TEA (2.0 equiv)를 RBF에 녹인 후, DCM을 가하였다. 상기 혼합 용액을 0°C에서 교반하면서 냉각시켰다. 이후, 4-메톡시벤젠-1-설포닐 클로라이드 (4-methoxybenzen-1-sulfonyl chloride) (1.5 equiv)를 가하고, 실온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 혼합 용액에서 DCM을 진공 상태에서 증발시켜 농축시켰다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-1-(4-메톡시페닐설포닐)메탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-1-(4-methoxyphenylsulfonyl)methanamide)를 수득하였다 (61% 수율).

[178] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.62-7.59 (2H, m); 7.48-7.45 (2H, m); 7.43 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.26 (2H, d, J = 0.8 Hz); 7.21-7.15 (1H, m); 6.99-6.89 (5H, m); 6.85-6.83 (1H, m); 6.79-6.76 (1H, m); 4.72 (2H, s); 3.91 (3H, s); 3.83 (3H, s).

[179]

[180] 실시예 7. 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (1-(3-fluorophenyl)-1-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urea) (AC-1318)의 제조

[181] 상기 실시예 5에서 수득한

1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)우레아 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로

관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인

1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레아

(1-(3-fluorophenyl)-1-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)urea)를 수득하였다 (55% 수율).

- [182] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.60 (1H, s); 7.53 (1H, d, $J = 7.4$ Hz); 7.48-7.45 (4H, m); 7.43-7.35 (2H, m); 7.31 (3H, d, $J = 8.0$ Hz); 7.14-7.09 (1H, m); 7.02 (1H, d, $J = 8.0$ Hz); 6.98-6.95 (1H, m); 6.91-6.88 (2H, m); 6.33 (1H, s); 4.96 (2H, s); 4.85 (1H, s).

[183]

- [184] 실시예 8. 2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((1-(3-fluorophenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ureido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid) (AC-1320)의 제조

- [185] 단계 1: 에틸-2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Ethyl-2-(4'-((1-(3-fluorophenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ureido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조

- [186] 상기 실시예 7에서 수득한 1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레아 (1.0 equiv)와 K_2CO_3 (3.0 equiv)를 N,N -다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸클로로아세테이트 (Ethylchloroacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N_2 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸-2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Ethyl-2-(4'-((1-(3-fluorophenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ureido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)수득하였다 (96% 수율).

[187]

- [188] 단계 2: 2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((1-(3-fluorophenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ureido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조

- [189] 상기 단계 1에서 수득한 에틸-2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran,

THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인

2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산

(2-(4'-((1-(3-fluorophenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ureido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을 수득하였다 (96% 수율).

[190] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.61 (1H, s); 7.52-7.47 (5H, m); 7.45-7.35 (2H, m); 7.32-7.26 (3H, m); 7.09-7.15 (1H, m); 7.02-7.00 (1H, d, J = 8.4 Hz); 6.98-6.96 (3H, d, J = 8.4 Hz); 6.32 (1H, s); 4.96 (2H, s); 4.66 (2H, s); 4.31-4.26 (2H, q); 1.26 (3H, t).

[191]

[192] 실시예 9. 4-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부탄산 (4-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)butanoic acid) (AC-1322)의 제조

[193] 단계 1: N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[194] 상기 실시예 5의 단계 2에서 수득한 3-플루오로-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (3.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (100% 수율).

[195]

[196] 단계 2: N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[197] 상기 단계 1에서 수득한 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘

(MgSO₄)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (85% 수율).

[198]

[199] 단계 3 : 에틸 4-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부타노에이트 (Ethyl 4-(4'-((*N*-

-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)butanoate)의 제조

[200]

상기 단계 2에서 수득한 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸 4-클로로부타노에이트 (Ethyl 4-chlorobutanoate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산 마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸 4-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부타노에이트 (Ethyl 4-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)butanoate)를 수득하였다 (92% 수율).

[201]

[202] 단계 4 : 4-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부탄산 (4-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)butanoic acid)의 제조

[203]

상기 단계 3에서 수득한 에틸 4-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부타노에이트 (Ethyl 4-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)butanoate)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF) 용액에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 상기 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 4-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부탄산 (4-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)butanoic acid)를 수득하였다 (100% 수율)

[204]

¹H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 12.2 (1H, br, s); 7.58-7.53 (4H, m); 7.43-7.41 (1H, m); 7.23 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.20-7.17 (2H, m); 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz); 7.00 (2H, d, J = 8.8 Hz); 4.91 (2H, s); 4.02 (2H, t); 2.51 (2H, t); 2.40 (2H, t); 1.98-1.94 (2H,

m); 1.52-1.48(2H, m); 1.24-1.18 (2H, m); 0.79 (3H, t).

[205]

[206] 실시예 10. 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)-2-메틸프로판산 (2-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)-2-methylpropanoic acid) (AC-1321)의 제조

[207] 상기 실시예 9의 단계 3에서 에틸 4-클로로부타노에이트 (Ethyl 4-chlorobutanoate) 대신 에틸 2-클로로-2-메틸프로파노에이트 (Ethyl 2-chloro-2-methylpropanoate) (3.0 equiv)를 이용하여, 에틸 4-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)butanoate (Ethyl 4-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)butanoate)를 제조하였으며(수율 92%), 실시예 9의 단계 4와 동일한 방법으로 최종 생성물인 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)-2-메틸프로판산 2-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)-2-methylpropanoic acid를 수득하였다 (100% 수율).

[208] ¹H-NMR (DMSO-D₆, 400MHz) δ 7.54-7.51 (4H, m); 7.40-7.39 (1H, m); 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.16 (2H, d, J = 10.0 Hz); 7.02 (1H, d, J = 7.6 Hz); 6.87 (2H, d, J = 9.2 Hz); 4.88 (2H, s); 2.49 (2H, t); 1.52 (6H, s); 1.49-1.45 (2H, m); 1.22-1.15 (2H, m); 0.77 (3H, t).

[209]

[210] 실시예 11. (E)-3-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아크릴산 ((E)-3-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acrylic acid) (AC-1323)의 제조

[211] 상기 실시예 9의 단계 3에서 에틸 4-클로로부타노에이트 (Ethyl 4-chlorobutanoate) 대신 메틸 (2E)-3-클로로아크릴레이트 (Methyl (2E)-3-chloroacrylate) (3.0 equiv)를 이용하여, (E)-메틸 3-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아크릴레이트 ((E)-methyl 3-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acrylate)를 제조하였으며 (수율 100%), 실시예 9의 단계 4와 동일한 방법으로 최종 생성물인 (E)-3-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아크릴산 ((E)-3-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acrylic acid)을 수득하였다 (29% 수율)

[212] ¹H-NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 12.1 (1H, s, br); 7.80 (1H, d, J = 12.0 Hz); 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.41-7.26 (1H, m); 7.24-7.19 (4H, m); 7.18-7.16 (2H, m); 7.04 (1H, d, J = 8.0 Hz); 5.52 (1H, d, J = 11.2 Hz); 4.90 (2H, s); 2.49 (2H, t); 1.50-1.44 (2H, m); 1.21-1.14 (2H, m); 0.77 (3H, t).

[213]

- [214] 실시예 12. 3-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)프로판산 (3-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)propanoic acid) (AC-1324)의 제조
- [215] 상기 실시예 9의 단계 3에서 에틸 4-클로로부타노에이트 (Ethyl 4-chlorobutanoate) 대신 메틸 3-클로로아세테이트 (Methyl 3-chloroacetate) (3.0 equiv)를 이용하여, 메틸 3-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)프로파노에이트 (Methyl 3-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)propanoate)를 제조하였으며 (수율 26.2%), 실시예 9의 단계 4와 동일한 방법으로 최종 생성물인 3-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)프로판산 (3-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)propanoic acid)을 수득하였다 (45% 수율).
- [216] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.57-7.51 (4H, m); 7.43-7.38 (1H, m); 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.16 (2H, d, J = 10.0 Hz); 7.03 (2H, d, J = 8.0 Hz); 6.98 (2H, d, J = 8.4 Hz); 4.88 (2H, s); 4.18 (2H, t); 2.68 (2H, t); 2.12 (2H, t); 1.51-1.44 (2H, m); 1.24-1.15 (2H, m); 0.77 (3H, t).
- [217]
- [218] 실시예 13. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethoxy)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1309)의 제조
- [219] 단계 1 : 메틸 2-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Methyl 2-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조
- [220] 상기 실시예 9의 단계 2에서 수득한 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 메틸 브로모아세테이트 (Methyl bromoacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 메틸 2-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Methyl 2-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다.
- [221]

- [222] 단계 2 : 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조
- [223] 상기 단계 1에서 수득한 메틸 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF) 용액에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 상기 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트(EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하여 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을 수득하였다 (80% 수율).
- [224]
- [225] 단계 3 : N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethoxy)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조
- [226] 상기 단계 2에서 수득한 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (1.0 equiv)과 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 프로파길 브로마이드(Propargyl bromide) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-oxoethoxy)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (65% 수율).
- [227] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.52-7.51 (2H, m); 7.458 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.33-7.27 (1H, m); 7.24 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.05-6.99 (3H, m); 6.88-6.75 (2H, m); 4.89 (2H, s); 4.68 (2H, s); 3.67-3.60 (4H, m); 2.43-2.38 (4H, m); 2.30 (3H, s); 2.10 (2H, t); 1.64-1.57 (2H, m); 1.30-1.22 (2H, m); 0.83 (3H, t).
- [228]
- [229] 실시예 14. 프로프-2-인일 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Prop-2-ynyl 2-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate) (AC-1390)의 제조
- [230] 상기 실시예 10에서 수득한 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)-2-메틸프로판산과 K₂CO

3 (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 메틸프로피오레이트 (Methyl propiolate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 프로프-2-인일 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Prop-2-ynyl 2-(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다 (61.3% 수율).

[231] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.33-7.28 (1H, m); 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.05-7.01 (1H, m); 6.97 (2H, d, J = 8.4 Hz); 6.82-6.75 (2H, m); 4.89 (2H, s); 4.83 (2H, d, J = 1.6 Hz); 4.72 (2H, s); 2.53 (1H, s); 2.09 (2H, t); 1.64-1.58 (2H, m); 1.27-1.20 (2H, m); 0.831 (3H, t).

[232]

[233] 실시예 15. N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(프로프-2-이닐옥시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-

-((4'-(prop-2-ynyloxy)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 (AC-1389) 제조

[234] 상기 실시예 9의 단계 2에서 수득한 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 메틸프로피오레이트 (Methyl propiolate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산 마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(프로프-2-이닐옥시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-(prop-2-ynyloxy)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (58.2% 수율).

[235] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.54-7.50 (2H, m); 7.46 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.33-7.28 (1H, m); 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.06-7.03 (3H, m); 6.82-6.75 (2H, m); 4.89 (2H, s); 4.73 (2H, d, J = 2.0 Hz); 2.54 (1H, t); 2.09 (2H, t); 1.64-1.57 (2H, m); 1.29-1.20 (2H, m); 0.83 (3H, m).

[236]

[237] 실시예 16. 4'-((N-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(2-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid) (AC-1071)의

제조

- [238] 단계 1 : 메틸 4'-((2-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-2-카복실레이트 (Methyl 4'-((2-fluorophenylamino)methyl)biphenyl-2-carboxylate)의 제조
- [239] 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-formylbiphenyl-4-carboxylate) (1.0 equiv)와 2-플루오로아닐린 (2-fluoroaniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv)이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 메틸 4'-((2-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((2-fluorophenylamino)methyl)biphenyl-4-carboxylate)을 수득하였다 (95% 수율).
- [240]
- [241] 단계 2 : 메틸 4'-((N-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(1-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylate)
- [242] 상기 단계 1에서 수득한 메틸 4'-((2-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (3.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 메틸 4'-((N-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(1-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylate)를 수득하였다 (95% 수율).
- [243]
- [244] 단계 3 : 4'-((N-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(2-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)의 제조
- [245] 상기 단계 2에서 수득한 4'-((N-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 상기 혼합 용액을 농축시키고,

산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트(EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 4'-((N-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(2-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)을 수득하였다 (94 % 수율).

[246] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.16 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.54 (2H, d, J = 7.6 Hz); 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.18-7.08 (3H, m); 7.00-6.96 (1H, t); 5.28 (1H, d, J = 14.4 Hz); 4.56 (1H, d, J = 14.4 Hz); 2.09 (2H, t); 1.63-1.59 (2H, m); 1.27-1.22 (2H, m); 0.83 (3H, t).

[247]

[248] 실시예 17. 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid) (AC-1072)의 제조

[249] 2-플루오로아닐린 (2-fluoroaniline) 대신 4-플루오로아닐린 (2-fluoroaniline)을 이용하여 상기 실시예 16의 단계 1과 동일한 방법으로 4'-((2-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((4-fluorophenylamino)methyl)biphenyl-2-carboxylate)를 제조하고, 메틸 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(1-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylate)를 제조하여 최종 생성물인 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)을 수득하였다 (90% 수율)

[250] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.17 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.68 (2H, d, J = 8 Hz); 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.30 (2H, d, J = 7.6 Hz); 7.04-6.98 (4H, m); 4.91 (2H, s); 2.07 (2H, t); 1.62-1.58 (2H, m); 1.25-1.23 (2H, m); 0.83 (3H, t).

[251]

[252] 실시예 18. 4'-((N-(2-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-(2-methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid) (AC-1076)의 제조

[253] 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 대신 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트(Methyl 4'-formylbiphenyl-3-carboxylate), 2-플루오로아닐린 대신 2-메톡시아닐린(2-Methoxyaniline)을 이용하여 상기 실시예 16의 단계 1과 동일한 방법으로 4'-((2-메톡시페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (Methyl 4'-((2-Methoxyphenylamino)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 제조하고, 실시예 16의 단계 2 및 단계 3과 동일한 방법으로 메틸 4'-((N-(2-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(2-Methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 제조하여 최종

생성물인 4'-((N-(2-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-(2-methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)을 수득하였다 (90% 수율).

[254] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (1H, s); 7.90-7.86 (2H, m); 7.62-7.54 (3H, m); 7.26 (2H, d, J = 7.6 Hz); 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz); 6.89 (2H, d, J = 8.8 Hz); 4.83 (2H, s); 3.70 (3H, s); 2.05-2.01 (2H, m); 1.46-1.41 (2H, m); 0.75 (3H, t).

[255]

[256] 실시예 19. 4'-((N-(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-(3-methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid) (AC-1077)의 제조

[257] 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 대신 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트(Methyl 4'-formylbiphenyl-3-carboxylate), 2-플루오로아닐린 대신 3-메톡시아닐린(3-Methoxyaniline)을 이용하여 상기 실시예 16의 단계 1과 동일한 방법으로 4'-((3-메톡시페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (Methyl 4'-((3-Methoxyphenylamino)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 제조하고, 실시예 16의 단계 2 및 단계 3과 동일한 방법으로 메틸 4'-((N-(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(3-Methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 제조하여 최종 생성물인 4'-((N-(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-(3-methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)을 수득하였다 (92% 수율).

[258] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.24 (1H, s); 7.89 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.84 (1H, d, J = 7.2 Hz); 7.59-7.52 (3H, m); 7.29 (2H, d, J = 7.6 Hz); 7.00-6.60 (4H, m); 4.89 (2H, s); 3.78 (3H, s); 2.13 (2H, t); 1.62-1.52 (2H, m); 1.19-1.16 (2H, m); 0.83 (3H, t).

[259]

[260] 실시예 20. 4'-((N-(4-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-(4-methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid) (AC-1078)의 제조

[261] 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 대신 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트(Methyl 4'-formylbiphenyl-3-carboxylate), 2-플루오로아닐린 대신 4-메톡시아닐린(4-Methoxyaniline)을 이용하여 상기 실시예 16의 단계 1과 동일한 방법으로 4'-((4-메톡시페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (Methyl 4'-((4-Methoxyphenylamino)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 제조하고, 실시예 16의 단계 2 및 단계 3과 동일한 방법으로 메틸 4'-((N-(4-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(4-Methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 제조하여 최종

생성물인 4'-((*N*-(4-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((*N*-(4-methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)을 수득하였다 (92% 수율).

[262] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (1H, s); 8.07 (1H, d, J = 7.6 Hz); 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz); 7.55-7.53 (3H, m); 7.30 (2H, d, J = 7.6 Hz) 6.92-6.83 (4H, m); 4.90 (2H, s); 3.81 (3H, s); 2.09 (2H, t); 1.59-1.56 (2H, m); 1.25-1.20 (2H, m); 0.83 (3H, t).

[263]

[264] 실시예 21. *N*-((2'-(4-메톡시피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((2'-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide) (AC-888)의 제조

[265] 4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-2-카복실산 (1.0 equiv)과 1-메틸피페라진 (1-methyl piperazine)(0.9 equiv), HATU (1.2 equiv) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.5 equiv)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드(DMF)에 용해시켰으며, 상기 혼합 용액을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여 최종 생성물인 *N*-((2'-(4-메톡시피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((2'-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (93% 수율).

[266] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 7.71 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.6 (d, 4H), 2.36 (d, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.76 (t, 3H).

[267]

[268] 실시예 22. *N*-((3'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드(*N*-((3'-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide) (AC-889)의 제조

[269] 단계 1 : 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-3-carboxylate)의 제조

[270] 메틸 3-브로모벤조에이트 (Methyl 3-bromobenzoate) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (5:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기(degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한 번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, 컬럼크로마토그래피로 정제하여 메틸 4'-포밀바이페닐-2-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-3-carboxylate)를 수득하였다 (90% 수율).

[271]

[272] 단계 2 : 메틸 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-((phenylamino)methyl)biphenyl-2-carboxylate)의 제조

[273] 상기 단계 1에서 수득한 메틸 4'-포틸바이페닐-3-카복실레이트 (1.0 equiv)와 아닐린 (aniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 메틸 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-2-카복실레이트 (methyl 4'-((phenylamino)methyl)biphenyl-3-carboxylate)을 수득하였다 (86% 수율).

[274]

[275] 단계 3 : 메틸 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트(methyl 4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)의 제조

[276] 상기 2 단계에서 수득한 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 메틸 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 수득하였다 (92% 수율).

[277]

[278] 단계 4 : 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)의 제조

[279] 상기 단계 3에서 수득한 메틸 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산

(4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)을 수득하였다 (94% 수율).

[280]

[281] 단계 5 :

N-((3'-(4-메톡시피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드 (N-((3'-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-N-phenylpentanamide)의 제조

[282] 상기 단계 4에서 수득한 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (1.0 equiv)과 1-메틸피페라진 (1-methyl piperazine)(0.9 equiv), HATU (1.2 equiv) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.5 equiv)을 N,N-다imetil포르름아마이드 (DMF)에 용해시켰으며, 상기 혼합 용액을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 최종 생성물인 N-((3'-(4-메톡시피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드 (N-((3'-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-N-phenylpentanamide)를 수득하였다 (93% 수율).

[283] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.71 (m, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.51 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.16 (d, 4H), 2.38 (d, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (m, 2H) 1.48 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.76 (t, 3H).

[284]

[285] 실시예 23. 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-2-카복실산(4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid) (AC-891)의 제조

[286] 단계 1 : 메틸 4'-포밀바이페닐-2-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-2-carboxylate)의 제조

[287] 메틸 2-브로모벤조에이트 (Methyl 3-bromobenzoate) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (5:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 제차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한 번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, 컬럼크로마토그래피로 정제하여 메틸 4'-포밀바이페닐-2-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-2-carboxylate)를 수득하였다 (90% 수율).

[288]

[289] 단계 2 : 4'-((3-플루오로페닐아미노) 메틸) 바이페닐-2-카복실레이트 (4'-((3-fluorophenylamino) methyl) biphenyl-2-carboxylate)의 제조

[290] 상기 단계 1에서 수득한 메틸 4'-포밀바이페닐-2-카복실레이트 (1.0 equiv)와

3-플루오로아닐린 (3-fluoroaniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민(imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트(EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물(Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘(MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 4'-((3-플루오로페닐아미노) 메틸) 바이페닐-2-카복실레이트 (4'-((3-fluorophenylamino) methyl) biphenyl-2-carboxylate)을 수득하였다 (86% 수율).

[291]

[292] 단계 3 : Methyl 4'-((N-(3-플루오로페닐) 펜탄아미도) 메틸) 바이페닐-2-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(3-fluorophenyl) pentanamido) methyl) biphenyl-2-carboxylate)의 제조

[293] 상기 2 단계에서 수득한 4'-((3-플루오로페닐아미노) 메틸) 바이페닐-2-카복실레이트를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 메틸 4'-((N-(3-플루오로페닐) 펜탄아미도) 메틸) 바이페닐-2-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(3-fluorophenyl) pentanamido) methyl) biphenyl-2-carboxylate)를 수득하였다 (92% 수율).

[294]

[295] 단계 4 : 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-2-카복실산 (4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid)의 제조

[296] 상기 단계 3에서 수득한 메틸 4'-((N-(3-플루오로페닐) 펜탄아미도) 메틸) 바이페닐-2-카복실레이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트(EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-2-카복실산 (4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-2-carboxylic acid)을 수득하였다 (94% 수율).

[297] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 12.8 (s, br, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45

(m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.05 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.78 (t, 3H).

[298]

[299] 실시예 24. 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid) (AC-893)의 제조

[300] 단계 1 : 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-4-carboxylate)의 제조

[301] 메틸 4-브로모벤조에이트 (Methyl 3-bromobenzoate) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (5:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한 번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, 컬럼크로마토그래피로 정제하여 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-2-carboxylate)를 수득하였다 (90% 수율).

[302]

[303] 단계 2 : 메틸 4'-((3-플루오로아미노) 메틸) 바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((3-fluorophenylamino) methyl) biphenyl-4-carboxylate)의 제조

[304] 상기 단계 1에서 수득한 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (1.0 equiv)와 3-플루오로아닐린 (3-fluoroaniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 메틸 4'-((3-플루오로아미노) 메틸) 바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((3-fluorophenylamino) methyl) biphenyl-4-carboxylate)를 수득하였다 (86% 수율).

[305]

[306] 단계 3 : 메틸 4'-((N-(3-플루오로페닐) 펜탄아미도) 메틸) 바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((N-(3-fluorophenyl) pentanamido) methyl) biphenyl-4-carboxylate)의 제조

[307] 상기 2 단계에서 수득한 메틸 4'-((3-플루오로아미노) 메틸) 바이페닐-4-카복실레이트를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기

혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 메틸 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도) 메틸) 바이페닐-4-카보실레이트 (Methyl 4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido) methyl) biphenyl-4-carboxylate)를 수득하였다 (92% 수율).

[308]

[309] 단계 4 : 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)의 제조

[310] 상기 단계 3에서 수득한 메틸 4'-((N-(3-플루오로페닐) 펜탄아미도) 메틸) 바이페닐-4-카보실레이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)을 수득하였다 (94% 수율).

[311] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 13.1 (s, br, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.76 (t, 3H).

[312]

[313] 실시예 25. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(몰폴린-4-카보닐)-[1,1'-바이페닐-4-일) 메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-(morpholine-4-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-950)의 제조

[314] 상기 실시예 24에서 수득한 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (1.0 equiv)과 몰폴린 (morpholine)(0.9 equiv), HATU (1.2 equiv) 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.5 equiv)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF)에 용해시켰으며, 상기 혼합 용액을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(몰폴린-4-카보닐)-[1,1'-바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-(morpholine-4-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)penta

namide)를 수득하였다 (93% 수율).

[315] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 7.95 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.19 (d, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.01 (d, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.36 (d, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.76 (t, 3H).

[316]

[317] 실시예 26. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-951)의 제조

[318] 단계 1 : 4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)의 제조

[319] 2-플루오로아닐린 대신 3-메톡시아닐린(3-Methoxyaniline)을 이용하여 상기 실시예 16의 단계 1과 동일한 방법으로 4'-((3-메톡시페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((3-Methoxyphenylamino)methyl)biphenyl-4-carboxylate)를 제조하고, 실시예 16의 단계 2 및 단계 3과 동일한 방법으로 메틸 4'-((*N*-(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (Methyl 4'-((*N*-(3-Methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylate)를 제조하고 4'-((*N*-(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((*N*-(3-methoxyphenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)을 수득하였다 (94% 수율).

[320]

[321] 단계 2 : *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[322] 상기 단계 1에서 수득한 4'-((*N*-(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (1.0 equiv)과 1-메틸피페라진(1-Methyl piperazine)(0.9 equiv), EDC (1.2 equiv), HoBt (1.2 equiv), 및 *N,N*-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.5 equiv)을 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF)에 용해시켰으며, 상기 혼합 용액을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (93% 수율).

[323] ¹H-NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 7.95 (1H, m), 7.70 (2H, d), 7.62 (2H, d), 7.44 (2H, d), 7.36 (2H, m), 7.27 (2H, m), 7.19 (2H, d), 4.90 (2H, s), 3.01 (4H, d), 2.5 (3H, s), 2.36 (4H, d), 2.07 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.18 (2H, m), 0.76 (3H, t).

[324]

[325] 실시예 27. *N*-((2'-(1H-테트라졸-5-일)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide) (AC-952)의 제조

[326] 단계 1 : 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-2-카보나이트릴 (4'-((phenylamino)methyl)biphenyl-2-carbonitrile)의 제조

[327] Aniline (1.0 equiv)과 K₂CO₃ (3.0 equiv)을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 이후, 4'-(브로모메틸)-2-바이페닐카보나이트릴 (4'-(Bromomethyl)-2-biphenylcarbonitrile) (3.0 equiv)을 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 혼합물을 EA를 통해 여과, 추출한 후, 유기 용매층을 여과하고, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-2-카보나이트릴 (4'-((phenylamino)methyl)biphenyl-2-carbonitrile)을 수득하였다 (86% 수율).

[328]

[329] 단계 2 : *N*-((2'-시아노페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조

[330] 상기 단계 1에서 수득한 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-2-카보나이트릴을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(3.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 *N*-((2'-시아노페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((2'-cyanobiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)을 수득하였다 (92%).

[331]

[332] 단계 3 : *N*-((2'-(1H-테트라졸-5-일)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조

[333] 상기 단계 2에서 수득한 *N*-((2'-시아노페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드(1.0 equiv)과 트리부틸틴 클로라이드 (Tributyltin Chloride)(2.0 equiv), 및 Sodium Azide (2.0 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, O-xylene (10 V)에 녹였다. 상기 혼합 용액을 12시간 동안 환류시킨 후, 용매를 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-((2'-(1H-테트라졸-5-일)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)을 수득하였다

(92% 수율).

[334] ¹H-NMR (MeOD, 500 MHz) δ 8.16 (1H, d, J = 6.0 Hz); 7.60 -7.52 (2H, m); 7.43-7.39 (3H, m); 7.34 (1H, t); 7.25 (2H, t); 7.15 (2H, d, J = 6.4 Hz); 7.03 (2H, d, J = 6.0 Hz); 4.90 (2H, s); 2.09 (2H, t); 1.57-1.50 (2H, m); 1.22-1.18 (2H, m); 0.79 (3H, t).

[335]

[336] 실시예 28. *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide) (AC-1067)의 제조

[337] 단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조

[338] 4-브로모아니솔 (4-Bromoanisole) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.01 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한 번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 3시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (73% 수율).

[339]

[340] 단계 2 : *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)의 제조

[341] 상기 단계 1에서 수득한 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (1.0 equiv)와 아닐린 (aniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)을 수득하였다.

[342]

[343] 단계 3 : *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)의 제조

[344] 상기 2 단계에서 수득한 *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민

(triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(3.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (100% 수율).

[345] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.45 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.34-7.30 (3H, m); 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.01 (2H, d, J = 7.2 Hz); 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz); 4.90 (2H, s); 3.85 (3H, s); 2.08 (2H, t); 1.63-1.57 (2H, m); 1.26-1.20 (2H, m); 0.83 (3H, t).

[346]

[347] 실시예 29. *N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide) (AC-1069)의 제조

[348] 상기 실시예 28에서 수득한 *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (*N*-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-phenylpentanamide)를 수득하였다 (80% 수율).

[349] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.44-7.37 (4H, m); 7.35-7.31 (3H, m); 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.03 (2H, d, J = 6.8 Hz); 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz); 5.37 (1H, br, s); 4.91 (2H, s); 2.10 (2H, t); 1.63-1.57 (2H, m); 1.25-1.20 (2H, m); 0.83 (3H, t).

[350]

[351] 실시예 30. 2-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((*N*-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid) (AC-1073)의 제조

[352] 단계 1 : 에틸 2-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Ethyl 2-(4'-((*N*-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조

[353] 상기 실시예 29에서 수득한 *N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸브로모아세테이트

(Ethylbromoacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸 (2-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Ethyl (2-(4'-((*N*-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다.

[354]

[355] 단계 2 : 2-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((*N*-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조

[356] 상기 단계 1에서 수득한 에틸 (2-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 2-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((*N*-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을 수득하였다 (85% 수율).

[357] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.41 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.34-7.32 (3H, m); 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.01-6.95 (4H, m); 4.91 (2H, s); 4.97 (2H, s); 2.10 (2H, t); 1.65-1.55 (2H, m); 1.26-1.17 (2H, m); 0.80 (3H, t).

[358]

[359] 실시예 31. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1068)의 제조

[360] 아닐린 대신 3-플루오로아닐린 (3-fluoroaniline)를 이용하여 3-플루오로-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-fluoro-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)을 제조하고, 최종 생성물인 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다. (100% 수율).

[361] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.45 (4H, m); 7.31-7.30 (1H, m); 7.23 (2H, d, J = 8.4 Hz); 7.03-7.03 (1H, m); 6.97 (2H, d, J = 8.8 Hz); 6.82-6.80 (2H, m); 4.89 (2H, s); 3.85 (3H, s); 2.10 (2H, t); 1.62-1.57 (2H, m); 1.27-1.22 (2H, m); 0.83 (3H, t).

[362]

[363] 실시예 32. *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)

펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1070)의 제조

- [364] 상기 실시예 31에서 수득한 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (85% 수율).

- [365] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.42 (4H, m); 7.35-7.29 (1H, m); 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz); 7.06-7.02 (1H, m); 6.88 (2H, d, J = 8.0 Hz); 6.85-6.78 (2H, m); 5.60 (1H, br, s); 4.90 (2H, s); 2.12 (2H, t); 1.65-1.57 (2H, m); 1.30-1.20 (2H, m); 0.83 (3H, t).

[366]

- [367] 실시예 33. 2-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid) (AC-1074)의 제조

- [368] 상기 실시예 32에서 수득한 *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드를 이용하여 실시예 30과 동일한 방법으로 에틸 2-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (Ethyl 2-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)을 제조하여 최종 생성물인 2-(4'-((*N*-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((*N*-(3-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을 수득하였다 (80% 수율).

- [369] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.49-7.46 (4H, t); 7.39-7.37 (1H, m); 7.18-7.14 (4H, m); 7.01 (1H, d, J = 8.0 Hz); 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz); 4.86 (2H, s); 4.38 (2H, s); 2.09 (2H, m); 1.47-1.44 (2H, m); 1.19-1.13 (2H, m); 0.75 (3H, t).

[370]

- [371] 실시예 34. *N*-(3-클로로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-chlorophenyl)-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1628)의 제조

- [372] 단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카르보알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조

- [373] 1-브로모-4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzene) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-메톡시바이페닐-4-카르보알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (73% 수율).
- [374]
- [375] 단계 2 : 3-클로로-N-((4'-메톡시페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-chloro-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)의 제조
- [376] 상기 단계 1에서 수득한 4'-메톡시바이페닐-4-카르보알데하이드 (1.0 equiv)와 3-클로로아닐린 (3-chloroaniline) (2.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 3-클로로-N-((4'-메톡시페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-chloro-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)을 수득하였다 (97% 수율).
- [377]
- [378] 단계 3 : N-(3-클로로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-chlorophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조
- [379] 상기 2 단계에서 수득한 3-클로로-N-((4'-메톡시페닐-4-일)메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 화합물인 N-(3-클로로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-chlorophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (85% 수율).

[380] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.52-7.49 (m, 2H); 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H) 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.06 (s, 1H); 6.98-6.94 (m, 2H); 6.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 4.88 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 2.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H); 1.65-1.56 (m, 2H); 1.29-1.20 (m, 2H); 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[381]

[382] 실시예 35. *N*-(3-클로로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-chlorophenyl)-*N*-

((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1629)의 제조

[383] 상기 실시예 34에서 수득한

N-(3-클로로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C 에서, BBR_3 를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 *N*-(3-클로로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-chlorophenyl)-*N*-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (88% 수율).

[384] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H); 7.32-7.25 (m, 2H); 7.21(d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 7.08 (s, 1H); 6.91-6.85 (m, 3H); 5.49 (s, 1H); 4.88 (s, 2H); 2.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); 1.64-1.57 (m, 2H); 1.27-1.22 (m, 2H); 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[385]

[386] 실시예 36. 2-(4'-((*N*-(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (*N*-(3-bromophenyl)-*N*-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1630)의 제조

[387] 단계 1 : 에틸 2-(4'-((*N*-(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl

2-(4'-((*N*-(3-chlorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조

[388] 상기 실시예 35에서 수득한

N-(3-클로로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 K_2CO_3 (3.0 equiv)를 *N,N*-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸클로로아세테이트 (Ethylchloroacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N_2 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure

Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸 2-(4'-((N-(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-(3-chlorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다(75% 수율).

[389]

[390] 단계 2 : 2-(4'-((N-(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-chlorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조

[391]

상기 단계 1에서 수득한 에틸 2-(4'-((N-(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 2-(4'-((N-(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-chlorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을 수득하였다 (98% 수율).

[392]

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.40-7.37 (m, 3H); 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.16 (s, 1H); 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 4.89 (s, 2H); 4.70 (s, 2H); 2.11 (t, 2H); 1.52-1.45 (m, 2H); 1.23-1.16 (m, 2H); 0.78 (d, J = 7.6 Hz, 3H).

[393]

[394] 실시예 37. N-(3-브로모페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-bromophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1631)의 제조

[395]

단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카르보알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조

[396]

1-브로모-4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzene) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 제차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한 번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-메톡시바이페닐-4-카르보알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (73% 수율).

[397]

[398] 단계 2 : 3-브로모-N-((4'-메톡시페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-chloro-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)의 제조

[399] 상기 단계 1에서 수득한 4'-메톡시바이페닐-4-카브알데하이드 (1.0 equiv)와 3-브로모아닐린 (3-bromoaniline) (2.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 3-브로모-N-((4'-메톡시페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-chloro-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)을 수득하였다 (97% 수율).

[400]

[401] 단계 3 : N-(3-브로모페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-bromophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[402] 상기 2 단계에서 수득한 3-브로모-N-((4'-메톡시페닐-4-일)메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 화합물인 N-(3-브로모페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-bromophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (73% 수율).

[403] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 3H); 7.23-7.18 (m, 4H); 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 4.88 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 2.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 1.61 -1.55 (m, 2H); 1.27-1.21 (m, 2H); 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[404]

[405] 실시예 38. N-(3-브로모페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-bromophenyl)-N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1632)의 제조

[406] 상기 실시예 37에서 수득한 N-(3-브로모페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을

마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인

N-(3-브로모페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-bromophenyl)-N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (89% 수율).

[407] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.42 (m, 5H); 7.24-7.19 (m, 4H); 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H); 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H); 5.49 (s, 1H); 4.88 (s, 2H); 2.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); 1.64-1.58 (m, 2H); 1.29-1.20 (m, 2H); 0.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[408]

[409] 실시예 39. 2-(4'-((N-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-bromophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid) (AC-1633)의 제조

[410] 단계 1: 에틸 2-(4'-((N-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl

2-(4'-((N-(3-bromophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조

[411] 상기 실시예 38에서 수득한

N-(3-브로모페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 K_2CO_3 (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸클로로아세테이트 (Ethylchloroacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N_2 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO_4)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸 2-(4'-((N-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-(3-bromophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다(85% 수율).

[412]

[413] 단계 2: 2-(4'-((N-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-bromophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조

[414] 상기 단계 1에서 수득한 에틸

2-(4'-((N-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인

2-(4'-((N-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산
(2-(4'-((N-(3-bromophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을
수득하였다 (87% 수율).

[415] ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 3H);
7.23-7.18 (m, 4H); 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 4.88 (s, 2H); 4.71
(s, 2H); 2.09 (t, 2H); 1.63-1.57 (m, 2H); 1.25-1.21 (m, 2H); 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[416]

[417] 실시예 40. N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)
펜탄아마이드(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pe
ntanamide) (AC-1634)의 제조

[418] 단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드
(4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조

[419] 1-브로모-4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzene) (1.0 equiv)과
4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후,
1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에
Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂
CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후,
가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트
(EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨
후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여
4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를
수득하였다 (73% 수율).

[420]

[421] 단계 2 : N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (N-
(4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)aniline)의 제조

[422] 상기 단계 1에서 수득한 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (1.0 equiv)와
3-(트리플루오로메틸)아닐린 (3-(trifluoromethyl)aniline) (2.0 equiv)을 메탄올에
용해시킨 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의
반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기
용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올
용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서
메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기
용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을
제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure
Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여,
N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린
(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)aniline)을 수득하였다
(93% 수율).

[423]

[424] 단계 3 : N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamide)의 제조

[425] 상기 2 단계에서 수득한

N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 화합물인 N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamide)를 수득하였다 (75% 수율).

[426] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.5 (dd, J = 3.0, 11.8 Hz, 2H); 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 3H); 7.28 (s, 1H); 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 6.97 (dd, J = 3.0, 11.8 Hz, 2H); 4.91 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 2.05 (s, 2H); 1.64-1.56 (m, 2H); 1.28-1.19 (m, 2H); 0.82 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[427]

[428] 실시예 41. N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드(N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamide) (AC-1635)의 제조

[429] 상기 실시예 40에서 수득한

N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드(N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamide)를 수득하였다 (96% 수율).

[430] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 4H); 7.29 (s, 1H); 7.21 (q, 3H); 6.89 (d, J = 11.6 Hz, 2H); 5.14 (s,

1H); 4.91 (s, 2H); 2.06 (t, 2H); 1.64-1.58 (m, 2H); 1.28-1.2 (m, 2H); 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[431]

[432] 실시예 42. 2-(4'-((N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid) (AC-1636)의 제조

[433] 단계 1 : 에틸 2-(4'-((N-(3-(트리플루오로)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조

[434] 상기 실시예 41에서 수득한 N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸브로모아세테이트 (Ethylbromoacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 2-(4'-((N-(3-(트리플루오로)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다 (100% 수율).

[435]

[436] 단계 2 : 2-(4'-((N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조

[437] 상기 1단계에서 수득한 2-(4'-((N-(3-(트리플루오로)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 2-(4'-((N-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic

acid)을 수득하였다 (69% 수율).

[438] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 7.52-7.43 (m, 5H); 7.28 (s, 1H); 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 3H); 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 4.93 (s, 2H); 4.77 (s, 2H); 2.08 (t, 2H); 1.62-1.54 (m, 2H); 1.23-1.19 (m, 2H); 0.82 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[439]

[440] 실시예 43. *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-*m*-톨릴펜탄아마이드 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-*m*-tolylpentanamide) (AC-1637)의 제조

[441] 단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조

[442] 1-브로모-4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzene) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (73% 수율).

[443]

[444] 단계 2 : *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)aniline)의 제조

[445] 상기 단계 1에서 수득한 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (1.0 equiv)와 *m*-톨리딘 (*m*-toluidine) (2.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-(trifluoromethyl)aniline)을 수득하였다 (98% 수율).

[446]

[447] 단계 3 : *N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-*m*-톨릴펜탄아마이드 (*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-*N*-*m*-tolylpentanamide)의 제조

[448] 상기 2 단계에서 수득한

N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(트리플루오로메틸)아닐린 을
다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민
(triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에
발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간
동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을
소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘
(MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을
Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 화합물인
N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-m-톨릴 펜탄아마이드
(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-m-tolylpentanamide)를 수득하였다 (90%
수율).

[449] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H);
7.21 (t, J = 10.0 Hz, 3H); 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 6.84 (s,
1H); 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 4.88 (s, 2H); 3.848 (s, 3H); 2.31 (s, 3H); 2.08 (t, J = 7.4
Hz, 2H); 1.63-1.55 (m, 2H); 1.26-1.20 (m, 2H); 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[450]

[451] 실시예 44. N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-m-톨릴 펜탄아마이드 (N-((4'-
hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-m-tolylpentanamide) (AC-1638)의 제조

[452] 상기 실시예 43에서 수득한

N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-m-톨릴 펜탄아마이드 (1.0 equiv)를
다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다.
0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을
교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을
마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고,
무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매 층이 여과된
후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography
(MPLC)로 정제하여 최종 생성물인
N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-m-톨릴 펜탄아마이드
(N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-m-tolylpentanamide)를 수득하였다 (83%
수율).

[453] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.36 (m, 4H); 7.25-7.21 (m, 3H), 7.13 (d, J = 7.6
Hz, 1H); 6.97 (s, br, 1H); 6.89 (s, 1H); 6.85 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 4.89 (s, 2H); 2.33 (s,
3H); 2.14 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 1.64-1.56 (m, 2H); 1.28-1.18 (m, 2H); 0.81 (t, J = 7.2 Hz,
3H).

[454]

[455] 실시예 45. 2-(4'-((N-m-톨릴 펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산
(2-(4'-((N-m-tolylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid) (AC-1639)의

제조

[456] 단계 1 : 에틸 2-(4'-((N-m-톨릴펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-m-tolylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조

[457] 상기 실시예 44에서 수득한 N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-m-톨릴펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸클로로아세테이트 (Ethylchloroacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸 2-(4'-((N-m-톨릴펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-m-tolylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다(100% 수율).

[458]

[459] 단계 2 : 2-(4'-((N-m-톨릴펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-m-tolylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조

[460] 상기 단계 1에서 수득한 에틸 2-(4'-((N-m-톨릴펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 2-(4'-((N-m-톨릴펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-m-tolylpentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을 수득하였다 (62% 수율).

[461] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.42 (s, 2H); 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H); 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.83 (s, 1H); 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 5.00 (s, 2H); 4.767 (s, 2H); 2.35 (s, 3H); 2.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H); 1.64-1.53 (m, 2H); 1.26-1.25 (m, 2H); 0.81 (t, J = 6.0 Hz, 3H).

[462]

[463] 실시예 46. N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드 (N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-nitrophenyl)pentanamide) (AC-1641)의 제조

[464] 단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조

[465] 1-브로모-4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzene) (1.0 equiv)과

4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-메톡시바이페닐-4-카브알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (73% 수율).

[466]

[467] 단계 2 : N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-니트로아닐린(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-nitroaniline)의 제조

[468] 상기 단계 1에서 수득한 4'-메톡시바이페닐-4-카브알데하이드 (1.0 equiv)와 3-니트로아닐린 (3-nitroaniline) (2.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 노랑색 고체의

N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-니트로아닐린

(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-3-nitroaniline)을 수득하였다 (97% 수율).

[469]

[470] 단계 3 : N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-nitrophenyl)pentanamide)의 제조

[471] 상기 2 단계에서 수득한 N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-니트로아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드(N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-nitrophenyl)pentanamide)를 수득하였다 (91% 수율).

[472]

- [473] 단계 4 : N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드 (N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-nitrophenyl)pentanamide)의 제조
- [474] 상기 3단계에서 수득한 N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드 (N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-nitrophenyl)pentanamide)를 수득하였다 (30% 수율).
- [475] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 7.95 (s, 1H); 7.52 (t, J = 8.2 Hz, 1H); 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 4H); 7.33 (s, 1H); 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 4.95 (s, 2H); 4.89 (s, 1H); 2.09 (t, 2H); 1.66-1.54 (m, 2H); 1.27-1.22 (m, 2H); 0.86 (t, J = 9.2 Hz, 3H).
- [476]
- [477] 실시예 47. 2-(4'-((N-(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-nitrophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid) (AC-1642)의 제조
- [478] 단계 1 : 에틸 2-(4'-((N-(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-(3-nitrophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조
- [479] 상기 실시예 46에서 수득한 N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-N-(3-니트로페닐)펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸클로로아세테이트 (Ethylchloroacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸 2-(4'-((N-(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-(3-nitrophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다(91% 수율).
- [480]

- [481] 단계 2 : 2-(4'-((N-(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-nitrophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조
- [482] 상기 단계 1에서 수득한 에틸 2-(4'-((N-(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 2-(4'-((N-(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-nitrophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을 수득하였다 (49% 수율).
- [483] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 8.10 (s, 1H); 7.69-7.63 (m, 2H); 7.55 (t, J = 8.2 Hz, 4H); 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 4.97 (s, 2H); 4.70 (s, 2H); 2.15 (t, 2H); 1.53-1.46 (m, 2H); 1.24-1.17 (m, 2H); 0.78 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [484]
- [485] 실시예 48. *N*-(3-아이오도페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-iodophenyl)-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1643)의 제조
- [486] 단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카브알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조
- [487] 1-브로모-4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzene) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 제차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-메톡시바이페닐-4-카브알데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (73% 수율).
- [488]
- [489] 단계 2 : 3-아이오도-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-iodo-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)의 제조
- [490] 상기 단계 1에서 수득한 4'-메톡시바이페닐-4-카브알데하이드 (1.0 equiv)와 3-아이오도아닐린 (3-iodoaniline) (2.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃

(1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 3-아이오도-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-iodo-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)을 수득하였다 (95% 수율).

[491]

[492] 단계 3 : N-(3-아이오도페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-iodophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[493] 상기 2 단계에서 수득한 3-아이오도-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 최종화합물인 N-(3-아이오도페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-iodophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (80% 수율).

[494] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.41 (s, 1H); 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 3H); 4.87 (s, 2H); 3.84 (s, 3H); 2.07 (t, J = 7.0 Hz, 2H); 1.63-4.57 (m, 2H); 1.29-1.2(m, 2H); 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[495]

[496] 실시예 49. N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-아이오도페닐)펜탄아마이드 (N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-iodophenyl)pentanamide) (AC-1644)의 제조

[497] 상기 실시예 48에서 수득한 N-(3-아이오도페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인

N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-아이오도페닐)펜탄아마이드(N-((4'-hydroxybiphenyl-4-yl)methyl)-N-(3-iodophenyl)pentanamide)를 수득하였다 (90% 수율).

[498] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 7.46-7.43 (m, 5H); 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H); 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H); 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 5.08 (s, 1H); 4.871 (s, 2H); 2.07 (t, 2H); 1.63-1.59 (m, 2H); 1.29-1.21 (m, 2H); 0.86 (t, 3H).

[499]

[500] 실시예 50. 2-(4'-((N-(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-iodophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid) (AC-1645)의 제조

[501] 단계 1: 에틸 2-(4'-((N-(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl

2-(4'-((N-(3-iodophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조

[502] N-(3-아이오도페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (1.0 equiv)와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸클로로아세테이트 (Ethylchloroacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸 2-(4'-((N-(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-(3-iodophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다(89% 수율).

[503]

[504] 단계 2: 2-(4'-((N-(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-iodophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)의 제조

[505] 상기 단계 1에서 수득한 에틸

2-(4'-((N-(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 2-(4'-((N-(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산 (2-(4'-((N-(3-iodophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetic acid)을 수득하였다 (94% 수율).

- [506] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H); 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.43 (t, J = 8.8 Hz, 3H); 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H); 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H); 4.87 (s, 2H); 4.71 (s, 2H); 2.1 (t, 2H); 1.63-1.55 (m, 2H); 1.26-1.19 (m, 2H); 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [507]
- [508] 실시예 51. *N*-(3-플로오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아세트아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)acetamide) (AC-1646)의 제조
- [509] 단계 1 : 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)의 제조
- [510] 1-브로모-4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzene) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (4'-methoxybiphenyl-4-carbaldehyde)를 수득하였다 (73% 수율).
- [511]
- [512] 단계 2 : 3-플루오로-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-fluoro-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)의 제조
- [513] 상기 단계 1에서 수득한 4'-메톡시바이페닐-4-카르발데하이드 (1.0 equiv)와 3-플루오로도아닐린 (3-fluoroaniline) (2.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 3-플루오로-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린 (3-fluoro-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)aniline)을 수득하였다 (63% 수율).
- [514]
- [515] 단계 3 : *N*-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드 (*N*-(3-fluorophenyl)-*N*-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

- [516] 상기 2 단계에서 수득한 3-플루오로-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)아닐린을 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 최종화합물인 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-yl)메틸)펜탄아마이드 (N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-methoxybiphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (81% 수율).
- [517] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.31 (q, J = 7.6 Hz, 1H); 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H); 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H); 6.81 (dd, J = 8.4, 20.0 Hz, 2H); 4.90 (s, 2H); 3.85 (s, 3H); 1.93 (s, 3H).
- [518]
- [519] 실시예 52. N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아세트아마이드(N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)acetamide) (AC-1647)의 제조
- [520] 상기 실시예 51에서 수득한 N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-(3-아이오도페닐)펜탄아마이드 (1.0 equiv)를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 0°C에서, BBr₃를 천천히 가하였으며, 실온에서 3시간 동안 혼합 용액을 교반하였다. 상기 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였다. 반응을 마친 후, RBF에 얼음을 가하고, DCM에서 추출하였다. 유기 용매층을 분리하고, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하였으며, 유기 용매층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 최종 생성물인 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아세트아마이드(N-(3-fluorophenyl)-N-((4'-hydroxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)methyl)acetamide)를 수득하였다 (69% 수율).
- [521] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 4H); 7.32 (q, J = 7.3 Hz, 1H); 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.04 (t, J = 8.2 Hz, 1H); 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 2H); 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H); 6.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H) ; 5.013 (s, 1H); 4.90 (s, 2H); 1.93 (s, 3H)
- [522]
- [523] 실시예 53. 2-((4'-((N-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)아세트산 (2-((4'-((N-(3-fluorophenyl)acetamido)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)acetic acid) (AC-1648)의 제조

[524] 단계 1 : 에틸 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl

2-(4'-((N-(3-fluorophenyl)acetamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)의 제조

[525] 상기 실시예 32에서 수득한

N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아세트아마이드 (1.0 equiv)와 K₂CO₃ (3.0 equiv)를 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF) 용액에 녹인 후, 얼음에서 냉각시켰다. 에틸클로로아세테이트 (Ethylchloroacetate) (3.0 equiv)를 가한 후, 혼합 용액을 실온, N₂ 공급 조건에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트(EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 에틸 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (ethyl 2-(4'-((N-(3-fluorophenyl)acetamido)methyl)biphenyl-4-yloxy)acetate)를 수득하였다(91% 수율).

[526]

[527] 단계 2 : 2-((4'-((N-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)아세트산

(2-((4'-((N-(3-fluorophenyl)acetamido)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)acetic acid)의 제조

[528] 상기 단계 1에서 수득한 에틸

2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 최종 생성물인 2-((4'-((N-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)아세트산 (2-((4'-((N-(3-fluorophenyl)acetamido)methyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)oxy)acetic acid)을 수득하였다 (67% 수율).

[529] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 7.39 (q, J = 7.3 Hz, 1H); 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H); 7.11 (t, J = 9.2 Hz, 1H); 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H); 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H); 4.93 (s, 2H); 4.69 (s, 2H); 1.93 (s, 3H)

[530]

[531] 실시예 54. N-((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드(N-((4'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-N-phenylpentanamide) (AC-1649)의 제조

[532] 단계 1 : 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (methyl
4'-formylbiphenyl-4-carboxylate)의 제조

[533] 1-브로모-4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzene) (1.0 equiv)과 메틸 4-브로모벤조에이트 (methyl 4-bromobenzoate) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-4-carboxylate)를 수득하였다 (73% 수율).

[534]

[535] 단계 2 : 메틸 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트(methyl 4'-((phenylamino)methyl)biphenyl-4-carboxylate)의 제조

[536] 상기 단계 1에서 수득한 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (1.0 equiv)와 아닐린 (aniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 메틸 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-((phenylamino)methyl)biphenyl-4-carboxylate)을 수득하였다 (51% 수율).

[537]

[538] 단계 3 : 메틸 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylate)의 제조

[539] 상기 2 단계에서 수득한 메틸 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 메틸 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (methyl

4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylate)를 수득하였다 (57% 수율).

[540]

[541] 단계 4 : 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산
(4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)의 제조

[542] 상기 단계 3에서 수득한 메틸

4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 재결정하여, 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산(4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)을 수득하였다 (97% 수율).

[543]

[544] 단계 5 : 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산
(4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)의 제조

[545] 상기 단계 4에서 수득한 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산(1.0 equiv)과 1-아이소프로필피페라진 (1-isopropylpiperazine)(0.9 equiv), HATU (1.2 equiv) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.5 equiv)을 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF)에 용해시켰으며, 상기 혼합 용액을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 최종 생성물인 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산(4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)를 수득하였다 (50% 수율).

[546] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (m, J = 4.8 Hz, 4H), 7.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.65 (d, 4H), 2.74 (m, 1H), 2.55 (d, 4H), 2.09 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.82 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[547]

[548] 실시예 55. N-(4-플루오로페닐)-N

-((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드(N-(4-fluorophenyl)-N-((4'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조(AC-1650)

[549] 단계 1 : 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-4-carboxylate)의 제조

[550] 1-브로모4-메톡시벤젠 (1-bromo-4-methoxybenzen) (1.0 equiv)과 메틸 4-b브로모벤조에이트 (methyl 4-bromobenzoate) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후,

1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한 번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 메틸 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-4-carboxylate)를 수득하였다 (73% 수율).

[551]

[552] 단계 2 : 메틸 4'-((4-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-((4-fluorophenylamino)methyl)biphenyl-4-carboxylate)의 제조

[553] 상기 단계 1에서 수득한 4'-포밀바이페닐-4-카복실레이트 (1.0 equiv)와 3-브로모아닐린 (3-bromoaniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv)이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산 마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 메틸 4'-((4-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-((4-fluorophenylamino)methyl)biphenyl-4-carboxylate)를 수득하였다 (51% 수율).

[554]

[555] 단계 3 : 메틸 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylate)의 제조

[556] 상기 단계 2에서 수득한 4'-((4-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-4-카복실레이트를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 메틸 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (methyl 4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylate)를 수득하였다

(85% 수율).

[557]

[558] 단계 4 : 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산
(4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)의 제조

[559] 상기 단계 3에서 수득한 메틸

4'-((N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)메틸)바이페닐-4-카복실레이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하여 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-4-carboxylic acid)을 수득하였다 (90% 수율).

[560]

[561] 단계 5 : N

-(4-플루오로페닐)-N-((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜타아마이드(N-(4-fluorophenyl)-N-((4'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[562] 상기 단계 4에서 수득한

4'-((N-(4-플루오로페닐)펜타아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산 (1.0 equiv)과 1-아이소프로필피페라진 (1-isopropylpiperazine)(0.9 equiv), EDC (1.2 equiv), HoBt (1.2 equiv), 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.5 equiv)을 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF)에 용해시켰으며, 상기 혼합 용액을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 최종 생성물인 N-(4-플루오로페닐)-N-((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜타아마이드(N-(4-fluorophenyl)-N-((4'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (41% 수율).

[563]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (m, J = 6.0 Hz, 4H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (m, J = 6.7 Hz, 4H), 4.89 (s, 2H), 3.67 (d, 4H), 2.77 (m, 1H), 2.57 (d, 4H), 2.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H); 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[564]

[565] 실시예 56. N-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜타아마이드(N-((3'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-N-phenylpentanamide) (AC-1651)의 제조

[566] 단계 1 : 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트 (methyl

4'-formylbiphenyl-4-carboxylate)의 제조

- [567] 메틸 3-브로모벤조에이트 (Methyl 2-bromobenzoate) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-3-carboxylate)를 수득하였다 (91% 수율).

[568]

[569] 단계 2 : 메틸 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트(methyl 4'-((phenylamino)methyl)biphenyl-4-carboxylate)의 제조

- [570] 상기 단계 1에서 수득한 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트 (1.0 equiv)와 아닐린 (aniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민 (imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 메틸 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트(methyl 4'-((phenylamino)methyl)biphenyl-3-carboxylate)을 수득하였다 (95% 수율).

[571]

[572] 단계 3 : 메틸 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)의 제조

- [573] 상기 2 단계에서 수득한 메틸 4'-((페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride)(2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 메틸

4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 수득하였다 (96% 수율).

[574]

[575] 단계 4 : 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)의 제조

[576] 상기 단계 3에서 수득한 메틸

4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 재결정하여, 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산(4'-((N-phenylpentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)을 수득하였다 (95% 수율).

[577]

[578] 단계 5 : N-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드(N-((3'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-N-phenylpentanamide)의 제조

[579] 상기 단계 4에서 수득한 4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산(1.0 equiv)과 1-아이소프로필피페라진 (1-isopropylpiperazine)(0.9 equiv), EDC (1.2 equiv), HoBt (1.2 equiv) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.5 equiv)을 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF)에 용해시켰으며, 상기 혼합 용액을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 최종 생성물인 N-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드(N-((3'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)-N-phenylpentanamide)를 수득하였다 (70% 수율).

[580] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.354 (m, 4H), 7.28 (s, 2H), 7.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.64 (d, 4H), 2.72 (m, 1H), 2.53 (d, 4H), 2.09 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.82 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[581]

[582] 실시예 57. N-(4-플루오로페닐)-N-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드(N-(4-fluorophenyl)-N-((3'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide) (AC-1652)의 제조

[583] 단계 1 : 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트 (methyl

4'-formylbiphenyl-4-carboxylate)의 제조

- [584] 메틸 3-브로모벤조에이트 (Methyl 2-bromobenzoate) (1.0 equiv)과 4-포밀페닐보론산 (4-Formylphenylboronic acid) (1.1 equiv)를 RBF에 잘 섞은 후, 1,4 다이옥산 (1,4 dioxane) : H₂O (10:1) 혼합 용액에 녹였다. 상기 혼합 용액에 Pd(dppf)Cl₂.DCM (0.05 equiv)를 가하여 20분 동안 탈기 (degassing)하였으며, Na₂CO₃를 가하여 재차 20분 동안 탈기하였다. 다시 한번 더 15분 동안 탈기한 후, 가열하여 4시간 동안 환류시켰다. 상기 반응을 마친 혼합물을 에틸 아세테이트 (EA)로 여과, 추출한 후, 무수의 MgSO₄로 수분을 제거하고, 증발시켜 농축시킨 후, Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-formylbiphenyl-3-carboxylate)를 수득하였다 (91% 수율).

[585]

- [586] 단계 2 : 메틸 4'-((4-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트(methyl 4'-((4-fluorophenylamino)methyl)biphenyl-3-carboxylate)의 제조

- [587] 상기 단계 1에서 수득한 메틸 4'-포밀바이페닐-3-카복실레이트 (1.0 equiv)와 4-플루오로아닐린 (4-fluoroaniline) (3.0 equiv)을 메탄올에 용해시킨 후, 상온에서 4 시간 동안 교반하였다. 이민(imine)이 형성되기까지의 반응을 TLC (thin Layer Chromatography)로 관찰하였으며, 이민이 형성된 후, 상기 용액에 1M NaCNBH₃ (1.0 equiv)와 0.5M ZnCl₂ (1.0 equiv) 이 혼합된 메탄올 용액을 가하고, 상온에서 밤새도록 교반하였다. 반응을 마친 후, 진공 상태에서 메탄올을 제거하였으며, 남은 용액을 에틸 아세테이트 (EA)로 희석하고, 유기 용매층을 소금물 (Brine)로 세척한 후, 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 유기 용매층을 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid Chromatography (MPLC)로 정제하여, 메틸 4'-((4-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-((4-fluorophenylamino)methyl)biphenyl-3-carboxylate)을 수득하였다 (97% 수율).

[588]

- [589] 단계 3 : 메틸 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)의 제조

- [590] 상기 2 단계에서 수득한 메틸 4'-((4-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트를 다이클로로메탄 (dichloromethane, DCM)에 녹이고, 트리에탄올아민 (triethanolamine, TEA)을 가한 후, 얼음에서 냉각시켰다. 상기 혼합 용액에 발레로일 클로라이드 (valeroyl chloride) (2.0 equiv)를 가한 후, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, RBF를 가하였으며, 유기 용매층을 소금물로 세척하고 분리하였다. 이 후, 유기 용매층을 모아 무수의 황산마그네슘 (MgSO₄)으로 수분을 제거하고, 여과한 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 Medium Pressure Liquid

Chromatography (MPLC)로 정제하여, 메틸

4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (methyl 4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylate)를 수득하였다 (96% 수율).

[591]

[592] 단계 4 : 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)의 제조

[593] 상기 단계 3에서 수득한 메틸

4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 (1.0 equiv)를 테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF)에 잘 섞은 후, LiOH 용액을 가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 혼합 용액을 농축시키고, 산성 상태가 될 때까지 2N HCl을 가한 후, 에틸 아세테이트 (EA)로 추출하였다. 진공 상태에서 유기 용매층을 제거하고 재결정하여, 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (4'-((N-(4-fluorophenyl)pentanamido)methyl)biphenyl-3-carboxylic acid)을 수득하였다 (95% 수율).

[594]

[595] 단계 5 : N-(4-fluorophenyl)-N-((3'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide (N-(4-fluorophenyl)-N-((3'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)의 제조

[596] 상기 단계 4에서 수득한

4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산 (1.0 equiv)과 1-아이소프로필피페라진 (1-isopropylpiperazine)(0.9 equiv), HATU (1.2 equiv) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 (DIPEA) (2.5 equiv)을 N,N-다이메틸포름아마이드 (DMF)에 용해시켰으며, 상기 혼합 용액을 상온에서 밤새도록 교반하였다. 상기 반응을 마친 후, 물을 가하였으며, 에틸 아세테이트 (EA)로 수용성 층을 추출하였다. 유기 용매 층이 여과된 후, 증발시켜 농축하였다. 상기 농축액을 컬럼 크로마토 그래피로 정제하여 최종 생성물인 메틸 4'-((4-플루오로페닐아미노)메틸)바이페닐-3-카복실레이트 N-(4-fluorophenyl)-N-((3'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide (N-(4-fluorophenyl)-N-((3'-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)biphenyl-4-yl)methyl)pentanamide)를 수득하였다 (70% 수율).

[597] ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.61 (q, 2H), 7.47 (m, J = 6.0 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.65 (d, 4H), 2.74 (m, 1H), 2.54 (d, 4H), 2.06 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H)

[598]

[599] [실험예]

[600] 실험예 1. BLT2가 발현된 세포 또는 BLT2가 발현되지 않은 세포의 준비

[601] 본 실험을 위하여, BLT2가 발현되지 않은 세포 및 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells)를 하기과 같은 방법으로 준비하였다.

[602] CHO 세포는 한국세포주은행 (KCLB, 10061)으로부터 얻었으며, 이를 10%의 FBS (fetal bovine serum; Life technologies, Inc.), 페니실린 (50 units/mL) 및 antibiotic antimycotic solution (Life technologies, Inc.)이 포함된 RPMI 1640 medium (Invitrogen) 에서 37 °C, 5% CO₂ 조건에서 배양하였다. 상기 세포를 3일간 각각 Trypsin-EDTA를 사용하여 나누어 (splitting) 성장 단계로 유지시켰으며, PBS (phosphate-buffered saline; 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 10 mM Na₂HPO₄, 2mMKH₂PO₄)로 세척하고, 이 후 새로운 배지에 첨가하여 BLT2가 발현되지 않은 세포를 준비하였다.

[603] 또한, 안정된 CHO/BLT2 클론 (stable CHO/BLT2 clones)의 제조를 위해, CHO-K1 세포를 HA-tagged human BLT2를 코딩하는 pcDNA3-long form BLT2로 형질전환하고, 0.4 mg/ml의 G418 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)로 선별하였다. BLT2 발현을 스크리닝하기 위해, 상기 선별된 클론을 인간-특이적 BLT2 프라이머를 사용하는 RT-PCR로 분석하였고, 대표적인 클론을 BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2)로 실험에 사용하였다.

[604]

[605] 실험예 2. BLT2가 발현된 세포에 대한 성장 억제효과 확인

[606] 상기 실시예에서 제조한 화합물의 처리에 따른 세포 생존율을 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드 (MTT) 방법으로 측정하였다.

[607] 보다 구체적으로, 상기 실험예 1에서 준비한 1 × 10⁴개의 BLT2가 발현되지 않은 세포 (CHO-pcDNA3.1 cells) 및 BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2 cells)를 96 mm 배양 접시 (culture dish)에 분주하고 24시간 동안 세포를 배양시켰다. 이 후, 배양액을 제거하고 무혈청 RPMI 배지를 첨가하였으며. 2시간 후, 상기 실시예에서 준비한 화합물 10 μM, 대조군인 DMSO (화합물 용매) 10 μM, 양성 대조군인 LY255283

((1-[5-ethyl-2-hydroxy-4-[[6-methyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)heptyl]oxy]phenyl]-ethanone) (Cayman) 10 μM을 각각의 세포에 1시간 전 처리하였다. 이 후, LTB₄ (300nM)를 처리한 후 24시간 동안 배양하였다. 20μL의 MTT 용액 (5 mg/mL, Sigma-Aldrich)을 각 웰에 가하고 습한 CO₂ 인큐베이터에서 37 °C, 4시간 동안 배양한 후, 상층액을 제거하고, 200μL의 DMSO를 각 웰에 가해 불용성 보라색 포마잔 결정을 용해시켰다. 550 nm에서의 흡광도를 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 이용하여 측정하였으며, 모든 측정은 3회 반복 수행하였다.

[608] 그 결과, 도 1a 내지 도 1d에 나타낸 바와 같이, BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2

cells)에 BLT2의 리간드인 LTB₄ (300nM)를 처리한 경우 (DMSO+), 에탄올을 처리한 경우 (DMSO-)와 비교하여, 세포 성장이 20%에서 35%까지 증가하였고, BLT2가 발현된 세포 (CHO-BLT2)에서, 양성 대조군인 LY255283을 전 처리한 경우, 대조군인 DMSO를 처리한 경우와 비교하여 약 90%의 세포 성장을 나타냈으며, 상기 실시예의 화합물 처리에 따른 세포 성장 억제 효과를 확인하였다. 구체적으로, 본 발명의 화합물 AC-1632 (78.7%), AC-1635 (71.6%), AC-1646 (72.1%) 및 AC-1650 (82.2%)의 화합물에서 성장 억제효과를 확인하였다.

[609] 상기 실험결과는, 본 발명의 화합물 (AC-1632, AC-1635, AC-1646 및 AC-1650)은 BLT2로 유도된 세포 증식을 매우 우수한 효율로 억제할 수 있으며, 상기 화합물은 항암, 항천식 또는 다른 형태의 BLT2 관련 염증성 질환의 억제를 위한 치료제로 활용 가능한 약학적 성분 (BLT2-blocking pharmacological molecules)으로 이용될 수 있음을 의미한다.

[610]

[611] 실험예 3. BLT2 억제를 통한 암세포사멸 유도효과 확인

[612] 본 발명자들은 BLT2의 발현은 항암제 내성 정도에 따라 비례적으로 증가하며, BLT2 억제에 의하여 항암제 내성이 현저히 감소됨을 실험적으로 확인한 바가 있다. 따라서 항암제 내성을 나타내는 난소암세포 (SKOV-3 cells)에서, 본 발명의 화합물을 항암제인 cisplatin과 복합 처리 시, 항암제 내성에도 불구하고 암세포 사멸이 유도 되는지 여부를 확인하고자 하였다.

[613] 암세포 사멸여부는 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드 (MTT) 방법을 이용하여 측정하였다. 보다 구체적으로, 항암제 내성을 나타내는 1 × 10⁵개의 난소 암세포 (SKOV-3 cells)를 12웰 배양 접시(12-well culture dish) 상에 분주하고 24시간 동안 세포를 배양하였다. 상기 실시예에서 제조한 화합물 10 μM, 대조군인 DMSO (화합물의 용매) 10 μM, 양성 대조군인 LY255283 10 μM를 각각 0.5% 혈청 RPMI 배지에 30분간 전 처리하였다. 이 후, 항암제인 cisplatin을 50μM를 처리한 후, 24시간 동안 배양하였다. 20 μL의 MTT 용액(5 mg/mL, Sigma-Aldrich)을 각 웰에 가하고 습한 CO₂ 인큐베이터에서 37°C, 4시간 동안 배양하였다. 이 후, 상층액을 제거하고, 500 μL의 DMSO를 각 웰에 가해 불용성 보라색 포마잔 결정을 용해시켰다. 550 nm에서의 흡광도를 마이크로플레이트 리더 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA)를 이용하여 측정하였으며, 모든 측정은 3회 반복 수행하였다.

[614] 그 결과, 도 2a 내지 도 2c에 나타난 바와 같이, 항암제 내성을 나타내는 난소암 세포 (SKOV-3 cells)에서, 양성 대조군인 LY255283과 cisplatin을 복합 처리한 경우, 항암제인 cisplatin을 단독 처리와 비교하여 암세포 사멸이 증가함을 확인하였다. 또한, AC-1070, AC-1072, AC-1073 및 AC-1074의 화합물을 cisplatin을 복합 처리한 경우에 양성 대조군인 LY255283 복합 처리와 비교하여 매우 우수한 암세포 사멸 증가를 확인하였다.

[615] 상기 결과는, 본 발명의 화합물 (AAC-1070, AC-1072, AC-1073 및 AC-1074)은 항암제 내성을 감소시켜 항암제인 cisplatin에 의한 암세포사멸을 우수한 효율로 유도할 수 있는바, 항암 효과 증진을 위한 약학적 성분으로 이용될 수 있음을 의미한다.

[616]

[617] 실험예 4. LTB₄로 유도된 BLT2 의존적인 주화성 저해효과 확인

[618] 주화성 (Chemotactic motility)은 6.5-mm 직경의 폴리카보네이트 필터 (8- μ m의 공극 크기, Corning Costar)를 구비한 Transwell 챔버를 이용하여 분석하였다. 구체적으로, 필터의 아래쪽 표면을 37 °C에서 1시간 동안 무혈청 RPMI 1640 배지 중의 10 μ g/mL 파이브로넥틴으로 코팅하였다. 다양한 양의 LTB₄를 포함한 RPMI 1640 배지와 함께 건조, 코팅된 필터를 Transwell 챔버의 아래쪽 웰에 두고, 무혈청 RPMI 1640 배지에 BLT1 및 BLT2를 안정적으로 발현하는 CHO 세포를 최종적으로 2×10^4 cells/100 μ L로 윗쪽 웰에 로딩하여 실험하였다. 저해제들의 효과를 평가할 때 세포들은 분주 전 30분 동안 각각의 저해제로 전 처리하였다. 37°C, 5% CO₂에서 3시간 동안 배양한 후, 필터들을 메탄올로 3분 동안 고정시키고, 헤마톡실린 및 에오신으로 10분 동안 염색했다. 본 실험에서, 세포는 BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2 cells) 및 BLT1이 발현된 세포(CHO-BLT1)를 이용하였으며, 양성 대조군으로 각각 LY255283 및 U75302를, 비교 대조군으로 BLT2의 리간드인 LTB₄ (300 nM), BLT1의 리간드인 LTB₄ (10nM), LPA (lysophosphatidic acid; 100nM)를 이용하였다. 주화성은 광학 현미경 하에서 (배율, $\times 200$), 필터의 아래쪽 측면 상의 세포를 계수함으로써 정량하였다. 각 분석에서 6개의 필드를 계수하였고, 각각의 샘플은 2회씩 분석하였으며, 상기 분석은 3회씩 반복 수행하였다.

[619] 그 결과, 도 3a 내지 도 3d 및 하기 표 1에 나타난 바와 같이, BLT2를 발현하는 세포(CHO-BLT2 cells)에서, 본 발명의 화합물 (AC-1074)의 농도가 증가함에 따라 (10^{-4} , 10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1} , 1, 10 및 10^2), 무 혈청 조건 하에서 CHO-BLT2 세포의 주화성이 억제됨을 확인하였으며, AC-1074의 화합물의 IC₅₀ (50% 억제 농도)는 6.024 μ M 이었다.

[620] [표1]

receptor	LTB ₄ , nM	IC ₅₀ , μ M
		AC-1074
BLT2	300	6.024

[621] 또한, 도 4a에 나타난 바와 같이, BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2 cells)에 BLT2의 리간드인 LTB₄ (300nM)를 처리한 경우 (DMSO+), 에탄올을 처리한 경우

(DMSO-)와 비교하여, 세포 주화성이 2.9배 증가되었고, 양성 대조군으로 사용된 LY255283를 10 μ M 전처리한 경우, 리간드인 LTB₄를 처리한 경우와 비교하여 90%의 주화성을 나타내었으며, 본 발명의 화합물 (AC-1074)을 BLT2가 발현된 세포에 10 μ M 전처리한 경우, 리간드인 LTB₄를 처리한 경우 (DMSO+)와 비교하여 주화성이 53% 억제됨을 확인하였다.

[622] 또한, 도 4b에 나타낸 바와 같이, BLT1이 발현된 세포(CHO-BLT1 cells)에 BLT1의 리간드인 LTB₄(10nM)를 처리한 경우 (DMSO+), 에탄올을 처리한 경우 (DMSO-)와 비교하여, 세포 주화성이 2.8배 증가되었고, 본 발명의 화합물 (AC-1074)을 BLT2가 발현된 세포에 10 μ M 전처리한 경우, 리간드인 LTB₄를 처리한 경우 (DMSO+)와 비교하여 주화성의 변화가 없음을 확인하였다.

[623] 또한, 도 4c에 나타낸 바와 같이, BLT2가 발현된 세포(CHO-BLT2 cells)에 LPA (lysophosphatidic acid)(100nM)를 처리한 경우 (DMSO+), 에탄올을 처리한 경우 (DMSO-)와 비교하여, 세포 주화성이 3.4배 증가되었고, 본 발명의 화합물 (AC-1074)을 BLT2가 발현된 세포에 10 μ M 전처리한 경우, 리간드인 LPA를 처리한 경우 (DMSO+)와 비교하여 주화성의 변화가 없음을 확인하였다.

[624] 상기 결과는, BLT2가 안정하게 발현되고 있는 세포 (CHO-BLT2)에서, 주화성 활성은 LTB₄ 자극에 의해 증가되며, 본 발명의 화합물 (AC-1074)은 이러한 주화성을 현저히 저해시킬 수 있는바, LTB₄에 의해 유도된 BLT2-의존적 주화성을 저해시키기 위한 약학적 성분으로 이용될 수 있음을 의미한다.

[625]

[626] 실험예 5. LTB₄와 BLT2 결합 저해효과 확인

[627] LTB₄와 BLT2 결합 (ligand binding affinity) 저해는 동위원소 트리튬(H3)이 표기된 LTB₄([3H]LTB₄, ARC)(specific activity 160.0 Ci/mmol)를 사용하여 분석하였다. 실험방법은 CHO-BLT2 세포 2 × 10⁶개를 100 mm 배양접시에 깔고 48시간 동안 배양한 후 다음 과정을 진행한다. 수확한 세포를 균질기(homogenizer)로 1분씩 총 5회 사용하여 세포막의 단백질을 분리한다. 그 후 4°C에서 45,000 RPM으로 40 분간 원심분리를 진행하여 세포막의 단백질만 수확하고 이를 40 μ g/45 μ L 농도로 정량하였다. 동일하게 정량된 BLT2가 포함된 세포막 단백질에 각각 동일한 양의 [3H]LTB₄(5 nM)를 처리하고 농도별(10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ 및 10⁻⁵ M)로 화합물질을 처리하였을 때, 트리튬이 표기된 LTB₄와 BLT2의 결합 억제정도를 Hidex 300sL 액체섬광계수기를 사용하여 측정하였다.

[628] 그 결과, 도 5에 나타낸 바와 같이, BLT2를 발현하는 세포(CHO-BLT2 cells)에서, 본 발명의 화합물 (AC-1074)의 농도가 증가함에 따라 (10⁻⁹, 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶ 및 10⁻⁵) LTB₄와 BLT2의 결합이 억제됨을 확인하였으며, AC-1074 화합물의 IC₅₀(50% 결합 억제 농도)는 140.35 nM 이었다.

[629]

[630] 실험예 6. BLT2 억제를 통한 항천식 효과 확인

[631] 천식의 초기 반응에서는 mast cell이 중요한 역할을 하며, 외부에서 allergen이

기도를 통해 체내에 들어오면 mast cell이 활성화되어 여러 가지 싸이토카인(interlukin-4, interlukin-13)들을 분비하게 된다. 이러한 싸이토카인에 의해 염증세포들의 유입, 점액의 생성, 기도가 수축하는 등의 현상이 나타나게 된다. 본 발명자들은 항 천식효과를 확인하기 위해 7주령(18-20g)이 된 암컷 BALB/c 마우스를 오리엔트 (Seoungnam, Korea)로부터 공급받아 실험에 사용하였으며, 천식을 유도하였다. 1 및 14일에 암컷 C57BL/6 마우스에 보조제인 알루미늄 하이드로퍼 겔 (alum)(Pierce, Rockford, IL) 2.5 mg을 20 mg의 난백 알부민(OVA)에 포함시켜 복강 내 감작시켰다. 두 번의 초기 감작 후 21, 22 및 23일에 초음파 분무기를 사용하여 1% OVA를 마우스에 분사하였다. 본 발명의 화합물 (AC-1074)(5 mg/kg), LY255283 (5 mg/kg, Cayman) 또는 DMSO는 1% OVA를 분사하기 1 시간 전에 복강주사 하였다. 초기 감작 후 24일에 기도과민성(AHR)를 측정하였고, 25일에 천식표현형인 염증성 싸이토카인 IL-4 발현 및 염증세포(호중구; neutrophil)의 유입을 관찰하기 위해 마우스를 해부하였다. 또한, 기도과민성 측정은 마우스에 기도수축제인 metacholine (조건에 따라 6.25 mg/ml ~ 50 mg/ml까지)을 투여한 후 수행하였다. 기도 수축제 투여는 초음파 분무기를 사용하여 3분 동안 챔버의 입구를 통해 분사하였다. 기도의 과민성은 enhanced pause를 천식현상의 지표로 사용하여 분석하였다.

[632] 그 결과, 도 6에 나타낸 바와 같이, 천식이 유도된 마우스 (OVA/DMSO)에서 천식이 유도 되지 않은 마우스 (Normal)에 비해 12배가량 기도 저항성이 증가되었으며, 본 발명의 화합물 (AC-1074)을 10 μ M 전처리한 경우, 기도수축제 50 mg/ml를 투여한 마우스와 비교하여, 기도 과민성이 42%, 감소됨을 확인하였다.

[633] 또한, 도 7 및 도 8에서 나타낸 바와 같이, 양성 대조군인 LY255283을 10 μ M 전처리한 경우, 기도수축제 50 mg/ml를 투여한 중증천식이 유도된 마우스에서 기도과민성이 69.2% 감소되었으며, 마우스 복강에서 분리된 세포들의 IL-4 생성이 67.2% 감소됨을 확인하였다. 나아가, 본 발명의 화합물 (AC-1074)을 10 μ M 전처리한 경우, 기도수축제 50 mg/ml를 투여한 중증천식이 유도된 마우스에서 기도 과민성이 59% 감소되었으며, 마우스 복강에서 분리된 세포들의 IL-4 생성이 35.5% 감소됨을 확인하였다.

[634] 상기 결과는, 본 발명의 화합물(AC-1074)은 천식 동물모델에서 기도과민성을 억제하고 화합물(AC-1074)은 염증성 싸이토카인 IL-4 생성을 억제시켜 천식의 증상을 완화시킬 수 있는바, 항천식 효과를 갖는 약학적 성분으로 이용될 수 있음을 의미한다.

산업상 이용가능성

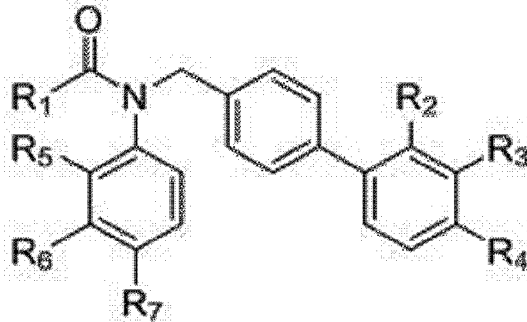
[635] 본 발명은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 억제 활성을 나타내는 신규 화합물 및 이를 포함하는 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명자들은 종래의 염증성 질환 치료 물질의 문제점인 생체 내 불안정성 및

대량 생산의 어려움을 해소하기 위하여 BTL2 억제 활성을 나타내는 신규 화합물을 규명하였으며, 상기 화합물의 우수한 암세포 사멸 증진 및 전이 억제 효과, 주화성 억제 효과 및 항 천식 효과 등을 실험적으로 확인하였는바, 염증성 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있을 것으로 기대된다.

[636]

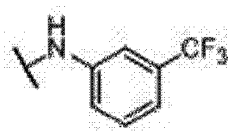
청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:
[화학식 1]

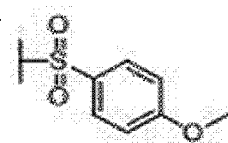


상기 화학식 1에서,

R₁은 C₁~C₁₀의 알킬,

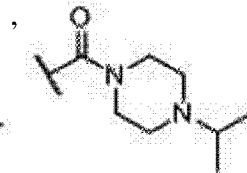
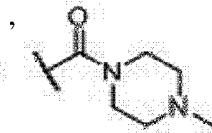
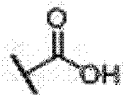


또는



이고,

R₂는 수소,

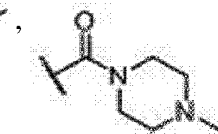
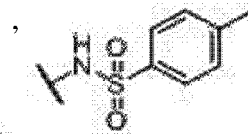
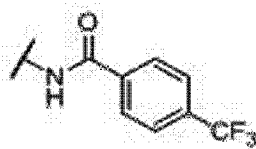


또는

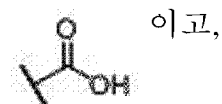


이고,

R₃는 수소,

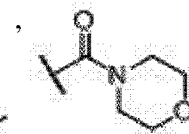
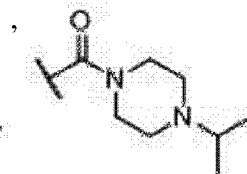
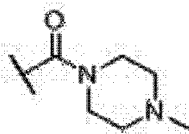


또는

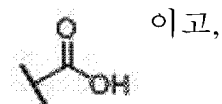


이고,

R₄는 수소, Y-O-R_a,

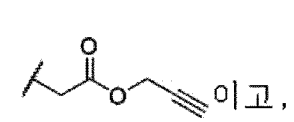
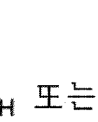
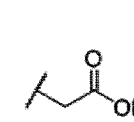
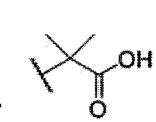
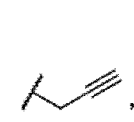
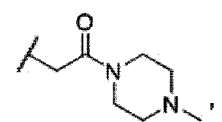


또는



이고,

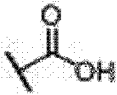
여기서 R_a는 수소, C₁~C₁₀의 알킬, C₁~C₅의 카르복실,

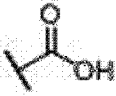


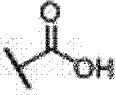
이고,

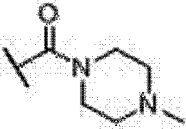
R₅, R₆, 및 R₇은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 니트로, 메틸,

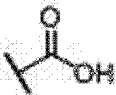
트리플루오로메틸 또는 메톡시이며,

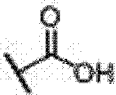
단, R₁은 부틸, R₂는 , R₃, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인 경우;

R₁은 부틸, R₃는 , R₂, R₄, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인 경우;

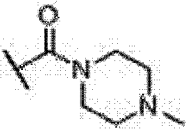
R₁은 부틸, R₄는 , R₂, R₃, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인 경우;

R₁은 부틸, R₄는 , R₂, R₃, R₅, R₆, 및 R₇은 수소인 경우;

R₁은 부틸, R₄는 , R₆는 플루오르, R₂, R₃, R₅, 및 R₇은 수소인 경우;

R₁은 펜틸, R₄는 , R₆는 플루오르, R₂, R₃, R₅, 및 R₇은 수소인 경우;

및

R₁은 펜틸, R₄는 , R₆는 플루오르, R₂, R₃, R₅, 및 R₇은 수소인

경우는 제외한다.

[청구항 2]

제 1항에 있어서,

상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 하기 화합물들로 이루어진

군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 화학식 1로 표시되는 화합물
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:

N-((3'-(4-메틸페닐설포아미도)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드;

N-(4'-((*N*-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오로메틸)벤
즈아마이드;

N-(3-플루오로페닐)-*N*-((3'-(4-메틸페닐설포아미도)바이페닐-4-일)메틸)펜
탄아마이드;

N-(4'-((*N*-3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-일)-4-(트리플루오
로메틸)벤즈아마이드;

1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루오
로메틸)페닐)유레아;

N-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-1-(4-메톡시페닐설포
닐)메탄아마이드;

1-(3-플루오로페닐)-1-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-3-(3-(트리플루

오로메틸)페닐)유레아;
 2-(4'-((1-(3-플루오로페닐)-3-(3-(트리플루오로메틸)페닐)유레이도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
 4-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)부탄산;
 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)-2-메틸프로판산;
 (E)-3-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아크릴산;
 3-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)프로판산;
 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에톡시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 프로프-2-인일 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세테이트;
 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(프로프-2-이닐옥시)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 4'-((N-(2-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산;
 4'-((N-(4-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산;
 4'-((N-(2-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산;
 4'-((N-(3-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산;
 4'-((N-(4-메톡시페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-3-카복실산;
 N-((2'-(4-메톡시피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
 N-((3'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-2-카복실산;
 4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-카복실산;
 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(몰폴린-4-카보닐)-[1,1'-바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-(4-메틸피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 N-((2'-(1H-테트라졸-5-일)바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
 N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
 N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-N-페닐펜탄아마이드;
 2-(4'-((N-페닐펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 N-(3-플루오로페닐)-N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 2-(4'-((N-(3-플루오로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
 N-(3-클로로페닐)-N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;

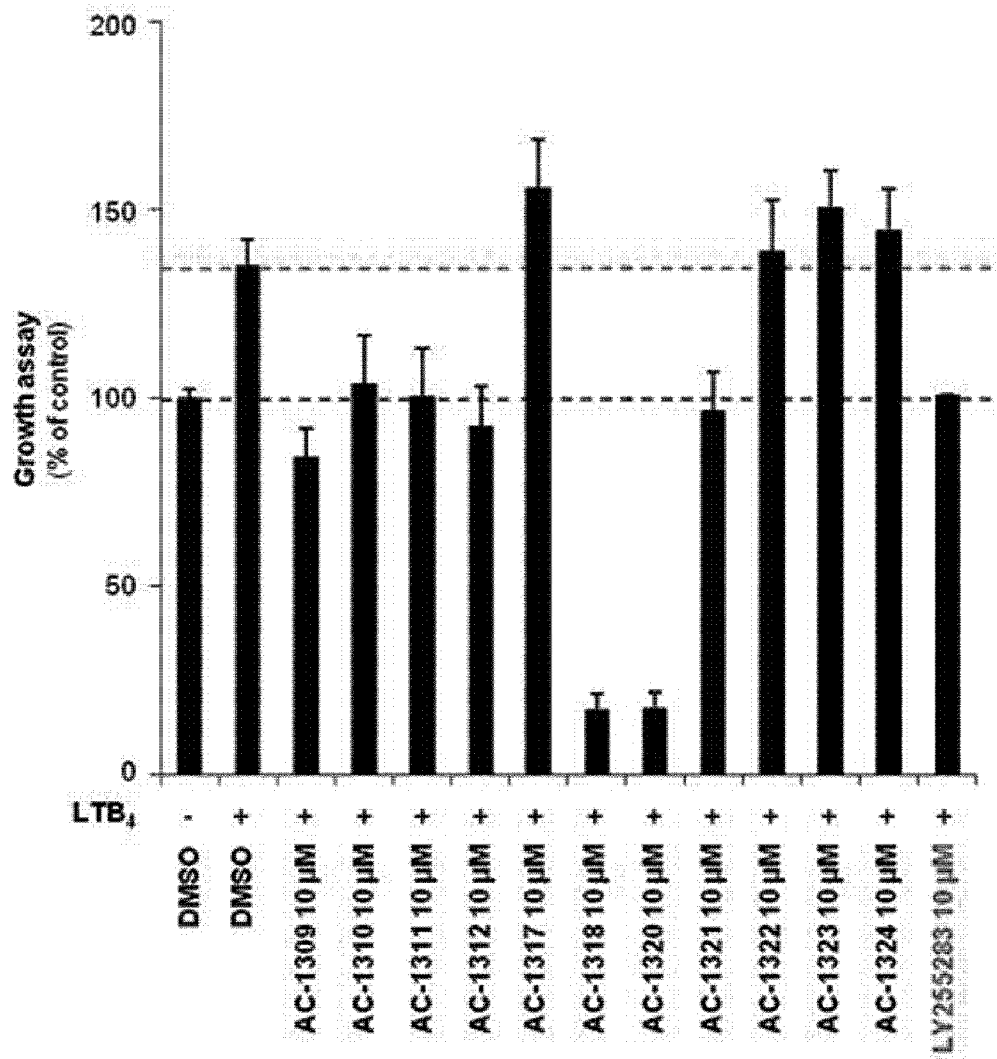
N-(3-클로로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
 2-(4'-((*N*-(3-클로로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
N-(3-브로모페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
N-((4'-(하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드;
 2-(4'-((*N*-(3-브로모페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아마이드;
N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-(3-니트로페닐)펜탄아마이드;
 2-(4'-((*N*-(3-(트리플루오로메틸)페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
N-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)-*N-m*-톨릴펜탄아마이드;
N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-*N-m*-톨릴펜탄아마이드;
 2-(4'-((*N-m*-톨릴펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
N-((4'-하이드록시페닐-4-일)메틸)-*N*-(3-니트로페닐)펜탄아마이드;
 2-(4'-((*N*-(3-니트로페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
N-(3-아이오도페닐)-*N*-((4'-메톡시바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드;
N-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)-*N*-(3-아이오도페닐)펜탄아마이드;
 2-(4'-((*N*-(3-아이오도페닐)펜탄아미도)메틸)바이페닐-4-일옥시)아세트산;
N-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시바이페닐-4-일)메틸)아세트아마이드;
N-(3-플루오로페닐)-*N*-((4'-하이드록시-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)아세트아마이드;
 2-((4'-((*N*-(3-플루오로페닐)아세트아미도)메틸)-[1,1'-바이페닐]-4-일)옥시)아세트산;
N-((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드;
N-(4-플루오로페닐)-*N*-((4'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)-[1,1'-바이페닐]-4-일)메틸)펜탄아마이드;
N-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)-*N*-페닐펜탄아마이드; 및
N-(4-플루오로페닐)-*N*-((3'-(4-아이소프로필피페라진-1-카보닐)바이페닐-4-일)메틸)펜탄아마이드.

[청구항 3] 제 1항 또는 제 2항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는, 염증성 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

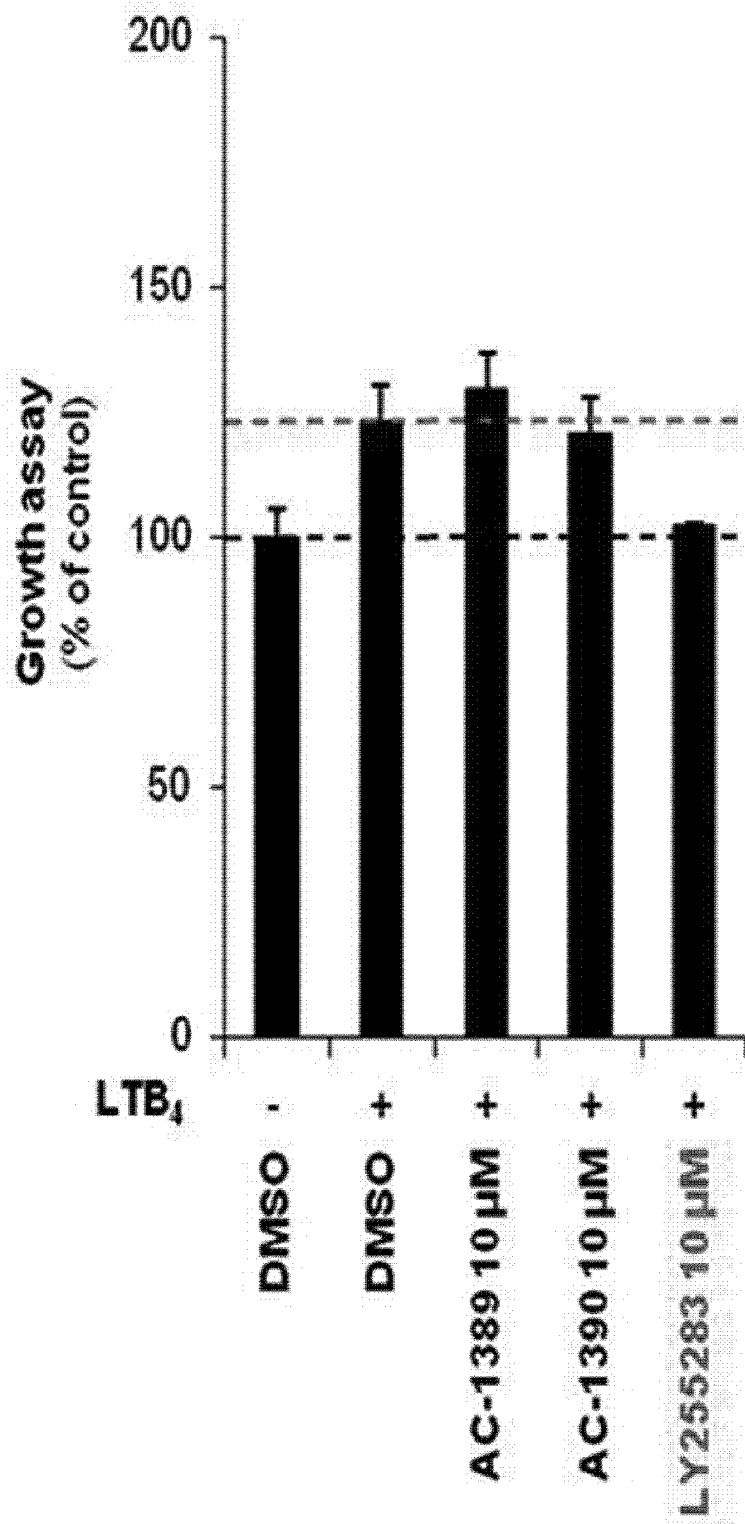
[청구항 4] 제 3항에 있어서,
 상기 염증성 질환은 천식, 죽상경화증, 암, 피부가려움증, 류마티스 관절염 및 염증성 장 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을

- 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 5] 제 3항에 있어서,
상기 조성물은 BLT2 (Leukotriene B4 receptor 2) 활성을 저해시키는 것을
특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 6] 제 1항 또는 제 2항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을
개체에 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 7] 제 1항 또는 제 2항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의
염증성 질환의 예방 또는 치료 용도.

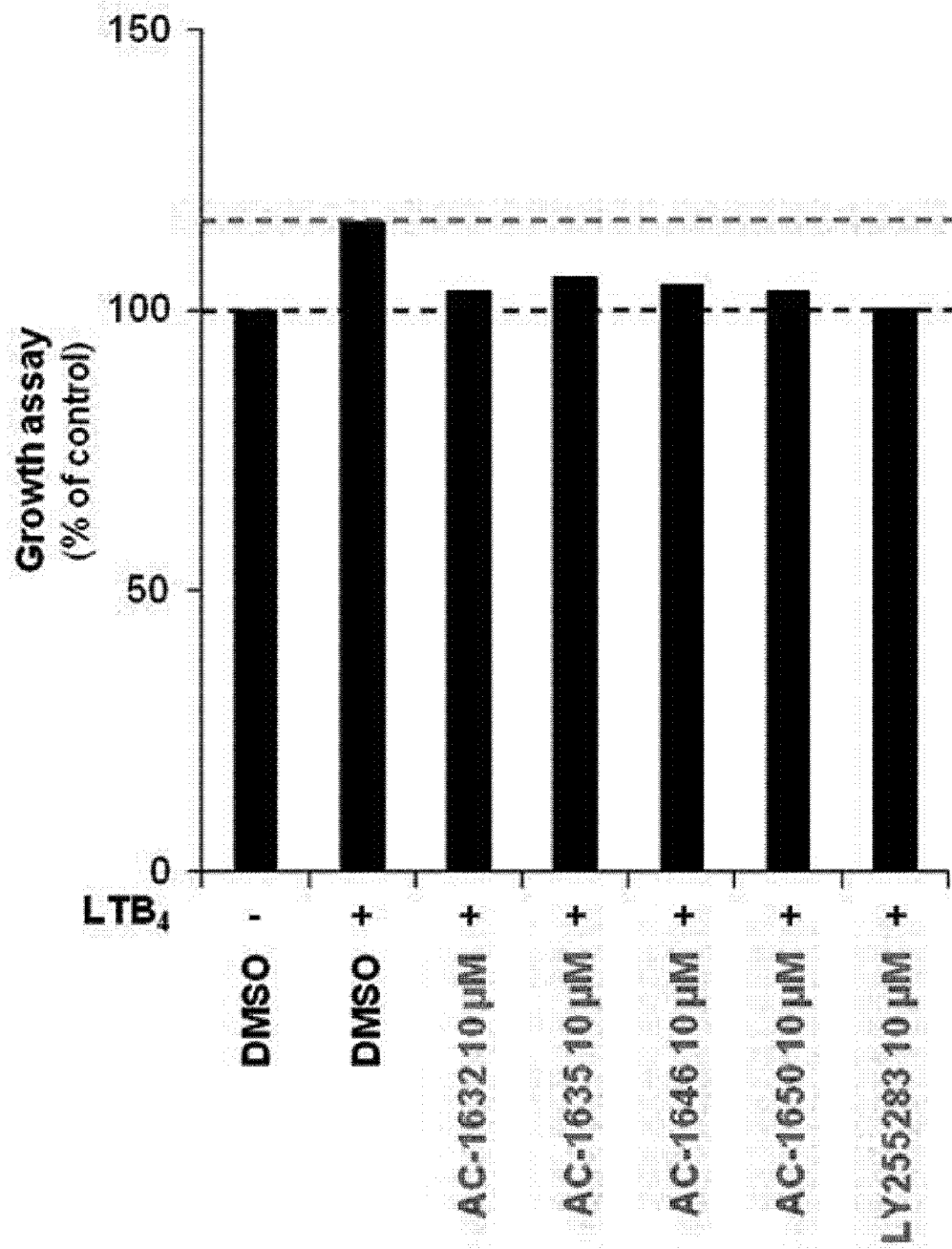
[도 1a]



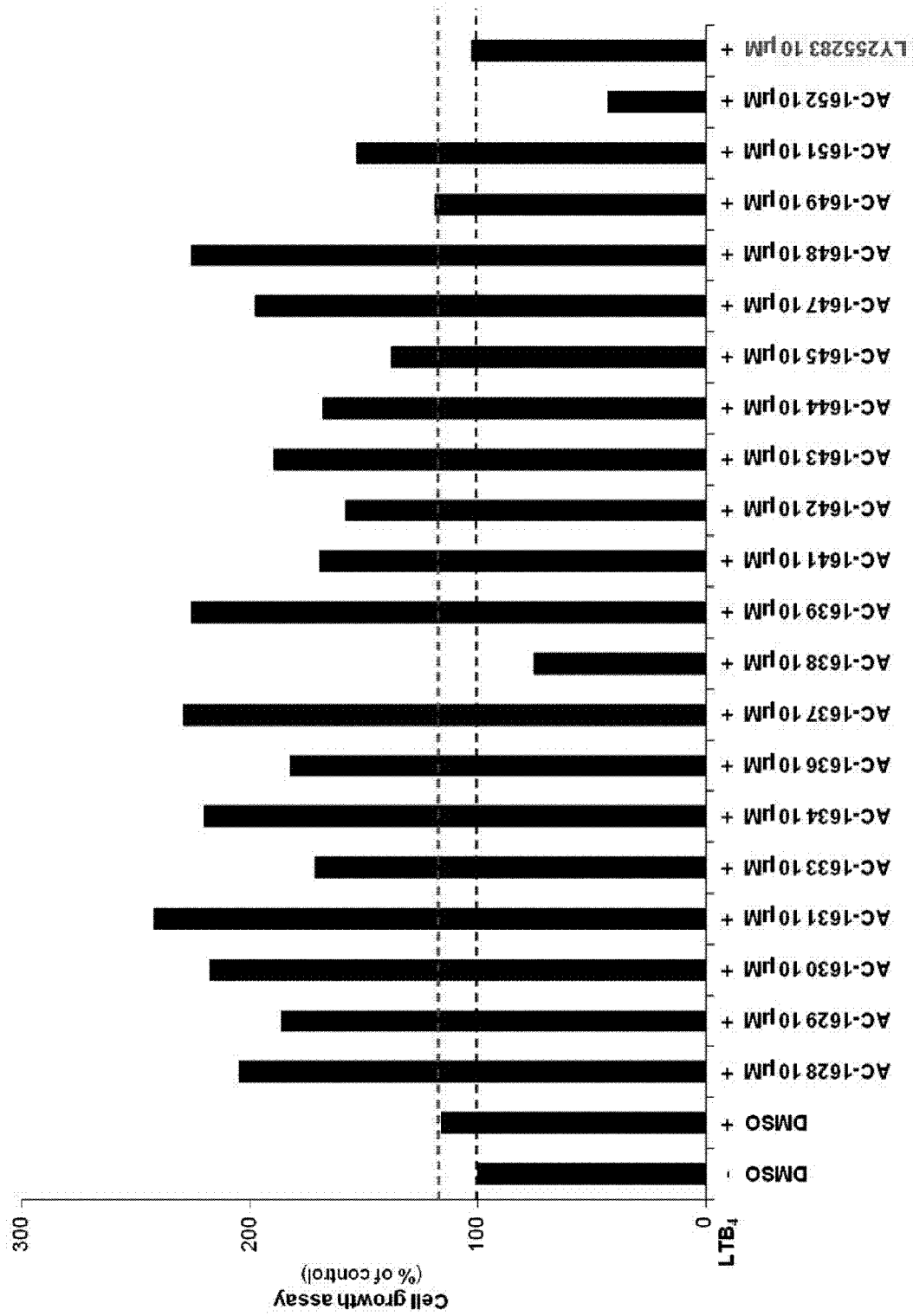
[도 1b]



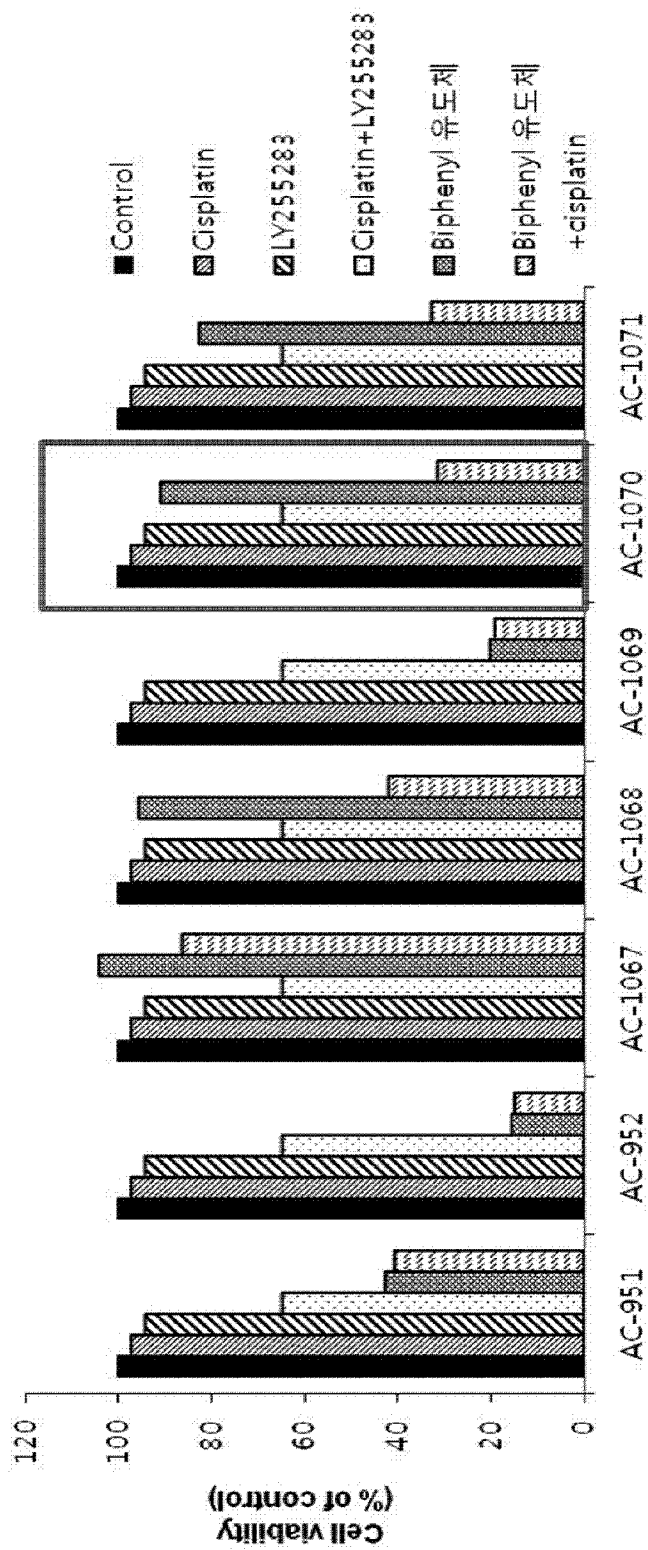
[도1c]



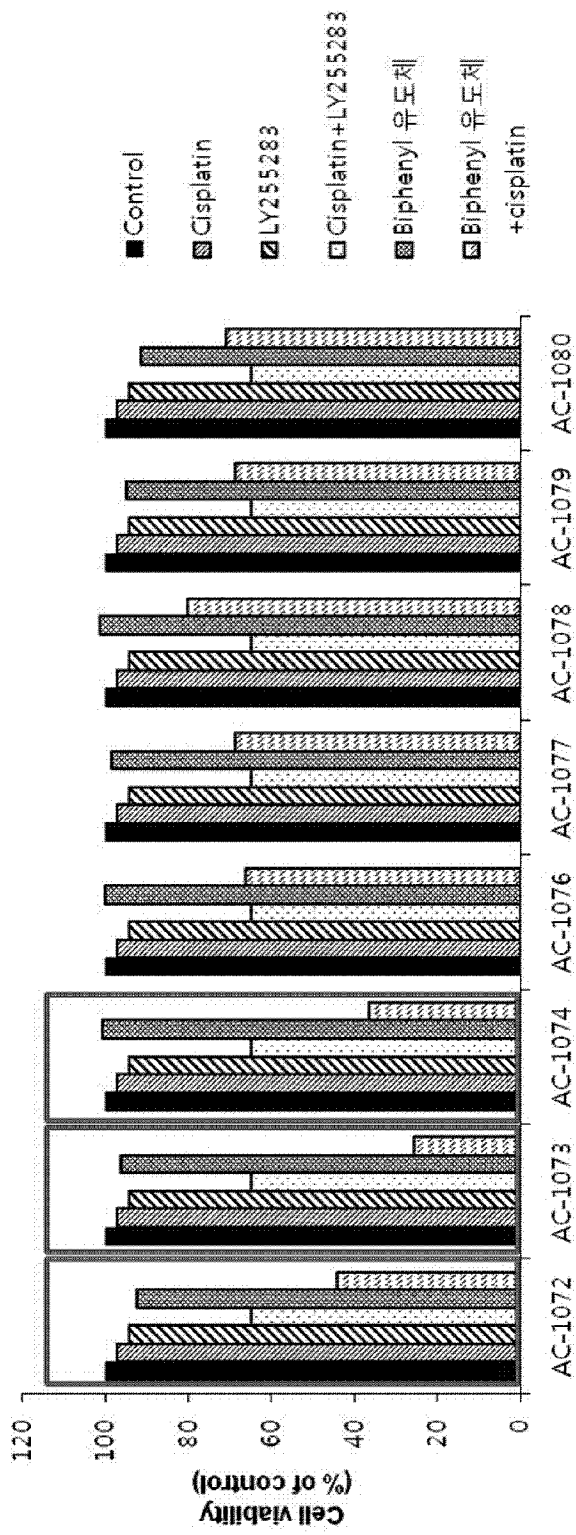
[도1d]



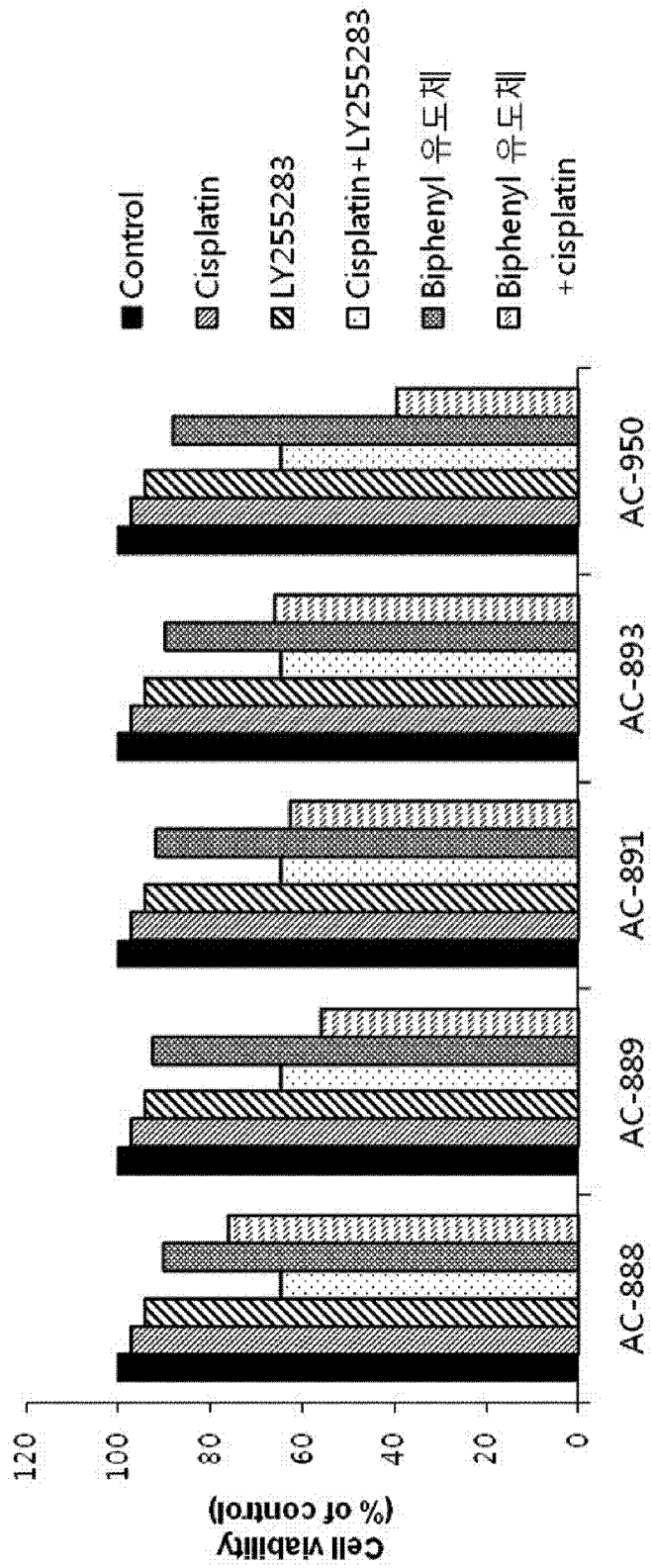
[2a]



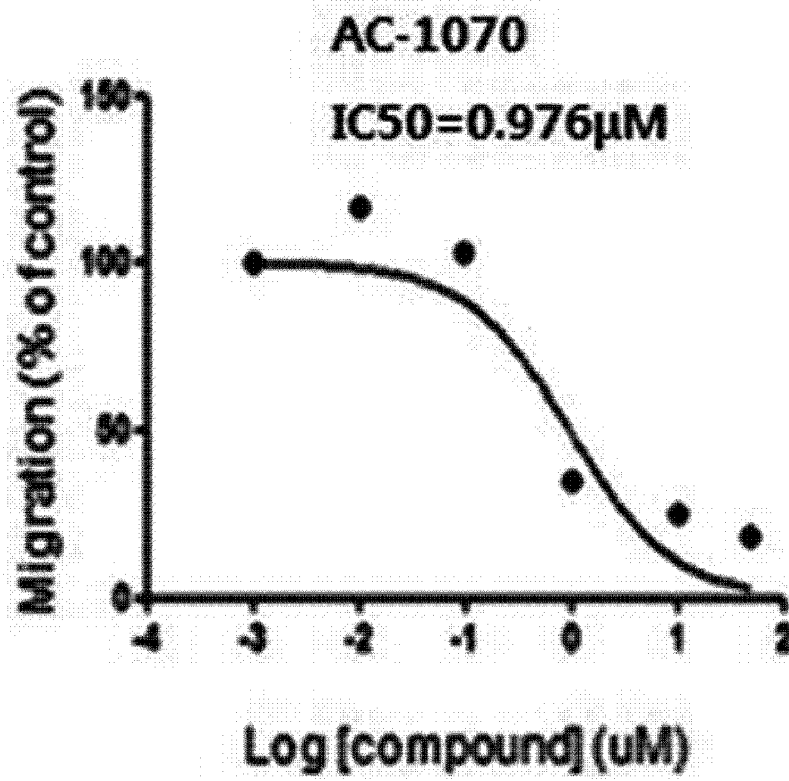
[도2b]



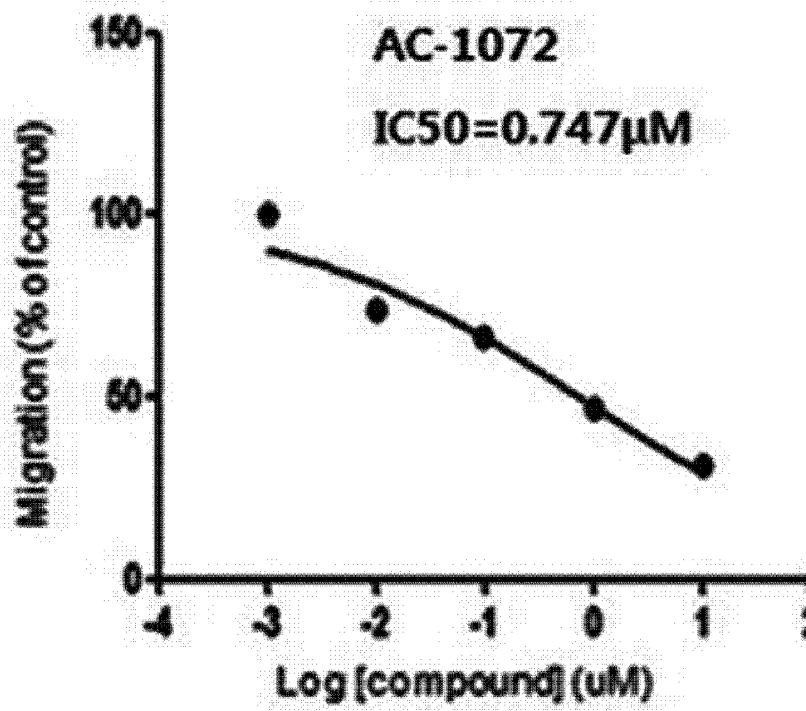
[도2c]



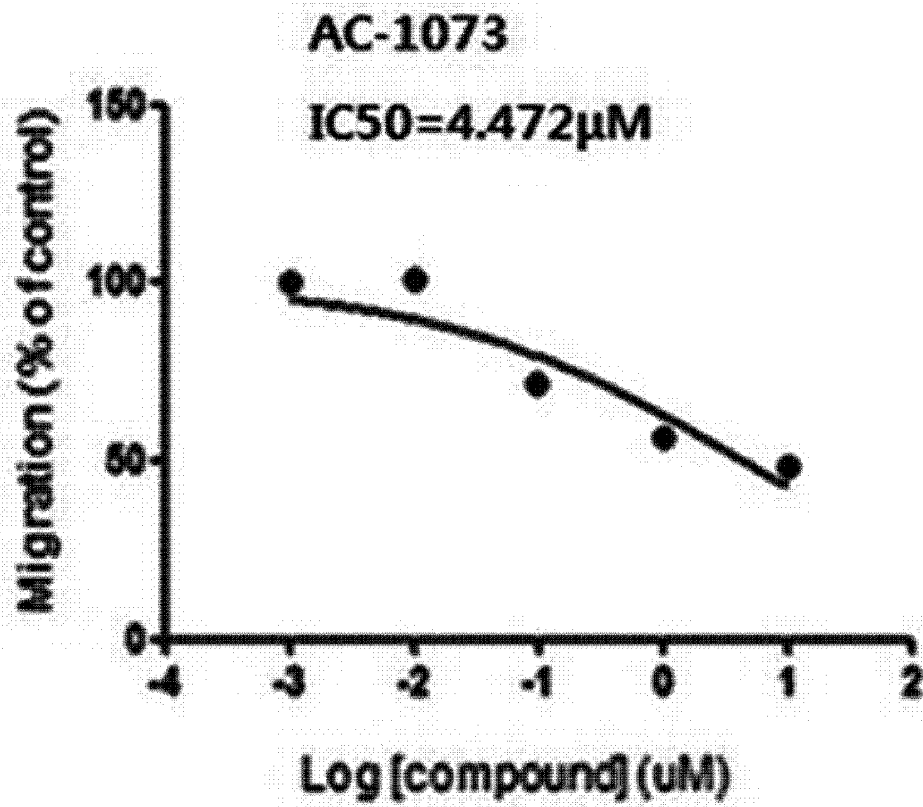
[도3a]



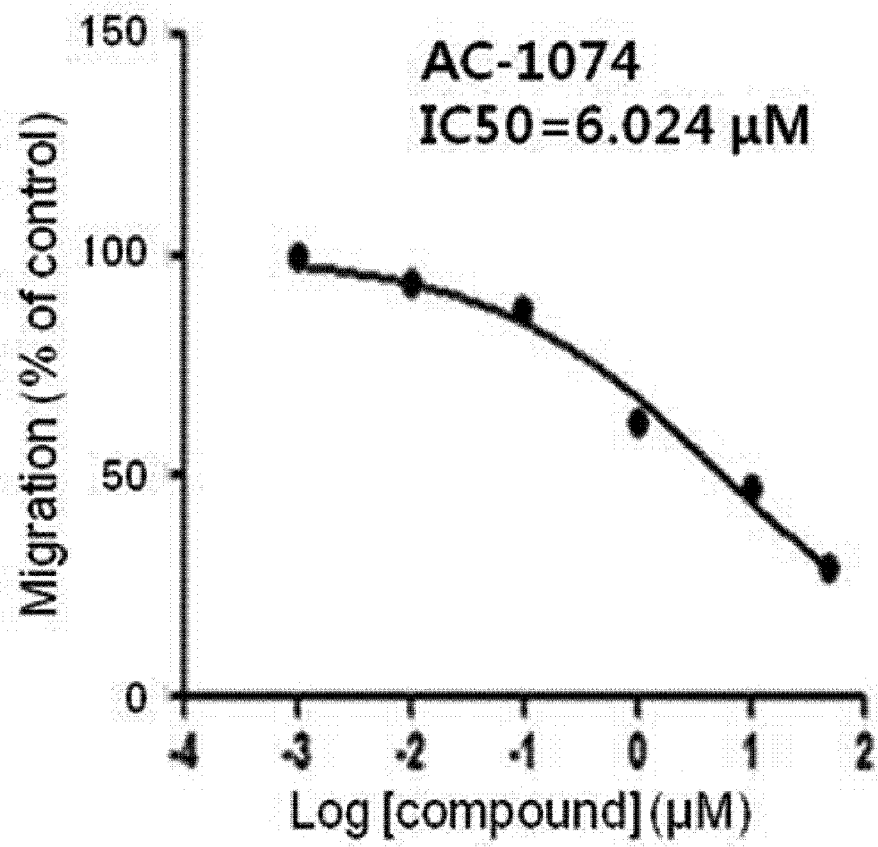
[도3b]



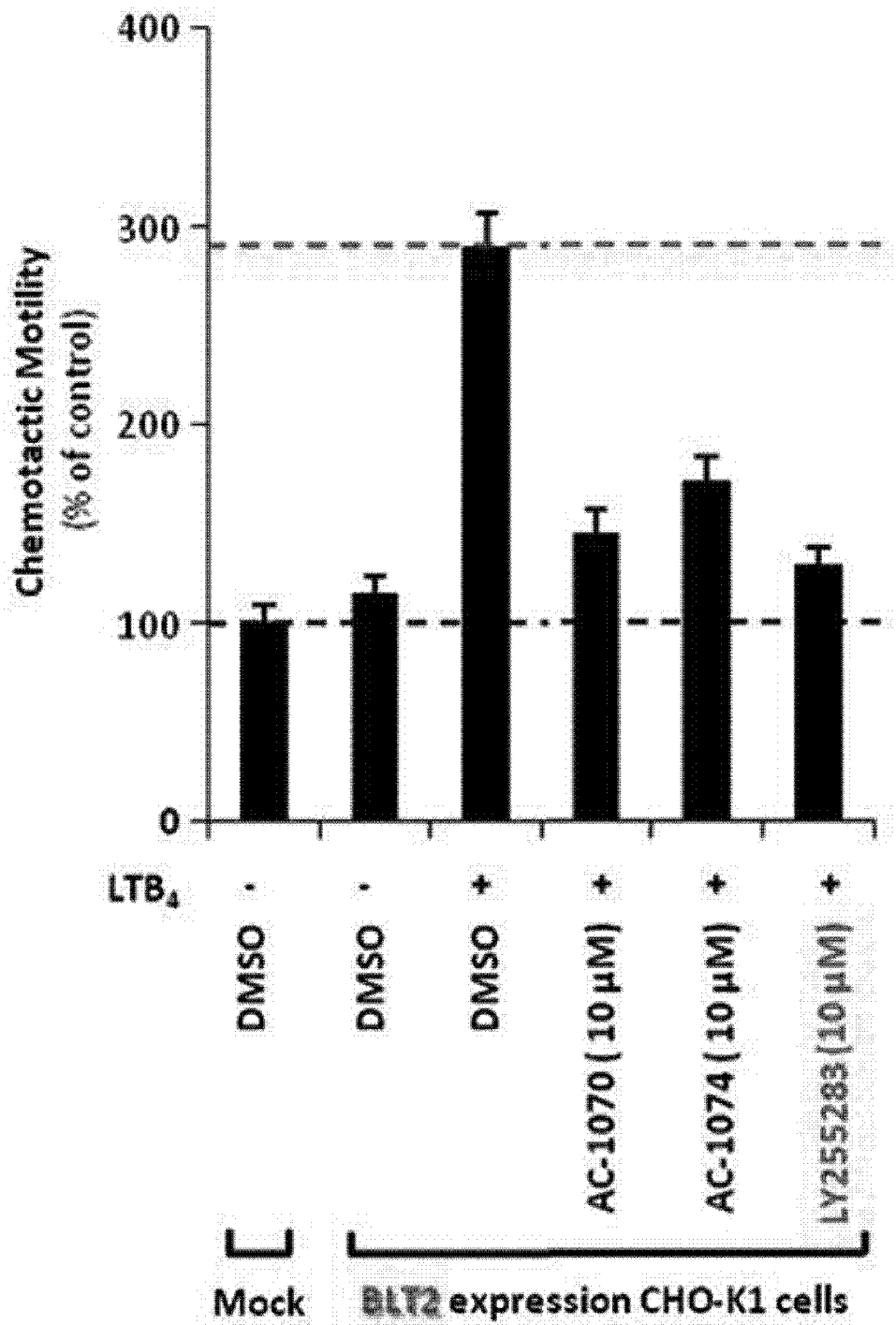
[도3c]



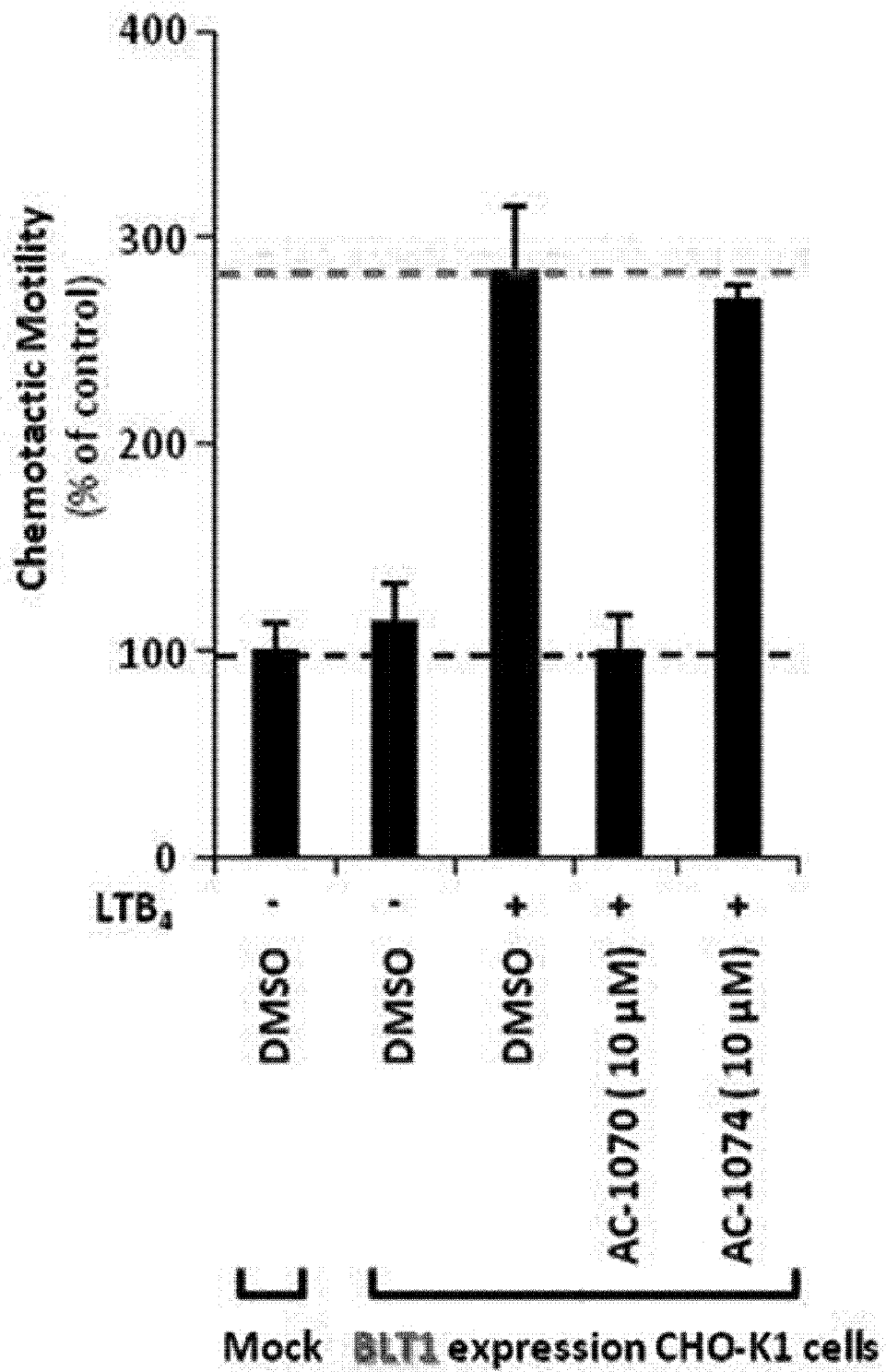
[도3d]



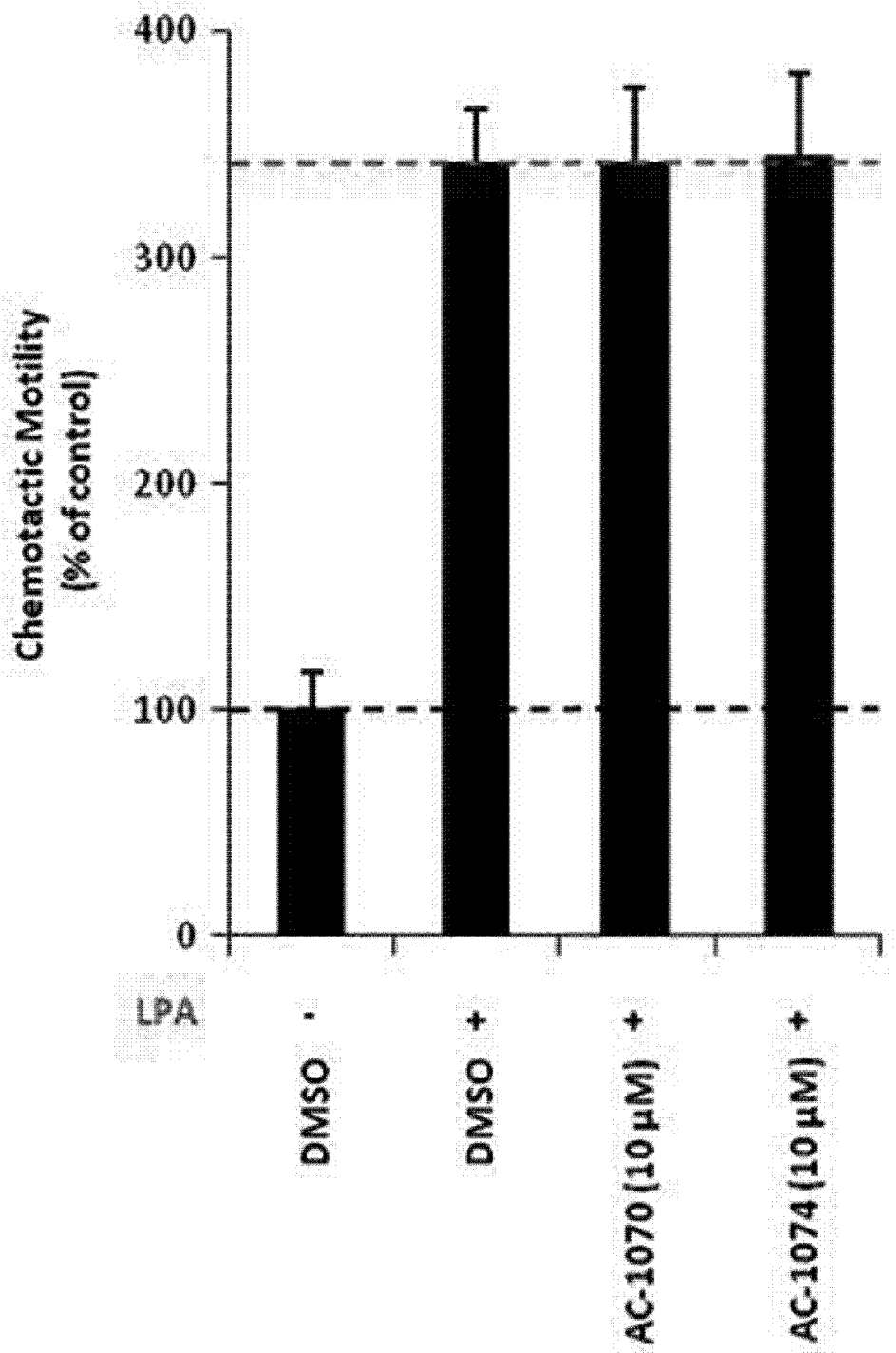
[도4a]



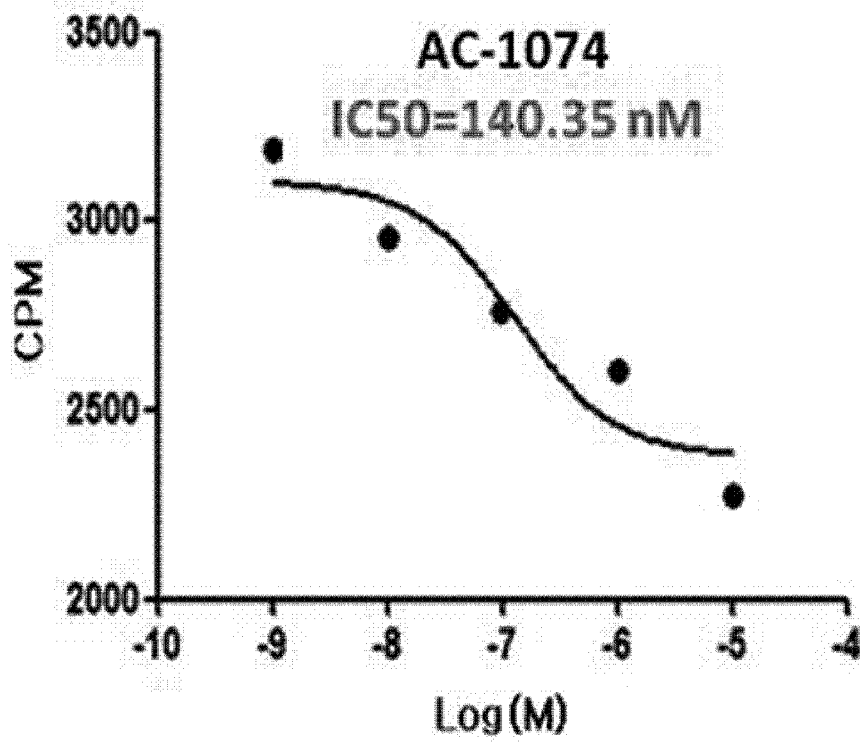
[도4b]



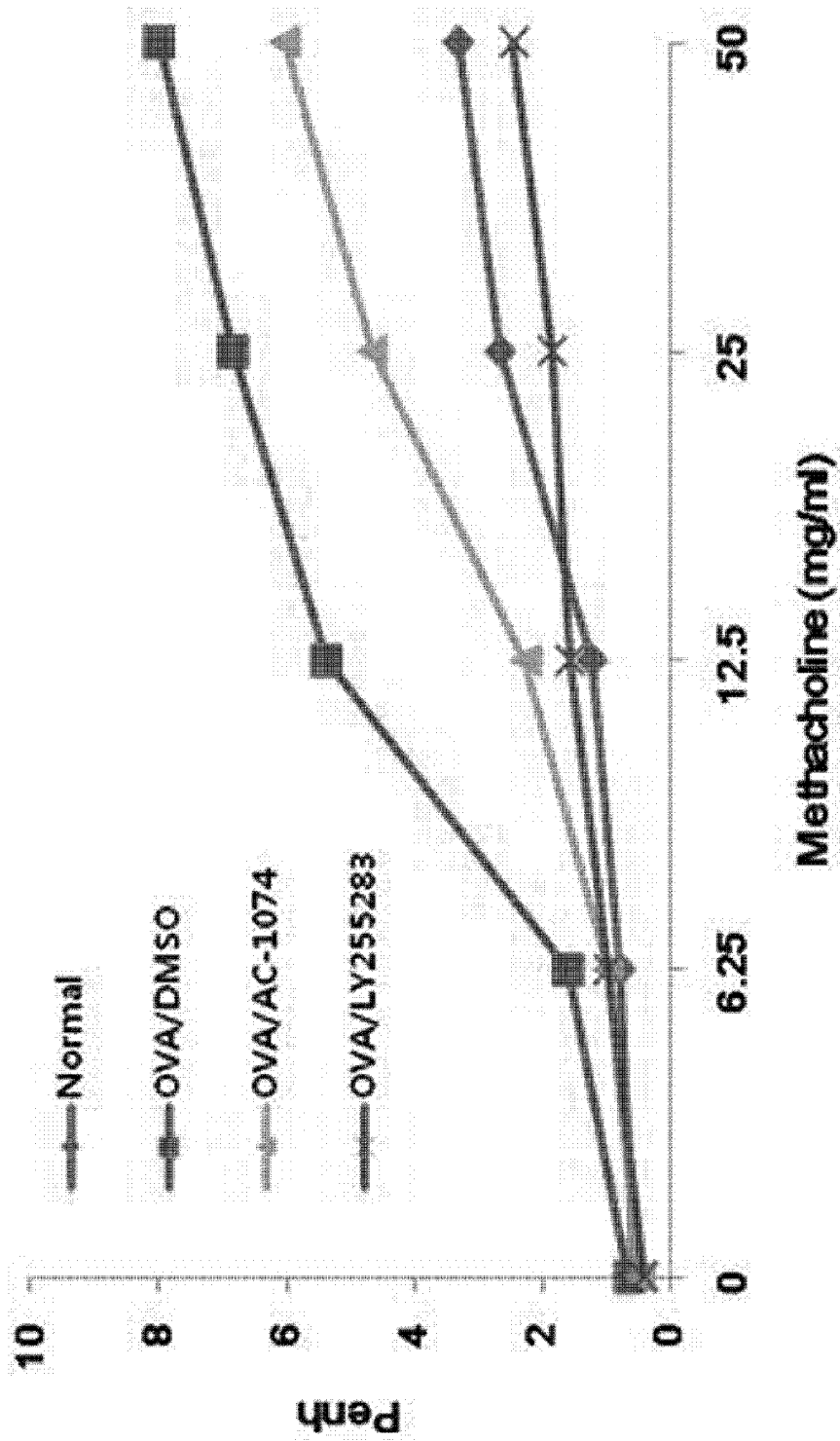
[도4c]



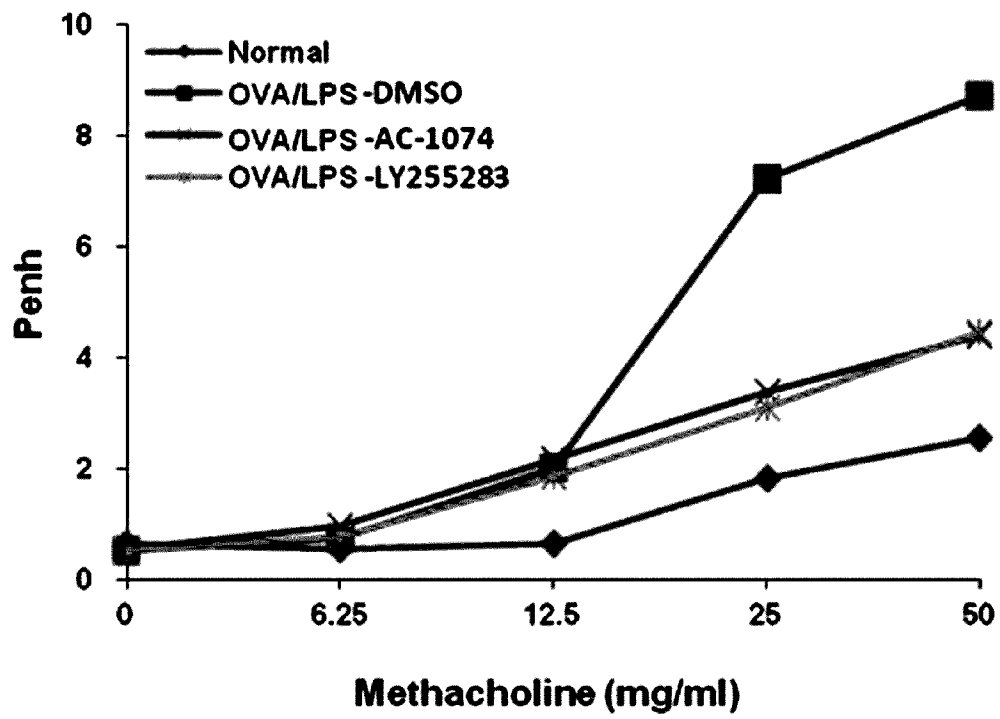
[도5]



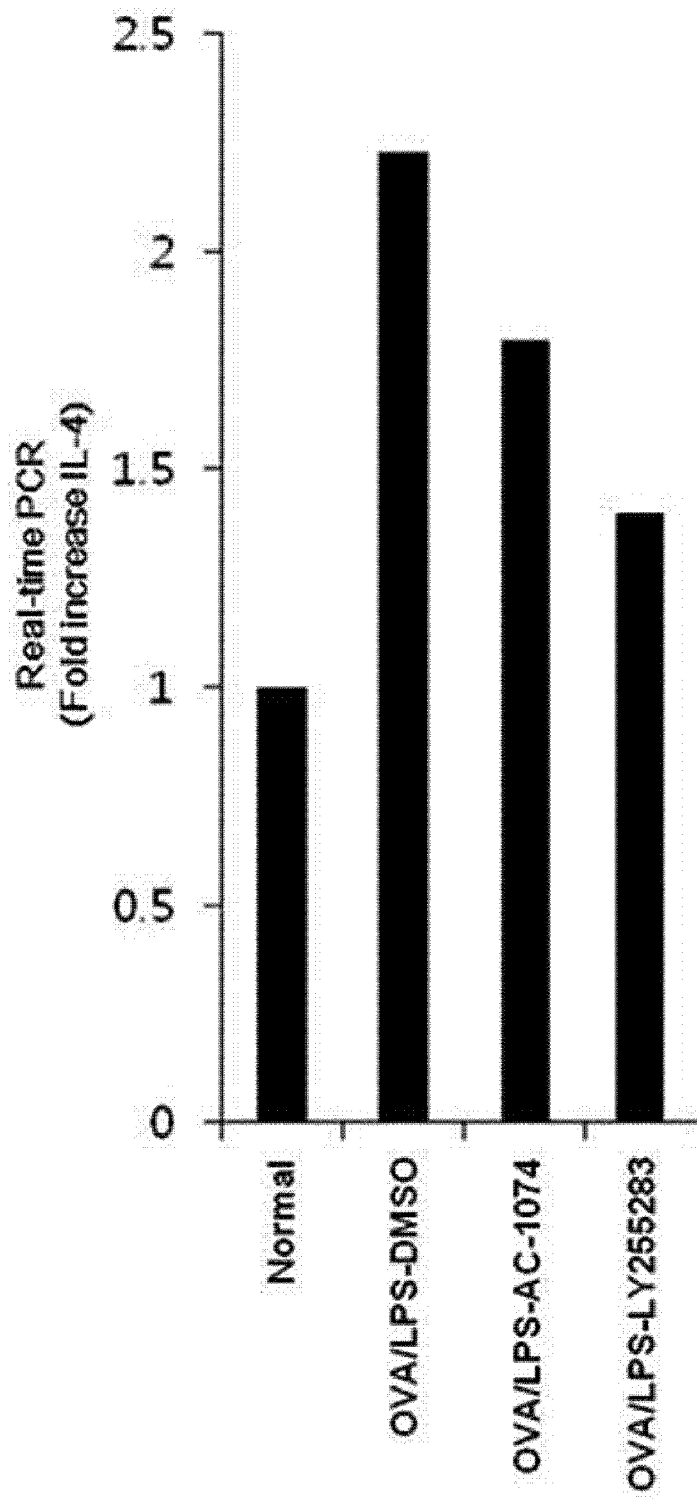
[도6]



[도7]



[도8]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/008070**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07C 233/07(2006.01)i, C07D 241/04(2006.01)i, C07D 265/30(2006.01)i, C07D 211/06(2006.01)i, A61K 31/4965(2006.01)i, A61K 31/5375(2006.01)i, A61K 31/435(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 233/07; A61K 31/195; A61K 31/455; A61K 31/537; C07D 213/72; C07C 233/04; C07D 277/42; A61K 38/00; A61K 31/166; A61K 31/41; A61P 35/00; C07D 241/04; C07D 265/30; C07D 211/06; A61K 31/4965; A61K 31/5375; A61K 31/435

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: inflammation, BLT2, Leukotriene B4 receptor 2, biphenyl

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2013-0017073 A (DONGGUK UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 19 February 2013 See abstract; compounds 4, 5, 7-9, 11; and claims 1, 2, 6, 8.	1-5,7
X	WO 2008-073929 A1 (WYETH) 19 June 2008 See abstract; claims 1, 24; page 63, lines 16-27; and page 72, lines 1-7.	1-5,7
A	KR 10-2009-0125837 A (KOREA UNIVERSITY RESEARCH AND BUSINESS FOUNDATION) 07 December 2009 See abstract; claims 1, 3, 11; and paragraph [13].	1-5,7
A	US 2008-0132574 A1 (NAKADE, S. et al.) 05 June 2008 See abstract; claims 1, 14, 15; and paragraphs [0063], [0201].	1-5,7
A	WO 2006-083477 A2 (SYNTA PHARMACEUTICALS CO.) 10 August 2006 See abstract; claim 1; and page 1.	1-5,7



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 NOVEMBER 2016 (08.11.2016)

Date of mailing of the international search report

08 NOVEMBER 2016 (08.11.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/008070

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **6**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 6 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/008070

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2013-0017073 A	19/02/2013	KR 10-1373705 B1	14/03/2014
		US 2015-0291509 A1	15/10/2015
		WO 2013-022243 A2	14/02/2013
		WO 2013-022243 A3	11/04/2013
WO 2008-073929 A1	19/06/2008	CA 2672223 A1	19/06/2008
		EP 2099754 A1	16/09/2009
		JP 2010-512415 A	22/04/2010
		MX 2009006234 A	22/06/2009
		US 2010-0267697 A1	21/10/2010
KR 10-2009-0125837 A	07/12/2009	KR 10-1078890 B1	01/11/2011
		US 2010-0034835 A1	11/02/2010
		WO 2008-117971 A1	02/10/2008
US 2008-0132574 A1	05/06/2008	EP 1745800 A1	24/01/2007
		EP 1745800 A4	18/11/2009
		EP 2172222 A2	07/04/2010
		EP 2172222 A3	23/06/2010
		JP 4793692 B2	12/10/2011
		US 8673889 B2	18/03/2014
		WO 2005-102388 A1	03/11/2005
WO 2006-083477 A2	10/08/2006	AU 2006-211646 A1	10/08/2006
		AU 2006-211646 B2	20/09/2012
		BR P10606476 A2	30/06/2009
		CA 2593550 A1	10/08/2006
		CN 101137624 A	05/03/2008
		CN 101137624 B	12/12/2012
		EP 1846372 A2	24/10/2007
		EP 1846372 A4	17/12/2008
		EP 1846372 B1	16/04/2014
		HK 1110077 A1	12/09/2014
		JP 2008-526866 A	24/07/2008
		JP 2012-176959 A	13/09/2012
		JP 5184891 B2	17/04/2013
		KR 10-2007-0107022 A	06/11/2007
		KR 10-2014-0018997 A	13/02/2014
		MX 2007008290 A	15/02/2008
		NZ 556546 A	25/02/2011
		TW 1441819 B	21/06/2014
		US 2006-0173006 A1	03/08/2006
		US 2012-0225883 A1	06/09/2012
		US 2014-0039009 A1	06/02/2014
		US 8202999 B2	19/06/2012
		US 8592486 B2	26/11/2013
		WO 2006-083477 A3	15/03/2007

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07C 233/07(2006.01)i, C07D 241/04(2006.01)i, C07D 265/30(2006.01)i, C07D 211/06(2006.01)i, A61K 31/4965(2006.01)i, A61K 31/5375(2006.01)i, A61K 31/435(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

C07C 233/07; A61K 31/195; A61K 31/455; A61K 31/537; C07D 213/72; C07C 233/04; C07D 277/42; A61K 38/00; A61K 31/166; A61K 31/41; A61P 35/00; C07D 241/04; C07D 265/30; C07D 211/06; A61K 31/4965; A61K 31/5375; A61K 31/435

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 염증, BLT2, Leukotriene B4 receptor 2, 바이페닐

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2013-0017073 A (동국대학교 산학협력단) 2013.02.19 요약; 화합물 4, 5, 7-9, 11; 및 청구항 1, 2, 6, 8 참조.	1-5,7
X	WO 2008-073929 A1 (WYETH) 2008.06.19 요약; 청구항 1, 24; 페이지 63, 라인 16-27; 및 페이지 72, 라인 1-7 참조.	1-5,7
A	KR 10-2009-0125837 A (고려대학교 산학협력단) 2009.12.07 요약; 청구항 1, 3, 11; 및 단락 [13] 참조.	1-5,7
A	US 2008-0132574 A1 (NAKADE, S. 등) 2008.06.05 요약; 청구항 1, 14, 15; 및 단락 [0063], [0201] 참조.	1-5,7
A	WO 2006-083477 A2 (SYNTA PHARMACEUTICALS CORP.) 2006.08.10 요약; 청구항 1; 및 페이지 1 참조.	1-5,7

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 11월 08일 (08.11.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 11월 08일 (08.11.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

 대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 6
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 제6항은 수술 또는 치료에 의한 사람의 처치방법에 해당하는 것이므로 PCT 제17조(2)(a)(i) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당합니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2013-0017073 A	2013/02/19	KR 10-1373705 B1 US 2015-0291509 A1 WO 2013-022243 A2 WO 2013-022243 A3	2014/03/14 2015/10/15 2013/02/14 2013/04/11
WO 2008-073929 A1	2008/06/19	CA 2672223 A1 EP 2099754 A1 JP 2010-512415 A MX 2009006234 A US 2010-0267697 A1	2008/06/19 2009/09/16 2010/04/22 2009/06/22 2010/10/21
KR 10-2009-0125837 A	2009/12/07	KR 10-1078890 B1 US 2010-0034835 A1 WO 2008-117971 A1	2011/11/01 2010/02/11 2008/10/02
US 2008-0132574 A1	2008/06/05	EP 1745800 A1 EP 1745800 A4 EP 2172222 A2 EP 2172222 A3 JP 4793692 B2 US 8673889 B2 WO 2005-102388 A1	2007/01/24 2009/11/18 2010/04/07 2010/06/23 2011/10/12 2014/03/18 2005/11/03
WO 2006-083477 A2	2006/08/10	AU 2006-211646 A1 AU 2006-211646 B2 BR PI0606476 A2 CA 2593550 A1 CN 101137624 A CN 101137624 B EP 1846372 A2 EP 1846372 A4 EP 1846372 B1 HK 1110077 A1 JP 2008-526866 A JP 2012-176959 A JP 5184891 B2 KR 10-2007-0107022 A KR 10-2014-0018997 A MX 2007008290 A NZ 556546 A TW I441819 B US 2006-0173006 A1 US 2012-0225883 A1 US 2014-0039009 A1 US 8202999 B2 US 8592486 B2 WO 2006-083477 A3	2006/08/10 2012/09/20 2009/06/30 2006/08/10 2008/03/05 2012/12/12 2007/10/24 2008/12/17 2014/04/16 2014/09/12 2008/07/24 2012/09/13 2013/04/17 2007/11/06 2014/02/13 2008/02/15 2011/02/25 2014/06/21 2006/08/03 2012/09/06 2014/02/06 2012/06/19 2013/11/26 2007/03/15