



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0076926
(43) 공개일자 2009년07월13일

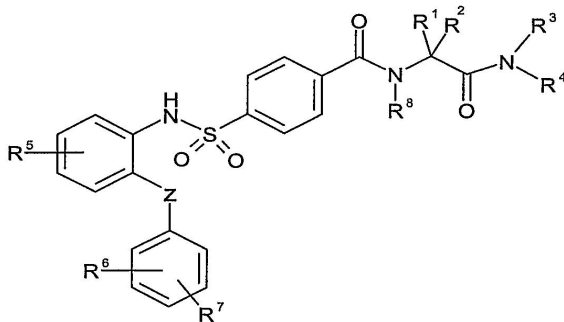
- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07C 311/21 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7008093
(22) 출원일자 2007년10월27일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2009년04월21일
(86) 국제출원번호 PCT/HU2007/000103
(87) 국제공개번호 WO 2008/050167
국제공개일자 2008년05월02일</p> <p>(30) 우선권주장
P0600809 2006년10월27일 헝가리(HU)</p> | <p>(71) 출원인
리히터 게데온 닐트.
헝가리 에이치-1103 부다페스트 퀴피이유티 19-21</p> <p>(72) 발명자
베케, 지우라
헝가리 에이치-2092 부다페스트지 켈트 유. 7-9
보조, 예바
헝가리 에이치-1102 부다페스트 리게트 유타 40
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김해중, 윤석운, 홍순우</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 브라디키닌 길항물질인 신규 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체

(57) 요약

본 발명은 브라디키닌 B1의 선택적인 길항물질인 하기 화학식(I)의 신규 설펜아미드 유도체 및 그의 광학 대장체 또는 라세미체 및/또는 염 및/또는 수화물 및/또는 용매화물, 이들 화합물의 제조 방법, 이들을 함유하는 약학적 조성물 및 통증 및 염증 상태의 치료 또는 예방에서 이들의 용도에 관한 것이다:



(I)

식 중에서, R¹-R⁸ 및 Z는 청구범위에 정의된 바와 같음.

(72) 발명자

파르카스, 산도르

헝가리 에이치-1103 부다페스트 올라지케트 유타. 42.

호르녹, 카타린

헝가리 에이치-1141 부다페스트 파스칼 유. 12

케세루, 죄르지

헝가리 에이치-2089 텔키 벨케니 유. 9

슈미트, 에바

헝가리 에이치-1021 부다페스트 세헤르 유. 51/비

스젠틸메이, 에바

헝가리 에이치-2030 엘드 토호툼 유. 21

마고, 이스트반

헝가리 에이치-1121 부다페스트 덴에버 유티 64.

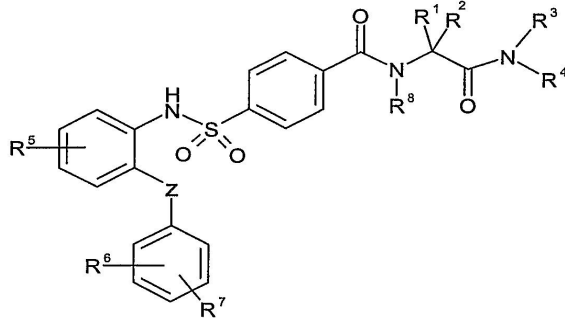
바스타, 모니카

헝가리 에이치-1025 부다페스트 펠소 졸드마리 유트 61-65

특허청구의 범위

청구항 1

신규 브라디키닌 B1 수용체 길항물질인 하기 화학식(I)의 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체 및 그의 광학 대장체 또는 라세미체 및/또는 염 및/또는 수화물 및/또는 용매화물:



(I)

식 중에서,

R¹은 수소 원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기이고;

R²는 (1) 수소 원자 ; (2) C₁-C₆ 직쇄 또는 분기된 알킬 기; (3) -(CH₂)_n-NH₂; (4) -(CH₂)_n-OH; (5) -(CH₂)_n-CO-NH₂; (6) -(CH₂)_n-COOR^c; (7) 1 이상의 히드록시 기 또는 할로젠 원자에 의해 경우에 따라 치환된 벤질로부터 선택되거나; 또는

R¹, R² 및 이들이 함께 부착된 탄소원자는 합쳐져서 3-7원 시클로알킬 고리를 형성하고;

R³은 (1) 수소원자, (2) 아미노, 히드록시, 1H-이미다졸-4-일, -NR^aR^b, -COOR^c, -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-NH₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1 이상의 치환기에 의해 경우에 치환된 C₁-C₈ 직쇄 또는 분기된 알킬 기이고;

R⁴는 (1) 수소 원자, (2) -(CH₂)_n-NR^aR^b 기; (3) -(CH₂)_m-X-P 기이며;

R⁵, R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 아미노, 또는 1 이상의 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 치환된 아미노; 트리플루오로메틸; C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)-NH₂, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, 트리플루오로메톡시 또는 히드록시 기이고;

R⁸은 수소원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기이며;

Z는 (1) 단일 결합; (2) 산소 원자; (3) CH₂ 기; (4) CO 기; (5) NR^c 기; (6) S 원자; (7) SO₂ 기로부터 선택되고;

n은 1 내지 6의 정수이며;

m은 0 내지 6의 정수이고;

X는 (1) 단일 결합; (2) 산소 원자; (3) -CO-NR^c 기; (4) CO 또는 SO₂ 기로부터 선택되고;

P는 (1) 1 이상의 할로젠 원자, 히드록시, -(CH₂)_m-CN, -O-CO-NR^cR^c, -NH-CO-R^c, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 시아노, 아미노, [1,4']비피페리디닐-1'-일 또는 -(CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂ 기에 의해 경우에 따라 치환된 페닐 기; (2) O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 1-3개 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 4-7원 고리, 이때 고리는 1 이상의 할로젠 원자, 옥소, 히드록시, 시아노, 아미노, 트리플루오로메틸, -NH-CO-R^c, -C(=NH)-

NH₂, C₁-C₄ 알킬, 피리딘-4-일, 피페리딘-1-일 또는 피리딘-2-일 기에 의해 경우에 따라 치환됨; (3) O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 1-3개 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 8-10원 비시클릭(bicyclic) 고리 계, 이때 고리 계는 1 이상의 할로겐 원자, 옥소, 히드록시, 시아노, 아미노, -NH-CO-R^c, 트리플루오로메틸 또는 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 경우에 따라 치환됨; (4) -(CH₂)_m-NR^aR^b 기에 의해 경우에 따라 치환된 C₅-C₈ 시클로알킬 기로부터 선택되며;

R^a 및 R^b는 (1) 수소 원자; (2) 직쇄 또는 분기된 C₁-C₆ 알킬 기; (3) R^a, R^b 및 이들이 함께 부착된 질소원자는 합쳐져서 O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 0-3개 헤테로원자(R^a 및 R^b에 부착된 질소 원자 이외에)를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 4-7원 고리를 형성하며, 이때 고리는 1 이상의 할로겐 원자, 옥소, 시아노, 히드록시 또는 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 경우에 따라 치환되며;

R^c는 수소원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기임.

청구항 2

제 1항에 있어서, 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-피페리딘-1-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(4-브로모-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트; 4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 모노 트리플루오로아세테이트; 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-{2-페닐-1-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-에틸}-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-(5-플루오로-2-페녹시-페닐설파모일)-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(S)-1-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-에틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; N-[[1-카르바미도일-피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[2-피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; N-[(2-옥소-2-피페라진-1-일-에틸카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-(2-벤조일-페닐설파모일)-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 아세테이트; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-피페리딘-1-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-디메틸아미노-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필카르바모일]-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-이미다졸-1-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-모르폴린-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-모르폴린-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-피롤리딘-1-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-디메틸아미노-2,2-디메틸-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(4-구아니디노메틸)-벤질카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[메틸-(2-피리딘-4-일-에틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드; N-[(3-[1,4']비피페리딘-1'-일-프로필카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드; N-[(4-[1,4']비피페리딘-1'-일-페닐카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드; 트랜스-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드; N-[(3-디메틸아미노-프로필카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드; N-[[3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필카르바모일]-메

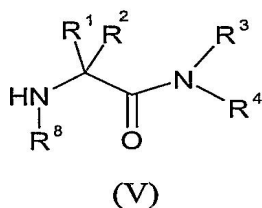
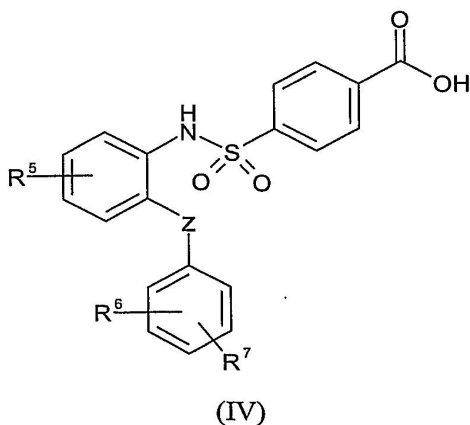
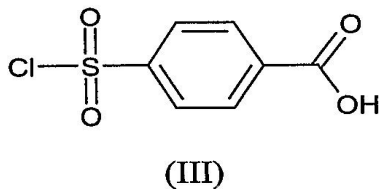
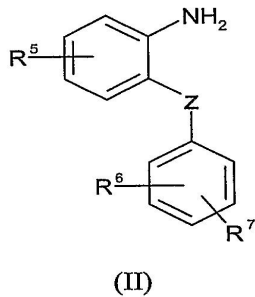
틸}-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(4-피페리딘-4-일-부틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-(피페리딘-4-일카르바모일메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-피페리딘-4-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(4-피페리딘-1-일-시클로헥실-카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(4-피페리딘-1-일-부틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드; 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-(피페리딘-4-일카르바모일메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드; 4-(2-페닐아미노-페닐설파모일)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드 또는 N-[(4-시아노메틸-페닐카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

하기 방법 a) 또는 b)를 포함하는 제1항에 청구된 화학식(I)의 화합물의 제조방법:

방법 a)

하기 화학식(II)의 아민 유도체를 하기 화학식(III)의 염화 설포닐과 반응시킨 다음, 얻어진 하기 화학식(IV)의 페닐설파모일 벤조산 유도체를 하기 화학식(V)의 아민 유도체와 반응시켜 화학식(I)의 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체 또는 그의 광학 대장체 또는 라세미체 및/또는 염 및/또는 수화물 및/또는 용매화물을 얻는 방법:

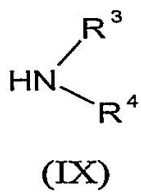
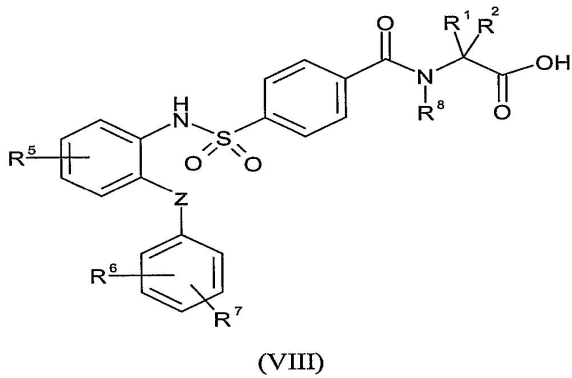
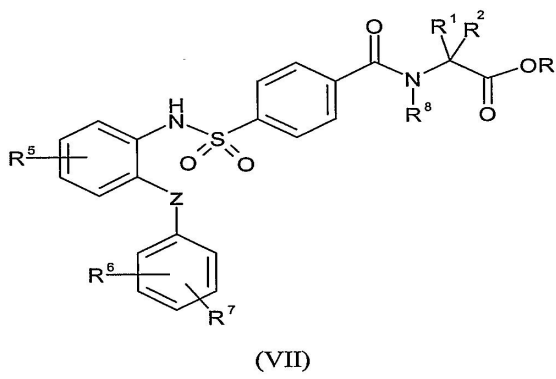
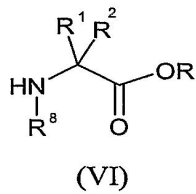


식 중에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 및 R^8 의 의미는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음; 또는

방법 b)

방법 a)에서 기재된 방법에 따라 얻은 화학식(IV)의 페닐설파모일 벤조산 유도체를 하기 화학식(VI)의 아미노산 유도체와 반응시키고, 얻어진 하기 화학식(VII)의 화합물을 가수분해시켜 하기 화학식(VIII)의 카르복시산 유도체를 얻으며, 마지막으로 이것을 하기 화학식(IX)의 아민 유도체와 반응시켜 화학식(I)의 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체 또는 그의 광학 대장체 또는 라세미체 및/또는 염 및/또는 수화물 및/또는 용매화물을 얻는 방법:



식 중에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 및 R^8 의 의미는 상기 정의한 바와 같고, 또

R은 C₁-C₄ 알킬 기임.

청구항 4

신규 치환기를 도입함으로써 및/또는 기존의 치환기를 변성 또는 제거함으로써 및/또는 염 형성 및/또는 염으로

부터 화합물을 방출시키는 것에 의해 화학식(I)의 화합물을 다른 화학식(I)의 화합물로 전환하는 것을 포함하는 제1항에 청구된 바와 같은 화학식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 5

4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 또는 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 선택되는 화학식(V)의 화합물.

청구항 6

트랜스-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실아민 디히드로클로라이드; 4-(4-아미노-부틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르; 4-(3-아미노-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르; N-(4-아미노메틸-벤질)-구아니딘 디히드로클로라이드 또는 2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-프로필아민으로 구성된 군으로부터 선택되는 화학식(IX)의 화합물.

청구항 7

제1항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 그의 광학 대장체 또는 라세미체 또는 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물 치료 유효량 및 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 8

브라디키닌 수용체의 억제를 필요로 하는 상태의 예방 및/또는 치료를 위한 의약을 제조하기 위한 제1항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 그의 광학 대장체 또는 라세미체 또는 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물의 용도.

청구항 9

제 8항에 있어서, 브라디키닌 수용체가 브라디키닌 B1 수용체인 용도.

청구항 10

제 1항에 따른 화학식(I)의 화합물 또는 그의 광학 대장체 또는 라세미체 또는 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물 유효량을 치료를 필요로 하는 검체에 투여하는 것을 포함하는 브라디키닌 수용체의 억제를 필요로 하는 상태를 치료 및/또는 예방하는 방법.

청구항 11

제 10항에 있어서, 브라디키닌 수용체가 브라디키닌 B1 수용체인 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 통증 과정 및 염증 과정의 치료 또는 예방에 유용한 화학식(I)의 신규 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체 및 그의 광학대장체 또는 라세미체 및/또는 염 및/또는 수화물 및/또는 용매화물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물의 제조 방법 및 그를 함유하는 약학적 조성물에도 관한 것이다.

배경기술

<2> 키닌은 칼리크레인 효소에 의한 키닌노겐의 촉매적 분해 후의 조직 손상 또는 감염에 대응하여 혈장 및 말초 조직에서 형성된 내생(endogenous) 펩티드이다. 키닌은 통증과 염증을 수반하는 병리학적 과정에서 중요한 역할을 한다. 이들의 생물학적 작용은 B1 및 B2로 표시되는 2개의 G-단백질 커플링된 막 수용체에 의해 매개된다. 이들 B1 및 B2 수용체는 클로닝되었고[Biochem. Biophys. Res. Commun., 184 (1992) 260-268 and J.Biol.Chem., 269 (1994) 21583-21586] 또 이들의 발현, 자가 보수(maintenance) 및 시그널링(signaling) 작용을 조절하는 메카니즘은 집중적으로 연구되고 있다[Mol. Pharmacol., 56 (1999) 325-333 and J. Cell. Physiol. 193 (2002) 275-286].

<3> 키닌, 브라디키닌(BK) 및 칼리딘 (LysBK)의 제1 세트는 많은 조직에 널리 분포된 B2 수용체의 구성적 발현과 신

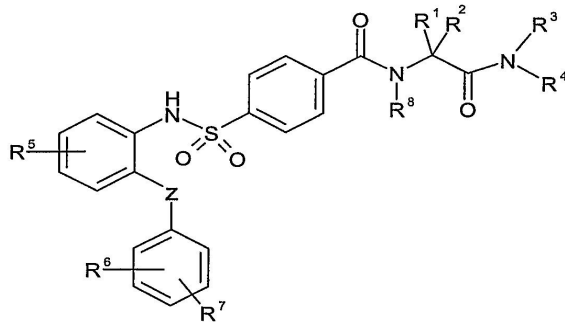
속한 탈감작화(desensitising)의 자극을 통하여 차별적으로 작용한다. 한편, 이들의 활성 카르복시펩티다아제 대사산물인 키닌, desArg⁹BK (DABK) 및 LysdesArg⁹BK (LysDABK)의 제2 세트는 비병리학적 조건하에서 희박하게 발견되는 유도성 및 비-탈감작화 B1 수용체를 활성화한다. 일반적으로 B1 수용체는 다양한 성질의 손상(조직 상처, 감염 등) 이후에 신속하게 나타난다. 따라서 B1 수용체 상향조절(up-regulation)은 다양한 유형의 손상에 대한 조직의 이른 및 늦은 반응에서 악명높은 주요 역할을 하는 효소, 수용체, 오토코이드(autacoids), 사이토카인 및 케모카인의 국소적 공동발현(결국 상향조절)을 포함하는 일반화된 반응의 일부인 것으로 보인다.

- <4> 동물 모델에서는 만성 염증 상태에서의 작용 우월성 면에서 B2에서 B1로 전환이 있는 것으로 나타났다. B2 수용체는 염증 및 통증 반응의 급성 상에 관여하는 것으로 보이는 반면에, B1 수용체는 상기 반응의 만성 상에 관여한다. 염증 및 통증 유도에서 키닌 수용체의 관여는 브라디키닌 B1 수용체를 갖지 않는 마우스에 대한 연구 결과에 의해 지지되어 왔다. B1 수용체 결핍 마우스는 감각 작용에서 야생형 마우스와 상이하며, 독성 화학약품 및 열 자극에 대하여 증가된 진통 임계치 및 염증 부위에서 다형핵 백혈구의 급격한 축적 감소를 나타낸다 [PNAS, 97 (2000) 8140-8145 and *Neuropharmacology* 41 (2001) 1006-1012]. 또한 B1 수용체 결핍 마우스에서 가장 최초의 발견은 유해인지(nociception)에서 중앙 키닌 수용체의 역할에 대한 직접적인 증거로서, B1 수용체 녹아웃(knockout) 마우스에서 보여지는 통증감도가 척추에서 중앙 감각화 감소에 부분적으로 기인함을 제시한다. 그러나, 상술한 변화 이외에, B1 녹아웃 마우스는 어떠한 명백한 병리학적 변화없이 정상이었다.
- <5> 말초에서 B1 수용체의 기저 발현의 증거 이외에, 최근의 점점 더 많은 증거는 B1 수용체가 척추 및 일부 고등 구조를 비롯한 일부 신경 요소에서 구성적으로 중추적으로 발현됨을 나타낸다. 이들 수용체의 작용은 불분명하지만 이들은 통증 전달 및 통증과민에 관여하는 것으로 추정된다. 따라서, B1 수용체 길항물질은 말초 부위를 통한 통증 완화에 유용할 뿐만 아니라 이들이 중추 B1 수용체를 차단한다면 광범위한 진통 효과 스펙트럼을 가질 것이다[*NeuroReport* 11 (2000) 4003-4005; *NeuroReport*, 12 (2001) 2311-2313; *Neuroscience* 107 (2001) 665-673 and *Neuroscience Letters* 294 (2000) 175-178].
- <6> 과학적 데이터를 기초로 하여, 브라디키닌 수용체는 몇 가지 경로로 통증 및 통증과민의 조정에 관여한다. B1 수용체 길항물질은 다양한 작용 모드를 가질 수 있다. 이들은 (1) 다른 통증 유발성 매개체의 방출 억제를 통하여 통각수용기(nociceptor)에 대하여 간접적(말초적) 효과를 갖는다. N.B. B1 수용체는 감각 뉴런(대식세포, 섬유모세포 또는 내피 세포)에 인접한 세포에 대한 염증 유도시 통각수용기를 감작하거나 활성화하는 매개체(프로스타글란딘, 사이토카인 및 산화질소) 방출에 관여하는 것으로 보인다. (2) 또한 (구성적으로) 또는 유도시 B1 수용체를 발현하는 통각수용기에 대한 직접적(말초적) 효과 및 (3) 척추의 후각(dorsal horn)에서 통증 과정에 대한 '중추' 효과('central effects')를 갖는다.
- <7> 따라서, 경구적으로 활성인 비-펩티드 브라디키닌 B1 수용체 길항물질은 만성 염증성 통증 치료에서 가능성 있는 치료제일 것이다.
- <8> 일부 특허 및 특허 출원은 상이한 화학 구조를 갖는 브라디키닌 B1 수용체를 개시하였다. 이러한 문헌은 예컨대 다음과 같은 국제 특허 출원이다: WO200075107호, WO02076964호, WO04054584호, WO02099388호, WO05004810호.

발명의 상세한 설명

- <9> 발명의 요약
- <10> 본 발명자들은 브라디키닌 B1 수용체에 대하여 높은 친화성을 갖고 또 브라디키닌 B2 수용체에 대하여 선택성을 갖는 벤즈아미드 유도체류를 발견하였다. 이러한 선택성은 화합물의 바람직하지 않은 부작용이 훨씬 덜한 점에서 특히 중요하다.
- <11> 본 발명은 하기 화학식(I)의 신규 페닐설폰아미드 벤즈아미드 유도체 및 그의 광학 대장체 또는 라세미체 및/또는 염 및/또는 수화물 및/또는 용매화물에 관한 것이다:

화학식 I



- <12>
- <13> 식 중에서,
- <14> R¹은 수소 원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기이고;
- <15> R²는 (1) 수소 원자 ; (2) C₁-C₆ 직쇄 또는 분기된 알킬 기; (3) -(CH₂)_n-NH₂; (4) -(CH₂)_n-OH; (5) -(CH₂)_n-CO-NH₂; (6) -(CH₂)_n-COOR^c; (7) 1 이상의 히드록시 기 또는 할로젠 원자에 의해 경우에 따라 치환된 벤질로부터 선택되거나; 또는
- <16> R¹, R² 및 이들이 함께 부착된 탄소원자는 합쳐져서 3-7원 시클로알킬 고리를 형성하고;
- <17> R³은 (1) 수소원자, (2) 아미노, 히드록시, 1H-이미다졸-4-일, -NR^aR^b, -COOR^c, -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-NH₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1 이상의 치환기에 의해 경우에 치환된 C₁-C₈ 직쇄 또는 분기된 알킬 기이고;
- <18> R⁴는 (1) 수소 원자, (2) -(CH₂)_n-NR^aR^b 기; (3) -(CH₂)_m-X-P 기이며;
- <19> R⁵, R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 아미노, 또는 1 이상의 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 치환된 아미노; 트리플루오로메틸; C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)-NH₂, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, 트리플루오로메톡시 또는 히드록시 기이고;
- <20> R⁸은 수소원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기이며;
- <21> Z는 (1) 단일 결합; (2) 산소 원자; (3) CH₂ 기; (4) CO 기; (5) NR^c 기; (6) S 원자; (7) SO₂ 기로부터 선택되고;
- <22> n은 1 내지 6의 정수이며;
- <23> m은 0 내지 6의 정수이고;
- <24> X는 (1) 단일 결합; (2) 산소 원자; (3) -CO-NR^c 기; (4) CO 또는 SO₂ 기로부터 선택되고;
- <25> P는 (1) 1 이상의 할로젠 원자, 히드록시, -(CH₂)_m-CN, -O-CO-NR^cR^c, -NH-CO-R^c, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 시아노, 아미노, [1,4']비피페리딘-1'-일 또는 -(CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂ 기에 의해 경우에 따라 치환된 페닐 기; (2) O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 1-3개 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 4-7원 고리, 이때 고리는 1 이상의 할로젠 원자, 옥소, 히드록시, 시아노, 아미노, 트리플루오로메틸, -NH-CO-R^c, -C(=NH)-NH₂, C₁-C₄ 알킬, 피리딘-4-일, 피페리딘-1-일 또는 피리딘-2-일 기에 의해 경우에 따라 치환됨; (3) O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 1-3개 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 8-10원 비시클릭 (bicyclic) 고리 계, 이때 고리 계는 1 이상의 할로젠 원자, 옥소, 히드록시, 시아노, 아미노, -NH-CO-R^c, 트리

플루오로메틸 또는 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 경우에 따라 치환됨; (4) -(CH₂)_n-NR^aR^b 기에 의해 경우에 따라 치환된 C₅-C₈ 시클로알킬 기로부터 선택되며;

<26> R^a 및 R^b는 (1) 수소 원자; (2) 직쇄 또는 분기된 C₁-C₆ 알킬 기; (3) R^a, R^b 및 이들이 함께 부착된 질소원자는 합쳐져서 O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 0-3개 헤테로원자(R^a 및 R^b에 부착된 질소 원자 이외에)를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 4-7원 고리를 형성하며, 이때 고리는 1 이상의 할로젠 원자, 옥소, 시아노, 히드록시 또는 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 경우에 따라 치환되며;

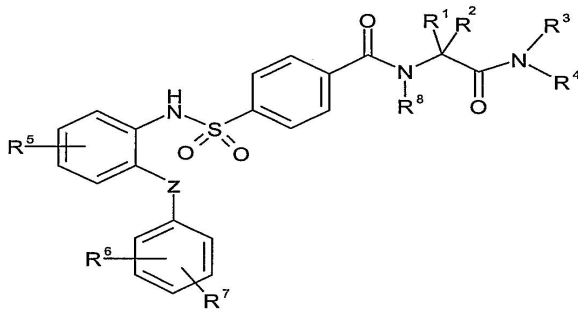
<27> R^c는 수소원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기임.

<28> 본 발명은 또한 화학식(I)의 신규 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체 또는 그의 광학 대장체 또는 라세미체 또는 염 또는 수화물 또는 용매화물을 활성성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

<29> 본 발명의 다른 목적은 화학식(I)의 화합물의 합성, 및 이들 화합물을 함유하는 의약의 화학적 및 약학적 제조뿐만 아니라 본 발명의 화학식(I)의 화합물을 그대로 또는 의약으로서 유효량으로 인간을 비롯한 치료할 포유동물에 투여하는 것을 의미하는 상기 화합물을 사용한 치료 방법에도 관한 것이다.

<30> 발명의 상세한 설명

<31> 본 발명은 신규 브라디키닌 B1 수용체 길항물질인 하기 화학식(I)의 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체 및 그의 광학 대장체 또는 라세미체 및/또는 염 및/또는 수화물 및/또는 용매화물에 관한 것이다:



(I)

<32> 식 중에서,
<33>

<34> R¹은 수소 원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기이고;

<35> R²는 (1) 수소 원자 ; (2) C₁-C₆ 직쇄 또는 분기된 알킬 기; (3) -(CH₂)_n-NH₂; (4) -(CH₂)_n-OH; (5) -(CH₂)_n-CO-NH₂; (6) -(CH₂)_n-COOR^c; (7) 1 이상의 히드록시 기 또는 할로젠 원자에 의해 경우에 따라 치환된 벤질로부터 선택되거나; 또는

<36> R¹, R² 및 이들이 함께 부착된 탄소원자는 합쳐져서 3-7원 시클로알킬 고리를 형성하고;

<37> R³은 (1) 수소원자, (2) 아미노, 히드록시, 1H-이미다졸-4-일, -NR^aR^b, -COOR^c, -NH-C(=NH)-NH₂, -CO-NH₂ 기로부터 독립적으로 선택된 1 이상의 치환기에 의해 경우에 따라 치환된 C₁-C₈ 직쇄 또는 분기된 알킬 기이고;

<38> R⁴는 (1) 수소 원자, (2) -(CH₂)_n-NR^aR^b 기; (3) -(CH₂)_n-X-P 기이며;

<39> R⁵, R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 수소 원자, 할로젠 원자, 시아노, 니트로, 아미노, 또는 1 이상의 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 치환된 아미노; 트리플루오로메틸; C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, -C(=O)-NH₂, C₁-C₄ 알콕시카르보닐, 트리플루오로메톡시 또는 히드록시 기이고;

- <40> R⁸은 수소원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기이며;
- <41> Z는 (1) 단일 결합; (2) 산소 원자; (3) CH₂ 기; (4) CO 기; (5) NR^c 기; (6) S 원자; (7) SO₂ 기로부터 선택되고;
- <42> n은 1 내지 6의 정수이며;
- <43> m은 0 내지 6의 정수이고;
- <44> X는 (1) 단일 결합; (2) 산소 원자; (3) -CO-NR^c 기; (4) CO 또는 SO₂ 기로부터 선택되고;
- <45> P는 (1) 1 이상의 할로젠 원자, 히드록시, -(CH₂)_m-CN, -O-CO-NR^cR^c, -NH-CO-R^c, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 시아노, 아미노, [1,4']비피페리디닐-1'-일 또는 -(CH₂)_n-NH-C(=NH)-NH₂ 기에 의해 경우에 따라 치환된 페닐 기; (2) O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 1-3개 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 4-7원 고리, 이때 고리는 1 이상의 할로젠 원자, 옥소, 히드록시, 시아노, 아미노, 트리플루오로메틸, -NH-CO-R^c, -C(=NH)-NH₂, C₁-C₄ 알킬, 피리딘-4-일, 피페리딘-1-일 또는 피리딘-2-일 기에 의해 경우에 따라 치환됨; (3) O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 1-3개 헤테로원자를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 8-10원 비시클릭 (bicyclic) 고리 계, 이때 고리 계는 1 이상의 할로젠 원자, 옥소, 히드록시, 시아노, 아미노, -NH-CO-R^c, 트리플루오로메틸 또는 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 경우에 따라 치환됨; (4) -(CH₂)_m-NR^aR^b 기에 의해 경우에 따라 치환된 C₅-C₈ 시클로알킬 기로부터 선택되며;
- <46> R^a 및 R^b는 (1) 수소 원자; (2) 직쇄 또는 분기된 C₁-C₆ 알킬 기; (3) R^a, R^b 및 이들이 함께 부착된 질소원자는 합쳐져서 O, S, SO₂ 및 N으로부터 선택된 0-3개 헤테로원자(R^a 및 R^b에 부착된 질소 원자 이외에)를 함유하는 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 4-7원 고리를 형성하며, 이때 고리는 1 이상의 할로젠 원자, 옥소, 시아노, 히드록시 또는 C₁-C₄ 알킬 기에 의해 경우에 따라 치환되며;
- <47> R^c는 수소원자 또는 C₁-C₄ 알킬 기임.
- <48> 본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물 또는 그의 광학 대장체 또는 라세미체 또는 염 또는 수화물 또는 용매화물을 활성성분으로 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.
- <49> 본 발명의 다른 목적은 화학식(I)의 화합물의 합성, 및 이들 화합물을 함유하는 의약의 화학적 및 약학적 제조뿐만 아니라 본 발명의 화학식(I)의 화합물을 그대로 또는 의약으로서 유효량으로 인간을 비롯한 치료할 포유동물에 투여하는 것을 의미하는 상기 화합물을 사용한 치료 방법에도 관한 것이다.
- <50> 용어 "할로젠" 치환기는 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드 원자를 의미한다. 본 명세서에 사용된 용어 C₁-C₄ 알킬 기는 메틸, 에틸, n- 및 이소프로필 및 상이한 부틸 기를 의미한다. 이들 C₁-C₄ 알킬 기는 C₁-C₄ 알콕시 기내에 존재할 수 있다.
- <51> R^a 및 R^b의 의미에서 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 4-7원 헤테로시클릭 고리는 예컨대 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, 호모피페라진, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 모르폴린, 티오모르폴린 등일 수 있다.
- <52> P의 의미에서 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 4-7원 헤테로시클릭 고리는 예컨대 피페리딘, 피롤리딘, 피페라진, 호모피페라진, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 모르폴린, 티오모르폴린 등일 수 있다.
- <53> P의 의미에서 포화, 부분적 불포화 또는 방향족 8-10원 비시클릭 고리 계는 예컨대 인돌, 벤즈이미다졸, 벤조[1,3]디옥솔, 벤조티아졸 등일 수 있다.
- <54> 본 발명은 산 또는 염기에 의해 형성된 화학식(I)의 화합물의 염에도 관한 것이다.
- <55> 유기 및 무기 산이 산 부가 염 형성에 사용될 수 있다. 적합한 무기 산은 예컨대 염산, 황산 및 인산일 수

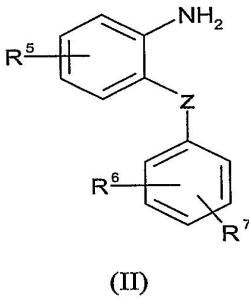
있다. 일가 유기 산의 대표는 예컨대 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 및 상이한 부티르산, 발레르산 및 카프르산일 수 있다. 이가 유기 산의 대표류는 예컨대 옥살산, 말론산, 말레산, 푸마르산 및 숙신산일 수 있다. 기타 유기 산은 시트르산, 타르타르산과 같은 히드록시 산, 또는 벤조산 또는 살리실산과 같은 방향족 카르복시산 뿐만 아니라 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 지방족 및 방향족 설폰산 등이 사용될 수 있다. 특히 유용한 산 부가염 그룹은 산 화합물 자체가 적용된 투여량에서 치료 효과를 갖지 않거나 또는 활성성분의 효과에 대하여 바람직하지 않은 효과를 갖지 않는 것이다. 이들 산 부가염은 약학적으로 허용되는 산 부가염이다. 약학적으로 허용되는 산 부가염에 속하지 않는 산 부가염이 본 발명에 속하는 이유는 소정 경우에 서 이들이 소망하는 화합물의 정제 및 분리에서 유리할 수 있기 때문이다.

<56> 염기에 의해 형성된 염 중에서 특히 중요한 것은 나트륨, 칼륨과 같은 알칼리 금속, 예컨대 칼슘 및 마그네슘과 같은 알칼리 토금속뿐만 아니라 암모니아 또는 유기 아민에 의해 형성된 염이다. 후술한 염기는 추가의 치환기, 예컨대 히드록시 또는 아미노 기를 가질 수 있으며, 이들은 생성물의 용해도 및 취급성에 영향을 줄 수 있다. 염기에 의해 형성된 염은 약학적으로 허용되는 염기 부가염이다.

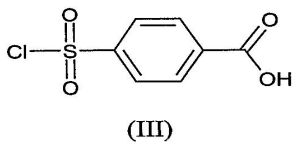
<57> 본 발명에 따르면, 화학식(I)의 화합물은 다음 방법 중의 하나에 의해 합성될 수 있다:

<58> 방법 a)

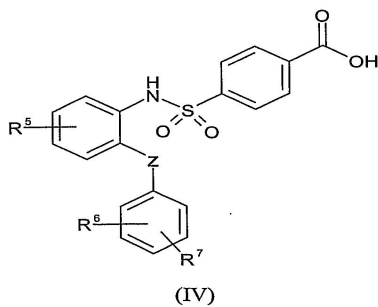
<59> 하기 화학식(II)의 아민 유도체를 하기 화학식(III)의 염화 설포닐과 반응시킨 다음, 얻어진 하기 화학식(IV)의 페닐설파모일 벤조산 유도체를 하기 화학식(V)의 아민 유도체와 반응시켜 화학식(I)의 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체를 얻으며, 이것은 소정 경우에 신규 치환기를 도입함으로써 및/또는 기존의 치환기를 변성 또는 제거함으로써 및/또는 염 형성 및/또는 염으로부터 화합물을 방출시키는 것에 의해 화학식(I)의 다른 화합물로 전환될 수 있다:



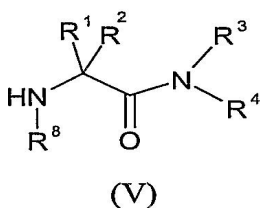
<60>



<61>



<62>



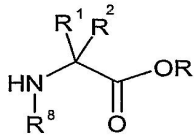
<63>

<64> 식 중에서,

<65> $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 및 R^8 의 의미는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.

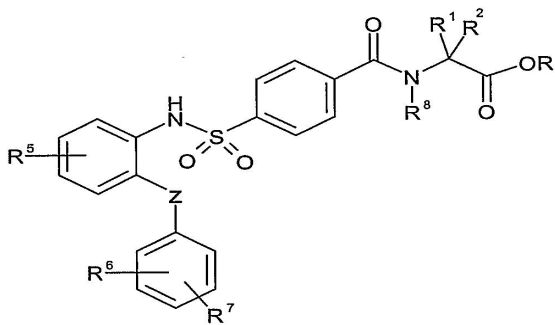
<66> 방법 b)

<67> 방법 a)에서 기재된 방법에 따라 얻은 화학식(IV)의 페닐설파모일 벤조산 유도체를 하기 화학식(VI)의 아미노산 유도체와 반응시키고, 얻어진 하기 화학식(VII)의 화합물을 가수분해시켜 하기 화학식(VIII)의 카르복시산 유도체를 얻으며, 마지막으로 이것을 하기 화학식(IX)의 아민 유도체와 반응시켜 화학식(I)의 페닐설파모일 벤즈아미드 유도체를 얻으며, 이것은 소정 경우에 신규 치환기를 도입함으로써 및/또는 기존의 치환기를 변성 또는 제거함으로써 및/또는 염 형성 및/또는 염으로부터 화합물을 방출시키는 것에 의해 화학식(I)의 다른 화합물로 전환될 수 있다:



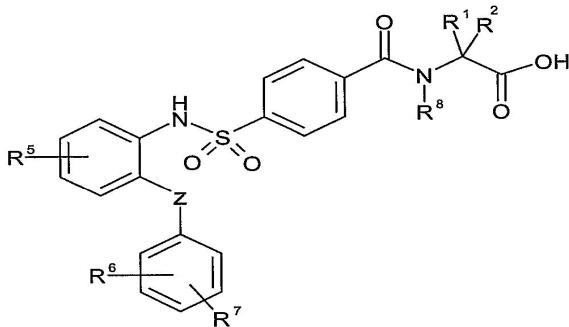
(VI)

<68>



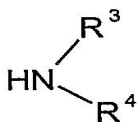
(VII)

<69>



(VIII)

<70>



(IX)

<71>

<72> 식 중에서,

<73> $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ 및 R^8 의 의미는 상기 정의한 바와 같고, 또

<74> R은 C₁-C₄ 알킬 기임.

<75> 설포닐화 반응은 바람직하게는 적합한 용매 존재하, 바람직하게는 염기 존재하에서 실시된다. 이 반응은 박층

크로마토그래피에 의해 실시된다. 필요한 반응 시간은 6-20 시간이다. 반응 혼합물의 처리는 상이한 방법에 의해 실시될 수 있다.

- <76> a) 반응 혼합물을 농축하고 그 생성물을 결정화 또는 압출시켜 분리한다. 조 생성물이 충분히 순수하지 않으면, 이들의 정제를 위하여 칼럼 크로마토그래피가 이용될 수 있다. 칼럼 크로마토그래피는 Kieselgel 60을 흡착제로 하고 또 상이한 용매 계, 예컨대 n-헥산/에틸 아세테이트, 클로로포름/메탄올, 디클로로메탄/에틸 아세테이트 또는 클로로포름/아세톤을 용리액으로 하는 정상(normal phase) 크로마토그래피로 하거나, 또는 YMC-Pack ODS-AQ형 팩킹(YMC 제조) 및 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 또는 아세토니트릴/물/아세트산을 용리액으로 사용하는 역상 크로마토그래피로 실시한다.
- <77> b) 반응 혼합물을 빙수에 붓고 그 생성물을 여과 또는 추출에 의해 분리한다. 조 생성물은 상술한 바와 같이 칼럼 크로마토그래피에 의해 결정화되거나 정제될 수 있다. 생성물의 구조는 IR, NMR 및 질량 분광기에 의해 측정한다.
- <78> 아마이드 결합 형성은 바람직하게는 화학식(IV) 또는 (VIII)의 카르복시산을 바람직하게는 염기 존재하에서 화학식(V) 또는 (IX)의 아민과 반응시켜 활성 유도체를 제조함으로써 실시된다.
- <79> 카르복시산을 활성 유도체로 전환하는 것은 적합한 용매(예컨대 디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 염소화된 탄화수소 또는 탄화수소 또는 그의 혼합물) 중에서 아마이드 결합 형성하는 동안 원래 자리에서 실시될 수 있다. 활성 유도체는 산 염화물(예컨대 카르복시산과 염화 티오닐로부터 제조), 혼합된 무수물(예컨대 염기, 예컨대 트리에틸아민 존재하에서 카르복시산과 이소부틸 클로로포르메이트로부터 제조), 활성 에스테르 (예컨대 염기, 예컨대 트리에틸아민 존재하에서 카르복시산과 히드록시벤조트리아졸(HOBt) 및 디시클로헥실-카르보디이미드(DCC) 또는 0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)로부터 제조)일 수 있다. 활성 유도체는 0°C 내지 실온 범위의 온도에서 제조될 수 있다. 화학식(V) 또는 (IX)의 적합한 아민은 아민의 방출에 필요한 염기, 예컨대 트리에틸아민의 존재하에서 얻어진 용액 또는 현탁액에 염기로서 부가되거나 또는 무기 산과 형성된 염으로서 부가된다. 축합 반응은 박층 크로마토그래피에 의해 실시된다. 필요한 반응 시간은 6-20시간이다. 반응 혼합물의 처리는 상이한 방법에 의해 실시될 수 있다.
- <80> a) 반응 혼합물을 농축하고, 그 잔류물을 적합한 유기 용매와 함께 결정화하거나 추출하며 소정 경우에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 칼럼 크로마토그래피는 Kieselgel 60을 흡착제로 하고 또 상이한 용매 계, 예컨대 n-헥산/에틸 아세테이트, 클로로포름/메탄올, 디클로로메탄/에틸 아세테이트 또는 클로로포름/아세톤을 용리액으로 하는 정상(normal phase) 크로마토그래피로 하거나, 또는 YMC-Pack ODS-AQ형 팩킹(YMC 제조) 및 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산 또는 아세토니트릴/물/아세트산을 용리액으로 사용하는 역상 크로마토그래피로 실시한다.
- <81> b) 반응 혼합물을 상술한 바와 같이 칼럼 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여 순수한 생성물을 얻는다.
- <82> 생성물의 구조는 IR, NMR 및 질량 분광기에 의해 측정한다.
- <83> 제조방법과 독립적으로 얻어진 화학식(I)의 벤즈아미드 유도체는 소정 경우에서 신규 치환기를 도입함으로써 및/또는 기존의 치환기를 변성 또는 제거함으로써 및/또는 산에 의해 염을 형성함으로써 및/또는 얻어진 산 부가 염을 염기로 처리함으로써 화학식(I)의 벤즈아미드 유도체를 방출시키는 것에 의해 화학식(I)의 다른 화합물로 전환될 수 있고 및/또는 화학식(I)의 자유(free) 설포아미드 유도체는 염기와 처리에 의해 염으로 전환될 수 있다.
- <84> 자유(free) 히드록시 기를 함유하는 화학식(I)의 화합물은 상이한 아실화제 또는 설포닐화제에 의해 아실옥시 또는 설포옥시 유도체로 전환될 수 있다. 이 반응은 산 염화물 또는 산 무수물을 아실화제로 사용하여 염기 (예컨대 트리에틸 아민 또는 탄산나트륨) 존재하에서 실시될 수 있다. 니트로 기를 함유하는 화학식(I)의 설포아미드 유도체는 환원에 의해 아민으로 전환될 수 있고 또 아민은 더 반응하여 히드록시기의 아실화에 대해 기재된 바와 같이 산 아마이드를 생성할 수 있거나 또는 카르바메이트 유도체는 합성될 수 있다. 에스테르 기는 가수분해될 수 있고 또 얻어진 자유 카르복시산은 적합한 아민 유도체와 반응함으로써 아마이드로 전환될 수 있다. N-(tert-부톡시카르보닐) 기는 유기 또는 무기 산(예컨대 트리플루오로아세트산 또는 염화수소)에 의해 분해될 수 있다. 자유 아미노 기는 구아니디노 기로 전환될 수 있다. 시아노 기는 아마이드, N-히드록시-아미딘 또는 상이한 N-함유 헤테로시클릭 기로 전환될 수 있다.
- <85> 화학식(VI)의 아미노산 및 화학식(IX)의 아민의 대부분은 시중에서 구입할 수 있거나 또는 상이한 공지 방법에 의해 합성할 수 있다. 화학식(IX)의 일부 신규 아민의 합성은 실시예에 기재되어 있다. 이들 과정에 따라서 화

학식(IX)의 다른 아민을 제조할 수 있다. 화학식(V)의 아민은 신규하다.

- <86> 본 발명의 화합물뿐만 아니라 이들의 약학적으로 허용되는 염 또는 수화물 또는 용매화물은 그대로 또는 적합한 약학적 조성물 형태로 사용될 수 있다. 이들 조성물(약물)은 고체, 액체 또는 반액체 형태일 수 있고 또 약학적 보강제 및 보조제가 부가될 수 있고, 실제로 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 제형 증진성 또는 제형 제공 첨가제와 같은 것이 일반적으로 사용된다.
- <87> 치료 효과를 발휘하는데 필요한 투여량은 다양한 범위일 수 있고 또 질병의 단계, 치료할 환자의 상태 및 체중 뿐만 아니라 활성 성분 에 대한 환자의 감도, 투여 경로 및 매일 치료 회수에 따라서 특정 경우마다 개별적 요구량으로 적용될 것이다. 사용할 활성 성분의 실제 투여량은 치료할 환자의 지식 분야의 주치의에 의해 안전하게 투여될 수 있다.
- <88> 본 발명에 따른 활성성분을 함유하는 약학적 조성물은 통상 단일 투여 단위에서 0.01 내지 100 mg의 활성성분을 함유한다. 일부 조성물에서 활성 성분의 양은 상기 정의된 상한 또는 하한을 초과할 수도 있다.
- <89> 약학적 조성물의 고체 형태는 예컨대 정제, 드라제, 캡슐, 환약 또는 주사제 제조에 유용한 동결건조된 분말 앰플일 수 있다. 액체 조성물은 주사가능한 또는 주입가능한 조성물, 유체 의약, 팩킹 유체 및 드롭이다. 반고체 조성물은 연고, 발삼, 크림, 셰이킹 혼합물 및 좌약일 수 있다.
- <90> 간단한 투여를 위하여 약학적 조성물이 1회 투여될 활성성분 양 또는 몇 회 복용량, 또는 1회 투여량의 절반, 1/3 또는 1/4 부분을 함유하는 투여 단위를 포함하는 것이 적합하다. 이러한 투여 형태는 예컨대 필요한 양의 활성 성분을 정확하게 투여하기 위해 정제를 절반 또는 1/4을 나누는 홈에 의해 분말화될 수 있는 정제이다.
- <91> 정제는 활성성분이 위장을 떠난 후 활성성분의 방출을 확실하게 하기 위하여 산-용해성 층으로 코팅될 수 있다. 이러한 정제는 장용 코팅된다. 유사한 효과는 활성성분을 캡슐화함으로써 또한 달성될 수 있다.
- <92> 경구 투여에 적합한 약학적 조성물은 예컨대 부형제로서 락토오스 또는 녹말, 결합제 또는 과립화제로서 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리딘 또는 녹말 페이스트를 함유할 수 있다. 감자 녹말 또는 미세결정성 셀룰로오스는 붕해제로서 부가될 수 있지만, 울트라아밀로펙틴 또는 포름알데히드 카제인이 또한 사용될 수 있다. 탈킵, 콜로이드성 규산, 스테아린, 스테아르산 칼슘 또는 마그네슘이 접착방지제 또는 윤활제로서 사용될 수 있다.
- <93> 정제는 예컨대 습윤 과립화에 이어 압축하는 것에 의해 제조할 수 있다. 혼합된 활성 성분 및 부형제뿐만 아니라 일부 경우에서 붕해제의 일부는 적합한 장치 중에서 결합제의 수성, 알코올성 또는 수성 알코올성 용액으로 과립화된 다음 과립을 건조시킨다. 다른 붕해제, 윤활제 및 접착방지제를 건조 과립에 부가하고 그 혼합물을 압착하여 정제로 만든다. 일부 경우에서, 정제는 투여를 용이하게 하기 위해 홈을 갖게 제조된다.
- <94> 정제는 활성성분 및 적합한 보조제의 혼합물로부터 압축에 의해 직접 제조할 수 있다. 소정 경우에서, 정제는 실제 약학에서 일반적으로 사용되는 첨가제, 예컨대 안정화제, 향미제, 착색제, 당, 셀룰로오스 유도체(메틸- 또는 에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 등), 폴리비닐 피롤리딘, 칼슘 포스페이트, 탄산칼슘, 식품 착색제, 식품 레이스, 아로마제, 산화철 안료 등을 사용하여 코팅될 수 있다. 캡슐의 경우 활성성분 및 보조제의 혼합물을 캡슐에 충전시킨다.
- <95> 액체 경구 조성물, 예컨대 현탁액, 시럽, 엘릭서는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착색제 및 향미제를 사용하여 제조할 수 있다.
- <96> 직장 투여의 경우, 조성물은 좌약 또는 클리스터(clyster)에서 배합된다. 좌약은 활성 성분 이외에 담체, 소위 아덱스 프로(adeps pro) 좌약을 함유할 수 있다. 담체는 식물성 오일, 예컨대 수소화된 식물유, C₁₂-C₁₈ 지방산의 트리글리세리드 (바람직하게는 Witepsol 상품명으로 시판되는 담체)일 수 있다. 활성성분을 용융된 아덱스 프로 좌약과 혼합한 다음 좌약을 성형한다.
- <97> 비경구 투여의 경우 조성물은 주사액으로 제제화한다. 주사액을 제조하기 위하여, 활성성분을 증류수 및/또는 경우에 따라 용해화제, 예컨대 폴리옥시에틸렌소르비탄-모노라우레이트, -모노올레이트 또는 모노스테아레이트 (Tween 20, Tween 60, Tween 80) 존재하에서 글리콜 에테르와 같은 상이한 유기 용매에 용해된다. 주사액은 상이한 보조제, 예컨대 보존제, 예컨대 에틸렌디아민 테트라아세테이트, 뿐만 아니라 pH 조절제 및 완충제 및 경우에 따라 국소 마취제, 예컨대 리도카인을 함유할 수 있다. 본 발명의 활성성분을 함유하는 주사액은 앰플에

충전되기 전에 여과되며, 충전 후 멸균된다.

<98> 활성성분이 흡습성이면, 동결건조에 의해 안정화될 수 있다.

<99> 이용성

<100> 본 발명의 화합물은 브라디키닌 수용체 길항물질, 특히 선택적 브라디키닌 B1 수용체 길항물질이므로, 통증 및 염증 과정의 치료 또는 예방에서 유용하다. 상기 화합물은 만성 통증, 특히 염증성 통증, 통각과민, 뼈 및 관절 통(골관절염), 반복운동 통증, 근막통증(근육 손상, 섬유근육통), 내장 통증(위궤양, 궤장염, 방광염, 포도막염), 수술주변 통증(일반적 수술, 부인과), 수술후 통증(치료후 신경통, 신경 손상, 환지(phantom limb) 통증, 흉신경병증, 다중신경병증), 치통, 및 압 통증을 비롯한 통증 치료에 효과적일 것이다. 불안증, 월경통, 당뇨병 혈관병증, 포스트 모세혈관 내성 또는 체도염과 관련된 당뇨병 증상(예컨대 고혈당증, 이뇨, 단백질뇨 및 증가된 니트라이트 및 칼리크레인 노 배출), 당뇨병성 통각과민과 관련된 통증 치료에도 유용할 것이다. 또한 본 발명의 화합물은 혈관부종, 죽상동맥경화증, 폐혈 쇼크, 예컨대 항-혈액량감소증 및/또는 항-저혈압제, 및 폐혈증 치료를 위해 사용될 수 있다. 이들은 위장관 또는 자궁의 연축의 치료를 위한 평활근 이완제로서 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 건선 및 여드름과 같은 염증성 피부 장애 및 화상 및 일광화상(UV-홍반 및 통증)을 비롯한 피부 손상 치료를 위해 부가적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다양한 기관증의 염증성 통증(예컨대 류마티스성 관절염, 류마티스 질병, 건초염, 간 질환, 자극성 장 증후군, 염증성 장 질환, 크론씨 질병, 신장염, 알레르기성 비염, 혈관운동비염, 포도막염, 치은염), 알레르기를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이러한 화합물은 또한 염증성 기도 질환, 예컨대 만성 폐쇄성 폐 질환, 성인 호흡기 장애 증후군, 기관지염, 폐렴, 천식을 치료하기 위해 치료적으로 사용될 수 있다. 이들은 또한 천식에서 기도 과다반응을 제어, 제한 또는 반전시키기 위하여, 알레르기성 천식을 비롯한 고유 및 외인 천식을 치료하기 위해(아토피성 또는 비아토피성), 직업적 천식, 바이러스성 또는 세균성 악화된 천식, 기타 비-알레르기성 천식, "씩씩거리는 유아" 증후군 뿐만 아니라 운동 유도된 기관지수축을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 이들은 알루미늄증, 석탄가루증, 석면증, 석분증, 첩모탈락증, 철증, 규폐증, 연초중독증 및 먼폐증과 같은 진폐증에 대하여 효과적이다. 또한, 이들은 일부 신경학적 질병, 예컨대 다발성 경화증, 알츠하이머 질병, 간질, 뇌부종; 군발두통, 편두통을 비롯한 두통에 대해 예방적 및 급성 사용뿐만 아니라 폐쇄성 두부 손상에 대해 효과적일 수 있다.

실시예

<101> 생물학적 평가

<102> 작용 에세이:

<103> 제조함 인간 B1 또는 B2 수용체를 발현하는 세포에서 플레이트 리더(plate reader) 형광측정계를 이용하여 세포질 칼슘 이온 농도 측정에 의해 시험관에서 B1 및 B2 수용체에서 길항물질 능력의 평가

<104> 세포 배양

<105> 제조함 인간 B1 (CHO-B1, Euroscreen) 또는 B2 (CHO-B2, Perkin-Elmer)를 안정하게 발현하는 CHO (Chinese hamster ovary) 세포는, 10% 우태아 혈청(FCS), 100 U/ml 페니실린, 0.1 mg/ml 스트렙토마이신, 0.25 µg/ml 암포테리신 B, 1% 최소 필수 배지 이글(MEM), 비 필수적 아미노산 용액, 600 µg/ml G418, 1% 피루베이트 (B2 세포주의 경우)를 함유하는 돌베코 변성 이글 배지(DMEM)에서 배양하였다. 이들 세포를 5% CO₂/95% 공기 분위기하의 가습 배양기 중, 37°C에서 유지시키고 1주일회 3회 1:4 통과시켰다. 이들 세포를 표준 96-웰 마이크로플레이트 상에서 1.5-2.5 x 10⁴ 세포/벽에 플레이트팅하고, 세포 플레이트팅한지 1-2일 후에 세포질 칼슘 이온 농도 ([Ca²⁺]_i)를 측정하였다.

<106> 세포질 칼슘 농도의 형광측정

<107> [Ca²⁺]_i의 측정은 인간 B1 및 B2 수용체를 안정하게 발현하는 CHO-B1 및 CHO-B2 세포 상에서 실시하였다. 세포를 표준 96웰 마이크로플레이트에서 성장시키고 측정 하기 전에 형광 Ca²⁺-민감성 염료, 플루오-4-/AM (2 µM)으로 로딩하였다: 배양 배지를 제거한 후 염료를 세포에 부가하고(에세이 완충액에 용해됨: 145 mM NaCl, 5mM KCl, 2 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 10 mM HEPES, 20 mM D-글루코오스, 2 mM 프로베네시드, 100 µl/웰) 또 세포를 5% CO₂/95% 공기 분위기하 습도 배양기 중 37°C에서 40-120분간 배양하였다. 염료 로딩을 중지하기 위하여 세포를

에세이 완충액으로 2회 세척하였다. 세척한 후, 실험 셋업에 따라서 다양한 농도의 시험 화합물 (DMSO 스톡 용액으로부터 세포외 배지에서 희석, 최종 DMSO 농도는 <0.1%였다) 또는 완충액을 각 웰에 부가하였다. 37℃에서 20-25분간 배양한 후 플레이트 리더 형광계(Fluoroskan Ascent, Labsystems)를 사용하여 칼럼 대 칼럼으로 $[Ca^{2+}]_i$ 의 기저선 및 작용물질-유발 변화를 측정하였다. 방출의 여기 및 검출은 플레이트의 저부로부터 실시하였다. Fluo-4에 사용된 필터: 여기 필터 -485 nm, 방출 필터 - 538 nm. 전체 측정 과정은 37℃에서 실시하였고 또 맞춤 소프트웨어에 의해 제어하였다. 시험 화합물의 억제능은 상이한 농도의 화합물 존재하에서 작용물질 유발된 $[Ca^{2+}]_i$ 의 감소를 측정함으로써 평가하였다. 작용물질은 CHO-B1에 대해서는 LysDABK였고, 또 CHO-B2 세포에 대해서는 브라디키닌이었다. 작용물질은 EC₈₀ 농도로 적용하였고, EC₈₀ 값은 측정된 매일의 투여량-반응 곡선으로부터 유도하였다. 형광 데이터는 $\Delta F/F$ (기저선에 대해 표준화된 형광 변화)로서 표현하였다. 단일 플레이트 상에서 모든 측정은 다수의 웰에서 측정하였다. 동일 처리를 받은 모든 웰에서 얻은 데이터를 평균내고 그 평균값을 분석에 이용하였다. 단일 농도 지점에서 화합물의 억제능은 대조 작용물질 반응의 % 억제로서 표현하였다. 시그모이드형(sigmoidal) 농도-억제 곡선을 데이터(적어도 3개의 독립적인 실험으로부터 유도)에 고정하고 IC₅₀-값은 화합물에 의해 유발된 최대 억제의 절반을 내는 농도로서 측정하였다.

<108> 작용 및 결합 시험에서 조사된 참고 화합물은 다음과 같다:

<109> 1)
4-{2-[(2,2-디페닐-에틸)-아미노]-5-[4-[4-[(4-메틸-1-피페라지닐)-카르보닐]-1-피페리디닐]-설포닐]-벤조일}-모르폴린 (NVP-SAA164, Br. J. Pharmacol. 144 (2005) 889-899); K_i 8 nM; IC₅₀: 33 nM;

<110> 2) (R)-N-[2,3-디히드로-2-옥소-5-(2-페닐-에틸)-1-프로필-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]-N'-{4-[4-(4-피리디닐)-1-피페라지닐]-페닐}-우레아 (J. Med.Chem. 46 (2003) 1803-1806); K_i 0.59 nM; IC₅₀: 1.9 nM;

<111> 3) N-[4-(,4'-비피페리딘)-1'-일페닐]-N'-[(3R)-2,3-디히드로-5-(4-메틸-페닐)-2-옥소-1-프로필-1H-1,4-벤조디아제핀-3-일]-우레아 (J. Med. Chem. 46 (2003) 1803-1806); K_i 13.4 nM; IC₅₀: 64.5 nM;

<112> 참고 화합물에 대해 본 발명자들이 측정한 K_i 및 IC₅₀ 데이터는 문헌에 주어진 데이터와 양호하게 일치한다.

<113> 표 1에는 작용 에세이에서 가장 효과적인 본 발명의 화합물을 수록한다.

<114>

표 1

실시에 번호	B1 작용	실시에 번호	B1 작용
1	++++	25	++++
2	++++	27	++++
3	++++	28	++++
4	++++	29	++++
5	+++	30	++++
6	++++	31	++++
7	++++	37	++++
8	++++	39	++++
10	++++	48	++++
11	+++	49	++++
12	++++	50	++++
13	++++	54	++++
14	++++	56	++++
15	++++	60	++++
16	++++	61	++++
18	++++	62	++++
22	++++	63	++++
23	++++	66	++++

+ IC₅₀ > 0.5 μM

+++ IC₅₀ 은 20 내지 100nM 임

++ IC₅₀ 은 0.1 내지 0.5 μM 임

++++ IC₅₀ < 20 nM

<115>

<116>

수용체 결합 에세이

<117>

1. 인간 재조합 브라디키닌 B1 수용체 결합

<118>

Euroscreen Technical Data Sheet (Cat. No.: ES-091)에 따라서 인간 재조합 브라디키닌 수용체 (CHO 세포에서 발현됨) 상에서 결합 에세이를 실시하였다. 20 μg 단백질/튜브를 방사성리간드인 [3,4-프로필-3,4-³H(N)]-[Des-Arg¹⁰] 칼리딘과 함께 배양하였다. 10 μM Lys-des-Arg⁹-브라디키닌 존재하에서 비 특이적 결합을 측정하였다. 최종 배양 부피는 250 μl이었다. 샘플을 25°C에서 15분간 배양한 다음 0.5% PEI 중 적어도 1시간 동안 미리 침지된 GF/B 필터를 통하여 신속하게 진공 여과하였다. 방사능활성은 액체 신틸레이션(scintillation) 분광기에 의해 측정하였다.

<119>

표 2에는 결합 에세이에서 측정된 가장 효과적인 본 발명의 화합물을 수록한다.

<120> 표 2

실시에 번호	B1 결합	실시에 번호	B1 결합
1	++++	29	++++
2	++++	30	++++
3	++++	31	++++
4	++++	35	++++
5	+++	37	++++
6	++++	39	++++
7	++++	43	++++
8	++++	48	++++
10	++++	49	++++
11	+++	50	++++
12	++++	54	++++
13	++++	56	++++
14	++++	59	++++
15	++++	60	++++
16	++++	61	++++
18	++++	62	++++
22	++++	63	++++
23	++++	66	++++
25	++++	73	++++
27	++++	103	++++
28	++++		

+ $K_i > 0.5 \mu\text{M}$

+++ K_i 은 20 내지 100nM 임

<121>

<122>

2. 인간 재조합 브라디키닌 B2 수용체 결합

<123>

결합 에세이는 Receptor Biology Technical Data Sheet (Cat. No.: RBHB2M)에 따라 최소 변형으로 인간 재조합 브라디키닌 B2 수용체 (CHO 세포에서 발현) 상에서 실시하였다. 8.4 μg 단백질/튜브를 방사성리간드인 [2,3-프로필-3,4- $^3\text{H}(\text{N})$]-브라디키닌과 함께 배양하였다. 5 μM 브라디키닌 존재하에서 비 특이적 결합을 측정하였다. 최종 배양 부피는 200 μl 이었다. 샘플을 +4 $^{\circ}\text{C}$ 에서 90분간 배양한 다음 0.5% PEI 중 적어도 1시간 동안 미리 침지된 GF/B 필터를 통하여 신속하게 진공 여과하였다. 방사능활성은 액체 신틸레이션(scintillation) 분광기에 의해 측정하였다.

<124>

상기 화합물은 작용 및 결합 에세이 모두에서 인간 B2 수용체에 대하여 인간 B1 수용체의 고친화성 및 선택성 (>50배)을 나타내었다.

<125>

본 발명에 따른 화합물 및 약학적 조성물의 합성은 비제한적인 실시예에 의해 나타낸다.

<126>

참고예 1

<127>

4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<128>

a) 4-[(2-벤질옥시카르보닐아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<129>

4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (Fluka)(2.0 g, 9.32 밀리몰)를 부가하기 전에 무수 디메틸포름아미드 (20 mL)에 Z-글리신 (Aldrich)(1.95 g, 9.32 밀리몰), HOBt [1-히드록시벤조트리아졸] (1.26 g, 9.32 밀리몰) 및 EDC 히드록로라이드 [N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드] (1.79 g, 9.32 밀리몰)이 용해된 용액을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분간 교반하고 그 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반하였다. 이 혼합물을 진공에서 농축시키고, 그 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 용액(50 mL)으로 처리하고, 클로로포름(3 x 50 mL)으로

추출하며, 모아진 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며 또 농축시켰다. Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm)(Merck)를 흡착제로 하고 또 클로로포름:메탄올 = 25:1을 용리액으로 하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 3.57 g(94.5%)의 표제 화합물을 백색 비정질 고체로 얻었다. MS(EI) 428.2 (M+Na⁺).

<130> b) 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<131> 4-[(2-벤질옥시카르보닐아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (3.57 g, 8.80 밀리몰) 및 10% Pd/C (0.36 g)가 메탄올:아세트산: 물 5:1:1에 현탁된 교반되는 현탁액을 실온에서 3시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과하고 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류하는 조 물질을 Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm)(Merck)를 흡착제로 하고 또 클로로포름:메탄올: 수산화암모늄 = 25:1:0.1을 용리액으로 하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 1.62 g(64.0 %)의 표제 화합물을 백색 비정질 고체로 얻었다. MS(EI) 294.3 (M+Na⁺).

<132> **참고예 2**

<133> 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<134> a) 4-[2-(2-벤질옥시카르보닐아미노-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<135> 참고예 1/a에 기재된 방법에 따라서 4-(2-아미노-에틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 [*Bioorg. med. Chem. Lett.*; 13 (2003) 2167-2172.] 및 Z-글리신으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 442.2 (M+Na⁺).

<136> b) 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<137> 참고예 1/b에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2-벤질옥시카르보닐아미노-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 286.2 (MH⁺).

<138> **참고예 3**

<139> (3-[1,4']비피페리디닐-1'-일)-프로필아민 트리히드로클로라이드

<140> a) (3-[1,4']비피페리디닐-1'-일-프로필)-카르복산 tert-부틸 에스테르

<141> 4-피페리디노피페리딘 (Aldrich) (2.0 g, 11.88 밀리몰), (3-브로모-프로필)-카르복산 tert-부틸 에스테르 [*Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 37 (2002) 573-584] (3.96 g, 16.63 밀리몰), 디메틸포름아미드 (130 mL) 및 탄산칼륨(1.64 g, 11.88 밀리몰)의 혼합물을 실온에서 철야로 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 물 (150 mL)에 용해시키고, 디클로로메탄 (3 x 150 mL)으로 추출하고, 모아진 유기 층은 염수(150 mL)로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키며, 여과하고 또 농축시켰다. 조 생성물은 Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm)(Merck)를 흡착제로 하고 또 클로로포름:메탄올: 수산화암모늄 = 10:1:0.1을 용리액으로 하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 2.27 g(59 %)의 표제 화합물을 오일로서 얻었다.

<142> b) 3-[1,4']비피페리디닐-1'-일-프로필아민 트리히드로클로라이드

<143> (3-[1,4']비피페리디닐-1'-일-프로필)-카르복산 tert-부틸 에스테르 (2.15 g, 6.6 밀리몰), 무수 디옥산 (40 mL) 및 6.5 N 염화수소가 디옥산(22 mL)에 용해된 혼합물을 실온에서 철야로 교반한 다음 디에틸 에테르로 희석시키고 또 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 석출한 결정은 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켜 2.03 g (92%)의 표제 화합물을 베이지색 고체로 얻었다. 융점: 305-307°C.

<144> **참고예 4**

<145> 트랜스-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실아민 디히드로클로라이드

<146> a) 트랜스-2-{1-[4-(N-tert-부톡시카르보닐)-아미노]-시클로헥실}-에탄올

<147> 트랜스-2-{1-[4-(N-tert-부톡시카르보닐)-아미노]-시클로헥실}-아세트산 메틸 에스테르 [*J. Med. Chem.* 43 (2000) 1878-1885] (28.5 g, 105.2 밀리몰)를 무수 테트라히드로푸란 (500 mL)에 용해시킨 용액을 -2°C로 냉각시키고, 수소화 알루미늄 리튬 (5.4 g, 142 밀리몰)을 조금씩 부가하고 그 혼합물을 -2°C에서 60분간 교반하였다. 이 반응 혼합물을 -10°C로 냉각시키고 또 에틸 아세테이트 (15 mL)를 사용하여 켄칭(quenching)시킨 다음 이 혼합물에 0°C에서 염수(43 ml)를 서서히 부가하였다. 석출된 염을 여과하고, 또 에틸 아세테이트로 세척하였

다. 여액은 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디이소프로필 에테르 (100 ml)로부터 재결정화시켜 23.7 g (93%)의 표제 화합물을 백색 분말로 얻었다. 용점: 100-102°C.

<148> b) 메탄설폰산 트랜스-2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-에틸 에스테르

<149> 트랜스-2-(1-[4-(N-tert-부톡시카르보닐)-아미노]-시클로헥실)-에탄올 (15 g, 62 밀리몰) 및 트리에틸아민 (10.5 mL, 75 밀리몰)이 무수 디클로로메탄 (150 mL)에 용해된 교반되는 용액에, 디클로로메탄 (25 mL) 중의 염화 메탄설폰 (5.7 mL, 73.4 밀리몰)을 0°C에서 적가하였다. 0°C에서 30분간 교반한 후, 용액을 물로 3회 추출하였다. 유기 용액을 황산나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켜 13.0 g (65%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 116°C.

<150> c) 트랜스-[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실]-카르복산 tert-부틸 에스테르

<151> 메탄설폰산 트랜스-2-(4-tert-부톡시카르보닐아미노-시클로헥실)-에틸 에스테르 (3.2 g, 10 밀리몰), 탄산칼륨 (1.4 g, 10 밀리몰) 및 피롤리딘 (1.25 mL, 15 밀리몰)이 아세트니트릴 (40 mL)에 용해된 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고 또 물 (200 mL)에 부었다. 석출된 백색 결정을 여과하고 물로 세척하여 1.9 g (64%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 110°C.

<152> d) 트랜스-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실아민 디히드로클로라이드

<153> 참고예 3/b에 기재된 방법에 따라서 트랜스-[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실]-카르복산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 331-336°C.

<154> 참고예 5

<155> 4-(4-아미노-부틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<156> a) 4-(3-메탄설폰닐옥시-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<157> 디클로메탄 (10 mL)에 4-(3-히드록시프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (2.12 g, 8.7 밀리몰)이 용해된 용액에 트리에틸아민 (1.33 mL, 9.57 밀리몰) 및 염화메탄설폰 (0.74 mL, 9.57 밀리몰)을 0°C에서 부가하고 그 반응 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 메탄올 (1 mL)을 부가함으로써 반응을 쉼트시킨 후, 이 혼합물을 물, 포화 탄산수소나트륨 및 물로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며 또 농축시켜 2.73 g (97%)의 표제 화합물을 얻었다.

<158> b) 4-(3-시아노-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<159> 디메틸포름아미드 (30 mL)에 4-(3-메탄설폰닐옥시-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (1.35 g, 4.2 밀리몰)이 용해된 용액에 시안화칼륨 (0.33 g, 5.1 밀리몰)을 부가하고 그 반응 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축시킨 후, 잔류물을 물로 처리하고 또 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 모아진 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 또 농축시켜 0.919 g (87%)의 표제 화합물을 얻었다.

<160> c) 4-(4-아미노-부틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<161> 디옥산 (56 mL) 및 물 (14 mL)의 혼합물에 4-(3-시아노-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (0.896 g, 3.55 밀리몰) 및 수산화리튬 수화물 (0.447 g, 10.65 밀리몰)이 용해된 교반되는 용액에 10% Pd/C (90 mg) 및 레이니 니켈 (0.42 g)을 부가하였다. 이 반응 혼합물을 50°C에서 3시간 동안 수소화시킨 다음, 촉매를 여과하고 여액은 농축시켰다. Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm) (Merck)를 흡착제로 하고 또 메탄올: 수산화암모늄 = 10:1을 용리액으로 하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 0.493 g (54.0 %)의 표제 화합물을 얻었다. MS(EI) 257.2 (MH⁺).

<162> 참고예 6

<163> 4-(3-아미노-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<164> a) 4-(3-아지도-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<165> 디메틸포름아미드 (30 mL)에 4-(3-메탄설폰닐옥시-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 5/a) (1.35 g, 4.2 밀리몰)이 용해된 용액에 아지드화나트륨 (0.33 g, 5.1 밀리몰)을 부가하고 그 반응 혼합물을 80°C에서 20시간 동안 교반하였다. 진공에서 농축시킨 후, 잔류물을 물로 처리하고 또 에틸 아세테이트 (3 x 50

mL)로 추출하였다. 모아진 유기 층은 물 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 1.08 g (96%)의 표제 화합물을 얻었다. MS(EI) 291.3 (M+Na⁺).

<166> b) 4-(3-아미노-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<167> 무수 테트라히드로푸란(50 mL)에 4-(3-아지도-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(1.738 g, 6.48 밀리몰)이 용해된 용액에 물(0.49 mL) 및 트리페닐 포스핀(3.4 g, 12.96 밀리몰)을 추가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반한 다음 농축시켰다. Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm)(Merck)를 흡착제로 하고 또 메탄올: 수산화암모늄 = 10:1을 용리액으로 하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여 1.498 g(95%)의 표제 화합물을 얻었다. MS(EI) 243.2 (MH⁺).

<168> **참고예 7**

<169> N-(4-아미노메틸-벤질)-구아니딘 디히드로클로라이드

<170> a) (4-(N,N'-디-tert-부톡시카르보닐-구아니디노메틸-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르

<171> (4-아미노메틸-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르 (Aldrich) (0.47 g, 2 밀리몰), 1-메틸-디tert-부톡시-티오우레아 [J. Org. Chem 52 (1987) 1700-1703](0.6 g, 2 밀리몰), HgCl₂ (0.56 g, 2 밀리몰) 및 디메틸포름아미드 (10 mL)의 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 석출된 염을 여과하고 그 여액을 진공에서 농축시켰다. 잔류하는 오일을 클로로포름(70 mL)에 용해시키고, 물(3 x 40 mL)로 세척하며, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 0.65 g(68%)의 표제 화합물을 얻었다.

<172> b) N-(4-아미노메틸-벤질)-구아니딘 디히드로클로라이드

<173> 참고예 3/b에 기재된 방법에 따라서 (4-(N,N'-디tert-부톡시카르보닐-구아니디노메틸-벤질)-카르바산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<174> **참고예 8**

<175> 2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-프로필아민

<176> a) 2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-프로필]-이소인돌-1,3-디온

<177> 참고예 1/a에 기재된 방법에 따라서 1-피리딘-4-일-피페라진 [Org. Lett. 4 (2002) 737-740] 및 N-(2-브로모페닐)-프탈이미드로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<178> b) 2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-프로필아민

<179> 참고예 1/b에 기재된 방법에 따라서 2-[2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-프로필]-이소인돌-1,3-디온으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

<180> **실시예 1**

<181> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드

<182> a) 2,4-디클로로-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠

<183> 1-플루오로-2-니트로벤젠 (4.8 mL, 45.42 밀리몰), 탄산칼륨(13.8 g, 0.1 몰) 및 2,4-디클로로-페놀 (8.16 g, 50.06 밀리몰)의 무수 디메틸포름아미드 (70 mL) 중의 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 고형분을 여과 제거하고, 그 여액은 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 및 1N 수산화 나트륨 사이에 분배(partioned)시키고, 유기 상은 1N 수산화나트륨, 물 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며 또 진공에서 농축시켜 11.69 g (91%)의 표제 화합물을 황색 오일로 얻으며, 이것을 방치시켜 고화시켰다. 융점: 58-59°C. MS(EI) 285.2 (MH⁺). Lit. [Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) 11 (1975) 1356-1358] 융점: 57-58°C.

<184> b) 2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐아민 [Chem. Abstr. 84 (1976) 164313q]

<185> 에틸 아세테이트 (60 mL)에서 2,4-디클로로-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠 (3.5 g, 12.32 밀리몰)의 교반되는 용액에 염화주석 이수물(13.89 g, 61.6 밀리몰)을 추가하고 또 그 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 용액(192 mL)을 사

용하여 켄칭시키기 전에 2 시간 동안 환류시켰다. 유기 상은 분리하고 또 수상은 에틸 아세테이트를 사용하여 수 회 세척하였다. 모아진 추출물은 황산 나트륨 상에서 건조시키고 또 진공에서 농축시켜 3.1 g(99%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었다: MS(EI) 255.2 (MH⁺).

<186> c) 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산

<187> 아르곤 분위기하에서 무수 피리딘(5 mL)에 2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐아민 (0.5 g, 1.97 밀리몰)이 얼음 냉각된 용액에 4-클로로설파닐 벤조산(0.45 g, 1.97 밀리몰)을 조금씩 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반하였다. 이 혼합물을 진공에서 증발시키고, 그 잔류물을 1N 염화수소산(20 mL)으로 처리하고, 또 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)을 사용하여 추출하였다. 모아진 유기 층은 1N 염화수소산, 물 및 염수를 사용하여 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며 또 진공에서 농축시켰다. 잔류물은 Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm)을 흡착제(Merck)로 하고 클로로포름: 메탄올: 아세트산 = 294:6:1을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 처리하여 0.6 g (70%)의 표제 화합물을 얼은 핑크색 고체로 얻으며, 이것을 디에틸 에테르-석유 에테르로부터 결정화시켰다. MS(EI) 439.3 (MH⁺).

<188> d) 4-[(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<189> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 (3.07 g, 7.0 밀리몰), 트리에틸아민 (1.0 mL, 7.1 밀리몰) 및 HBTU [O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (Advanced Chem. Tech.)] (3.21 g, 8.45 밀리몰)이 무수 디메틸포름아미드 (100 mL)에 용해된 용액은, 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)(1.9 g, 7.0 밀리몰)을 부가하기 전에, 실온에서 5분간 교반하였다. 이 반응 혼합물의 pH는 트리에틸아민을 부가함으로써 8로 조정하고, 얻어진 혼합물은 실온에서 철야로 교반하며, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 용액(100 mL)으로 처리하고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)를 사용하여 추출하며, 모아진 유기 층은 포화 탄산수소나트륨 용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며 또 농축시켰다. 잔류물은 Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm)을 흡착제(Merck)로 하고 톨루엔: 아세톤 = 2:1을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 처리하여 2.86 g(59%)의 표제 화합물을 담황색의 비정질 고체로 얻었다. MS (EI) 714 (M+Na⁺)

<190> e) 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드

<191> 디클로로메탄(11 mL)에 4-(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (1.07 g, 1.55 밀리몰)가 용해된 교반되는 용액에, 에탄올 (0.91 mL) 중의 9M 염화수소를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 디에틸 에테르 (36 mL)을 부가하고, 석출한 결정을 여과하며, 디에틸 에테르로 세척하고 건조시켜 0.655 g (67%)의 표제 화합물을 얻었다. MS(EI) 592.1 (MH⁺).

<192> 실시예 2

<193> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-피페리딘-1-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<194> a) {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르

<195> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 (실시예 1/c)(8.207 g, 18.7 밀리몰), 트리에틸아민 (5.2 mL, 37.4 밀리몰) 및 HBTU (8.24 g, 21.7 밀리몰)이 무수 디메틸 포름아미드 (150 mL)에 용해된 용액은, 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (Aldrich) (2.614 g, 18.7 밀리몰)를 부가하기 전에 5분간 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물의 pH는 트리에틸아민을 부가하여 8로 조절하고, 얻어진 혼합물은 실온에서 철야로 교반한 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 용액(300 mL)으로 처리하고, 석출한 결정은 여과해내어 물로 세척하고 건조시켰다. 조 생성물을 Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm)을 흡착제(Merck)로 하고 n-헥산: 에틸 아세테이트 = 2:1을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 처리하여 7.68 g(78%)의 표제 화합물을 얻었다. MS(EI) 524 (MH⁺).

<196> b) {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산

<197> 테트라히드로푸란(36 mL), 물 (18 mL) 및 메탄올 (18 mL)의 혼합물에 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모

일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르 (7.68 g, 14.67 밀리몰)이 용해된 교반되는 용액에 수산화리튬 일수화물(3.09 g, 73.64 밀리몰)을 부가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 물에 용해시키며, 1M 염화수소산으로 산성화시킨 다음 석출된 고체를 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 6.76 g (93%)의 표제 화합물을 황색을 띠는 고체로 얻었다. MS(EI) 496.2 (MH⁺).

<198> c) 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-피페리딘-1-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<199> 디클로로메탄 (2mL) 및 디메틸포름아미드 (0.2 mL)의 혼합물에 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (42 mg, 0.085 밀리몰)이 용해된 교반되는 용액에 3-피페리딘-1-일-프로필아민 (EMKA-Chemie) (14 mg, 0.1 밀리몰), HBTU (46 mg, 0.12 밀리몰) 및 트리에틸아민 (60 μL, 0.4 밀리몰)을 부가하였다. 이 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음 Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm)을 흡착제(Merck)로 하고 100% A 용리액에서 출발하여 70% A 와 30% B 용리액의 혼합물을 거치는 구배 용출을 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 15분간(용리액: 클로로포름; 용리액 B: 5% 수산화암모늄을 함유하는 메탄올) 정제하여 50.2 mg (95%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (EI) 620.2 (MH⁺).

<200> **실시예 3**

<201> 4-[2-(4-브로모-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트

<202> a) 4-[2-(4-브로모-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산

<203> 무수 피리딘(10 mL)에 2-(4-브로모-페녹시)-페닐아민 [J. Chem. Soc. (1930) 1202, 1206] (1.708 g, 6.5 밀리몰)이 용해된 교반되는 용액에 4-클로로설포닐 벤조산 (1.66 g, 7.5 밀리몰)을 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반한 다음 빙수(100 mL)에 부었다. 석출된 결정을 여과하고, 물로 세척한 다음 건조시켜 2.37 g(81 %)의 표제 화합물을 얻었다. MS (EI) 449.2 (MH⁺).

<204> b) 4-[(2-{4-[2-(4-브로모-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<205> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(4-브로모-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 724.2 (M+Na⁺).

<206> c) 4-[2-(4-브로모-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트

<207> 디클로로메탄(40 mL)에 4-[(2-{4-[2-(4-브로모-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (0.80 g, 1.14 밀리몰)이 용해된 빙냉 용액에 트리플루오로아세트산(10 mL)을 부가하고 그 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르를 사용하여 분쇄하고, 여과하며 또 건조시켜 0.748 g(82%)의 표제 화합물을 백색 비정질 고체로 얻었다. MS (EI) 602.1 (MH⁺).

<208> **실시예 4**

<209> 4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트

<210> a) 4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-벤조산

<211> 아르곤 분위기하에 무수 피리딘(10 mL)에 2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐아민 [Yakugaku Zasshi; 87 (1967) 591, 594; Chem. Abstr.; 67 (1967) 73282] (0.43 g, 1.52 밀리몰)이 용해된 빙냉 용액에 4-클로로설포닐 벤조산(0.34 g, 1.52 밀리몰)을 조금씩 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반하였다. 이 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔류물을 1N 염화수소산(15 mL)으로 처리하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)를 사용하여 추출하였다. 모아진 유기 층은 1N 염화수소산, 물 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 여과하며 또 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르를 사용하여 분쇄하고, 여과하며, 디에틸 에테르를

사용하여 세척하고 건조시켜 0.31 g (43%)의 표제 화합물을 얻은 핑크색 고체로 얻었다. MS (EI) 467.9 (MH⁺).

- <212> b) 4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르
- <213> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-벤조산 및 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 552.0 (MH⁺).
- <214> c) 4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산
- <215> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르 및 글리신 에틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 524.2 (MH⁺).
- <216> d) 4-[2-{4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <217> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-일카르복시산 tert-부틸 에스테르 (Fluka)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 743.3 (M+Na⁺).
- <218> e) 4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸}-벤즈아미드 모노 트리플루오로아세테이트
- <219> 실시예 3/c에 기재된 방법에 따라서 4-[(2-{4-[2-(4-브로모-페녹시)-5-플루오로-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 620.2 (MH⁺).
- <220> **실시예 5**
- <221> **4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸}-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <222> a) 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조산
- <223> 실시예 3/a에 기재된 방법에 따라서 2-페녹시-페닐아민 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 370.2 (MH⁺).
- <224> b) 4-((2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <225> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 645.2 (M+Na⁺).
- <226> c) 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸}-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <227> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-((2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 523.2 (MH⁺).
- <228> **실시예 6**
- <229> **4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-(2-페닐-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <230> a) 2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산 메틸 에스테르
- <231> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 (실시예 1/c) 및 (DL)-페닐알라닌 메틸 에스테르 히드로클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 600.2 (MH⁺).
- <232> b) 2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산
- <233> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로

피온산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 586.2 (MH⁺).

- <234> c) 4-[(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <235> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피온산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 804.1 (M+Na⁺).
- <236> d) 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-(2-페닐-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <237> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-[(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-3-페닐-프로피오닐아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 682.2 (MH⁺).
- <238> **실시예 7**
- <239> 4-(5-플루오로-2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <240> a) 4-(5-플루오로-2-페녹시-페닐설파모일)-벤조산
- <241> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 5-플루오로-2-페녹시-페닐아민 [*Bioorg. Med. Chem.*; 12 (2004) 423-438]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 388.2 (MH⁺).
- <242> b) 4-[(2-{4-(5-플루오로-2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <243> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(5-플루오로-2-페녹시-페닐설파모일)-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 641.2 (MH⁺).
- <244> c) 4-(5-플루오로-2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <245> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-[(2-{4-(5-플루오로-2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 541.2 (MH⁺).
- <246> **실시예 8**
- <247> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(S)-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <248> a) (S)-2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-프로피온산 벤질 에스테르
- <249> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 (실시예 1/c) 및 (S)-2-아미노-프로피온산 벤질 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 600.2 (MH⁺).
- <250> b) (S)-2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-프로피온산
- <251> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 (S)-2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-프로피온산 벤질 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 510.1 (MH⁺).
- <252> c) 4-[(S)-2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-프로피오닐아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <253> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 (S)-2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-프로피온

산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 706.1 (MH⁺).

- <254> d) 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(S)-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <255> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-[(S)-2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-프로피오닐아미노]-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 606.1 (MH⁺).
- <256> **실시예 9**
- <257> **4-(비페닐-2-일설파모일)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <258> a) 4-(비페닐-2-일설파모일)-벤조산
- <259> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-아미노-비페닐 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 354.1 (MH⁺).
- <260> b) 4-({2-[4-(비페닐-2-일설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <261> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(비페닐-2-일설파모일)-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 629.2 (M+Na⁺).
- <262> c) 4-(비페닐-2-일설파모일)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <263> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-({2-[4-(비페닐-2-일설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 507.2 (MH⁺).
- <264> **실시예 10**
- <265> **4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <266> a) 4-(2-{2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-에틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <267> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조산 (실시예 5/a) 및 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 2)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 659.2 (M+Na⁺).
- <268> b) 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <269> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-({2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-에틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 537.2 (MH⁺).
- <270> **실시예 11**
- <271> **4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시-페닐설파모일]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <272> a) 2,4-디클로로-1-(5-메톡시-2-니트로-페녹시)-벤젠
- <273> 실시예 1/a에 기재된 방법에 따라서 2-플루오로-4-메톡시-1-니트로-벤젠 [*J. Med. Chem.*; 33 (1990) 286-291] 및 2,4-디클로로-페놀로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 315.1 (MH⁺).
- <274> b) 2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시-페닐아민
- <275> 실시예 1/b에 기재된 방법에 따라서 2,4-디클로로-1-(5-메톡시-2-니트로-페녹시)-벤젠으로부터 표제 화합물을

제조하였다. MS (EI) 285.2 (MH⁺).

<276> c) 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시-페닐설파모일]-벤조산

<277> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시페닐아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 469.1 (MH⁺).

<278> d) 4-[(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<279> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시-페닐설파모일]-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 744.2 (M+Na⁺).

<280> e) 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드

<281> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-[(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-4-메톡시-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 622.2 (MH⁺).

<282> **실시예 12**

<283> 4-[2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드

<284> a) 4-[2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산

<285> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-(4-플루오로-페녹시)-페닐아민 [*Helv. Chim. Acta*; 48 (1965) 336-347]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 388.2 (MH⁺).

<286> b) 4-[(2-{4-[2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<287> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 663.2 (M+Na⁺).

<288> c) 4-[2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드

<289> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-[(2-{4-[2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 541.2 (MH⁺).

<290> **실시예 13**

<291> 4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드

<292> a) 4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산

<293> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐아민 [*Yakugaku Zasshi*; 88 (1968) 1361, 1365; *Chem. Abstr.*; 70 (1969) 68312]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 406.3 (MH⁺).

<294> b) 4-[2-(2-{4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<295> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(참고예 2)로부터 표제 화합물을 제조하였

다. MS (EI) 695.2 (M+Na⁺).

- <296> c) 4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설폰아미노]-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <297> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2-{4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 573.2 (MH⁺).
- <298> **실시예 14**
- <299> **N-[(1-카르밤이도일-피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <300> a) (tert-부톡시카르보닐이미노-{4-[(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-일}-메틸)-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <301> 디메틸포름아미드(3 mL)에 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드 (실시예 1/e)가 용해된 교반되는 용액에 N,N'-비스(tert-부톡시카르보닐)-1H-피라졸-1-카르복사미딘 (Aldrich) (160 mg, 0.5 밀리몰) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (52 μL, 0.3 밀리몰)을 부가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후 반응 혼합물을 농축시키고 또 잔류물을 Kieselgel 60 (0.040-0.063 mm)(Merck)을 흡착제로 하고 에틸 아세테이트: n-헥산 = 5:1을 용리제로 사용하는 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 처리하여 150 mg (64%)의 표제 화합물을 얻었다.
- <302> b) N-[(1-카르밤이도일-피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <303> 에틸 아세테이트 (0.5 mL)에 (tert-부톡시카르보닐이미노-{4-[(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-일}-메틸)-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (140 mg, 0.17 밀리몰)이 용해된 교반되는 용액에, 에틸 아세테이트(3.0 mL) 중의 2.5M 염화수소를 부가하고 그 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 석출된 생성물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하며 진공에서 건조시켜 110 mg (98%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (EI) 634.1 (MH⁺).
- <304> **실시예 15**
- <305> **4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설폰아미노]-N-[(2-피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <306> a) 4-[2-(2-{4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <307> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조산 및 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 681.3 (M+Na⁺).
- <308> b) 4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설폰아미노]-N-[(2-피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <309> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-[(2-{4-[5-플루오로-2-(4-플루오로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 559.4 (MH⁺).
- <310> **실시예 16**
- <311> **N-[(2-옥소-2-피페라진-1-일-에틸카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <312> a) 4-(2-벤질옥시카르보닐아미노-아세틸)-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

- <313> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 Z-글리신 및 피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 400.2 (M+Na⁺).
- <314> b) 4-(2-아미노-아세틸)-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 아세테이트
- <315> 실시예 1/b에 기재된 방법에 따라서 4-(2-벤질옥시카르보닐아미노-아세틸)-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 244.2 (MH⁺).
- <316> c) 4-[2-(2-벤질옥시카르보닐아미노-아세틸아미노)-아세틸]-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <317> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 Z-글리신 및 4-(2-아미노-아세틸)-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 457.1 (M+Na⁺).
- <318> d) 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-아세틸]-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 아세테이트
- <319> 참고예 1/b에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2-벤질옥시카르보닐아미노-아세틸아미노)-아세틸]-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 301.2 (MH⁺).
- <320> e) 4-(2-{2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-아세틸)-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <321> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조산 (실시예 5/a) 및 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-아세틸]-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 674.4 (M+Na⁺).
- <322> f) N-[(2-옥소-2-피페라진-1-일-에틸카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <323> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-(2-{2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-아세틸)-피페라진-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조한 다음 프리페라티브(preparative) HPLC 정제하였다. MS (EI) 552.2 (MH⁺).
- <324> **실시예 17**
- <325> 4-(2-벤질-페닐설폰아미노)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <326> a) 4-(2-벤질-페닐설폰아미노)-벤조산
- <327> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-벤질-아닐린 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 368.2(MH⁺).
- <328> b) 4-({2-[4-(2-벤질-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <329> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-벤질-페닐설폰아미노)-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 643.2(M+Na⁺).
- <330> c) 4-(2-벤질-페닐설폰아미노)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <331> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-({2-[4-(2-벤질-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 521.5(MH⁺).
- <332> **실시예 18**
- <333> 4-(2-벤조일-페닐설폰아미노)-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <334> a) 4-(2-벤조일-페닐설폰아미노)-벤조산
- <335> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-아미노벤조페논 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI)

382.2(MH⁺).

- <336> b) 4-((2-[4-(2-벤조일-페닐설폰아모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <337> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-벤조일-페닐설폰아모일)-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 657.2 (M+Na⁺).
- <338> c) 4-(2-벤조일-페닐설폰아모일)-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <339> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-((2-[4-(2-벤조일-페닐설폰아모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 535.2(MH⁺).
- <340> **실시예 19**
- <341> N-메틸-4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트
- <342> a) {메틸-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르
- <343> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조산 (실시예 5/a) 및 사르코신 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 455.2(MH⁺).
- <344> b) {메틸-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일]-아미노}-아세트산
- <345> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 {메틸-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일]-아미노}-아세트산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 441.2 (MH⁺).
- <346> c) 4-[(2-{메틸-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일]-아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <347> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 {메틸-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일]-아미노}-아세트산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 659.2 (M+Na⁺).
- <348> d) N-메틸-4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트
- <349> 실시예 3/c에 기재된 방법에 따라서 4-[(2-{메틸-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일]-아미노}-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 537.2(MH⁺).
- <350> **실시예 20**
- <351> N-(1-메틸-1-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-에틸)-4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <352> a) 2-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일아미노]-프로피온산 메틸 에스테르
- <353> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조산 (실시예 5/a) 및 α-아미노-이소부티르산 메틸 에스테르 히드로클로라이드 [Collect. Czech. Chem. Commun.; 63 (1998) 85-93]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 469.1 (MH⁺).
- <354> b) 2-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일아미노]-프로피온산
- <355> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 2-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일아미노]-프로피온산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 455.1 (MH⁺).
- <356> c) 4-((2-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일아미노]-프로피오닐아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <357> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 2-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아모일)-벤조일아미노]-프로피온산 및 4-아미노

노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 673.4 (M+Na⁺).

<358> d) N-{1-메틸-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸}-4-(2-페녹시페닐설폰아미드)-벤즈아미드 히드로클로라이드

<359> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-({2-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-프로피오닐아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 551.2 (MH⁺).

<360> 실시예 21

<361> N-((S)-2-메틸-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-프로필)-4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트

<362> a) (S)-3-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-부티르산 tert-부틸 에스테르

<363> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조산 (실시예 5/a) 및 L-발린 tert-부틸 에스테르 히드로클로라이드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 547.2 (M+Na⁺).

<364> b) (S)-3-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-부티르산

<365> 디클로로메탄(25 mL)에 (S)-3-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-부티르산 tert-부틸 에스테르 (0.56 g, 1.07 밀리몰)가 용해된 용액에 트리플루오로아세트산(6.5 mL)을 부가하고 그 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음 농축시켜 0.467 g(93%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (EI) 469.2 (MH⁺).

<366> c) 4-((S)-3-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-부티릴아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<367> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 (S)-3-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-부티르산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 687.2 (M+Na⁺).

<368> d) N-((S)-2-메틸-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-프로필)-4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트

<369> 4-((S)-3-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-부티릴아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 565.2(MH⁺).

<370> 실시예 22

<371> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미드]-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 아세테이트

<372> a) 4-[2-(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미드]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

<373> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미드]-벤조산 (실시예 1/c) 및 4-[2-(2-아미노-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 2)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 728.2 (M+Na⁺).

<374> b) 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미드]-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 아세테이트

<375> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미드]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 프리페라티브(preparative) HPLC 정제를 거쳐 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 606.2 (MH⁺).

<376> 실시예 23

<377> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미드]-N-[(2-피페리딘-1-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<378> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-아세트산

(실시예 2/b) 및 2-피페리딘-1-일-에틸아민 (EMKA-Chemie)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 606.2 (MH⁺).

<379> 실시예 24

<380> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-디메틸아미노-에틸)-메틸-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드

<381> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 N,N,N'-트리메틸에틸렌디아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 580.2 (MH⁺).

<382> 실시예 25

<383> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-디메틸아미노-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<384> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 3-디메틸아미노-1-프로필아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 580.2 (MH⁺).

<385> 실시예 26

<386> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-디에틸아미노-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<387> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 3-디에틸아미노-1-프로필아민 (Fluka)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 608.2 (MH⁺).

<388> 실시예 27

<389> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-모르폴린-4-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<390> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 3-모르폴린-4-일 프로필아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 622.2 (MH⁺).

<391> 실시예 28

<392> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<393> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 634.2 (MH⁺).

<394> 실시예 29

<395> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-이미다졸-1-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<396> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 3-이미다졸-1-일-프로필아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 603.2 (MH⁺).

<397> 실시예 30

<398> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-모르폴린-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<399> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 2-모르폴린-4-일-에틸아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 608.2 (MH⁺).

<400> 실시예 31

<401> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-피롤리딘-1-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드

<402> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 2-피롤리딘-1-일-에틸아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 592.2 (MH⁺).

<403> 실시예 32

- <404> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-디이소프로필아미노-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <405> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산(실시예 2/b) 및 2-디이소프로필아미노-1-에틸아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 622.2 (MH⁺).
- <406> 실시예 33
- <407> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-디메틸아미노-1-메틸-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <408> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산(실시예 2/b) 및 2-디메틸아미노-1-메틸-에틸아민 (Fluka)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 580.2 (MH⁺).
- <409> 실시예 34
- <410> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(2-메틸아미노-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <411> 디클로로메탄(2 mL) 및 디메틸포름아미드(0.2 mL) 및 (2-아미노-에틸)-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (Fluka)(17 mg, 0.1 밀리몰)의 혼합물에 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산(실시예 2/b) (42 mg, 0.085 밀리몰)이 용해된 교반되는 용액에 HBTU (46 mg, 0.12 밀리몰) 및 트리에틸아민 (30 μL, 0.2 밀리몰)을 추가하였다. 이 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음 Kieselgel 60 (0.015-0.040 mm)을 흡착제(Merck)로 하고 100% A 용리액에서 출발하여 100% B 용리액으로 처리하는 구배 용출을 이용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 20분간(용리액 A: n-헥산; 용리액 B: 에틸 아세테이트) 정제하였다. 정제된 화합물을 에틸 아세테이트 (0.5 mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트(2.0 mL) 중의 2.5M 염화수소를 추가하고 그 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 석출한 생성물을 여과하고, 디에틸 에테르로 세척하고 진공에서 건조시켜 31 mg (62%)의 표제 화합물을 얻었다. MS (EI) 552.2 (MH⁺).
- <412> 실시예 35
- <413> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-디메틸아미노-2,2-디메틸프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <414> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산(실시예 2/b) 및 N,N,2,2-테트라메틸-1,3-프로판디아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 608.2 (MH⁺).
- <415> 실시예 36
- <416> 4-[2-(3-디에틸아미노-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <417> a) 3-디에틸아미노-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠
- <418> 실시예 1/a에 기재된 방법에 따라서 3-디에틸아미노-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 287.1 (MH⁺).
- <419> b) 2-(3-디에틸아미노-페녹시)-페닐아민
- <420> 실시예 1/b에 기재된 방법에 따라서 3-디에틸아미노-1-(2-니트로페녹시)-벤젠으로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <421> c) 4-[2-(3-디에틸아미노-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산
- <422> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-(3-디에틸아미노-페녹시)-페닐아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 441.1 (MH⁺).
- <423> d) 4-[2-(3-디에틸아미노-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드

- <424> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(3-디에틸아미노-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 594.3 (MH⁺).
- <425> **실시예 37**
- <426> **4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <427> a) **4-브로모-2-클로로-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠**
- <428> 실시예 1/a에 기재된 방법에 따라서 4-브로모-2-클로로-페놀로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 329.3 (MH⁺).
- <429> b) **2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐아민**
- <430> 실시예 1/b에 기재된 방법에 따라서 4-브로모-2-클로로-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 300.2 (MH⁺).
- <431> c) **4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산**
- <432> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <433> d) **4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[피페리딘-4-일메틸]-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <434> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 12)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 637.1 (MH⁺).
- <435> **실시예 38**
- <436> **디메틸-카르바산 4-[2-(2-{4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세틸아미노)-에틸]-페닐 에스테르**
- <437> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 디메틸-카르바산 4-(2-아미노-에틸)-페닐 에스테르 [W02003093245호]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 686.2 (MH⁺).
- <438> **실시예 39**
- <439> **4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(4-구아니디노메틸)-벤질카르바모일]-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <440> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 N-(4-아미노메틸)-벤질-구아니딘 디히드로클로라이드 (참고예 7)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 656.2 (MH⁺).
- <441> **실시예 40**
- <442> **4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드**
- <443> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-아민 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 614.3 (MH⁺).
- <444> **실시예 41**
- <445> **N-[[비스-(3-디메틸아미노-프로필)-카르바모일]-메틸]-4-[2-(2,4-디클로로페녹시)-페닐설파모일]-벤즈아미드**

- <446> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 N-(3-디메틸아미노-프로필)-N',N'-디메틸프로판-1,3-디아민 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 665.2 (MH⁺).
- <447> **실시예 42**
- <448> **2-(2-(4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노)-아세틸아미노)-(S)-3-(1H-이미다졸-4-일)-프로피온산 메틸 에스테르**
- <449> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 L-히스티딘 메틸 에스테르 디히드로클로라이드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 647.2 (MH⁺).
- <450> **실시예 43**
- <451> **4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-N-([메틸-(2-피리딘-2-일-에틸)-카르바모일]-메틸)-벤즈아미드**
- <452> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 메틸-(2-피리딘-4-일-에틸)-아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 614.2 (MH⁺).
- <453> **실시예 44**
- <454> **2-(2-(4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노)-아세틸아미노)-(S)-5-구아니디노-펜탄산 메틸 에스테르 히드로클로라이드**
- <455> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 L-아르기닌 메틸 에스테르 디히드로클로라이드 (Fluka)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 666.2 (MH⁺).
- <456> **실시예 45**
- <457> **(S)-2-아미노-6-(2-(4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노)-아세틸아미노)-헥산산 메틸 에스테르**
- <458> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 L-리신 메틸 에스테르 디히드로클로라이드 (Bachem)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 638.2 (MH⁺).
- <459> **실시예 46**
- <460> **(S)-2-(2-(4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노)-아세틸아미노)-숙신아미드산 메틸 에스테르**
- <461> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설폰아미노]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 L-아스파라긴 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (Bachem)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 666.2 (MH⁺).
- <462> **실시예 47**
- <463> **4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-N-[(3-피페리딘-1-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드**
- <464> a) **4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르**
- <465> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조산 (실시예 5/a) 및 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 455.2 (MH⁺).
- <466> b) **4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노}-아세트산**
- <467> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 에틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 427.2 (MH⁺).

- <468> c) 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(3-피페리딘-1-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <469> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 및 3-피페리딘-1-일-프로필아민 (EMKA-Chemie)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 551.2 (MH⁺).
- <470> 실시예 48
- <471> N-[(3-[1,4']비피페리디닐-1'-일-프로필카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <472> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 3-[1,4']비피페리디닐-1'-일-프로필아민 트리히드로클로라이드 (참고예 3)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 634.2 (MH⁺).
- <473> 실시예 49
- <474> N-[(4-[1,4']비피페리디닐-1'-페닐카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <475> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 4-[1,4']비피페리디닐-1'-일-페닐아민 [J. Med. Chem. 46 (2003) 1803-1806]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 668.4 (MH⁺).
- <476> 실시예 50
- <477> 트랜스-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실-카르바모일]-메틸]-벤즈아미드
- <478> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 트랜스-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실아민 디히드로클로라이드(참고예 4)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 605.2 (MH⁺).
- <479> 실시예 51
- <480> 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[[3-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-프로필카르바모일]-메틸]-벤즈아미드
- <481> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 2-(4-피리딘-4-일-피페라진-1-일)-프로필아민 (참고예 8)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 629.2 (MH⁺).
- <482> 실시예 52
- <483> N-[[2-(디메틸아미노-에틸)-메틸-카르바모일]-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <484> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 N,N,N'-트리메틸렌디아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 511.2 (MH⁺).
- <485> 실시예 53
- <486> N-[(2-메틸아미노-에틸카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <487> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 (2-아미노-에틸)-메틸-카르바산 tert-부틸 에스테르 (Fluka)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 483.2 (MH⁺).
- <488> 실시예 54
- <489> N-[(3-디메틸아미노-프로필카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <490> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 3-디메틸아미노-1-프로필아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 511.2 (MH⁺).
- <491> 실시예 55

- <492> N-[(3-디에틸아미노-프로필카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <493> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 3-디에틸아미노-1-프로필아민 (Fluka)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 539.2 (MH⁺).
- <494> 실시예 56
- <495> N-[(3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <496> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 565.2 (MH⁺).
- <497> 실시예 57
- <498> N-[(3-이미다졸-1-일-프로필카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <499> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 3-이미다졸-1-일-프로필아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 534.2 (MH⁺).
- <500> 실시예 58
- <501> 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(2-피롤리딘-1-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <502> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 2-피롤리딘-1-일-에틸아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 523.2 (MH⁺).
- <503> 실시예 59
- <504> N-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(4-피페리딘-4-일-부틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <505> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 4-(4-아미노-부틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 5)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 634.2 (MH⁺).
- <506> 실시예 60
- <507> N-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-(4-피페리딘-4-일카르바모일메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <508> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 4-아미노-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (Fluka)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 578.2 (MH⁺).
- <509> 실시예 61
- <510> 4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(3-피페리딘-4-일-프로필카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <511> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 4-(3-아미노-프로필)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 6)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 620.2 (MH⁺).
- <512> 실시예 62
- <513> N-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(4-피페리딘-1-일-시클로헥실-카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <514> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 4-피페리딘-1-일-시클로헥실아민 [J. Am. Chem. Soc. 68 (1946) 1296]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 660.2 (MH⁺).
- <515> 실시예 63

- <516> N-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[(4-피페리딘-1-일-부틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <517> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 2/b) 및 4-피페리딘-1-일-부틸아민 [*J. Med. Chem.* 45 (2002) 1128-1141]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 634.2 (MH⁺).
- <518> 실시예 64
- <519> N-[[[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-페닐설파모일]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <520> a) 4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산
- <521> 실시예 3/a에 기재된 방법에 따라서 2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-페닐아민 [*J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* (1976) 1279-1285]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 438.0 (MH⁺).
- <522> b) N-[[[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-페닐설파모일]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <523> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 591.2 (MH⁺).
- <524> 실시예 65
- <525> N-[[[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-4-[2-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-페닐설파모일]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <526> a) 4-[2-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산
- <527> 실시예 3/a에 기재된 방법에 따라서 2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-페닐아민 [*J. Med. Chem.* 13 (1970) 295-297]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 454.1 (MH⁺).
- <528> b) N-[[[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸]-4-[2-(4-트리플루오로메톡시-페녹시)-페닐설파모일]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <529> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(4-트리플루오로메틸-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 607.2 (MH⁺).
- <530> 실시예 66
- <531> 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-(피페리딘-4-일카르바모일메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <532> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 4-아미노-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 509.2 (MH⁺).
- <533> 실시예 67
- <534> (S)-6-아미노-2-{2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-헥산산 메틸 에스테르 히드로클로라이드
- <535> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 N-(tert-부톡시카르보닐)-L-리신 메틸 에스테르 히드로클로라이드(Fluka)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 569.2 (MH⁺).
- <536> 실시예 68
- <537> N-카르바모일메틸-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드

- <538> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 탄산암모늄으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 426.2 (MH⁺).
- <539> **실시예 69**
- <540> **N-[(2-히드록시-에틸카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <541> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 에탄올아민 히드로클로라이드(Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 470.2 (MH⁺).
- <542> **실시예 70**
- <543> **N-[(3-히드록시-프로필카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <544> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 3-아미노-1-프로판올 히드로클로라이드(Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 484.2 (MH⁺).
- <545> **실시예 71**
- <546> **N-[(4-히드록시-부틸카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <547> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 4-아미노-1-부탄올 히드로클로라이드(Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 498.2 (MH⁺).
- <548> **실시예 72**
- <549> **N-시클로헥틸카르바모일메틸-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <550> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 시클로헥틸아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 522.2 (MH⁺).
- <551> **실시예 73**
- <552> **N-[(4-시아노메틸)-페닐카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <553> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 (4-아미노-페닐)-아세트아미드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 541.2 (MH⁺).
- <554> **실시예 74**
- <555> **N-시클로헥실카르바모일-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <556> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 시클로헥실아민(Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 508.2 (MH⁺).
- <557> **실시예 75**
- <558> **N-시클로펜틸카르바모일-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <559> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 시클로펜틸아민(Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 494.2 (MH⁺).
- <560> **실시예 76**
- <561> **N-[(2-아세틸아미노)-페닐카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <562> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 N-(2-아미노-페닐)-아세트아미드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 559.2 (MH⁺).
- <563> **실시예 77**
- <564> **4-(2-벤조일-페닐설폰아미노)-N-시클로헥실카르바모일메틸-벤즈아미드**

- <565> a) 4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조산
- <566> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-아미노-벤조페논으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 382.2 (MH⁺).
- <567> b) [4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 에틸 에스테르
- <568> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조산 및 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 867.2 (MH⁺).
- <569> c) [4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산
- <570> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 에틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 439.2 (MH⁺).
- <571> d) 4-(2-벤조일-페닐설파모일)-N-시클로헥실카르바모일메틸-벤즈아미드
- <572> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 및 시클로헥실아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 520.2 (MH⁺).
- <573> **실시예 78**
- <574> 4-(2-벤조일-페닐설파모일)-N-[(4-[1,4']비피페리디닐-1'-일-페닐카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <575> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 77/c) 및 4-[1,4']비피페리디닐-1'-일-페닐아민 [*J. Med. Chem.* 46 (2003) 1803-1806]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 680.2 (MH⁺).
- <576> **실시예 79**
- <577> 트랜스-4-(2-벤조일-페닐설파모일)-N-[(4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <578> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 77/c) 및 트랜스-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실아민 디히드로클로라이드 (참고예 4)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 617.2 (MH⁺).
- <579> **실시예 80**
- <580> 4-(2-벤조일-페닐설파모일)-N-(피페리딘-4-일카르바모일메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <581> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 77/c) 및 4-아미노-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (Fluka)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 521.2 (MH⁺).
- <582> **실시예 81**
- <583> 4-(2-벤조일-페닐설파모일)-N-[(4-피페리딘-1-일-시클로헥실카르바모일)-메틸]-벤즈아미드
- <584> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-벤조일-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 77/c) 및 4-피페리딘-1-일-시클로헥실아민 [*J. Am. Chem. Soc.* 68 (1946) 1296]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 603.2 (MH⁺).
- <585> **실시예 82**
- <586> N-[(1-[(1-에틸-피페리딘-1-일메틸)-카르바모일]-1-메틸-에틸)-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <587> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 2-메틸-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피온산 (실시예 20/b) 및 C-(1-에틸-피페리딘-4-일)-메틸아민 [*Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 34 (1999) 329-342]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 579.2 (MH⁺).

- <588> **실시예 83**
- <589> **4-(2-페녹시-페닐설파모일)-N-[(4-피페리딘-4-일-부틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <590> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 4-(4-아미노-부틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 5)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 565.2 (MH⁺).
- <591> **실시예 84**
- <592> **N-[(S)-2-(4-히드록시-페닐)-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트**
- <593> a) (S)-3-(4-히드록시-페닐)-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피온산 메틸 에스테르
- <594> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조산 (실시예 5/a) 및 L-티로신 메틸 에스테르 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 547.2 (MH⁺).
- <595> b) (S)-3-(4-히드록시-페닐)-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피온산
- <596> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 (S)-3-(4-히드록시-페닐)-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피온산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 533.2 (MH⁺).
- <597> c) 4-[(S)-3-(4-히드록시-페닐)-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피오닐아미노]-메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <598> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 (S)-3-(4-히드록시-페닐)-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피온산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 751.2 (M+Na⁺).
- <599> d) N-[(S)-2-(4-히드록시-페닐)-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트
- <600> 실시예 3/c에 기재된 방법에 따라서 4-[(S)-3-(4-히드록시-페닐)-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피오닐아미노]-메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS (EI) 629.2 (MH⁺).
- <601> **실시예 85**
- <602> **N-[(S)-5-아미노-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-펜틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드 디트리플루오로아세테이트**
- <603> a) (S)-6-tert-부톡시카르보닐아미노-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-헥산산 메틸 에스테르
- <604> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조산 (실시예 5/a) 및 N-(tert-부톡시카르보닐)-L-리신 메틸 에스테르 [Bull. Chem. Soc. Jpn. 37 (1964) 1471-1477]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 634.4 (M+Na⁺)
- <605> b) (S)-6-tert-부톡시카르보닐아미노-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-헥산산
- <606> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 (S)-6-tert-부톡시카르보닐아미노-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-헥산산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 598.2 (MH⁺)
- <607> c) 4-[(S)-6-tert-부톡시카르보닐아미노-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-헥사노일아미노]-메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <608> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 (S)-6-tert-부톡시카르보닐아미노-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-헥산산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 816.2 (M+Na⁺)

- <609> d) N-((S)-5-아미노-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-펜틸)-4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤즈아미드 디트리플루오로아세테이트
- <610> 실시예 3/c에 기재된 방법에 따라서 4-((S)-6-tert-부톡시카르보닐아미노-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-헥사노일아미노)-메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 594.2 (MH⁺)
- <611> 실시예 86
- <612> 4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-N-((1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-시클로프로필)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트
- <613> a) 1-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-시클로프로판카르복시산 메틸 에스테르
- <614> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조산 (실시예 5/a) 및 메틸 1-아미노-시클로프로판-카르복실레이트 히드로클로라이드 (Sigma)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 467.1(MH⁺)
- <615> b) 1-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-시클로프로판카르복시산
- <616> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 1-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-시클로프로판카르복시산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 453.1 (MH⁺)
- <617> c) 4-[(1-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-시클로프로판카르보닐)-아미노]-메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <618> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 1-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-시클로프로판카르복시산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 671.2 (M+Na⁺)
- <619> d) 4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-N-((1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-시클로프로필)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트
- <620> 실시예 3/c에 기재된 방법에 따라서 4-[(1-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-시클로프로판카르보닐)-아미노]-메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 549.2 (MH⁺)
- <621> 실시예 87
- <622> 4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-N-페닐카르바모일메틸-벤즈아미드
- <623> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 아닐린으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 502.1 (MH⁺)
- <624> 실시예 88
- <625> 4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-N-((5-트리플루오로메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일카르바모일)-메틸)-벤즈아미드
- <626> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 5-트리플루오로메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 578.2 (MH⁺)
- <627> 실시예 89
- <628> 4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-N-([1,3,4]티아디아졸-2-일카르바모일메틸)-벤즈아미드
- <629> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미드)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 [1,3,4]티아디아졸-2-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 510.2 (MH⁺)
- <630> 실시예 90

- <631> N-[(1H-인돌-6-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <632> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 1H-인돌-6-일아민(Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 541.2 (MH⁺)
- <633> 실시예 91
- <634> N-[(1H-벤조이미다졸-2-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <635> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 1H-벤조이미다졸-2-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 542.2 (MH⁺)
- <636> 실시예 92
- <637> N-[(2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-4-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <638> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 2,2-디플루오로-벤조[1,3]디옥솔-4-일아민 (ABCR)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 582.2 (MH⁺)
- <639> 실시예 93
- <640> N-[(4-메틸-티아졸-2-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <641> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 4-메틸-티아졸-2-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 523.2 (MH⁺)
- <642> 실시예 94
- <643> N-(벤조티아졸-2-일카르바모일메틸)-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <644> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 벤조티아졸-2-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 559.2 (MH⁺)
- <645> 실시예 95
- <646> N-[(4-시아노-1H-피라졸-3-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <647> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 3-아미노-1H-피라졸-4-카르보니트릴 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 517.2 (MH⁺)
- <648> 실시예 96
- <649> N-[(5-메틸-티아졸-2-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <650> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 5-메틸-티아졸-2-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 523.2 (MH⁺)
- <651> 실시예 97
- <652> N-[(5-메틸-2H-피라졸-3-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <653> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 5-메틸-2H-피라졸-3-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 506.1 (MH⁺)
- <654> 실시예 98
- <655> N-[(6-아세틸아미노-피리딘-3-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <656> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 N-(5-아미노-피리딘-2-일)-아세트아미드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 560.1 (MH⁺)
- <657> 실시예 99

- <658> N-[(1H-인돌-4-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <659> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 1H-인돌-4-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 541.1 (MH⁺)
- <660> 실시예 100
- <661> N-(벤조티아졸-6-일카르바모일메틸)-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <662> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 벤조티아졸-6-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 559.2 (MH⁺)
- <663> 실시예 101
- <664> N-[(1H-인돌-5-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <665> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 1H-인돌-5-일아민(Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 541.2(MH⁺)
- <666> 실시예 102
- <667> N-[(3,5-디메틸-이소옥사졸-4-일카르바모일)-메틸]-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드
- <668> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 3,5-디메틸-이소옥사졸-4-일아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 521.2(MH⁺)
- <669> 실시예 103
- <670> 4-(2-페닐아미노-페닐설파모일)-N-{[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸}-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <671> a) 4-(2-페닐아미노-페닐설파모일)-벤조산
- <672> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-아미노-디페닐아민 (Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 369.2 (MH⁺)
- <673> b) 4-({2-[4-(2-페닐아미노-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <674> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페닐아미노-페닐설파모일)-벤조산 및 4-[(2-아미노-아세틸아미노)-메틸]-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (참고예 1)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 622.2 (MH⁺)
- <675> c) 4-(2-페닐아미노-페닐설파모일)-N-{[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-메틸}-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <676> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-({2-[4-(2-페닐아미노-페닐설파모일)-벤조일아미노]-아세틸아미노}-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 522.2 (MH⁺)
- <677> 실시예 104
- <678> N-{(S)-2-히드록시-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸}-4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트
- <679> a) (S)-3-히드록시-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피온산 메틸 에스테르
- <680> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조산 (실시예 5/a) 및 L-세린 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (Aldrich)로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <681> b) (S)-3-히드록시-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피온산
- <682> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 (S)-3-히드록시-2-[4-(2-페녹시-페닐설파모일)-벤조일아미노]-프로피온산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 457.3 (MH⁺)

- <683> c) 4-((S)-3-히드록시-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-프로피오닐아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <684> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 (S)-3-히드록시-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-프로피온산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 675.2 (M+Na⁺)
- <685> d) N-((S)-2-히드록시-1-[(피페리딘-4-일메틸)-카르바모일]-에틸)-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드 트리플루오로아세테이트
- <686> 실시예 3/c에 기재된 방법에 따라서 4-((S)-3-히드록시-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-프로피오닐아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 553.2 (MH⁺)
- <687> **실시예 105**
- <688> **(S)-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-펜탄디온산 5-아미드 1-[(피페리딘-4-일메틸)-아미드] 히드로클로라이드**
- <689> a) (S)-4-카르바모일-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-부티르산 메틸 에스테르
- <690> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤조산 (실시예 5/a) 및 L-글루타민 메틸 에스테르 히드로클로라이드 (Senn Chemicals)로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <691> b) (S)-4-카르바모일-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-부티르산
- <692> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 (S)-4-카르바모일-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-부티르산 메틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 498.3(MH⁺)
- <693> c) 4-((S)-4-카르바모일-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-부티릴아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르
- <694> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 (S)-4-카르바모일-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-부티르산 및 4-아미노메틸-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 716.2(M+Na⁺)
- <695> d) (S)-2[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-펜탄디오익산 5-아미드 1-[(피페리딘-4-일메틸)-아미드]히드로클로라이드
- <696> 실시예 1/e에 기재된 방법에 따라서 4-((S)-4-카르바모일-2-[4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노)-부티릴아미노)-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 594.5(MH⁺)
- <697> **실시예 106**
- <698> **N-시클로옥틸카르바모일메틸-4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)-벤즈아미드**
- <699> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-페녹시-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 47/b) 및 시클로옥틸아민(Aldrich)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 536.2 (MH⁺)
- <700> **실시예 107**
- <701> **4-(2-벤조일-페닐설폰아미노)-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드**
- <702> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 [4-(2-벤조일-페닐설폰아미노)]-벤조일아미노]-아세트산 (실시예 77/c) 및 4-(2-아미노-에틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 [Bioorg. Med. Chem. Lett.; 13 (2003) 2167-2172]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 549.2 (MH⁺)
- <703> **실시예 108**

- <704> 4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <705> a) 4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-벤조산
- <706> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 (2-아미노-페닐)-(2,4-디클로로-페닐)-메타논 [*Synthesis*, (1980) 677-688] 및 4-클로로설파모일-벤조산으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 451 (MH⁺)
- <707> b) {4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르
- <708> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-벤조산 및 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 536.1 (MH⁺)
- <709> c) {4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산
- <710> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 508 (MH⁺)
- <711> d) 4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-N-[(2-피페리딘-4-일-에틸카르바모일)-메틸]-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <712> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 및 4-(2-아미노-에틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 [*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 13 (2003) 2167-2172]로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 618.4 (MH⁺)
- <713> 실시예 109
- <714> 트랜스-4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-N-[[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실카르바모일]-메틸]-벤즈아미드
- <715> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 108/c) 및 트랜스-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실아민 디히드로클로라이드 (참고예 4)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 686.2 (MH⁺).
- <716> 실시예 110
- <717> 4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-N-(피페리딘-4-일카르바모일메틸)-벤즈아미드 히드로클로라이드
- <718> 실시예 34에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2,4-디클로로-벤조일)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 (실시예 108/c) 및 4-아미노-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 (Fluka)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 589.3 (MH⁺).
- <719> 실시예 111
- <720> 트랜스-4-[2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-N-[[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실카르바모일]-메틸]-벤즈아미드
- <721> a) 2-클로로-4-플루오로-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠
- <722> 실시예 1/a에 기재된 방법에 따라서 2-클로로-4-플루오로-페놀로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <723> b) 2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐아민
- <724> 실시예 1/b에 기재된 방법에 따라서 2-클로로-4-플루오로-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠으로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <725> c) 4-[2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산
- <726> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 422.1 (MH⁺).

- <727> d) {4-[2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르
- <728> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <729> e) {4-[2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산
- <730> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 479 (MH⁺).
- <731> f) 트랜스-4-[2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-N-{[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실카르바모일]-메틸}-벤즈아미드
- <732> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 및 트랜스-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실아민 디히드로클로라이드 (참고예 4)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 657.4 (MH⁺).
- <733> **실시예 112**
- <734> **트랜스-4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-{[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실카르바모일]-메틸}-벤즈아미드**
- <735> a) 4-브로모-2-클로로-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠
- <736> 실시예 1/a에 기재된 방법에 따라서 4-브로모-2-클로로-페놀로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 329.3 (MH⁺).
- <737> b) 2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐아민
- <738> 실시예 1/b에 기재된 방법에 따라서 4-브로모-2-클로로-1-(2-니트로-페녹시)-벤젠으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 300.2 (MH⁺).
- <739> c) 4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산
- <740> 실시예 1/c에 기재된 방법에 따라서 2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐아민으로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 483.4 (MH⁺).
- <741> d) {4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르
- <742> 실시예 1/d에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조산 및 글리신 에틸 에스테르 히드로클로라이드로부터 표제 화합물을 제조하였다.
- <743> e) {4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산
- <744> 실시예 2/b에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 에틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 541.1 (MH⁺).
- <745> f) 트랜스-4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-N-{[4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실카르바모일]-메틸}-벤즈아미드
- <746> 실시예 2/c에 기재된 방법에 따라서 {4-[2-(4-브로모-2-클로로-페녹시)-페닐설파모일]-벤조일아미노}-아세트산 및 트랜스-4-(2-피롤리딘-1-일-에틸)-시클로헥실아민 디히드로클로라이드 (참고예 4)로부터 표제 화합물을 제조하였다. MS(EI) 719.4(MH⁺).
- <747> **실시예 113**
- <748> **약학적 조성물의 제조:**
- <749> **a) 정제:**
- <750> 0.01-50%의 화학식(I)의 활성 성분, 15-50%의 락토오스, 15-50%의 감자 녹말, 5-15%의 폴리비닐 피롤리돈, 1-

5%의 활석, 0.01-3%의 스테아르산 마그네슘, 1-3%의 콜로이드 이산화실리콘 및 2-7%의 울트라아밀로펙틴을 혼합한 다음 습윤 과립화에 의해 과립화하고 정제로 압축하였다.

<751> b) 드라제(Dragee), 필름코팅된 정제:

<752> 상기 기재된 방법에 따라 제조한 정제를 장용필름 또는 위용매 필름, 또는 당 및 활석으로 구성된 층으로 코팅하였다. 드라제는 밀랍 및 카르누바 왁스의 혼합물에 의해 연마시켰다.

<753> c) 캡슐:

<754> 0.01-50%의 화학식(I)의 활성 성분, 1-5%의 나트륨 라우릴 설페이트, 15-50%의 녹말, 15-50%의 락토오스, 1-3%의 콜로이드 이산화실리콘 및 0.01-3%의 스테아르산 마그네슘을 완전히 혼합하고, 그 혼합물을 체로 통과시키며 경질 젤라틴 캡슐에 충전시켰다.

<755> d) 현탁액:

<756> 성분: 0.01-15%의 화학식(I)의 활성 성분, 0.01-2%의 수산화나트륨, 0.1-3%의 시트르산, 0.05-0.2%의 니파긴(나트륨 메틸 4-히드록시벤조에이트), 0.005-0.02%의 니파졸, 0.01-0.5%의 카르보폴 (폴리아크릴산), 0.1-5%의 96% 에탄올, 0.1-1%의 향미제, 20-70%의 소르비톨 (70% 수용액) 및 30-50%의 증류수.

<757> 20 ml의 증류수에 니파긴 및 시트르산이 용해된 용액에 카르보폴을 급격한 교반하에서 소량씩 부가하고, 그 용액을 10-12시간 동안 방치하였다. 이어 1 ml의 증류수 중의 수산화나트륨, 소르비톨의 수용액 및 에탄올성 라즈베리 향미를 교반하면서 부가하였다. 여기에 활성성분을 소량씩 부가하고 함침 균질화에 의해 현탁시켰다. 마지막으로 상기 현탁액은 증류수를 사용하여 소망하는 최종 부피로 만들고 현탁 시럽을 콜로이드 밀링(milling) 장치를 통과시켰다.

<758> e) 좌약:

<759> 0.01-15%의 화학식(I)의 활성성분 및 1-20%의 락토오스를 완전히 혼합한 다음 50-95%의 아덱스 프로(adepts pro) 좌약(예컨대 Witepsol 4)을 용해시키고, 35℃로 냉각한 다음 활성성분과 락토오스의 혼합물을 균질하게 혼합시켰다. 얻어진 혼합물을 냉각된 틀(form)에서 성형하였다.

<760> f) 냉동건조 분말 앰플 조성물:

<761> 주사용으로 하기 위해 2차증류된(bidistilled) 물을 사용하여 만니톨 또는 락토오스의 5% 용액을 만들었다. 주사용으로 하기 위해 2차 증류된 물을 사용하여 화학식(I)의 활성성분의 0.01-5% 용액을 제조한 다음 상기 용액을 여과시켜 멸균 용액으로 만들었다. 이들 2개 용액을 무균 조건하에서 혼합하고, 1 ml 부분으로 앰플에 넣고, 앰플의 내용물을 냉동건조시키며, 또 이들 앰플을 질소하에서 밀봉하였다. 앰플의 내용물은 투여하기 전에 증류수 또는 0.9% (생리적)의 염화나트륨 증류수에 용해시켰다.