



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년02월12일

(11) 등록번호 10-1593708

(24) 등록일자 2016년02월03일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07C 235/38</i> (2006.01) <i>A61K 31/167</i> (2006.01)
 <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>C07C 231/10</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7011284</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2008년12월19일
 심사청구일자 2013년10월11일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년05월24일</p> <p>(65) 공개번호 10-2010-0099134</p> <p>(43) 공개일자 2010년09월10일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/AU2008/001868</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/079692
 국제공개일자 2009년07월02일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/016,134 2007년12월21일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌
 JP평성10306024 A
 WO2006087393 A1
 US20060089413 A1
 JP소화51001440 A</p> | <p>(73) 특허권자
 피브로테크 세라퓨틱 피티와이 엘티디
 오스트레일리아 빅토리아 3000 멜버른 278 콜린스 스트리트 레벨 9</p> <p>(72) 발명자
 켈리, 다렌, 제임스
 오스트레일리아, 빅토리아 3115, 원가 파크, 1-3 케널 위쓰 애비뉴
 윌리엄스, 스펜서, 존
 오스트레일리아, 빅토리아 3058, 코빅, 32 프레스턴 스트리트
 재밋, 스티븐
 오스트레일리아, 빅토리아 3106, 템플스토웨, 4 워릭 글로브</p> <p>(74) 대리인
 손민</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 37 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 **항섬유증 제제의 할로겐화 유사체**

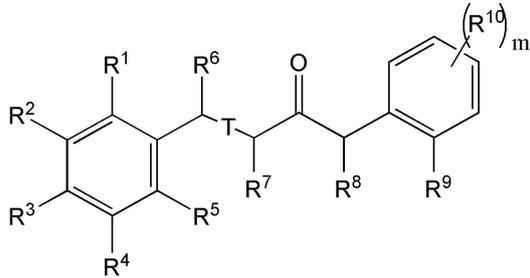
(57) 요약

본 발명은 본 발명의 명세서에 기재된 치환기를 가지는 화학식 (I)의 할로겐화 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그 제조 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



화학식 (I)

상기 식 중에서,

- T는 단일결합, 이중결합 또는 삼중결합이고;

- R¹, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴, 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬아미노, SR¹¹, SO₂H, SO₂NR^{11,12}, SO₂R¹¹, SONR^{11,12}, SOR¹¹, COR¹¹, COOH, COOR¹¹, CONR^{11,12}, NR¹¹COR¹², NR¹¹COOR¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹CONR^{12,13}, NR¹¹R¹² 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- R² 및 R³ 중 적어도 하나는 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 C₁~C₁₂ 알킬옥시, 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 C₂~C₁₂ 알케닐옥시, 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 C₂~C₁₂ 알키닐옥시 및 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 C₃~C₁₂ 시클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 나머지 R² 또는 R³는 C₁~C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐옥시 및 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는; R₂ 및 R₃은 함께 결합하여 X가 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 임의로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬인 -O-X-O-를 형성하고;

- R⁶ 및 R⁷은 T가 단일결합 또는 이중결합일 때 존재하고, T가 삼중결합일 때는 존재하지 않으며, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H, NO₂, CN, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴, 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬아미

노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R^8 는 H, N-보호기, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- R^9 는 $COOH$ 이고;

- R^{10} 은 H, 할로젠, OH, NO_2 , CN, NH_2 , 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

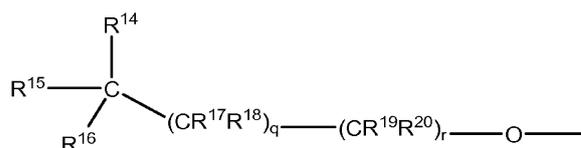
- m은 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 , R^2 및 R^5 중 적어도 1개는 1개 이상의 할로젠 원자를 포함하고 있는 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시기, 1개 이상의 할로젠 원자를 포함하고 있는 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시 및 1개 이상의 할로젠 원자를 포함하고 있는 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 적어도 1개는 다음 화학식 (II)을 갖는 화합물;



화학식 (II)

상기 식 중에서,

- R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁰는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO₂, CN, 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁰ 중 적어도 1개는 할로겐 원자이거나 또는, 할로겐 원자를 포함하고;

- q는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이며;

- r은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

청구항 4

제3항에 있어서, q 및 r은 0이고, R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 중 적어도 2개는 할로겐인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 할로겐은 불소인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵ 중 적어도 1개는 -O-CHF₂기인 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, 적어도 R² 및 R³는 -O-CHF₂기인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, T는 이중결합 또는 삼중결합인 화합물.

청구항 9

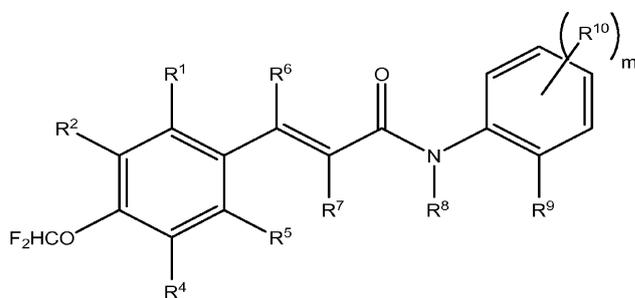
제1항에 있어서, R¹⁰은 할로겐인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, m은 1인 화합물.

청구항 11

다음 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



화학식 (III)

상기 식 중에서,

- R¹, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 임의로 치환된

$C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알킬닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알킬닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며; 단, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 적어도 1개는 할로젠 원자를 포함하고;

- R^2 는 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알킬닐옥시 및 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되며,

- R^6 및 R^7 는 각각 독립적으로 H, NO_2 , CN, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알킬닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알킬닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- R^8 은 H, N-보호기, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알킬닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R^9 는 COOH이며;

- R^{10} 는 H, 할로젠, OH, NO_2 , CN, NH_2 , 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알킬닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알킬닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된

C₂-C₁₂ 알킬닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴 및 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- m은 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

청구항 12

제11항에 있어서, R²는 -O-CHF₂기인 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, R²는 하나 이상의 할로겐 원자를 포함하는 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 14

제11항에 있어서, R¹은 -O-CHF₂기인 화합물.

청구항 15

제11항에 있어서, R⁴는 -O-CHF₂기인 화합물.

청구항 16

제11항에 있어서, R⁵는 -O-CHF₂기인 화합물.

청구항 17

제11항에 있어서, R¹은 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 18

제11항에 있어서, R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 19

제11항에 있어서, R⁵는 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 20

제11항에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 21

제11항에 있어서, R⁶은 CH₃인 화합물.

청구항 22

제11항에 있어서, R⁷은 CH₃인 화합물.

청구항 23

제11항에 있어서, R⁸은 H인 화합물.

청구항 24

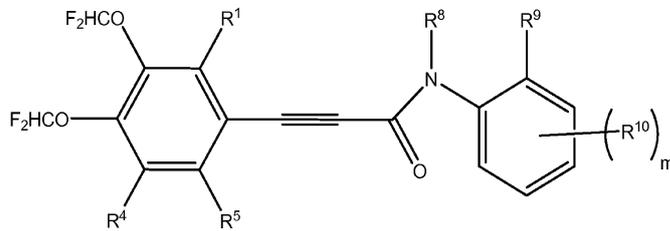
제11항에 있어서, R¹⁰은 할로겐인 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서, m은 1인 화합물.

청구항 26

다음 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



화학식 (V)

상기 식 중에서,

- R¹, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴, 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬아미노, SR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², SO₂R¹¹, SONR¹¹R¹², SOR¹¹, COR¹¹, COOH, COOR¹¹, CONR¹¹R¹², NR¹¹COR¹², NR¹¹COOR¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹CONR¹²R¹³, NR¹¹R¹² 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며; 단, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵ 중 적어도 1개는 할로겐 원자를 포함하고;

- R⁸는 H, N-보호기, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴 및 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- R⁹는 COOR¹¹, CONR¹¹R¹² 및 NR¹¹R¹²로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- R¹⁰는 H, 할로겐, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로

알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴, 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬아미노, SR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², SO₂R¹¹, SONR¹¹R¹², SOR¹¹, COR¹¹, COOH, COOR¹¹, CONR¹¹R¹², NR¹¹COR¹², NR¹¹COOR¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹CONR¹²R¹³, NR¹¹R¹² 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며;

- R¹¹, R¹² 및 R¹³은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴 및 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

- m은 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

청구항 27

제26항에 있어서, R¹은 -O-CHF₂기이고, R⁴ 및 R⁵은 H인 화합물.

청구항 28

제26항에 있어서, R⁴는 -O-CHF₂기이고, R¹ 및 R⁵은 H인 화합물.

청구항 29

제26항에 있어서, R⁵는 -O-CHF₂기이고, R¹ 및 R⁴는 H인 화합물.

청구항 30

제26항 내지 제27항 중 어느 하나의 항에 있어서, R⁸은 H인 화합물.

청구항 31

제26항에 있어서, R⁹는 COOR¹¹ 및 CONR¹¹R¹²로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, R⁹는 COOH, CONH₂ 및 CONHCH₃로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 33

제26항에 있어서, R⁹는 NR¹¹R¹²인 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, R⁹는 NH₂인 화합물.

청구항 35

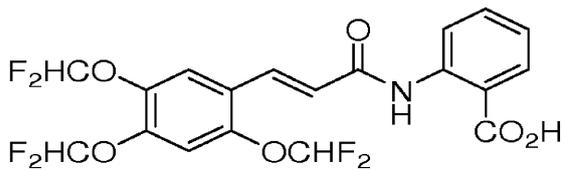
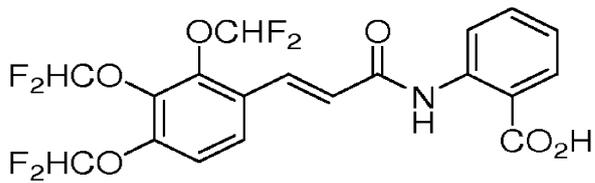
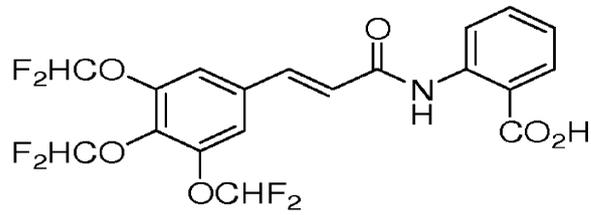
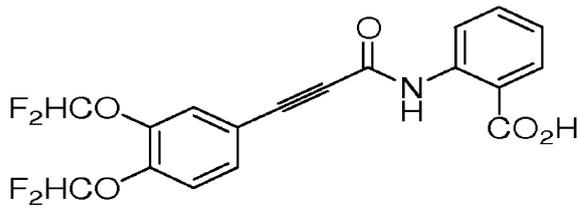
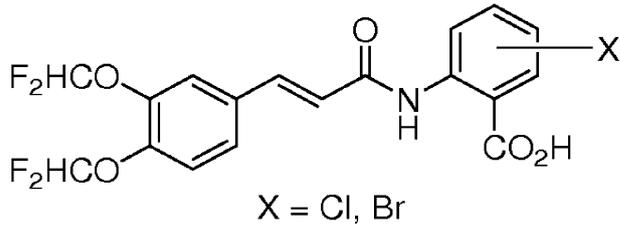
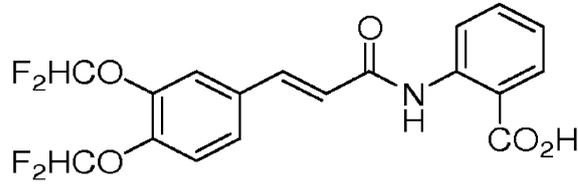
제26항에 있어서, R¹⁰은 할로젠인 화합물.

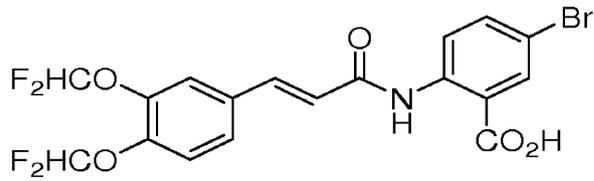
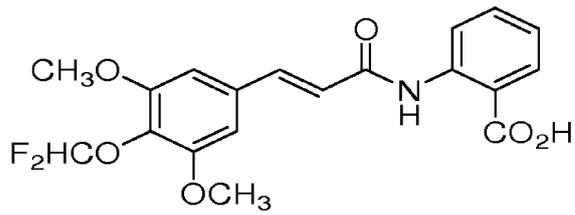
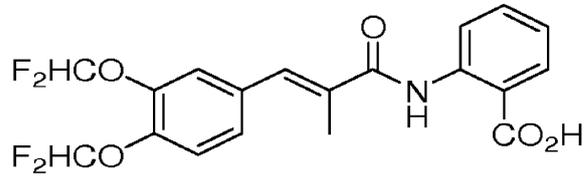
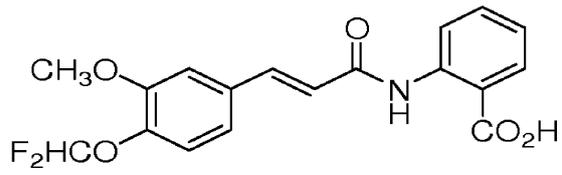
청구항 36

제35항에 있어서, m은 1인 화합물.

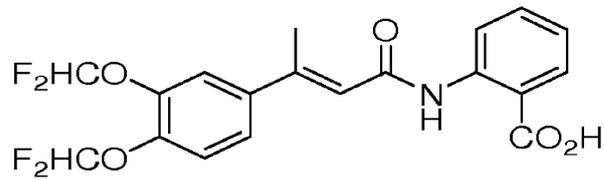
청구항 37

다음으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:





및



청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 국제 특허 출원은 2007년 12월 21일자 출원된 미국 가특허 출원 제60/016,134호의 우선권을 주장하며 그 전체 내용을 참조로 도입한다.

[0002] 본 발명은 항섬유 약제인 트라닐라스트(tranilast)의 유도체에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 할로겐화 신나모일벤즈아마이드 유도체에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 만성 염증의 억제 목적으로 섬유증(fibrosis) 치료에 항염증제를 사용하여 왔으나, 그러한 치료는 효능 및 부작용 측면에서 만족스럽지 못할 수 있다. 섬유증과 관련이 있다고 생각되는 사이토카인(cytokine)의 생성 또는 활성을 억제하는 물질을 얻기 위하여 다수의 연구가 수행되었다. 트라닐라스트(n-[3,4-디메톡시신나모일] 안트라닐산; 상품명 리자벤™(Rizaben™))는 일본에서 흉터증 및 피부경화증과 같은 섬유성 피부 장애 치료용으로 사용되는 항섬유화증 제제(anti-fibrotic agent)이다. 트라닐라스트의 정확한 메커니즘 및 작용 기작이 완전히 이해된 것은 아니지만, TGF-β-신호 경로에 있어서 주요 중간체인 ERK 인산화 반응을 억제하는 능력은, 일련의 세포 유형에 있어서 TGF-β-유도 세포의 기질 생산을 억제하는 것을 비롯한 트라닐라스트의 알려진 활성과 함께 항섬유 효과를 강조한다. 또한 트라닐라스트는 당뇨병 심장병 모델의 실험적 모델을 이용한 심장 섬유모세포(cardiac fibroblast)에서 TGF-β-유도 콜라겐 합성을 경감시키고 알레르기성 비염 및 기관지 천식 등의 알레르기성 질환에서 염증을 감소시키는 것으로 나타났다. 이 외에도, 트라닐라스트는 항증식 활성을 가지는 것으로 나타났다.

[0004] 그러나, 최근에는 몇몇 환자에 있어서의 유전적 요소가 트라닐라스트 유도 고빌리루빈혈증에 대한 민감성을 부여할 수 있는 것으로 알려졌다. 이러한 현상이 발생하는 것에 대한 한 가지 가능성은 글루쿠로노실트란스퍼라제(glucuronosyltransferase) UGT1 A1의 길버트 증후군 다형체의 존재로서, 이는 트라닐라스트 유도 고빌리루빈혈증에 대한 민감성을 증가시킨다. 그러한 고빌리루빈혈증은 이러한 증후군이 있는 개인에 존재하는 낮은 농도의 UGT1 A1 글루쿠노실트란스퍼라제로부터 비롯된 것일 수 있다. 트라닐라스트 그 자체 및 그의 주요 대사체 N3(4-데스메틸-트라닐라스트)는 UGT1 A1의 억제제로서, 잠재적으로 빌리 루빈의 이상 대사 및 축적을 유발하는 것으로 나타났다.

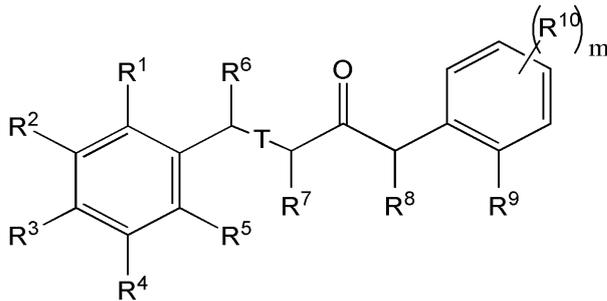
[0005] 따라서, 트라닐라스트에 기초한 화합물은 잠재적 항섬유증, 항염증 및 항증식 또는 항종양 활성을 가지고 트라닐라스트에 대한 대체약/보조약으로서 약학적 성질을 가질 수 있는 화합물을 제공하는 잠재성이 있다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0006] 발명의 요약

[0007] 본 발명은 다음 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물을 제공한다.



[0008] 화학식 (I)

[0009] 상기 식 중에서,

[0010] - T는 단일 결합, 이중 결합 또는 삼중 결합이고,

[0011] - R¹, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴, 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₀ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₆~C₁₈ 아릴옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₈ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 C₁~C₁₂ 알킬아미노, SR¹¹, SO₃H, SO₂NR^{11,12}, SO₂R¹¹, SONR^{11,12}, SOR¹¹, COR¹¹, COOH, COOR¹¹, CONR^{11,12}, NR¹¹COR¹², NR¹¹COOR¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹CONR^{12,13}, NR^{11,12} 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0012] - R² 및 R³ 중 적어도 하나는 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 C₁~C₁₂ 알킬옥시, 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 C₂~C₁₂ 알케닐옥시, 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 C₂~C₁₂ 알키닐옥시 및 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 C₃~C₁₂ 시클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고, 나머지 R² 또는 R³는 C₁~C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂~C₁₂ 알키닐옥시 및 임의로 치환된 C₃~C₁₂ 시클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되거나 또는; R² 및 R³은 함께 결합하여 X가 적어도 하나의 할로젠 원자를 포함하는 임의로 치환된 C₁₋₁₂ 알킬인 -O-X-O-를 형성하고;

[0013] - R⁶ 및 R⁷은 T가 단일 결합 또는 이중 결합일 때 존재하지만, T가 삼중 결합일 때 존재하지 않으며, 각각의 R⁶

및 R^7 은 독립적으로 H, NO_2 , CN, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알키닐옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, SO_2R^{11} , $\text{SONR}^{11}\text{R}^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , COOH , COOR^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0014] - R^8 은 H, N-보호기, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0015] - R^9 는 COOH 이고,

[0016] - R^{10} 은 H, 할로젠, OH, NO_2 , CN, NH_2 , 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알키닐옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, SO_2R^{11} , $\text{SONR}^{11}\text{R}^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , COOH , COOR^{11} , $\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{COR}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{COOR}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $\text{NR}^{11}\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0017] - R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_2\sim\text{C}_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_3\sim\text{C}_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $\text{C}_1\sim\text{C}_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0018] - m은 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

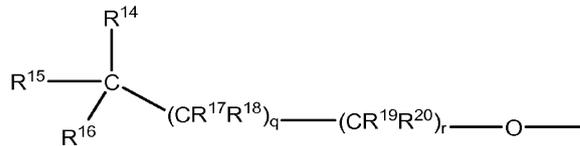
[0019] 삭제

[0020] 삭제

[0021] 삭제

[0022] 특별한 유용성을 가지는 구조적으로 관계있는 화합물 군과 마찬가지로, 상기 화학식 (I)의 화합물의 특정한 변형 구현예는 그의 최종 용도 적용에 있어 특히 유용할 수 있다.

[0023] 몇 가지 구현예에 있어서, R¹, R² 및 R⁵ 중 적어도 1개는 1개 이상의 할로겐 원자를 포함하고 있는 C₁-C₁₂ 알킬옥시, 1개 이상의 할로겐 원자를 포함하고 있는 C₁-C₁₂ 알케닐옥시 및 1개 이상의 할로겐 원자를 함유하고 있는 C₁-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇 가지 구현예에 있어서, C₁-C₁₂ 알킬옥시기는 다음 화학식 (II)와 같다.



[0024]

화학식 (II)

[0025]

상기 식 중에서,

[0026]

[0027] - R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶은 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0028] - R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁰은 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO₂, CN 및 NH₂로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0029] - R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ 및 R²⁰ 중 적어도 1개는 할로겐 원자이거나, 또는 할로겐 원자를 포함하고,

[0030] - q는 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이며,

[0031] - r은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 및 10으로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

[0032] 몇 가지 구현예에 있어서 q 및 r은 0이고 R¹⁴, R¹⁵ 및 R¹⁶ 중 적어도 2개는 할로겐이다.

[0033] 상기 할로겐은 불소, 염소, 브롬 및 요오드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 몇 가지 구현예에 있어서 상기 할로겐은 불소이다.

[0034] 몇 가지 구현예에 있어서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 적어도 1개는 $-O-CHF_2$ 이다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^3 은 $-OCHF_2$ 기이다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^2 및 R^3 은 $-OCHF_2$ 기이다.

[0035] 몇 가지 구현예에 있어서, T는 이중결합 또는 삼중결합이다.

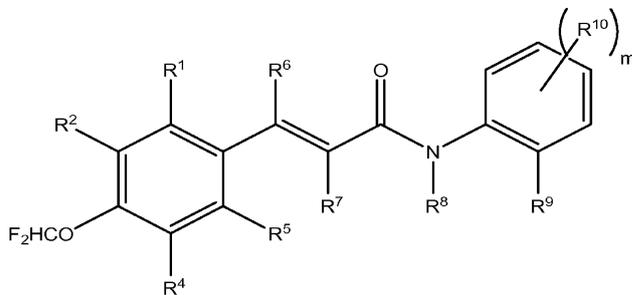
[0036] 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $COOR^{11}$ 및 $CONR^{11}R^{12}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $COOH$, $CONH_2$ 및 $CONHCH_3$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0037] 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 NH_2 이다.

[0038] 몇 가지 구현예에 있어서, n은 1이다.

[0039] 몇 가지 구현예에 있어서, R^{10} 은 할로젠이다.

[0040] 본 발명의 다른 관점에 있어서, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물이 제공된다.



[0041]

화학식 (III)

[0042]

[0043] 상기 식 중에서,

[0044]

- R^1 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, NO_2 , CN, NH_2 , 임의로 치환된 C_1 - C_{12} 알킬, 임의로 치환된 C_2 - C_{12} 알케닐, 임의로 치환된 C_2 - C_{12} 알키닐, 임의로 치환된 C_1 - C_{10} 헤테로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_{12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_3 - C_{12} 시클로알케닐, 임의로 치환된 C_2 - C_{12} 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C_2 - C_{12} 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C_6 - C_{18} 아릴, 임의로 치환된 C_1 - C_{18} 헤테로아릴, 임의로 치환된 C_1 - C_{12} 알킬옥시, 임의로 치환된 C_2 - C_{12} 알케닐옥시, 임의로 치환된 C_2 - C_{12} 알키닐옥시, 임의로 치환된 C_1 - C_{10} 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 C_3 - C_{12} 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_3 - C_{12} 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C_1 - C_{12} 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C_1 - C_{12} 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C_6 - C_{18} 아릴옥시, 임의로 치환된 C_1 - C_{18} 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 C_1 - C_{12} 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터

선택되며; 단, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 적어도 1개는 할로겐 원자를 포함하고,

- R^2 는 적어도 하나의 할로겐 원자를 포함하는 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시 및 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0045]

- R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H, NO_2 , CN, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되고,

[0046]

- R^8 은 H, N-보호기, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0047]

- R^9 는 COOH이고,

[0048]

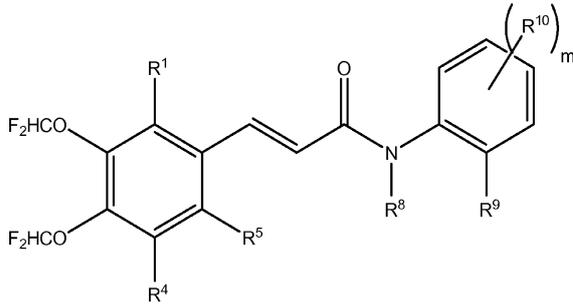
- R^{10} 은 H, 할로겐, OH, NO_2 , CN, NH_2 , 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0049]

- R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된

C₆-C₁₈ 아릴 및 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

- [0050] - m은 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.
- [0051] 몇 가지 구현예에 있어서, R²는 -O-CHF₂기이다.
- [0052] 몇 가지 구현예에 있어서, R²는 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0053] 몇 가지 구현예에 있어서, R¹은 -O-CHF₂기이다.
- [0054] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁴는 -O-CHF₂기이다.
- [0055] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁵는 -O-CHF₂기이다.
- [0056] 몇 가지 구현예에 있어서, R¹은 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0057] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁴는 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0058] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁵는 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시 및 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알킬닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0059] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0060] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁶은 CH₃이다.
- [0061] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁷은 CH₃이다.
- [0062] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁸은 H이다.
- [0063] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁹는 COOR¹¹ 및 CONR¹¹R¹²로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇 가지 구현예에 있어서, R⁹는 COOH, CONH₂ 및 CONHCH₃으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0064] 몇 가지 구현예에 있어서, R⁹는 NR¹¹R¹²이다. 몇 가지 구현예에 있어서, R⁹는 NH₂이다. 몇 가지 구현예에 있어서, R¹⁰은 할로젠이다.
- [0065] 몇 가지 구현예에 있어서, m은 1이다.
- [0066] 본 발명의 다른 관점에 있어서, 다음 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구 약물이 제공된다.



화학식 (IV)

상기 식 중에서,

- R^1 , R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H, 할로젠, OH, NO_2 , CN, NH_2 , 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며; 단, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 R^5 중 적어도 1개는 할로젠을 포함하며,

- R^8 은 H, N-보호기, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

- R^9 는 $COOH$ 이고,

- R^{10} 은 H, 할로젠, OH, NO_2 , CN, NH_2 , 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴옥시, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴옥시, 임의로

로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬아미노, SR^{11} , SO_3H , $SO_2NR^{11}R^{12}$, SO_2R^{11} , $SONR^{11}R^{12}$, SOR^{11} , COR^{11} , $COOH$, $COOR^{11}$, $CONR^{11}R^{12}$, $NR^{11}COR^{12}$, $NR^{11}COOR^{12}$, $NR^{11}SO_2R^{12}$, $NR^{11}CONR^{12}R^{13}$, $NR^{11}R^{12}$ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0074] - R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0075] - m은 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.

[0076] 몇 가지 구현예에 있어서, R^1 은 $-O-CHF_2$ 기이다.

[0077] 몇 가지 구현예에 있어서, R^4 는 $-O-CHF_2$ 기이다.

[0078] 몇 가지 구현예에 있어서, R^5 는 $-O-CHF_2$ 기이다.

[0079] 몇 가지 구현예에 있어서, R^1 은 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시 및 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0080] 몇 가지 구현예에 있어서, R^4 는 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시 및 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0081] 몇 가지 구현예에 있어서, R^5 는 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬옥시 및 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0082] 몇 가지 구현예에 있어서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 H 및 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0083] 몇 가지 구현예에 있어서, R^6 은 CH_3 이다.

[0084] 몇 가지 구현예에 있어서, R^7 은 CH_3 이다.

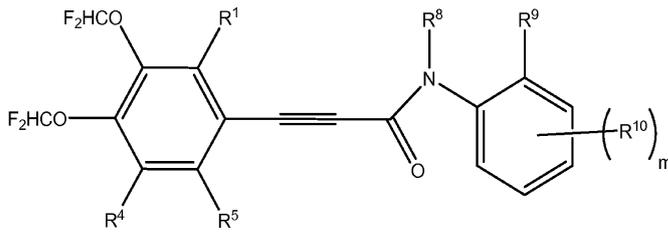
[0085] 몇 가지 구현예에 있어서, R^8 은 H이다.

[0086] 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $COOR^{11}$ 및 $CONR^{11}R^{12}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $COOH$, $CONH_2$ 및 $CONHCH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0087] 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 NH_2 이다.

[0088] 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 할로젠이다. 몇 가지 구현예에 있어서, m은 1이다.

[0089] 본 발명의 다른 관점에서, 다음 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물이 제공된다.



화학식 (V)

상기 식 중에서,

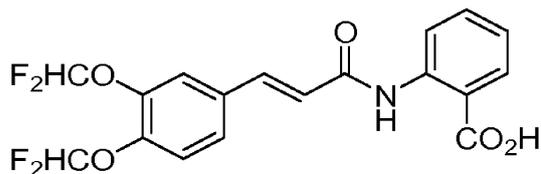
- R¹, R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H, 할로겐, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴, 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬아미노, SR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², SO₂R¹¹, SONR¹¹R¹², SOR¹¹, COR¹¹, COOH, COOR¹¹, CONR¹¹R¹², NR¹¹COR¹², NR¹¹COOR¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹CONR¹²R¹³, NR¹¹R¹² 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며; 단, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵ 중 적어도 1개는 할로겐을 포함하며,

- R⁸은 H, N-보호기, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴 및 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,

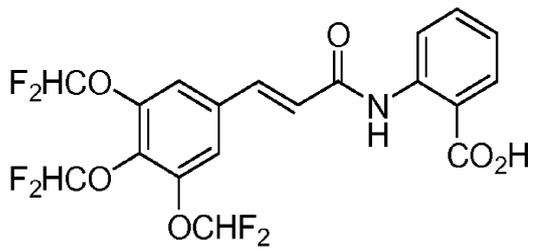
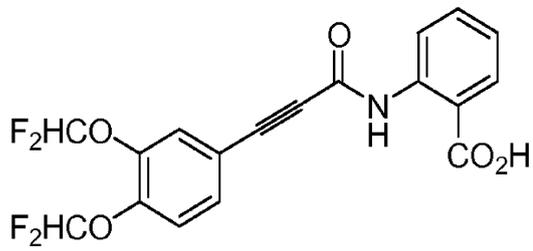
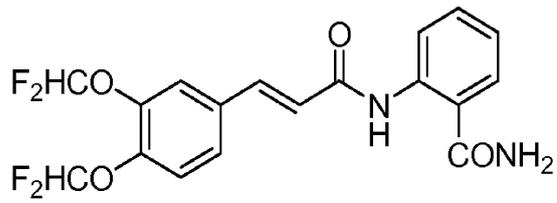
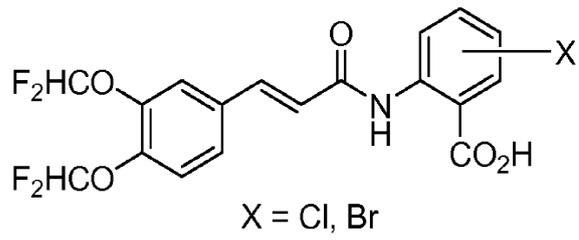
- R⁹는 COOR¹¹, CONR¹¹R¹² 및 NR¹¹R¹²로 이루어진 군으로부터 선택되고,

- R¹⁰은 H, 할로겐, OH, NO₂, CN, NH₂, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴, 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬옥시, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐옥시, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알킬옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알케닐옥시, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴옥시, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬아미노, SR¹¹, SO₃H, SO₂NR¹¹R¹², SO₂R¹¹, SONR¹¹R¹², SOR¹¹, COR¹¹, COOH, COOR¹¹, CONR¹¹R¹², NR¹¹COR¹², NR¹¹COOR¹², NR¹¹SO₂R¹², NR¹¹CONR¹²R¹³, NR¹¹R¹² 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되며,

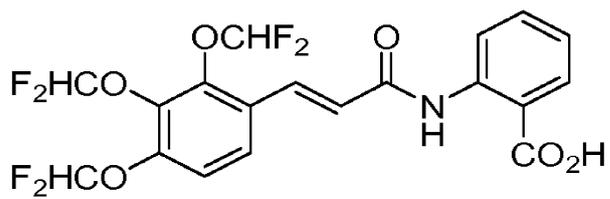
- [0097] - R^{11} , R^{12} 및 R^{13} 은 각각 독립적으로 H, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 알킬, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알케닐, 임의로 치환된 $C_2\sim C_{12}$ 알키닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{10}$ 헤테로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알킬, 임의로 치환된 $C_3\sim C_{12}$ 시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 $C_1\sim C_{12}$ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 $C_6\sim C_{18}$ 아릴 및 임의로 치환된 $C_1\sim C_{18}$ 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며,
- [0098] - m 은 0, 1, 2, 3 및 4로 이루어진 군으로부터 선택되는 정수이다.
- [0099] 몇 가지 구현예에 있어서, R^1 은 $-OCHF_2$ 기, R^4 및 R^5 는 H인 한편, 다른 구현예에 있어서 R^4 는 $-O-CHF_2$ 기, R^1 및 R^5 는 H이다. 또 다른 구현예에 있어서, R^5 는 $-O-CHF_2$ 기, R^1 및 R^4 는 H이다.
- [0100] 몇 가지 구현예에 있어서, R^8 은 H이다.
- [0101] 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $COOR^{11}$ 및 $CONR^{11}R^{12}$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $COOH$, $CONH_2$ 및 $CONHCH_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0102] 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 $NR^{11}R^{12}$ 이다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 NH_2 이다. 몇 가지 구현예에 있어서, R^9 는 할로젠이다.
- [0103] 몇 가지 구현예에 있어서, m 은 1이다.
- [0104] 본 발명의 특정 구현예는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물을 제공한다.



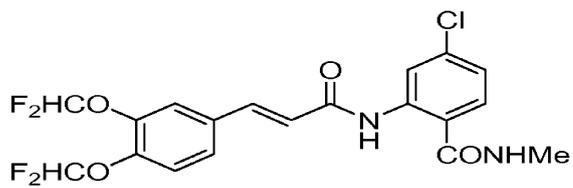
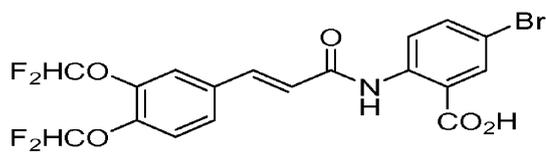
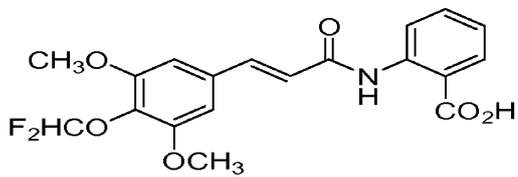
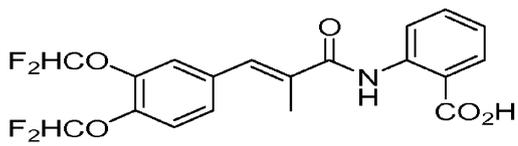
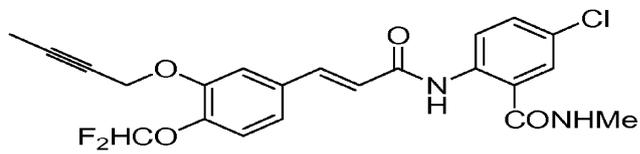
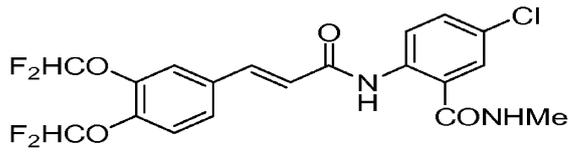
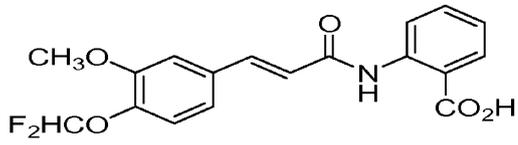
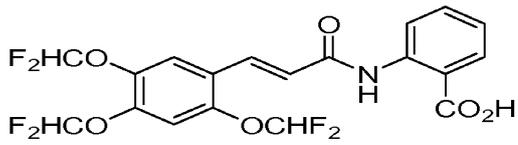
[0105]



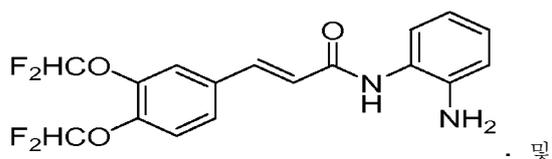
[0106]



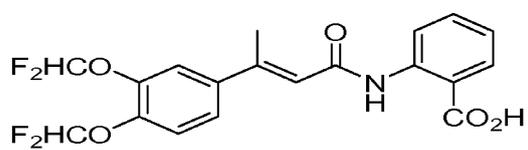
[0107]



[0108]



[0109]



[0110]

[0111] 화학식 (I), (II) 및 (IV)의 화합물 이외에, 여기에 기술되는 구현에는 또한 약학적으로 허용되는 염, 약학적으로 허용되는 N-산화물, 약학적으로 허용되는 전구 약물 및 그러한 화합물의 약학적 활성 대사체 및 그러한 대사체의 약학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0112] 본 발명의 화합물은 항섬유증, 항염증, 항중식 또는 항종양 활성을 가질 수 있으며, 따라서 트라닐라스트에 대한 대체물 및/또는 보조물로서 용도를 발견할 수 있다.

[0113] 상세한 설명

[0114] 본 명세서에서 당업자에게 잘 알려진 다수의 용어가 사용된다. 그럼에도 불구하고, 명확성의 목적을 위하여 다수의 용어가 정의될 것이다.

[0115] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 비치환이라는 용어는 치환체가 없거나 또는, 치환체는 수소뿐이라는 것을 의미한다.

[0116] 본 명세서 전체를 통하여 사용되는 "임의로 치환된"이라는 용어는 기가 1개 또는 그 이상의 비수소 치환기로, 더 치환 또는 융합(다중 고리계를 형성하기 위하여)될 수 있거나, 또는 그렇지 않다는 것을 의미한다. 몇몇 구현예에 있어서, 상기 치환기는 독립적으로 할로겐, =O, =S, -CN, -NO₂, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로알킬, 시클로알킬, 시클로알케닐, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알케닐, 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 아릴알킬, 시클로알킬알케닐, 헤테로시클로알킬알케닐, 아릴알케닐, 헤테로아릴알케닐, 시클로알킬헤테로알킬, 헤테로시클로알킬헤테로알킬, 아릴헤테로알킬, 헤테로아릴헤테로알킬, 하이드록시, 하이드록시알킬, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시시클로알킬, 알콕시헤테로시클로알킬, 알콕시아릴, 알콕시헤테로아릴, 알콕시카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 시클로알킬옥시, 시클로알케닐옥시, 헤테로시클로알킬옥시, 헤테로시클로알케닐옥시, 아릴옥시, 페녹시, 벤질옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬알킬, 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 아실아미노, 아미노알킬, 아릴아미노, 설포닐아미노, 설피닐아미노, 설포닐, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아미노설포닐, 설피닐, 알킬설피닐, 아릴설피닐, 아미노설피닐아미노알킬, -COOH, -COR¹¹, -C(O)OR¹¹, CONHR¹¹, NHCOR¹¹, NHCOOR¹¹, NHCONHR¹¹, C(=NOH)R¹¹, -SH, -SR¹¹, -OR¹¹ 및 아실로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개 또는 그 이상의 기이며, 여기서 R¹¹은 H, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 알킬, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₁₂ 알키닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₀ 헤테로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₁-C₁₂ 헤테로시클로알케닐, 임의로 치환된 C₆-C₁₈ 아릴, 임의로 치환된 C₁-C₁₈ 헤테로아릴 및 아실이다.

[0117] 기 또는 기의 일부로서 "알킬"은 다르게 표현하지 않는 한 C₁-C₁₄ 알킬, C₁-C₁₀ 알킬 또는 C₁-C₆ 등의 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소기를 말한다. 적절한 직쇄 및 분지쇄 C₁-C₆ 알킬 치환기로서는 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, sec-부틸, t-부틸, 헥실 등을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기 (bridging group)일 수 있다.

[0118] 다르게 특정하지 않는 한 "알킬아미노"로서는 모노-알킬아미노 및 디알킬아미노 양자를 들 수 있다. "모노-알킬아미노"는 -NH-알킬기를 의미하는 것으로서, 알킬은 전술한 바와 같다. "디알킬아미노"는 -N(알킬)₂기를 의미하는 것으로서, 각 알킬은 동일 또는 상이할 수 있으며 또한, 각각 알킬에 대하여 전술한 바와 같다. 상기 알킬은 C₁-C₆ 알킬기일 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.

- [0119] 다르게 특정하지 않는 한 "아릴아미노"로서는 모노-아릴아미노 및 디-아릴아미노 양자를 들 수 있다. 모노-아릴아미노라는 화학식 아릴NH-기를 의미하는 것으로서, 아릴은 전술한 바와 같다. 디-아릴아미노는 화학식 (아릴)₂N-를 의미하는 것으로서, 각 아릴은 동일 또는 상이할 수 있으며 또한, 각각은 아릴에 대하여 전술한 바와 같다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0120] "아실"은 알킬-CO-기를 의미하는 것으로서, 알킬기는 전술한 바와 같다. 아실의 예로서는 아세틸 및 벤조일을 들 수 있다. 상기 알킬기는 C₁-C₆ 알킬기일 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0121] 기 또는 기의 부분으로서 "알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소기를 나타내고, 직쇄형(normal chains)에서 2~14개의 탄소 원자, 2~12개의 탄소 원자 또는 2~6개의 탄소 원자를 가지는 기와 같은 직쇄 또는 분지쇄일 수 있다. 상기 기는 직쇄형에서 다수의 이중 결합을 포함할 수 있고, 각각의 배위는 독립적으로 E 또는 Z이다. 예시적인 알케닐기로서는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐 및 노네닐을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0122] "알콕시"는 -O-알킬기를 의미하는 것으로서, 알킬은 전술한 바와 같다. 상기 알콕시는 C₁-C₆ 알콕시일 수 있다. 예로서는 메톡시 및 에톡시를 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0123] "알케닐옥시"는 -O-알케닐기를 말하는 것으로서, 알케닐은 전술한 바와 같다. 바람직한 알케닐옥시기는 C₂-C₆ 알케닐옥시기이다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0124] "알킬닐옥시"는 -O-알킬닐기를 말하는 것으로서, 알킬닐은 전술한 바와 같다. 바람직한 알킬닐옥시기는 C₂-C₆ 알킬닐옥시기이다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0125] "알콕시카르보닐"은 -C(O)-O-알킬기를 말하는 것으로서, 알킬은 전술한 바와 같다. 알킬기는 C₁-C₆ 알킬기일 수 있다. 예로서는 메톡시카르보닐 및 에톡시카르보닐을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0126] "알킬설퍼닐"은 -S(O)-알킬기를 의미하는 것으로서, 알킬은 전술한 바와 같다. 상기 알킬기는 바람직하기로는 C₁-C₆ 알킬기이다. 예시적인 알킬설퍼닐기로서는 메틸설퍼닐 및 에틸설퍼닐기를 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0127] "알킬설포닐"은 -S(O)₂-알킬기를 의미하는 것으로서, 알킬은 전술한 바와 같다. 상기 알킬은 C₁-C₆ 알킬기일 수 있다. 예시적인 알킬설포닐기로서는 메틸설포닐 및 에틸설포닐기를 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0128] 기 또는 기의 일부로서 "알킬닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하고 있는 지방족 탄화수소기를 의미하는 것으로서 직쇄 또는 분지쇄일 수 있으며 또한, 직쇄형에서 2~14개의 탄소 원자, 2~12개의 탄소 원자 또는 2~6개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 예시적인 구조로서는 에틸닐 및 프로피닐을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.

- [0129] "알킬아미노카르보닐"은 알킬아미노-카르보닐기를 말하는 것으로서, 알킬아미노는 전술한 바와 같다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0130] 다르게 특정하지 않는 한 "시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등, 고리당 3 내지 9개의 탄소를 포함할 수 있는 포화 또는 부분 포화, 단일 고리 또는 융합 또는 스피로(spiro) 다중 고리, 탄소 고리를 말한다. 시클로프로필 및 시클로헥실 등의 단일 고리계, 데칼린 등의 이중고리계, 아다만탄 등의 다중 고리를 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0131] "시클로알케닐"은 1개 이상의 탄소-탄소 이중결합을 포함하고 있는 비방향족 단일고리 또는 다중고리계를 의미하고 고리당 5~10개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 예시적인 단일고리 시클로알케닐 고리로서는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐 또는 시클로헵테닐을 들 수 있다. 상기 시클로알케닐기는 1개 또는 그 이상의 치환기에 의하여 치환될 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0132] 알킬 및 시클로알킬 치환기에 대한 전술한 바는 알콕시, 알킬아민, 알킬케톤, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 알킬설폰 및 알킬 에스테르 치환기 등에 제한없이 다른 치환기의 알킬 부분에 역시 적용된다.
- [0133] "시클로알킬알킬"은 시클로알킬-알킬기를 의미하는 것으로서, 시클로알킬 및 알킬 부분은 전술한 바와 같다. 예시적인 모노시클로알킬알킬기로서는 시클로프로필메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸 및 시클로헵틸메틸을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0134] "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 나타낸다.
- [0135] "헤테로시클로알킬"은 포화 또는 부분 포화 단일 고리, 이중 고리 또는 다중 고리로서, 질소, 황, 산소로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 포함하는 것을 말한다. 헤테로시클로알킬기는 1개 이상의 고리에 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 각 고리는 4원 내지 7원 고리와 같이 3원 내지 10원 고리이다. 적절한 헤테로시클로알킬 치환기의 예로서는 피롤리딘, 테트라하이드로퓨릴, 테트라하이드로티오퍼라닐, 피페리딘, 피페라질, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리노, 1,3-다이아자판, 1,4-다이아자판, 1,4-옥사제판 및 1,4-옥사티아판을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0136] "헤테로시클로알케닐"은 1개 이상의 이중 결합을 포함하는, 전술한 바와 동일한 헤테로시클로알킬을 말한다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0137] "헤테로시클로알킬알킬"은 헤테로시클로알킬-알킬기를 말하는 것으로서, 헤테로시클로알킬 및 알킬 부분은 전술한 바와 같다. 예시적인 헤테로시클로알킬알킬기의 (2-테트라하이드로퓨릴)메틸, (2-테트라하이드로티오퍼라닐)메틸을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0138] "헤테로알킬"은 2 내지 10개의 탄소 원자와 같이 2 내지 14개의 탄소 원자를 사슬에 가지는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기로서, 1개 또는 그 이상의 탄소 원자가 S, O, P 및 N으로부터 선택된 헤테로원자로 치환되었다. 헤테로알킬의 예로서는 알킬에테르, 2차 또는 3차 알킬아민, 아마이드, 알킬설피드 등을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다. 여기서 사용되는 직쇄형에 대한 언급은, 연결기와 관련하여 사용시, 연결기의 두 말단

지점을 연결하는 직접 사슬을 말한다.

- [0139] 기 또는 기의 일부로서 "아릴"은 (i) 임의로 치환된 단일 고리형 또는 융합된 다중 고리형, 방향족 탄소 고리 (고리 원자를 모두 탄소로 가지는 고리 구조)로서 고리당 5 내지 12개의 원자를 가질 수 있다. 아릴기의 예로서는 페닐, 나프틸 등을 들 수 있다; (ii) 테트라하이드로나프틸, 인데닐 또는 인다닐과 같이 페닐과 C₅ ~ C₇ 시클로알킬 또는 C₅ ~ C₇ 시클로알케닐기가 함께 융합하여 고리 구조를 형성하는 임의로 치환된 부분 포화 이중고리 방향족 탄소 고리 잔부. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0140] "아릴알케닐"은 아릴-알케닐기를 의미하는 것으로서, 아릴 및 알케닐이 전술한 바와 같다. 예시적인 아릴알케닐 기로서는 페닐알릴을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0141] "아릴알킬"은 아릴-알킬기를 의미하는 것으로서, 아릴 및 알킬 부분은 전술한 바와 같다. 바람직한 아릴알킬기는 C₁₋₅ 알킬 부분을 포함한다. 예시적인 아릴알킬기로서는 벤질, 페넬 및 나프텔렌메틸을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0142] 그 자체 또는 기의 일부로서 "헤테로아릴"은 1개 또는 그 이상의 헤테로원자를 고리 원자로 가지고 나머지 고리 원자는 탄소 원자를 가지는 방향족 고리(6 또는 6원 방향족 고리와 같음)를 포함하는 기를 의미한다. 적절한 헤테로원자로서는 질소, 산소 및 황을 들 수 있다. 헤테로아릴의 예로서는 티오펜, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소이타졸, 나프토[2,3-b[티오펜, 푸란, 이소인돌리진, 잔톨렌, 퀴놀린, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 푸린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴놀살린, 신놀린, 카바졸, 페난트리딘, 아크리딘, 페나진, 티아졸, 이소티아졸, 페노티아진, 옥사졸, 이소옥사졸, 푸라잔, 페녹사진, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2-, 3-, 4-, 5- 또는 8-퀴놀린, 3-, 4- 또는 5-이소퀴놀린, 1-, 2- or 3- 인돌릴 및 2-또는 3-티에닐을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0143] "헤테로아릴알킬"은 헤테로아릴-알킬기를 의미하는 것으로서, 헤테로아릴 및 알킬 부분이 전술한 바와 같다. 상기 헤테로아릴알킬기는 저급 알킬 부분을 포함할 수도 있다. 예시적인 헤테로아릴알킬기로서는 피리딜메틸을 들 수 있다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0144] 기로서 "저급 알킬"은 달리 특정하지 않는 한, 사슬에 1 내지 6개의 탄소 원소를 가지는 직쇄 또는 분지쇄 지방족 탄화수소기로서, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필(n-프로필 또는 이소프로필) 또는 부틸(n-부틸, 이소부틸 또는 tert-부틸)과 같이 1 내지 4개의 탄소 원자를 가진다. 상기 기는 말단기 또는 연결기일 수 있다.
- [0145] 당업자에 의하여 이해되는 바와 같이, 화학식 (I)의 화합물의 합성을 통하여, 상기 화합물의 다른 관능기를 반응시키는 중 반응성 아미노 관능기 또는 카르복실 관능기를 역으로 보존하기 위하여 아미노기 및/또는 카르복실기를 보호기를 사용할 필요가 있을 수 있다. 그러한 경우에, 화학식 (I)의 화합물의 자유 아미노기 및/또는 자유 카르복실기는 아미노기의 탈보호 후 산 부분의 탈보호 또는 그의 역으로 유리할 수 있다.
- [0146] 사용될 수 있는 적절한 아미노 보호기의 예로서는 포르밀, 트리틸, 프탈이미도, 트리클로로아세틸, 클로로아세틸, 브로모아세틸, 이오도아세틸 및 벤질옥시카르보닐('CBz'), 4-페닐벤질옥시카르보닐, 2-메틸벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 4-플루오로벤질옥시카르보닐, 4-클로로벤질옥시카르보닐, 3-클로로벤질옥시카르보닐, 2-클로로벤질옥시카르보닐, 2,4-디클로로벤질옥시카르보닐, 4-브로모벤질옥시카르보닐, 3-브로모벤질옥시카르보닐, 4-니트로벤질옥시카르보닐, 4-시아노벤질옥시카르보닐, t-부톡시카르보닐('tBoc'), 2-(4-제닐)-이소프

로콕시카르보닐, 1,1-디페닐에트-1-일옥시카르보닐, 1,1-디페닐프로프-1-일옥시카르보닐, 2-페닐프로프-2-일옥시카르보닐, 2-(p-톨루일)-프로프-2-일옥시카르보닐, 시클로헥사닐옥시카르보닐, 1-메틸시클로헥사닐옥시카르보닐, 시클로헥사닐옥시카르보닐, 1-메틸시클로헥사닐옥시카르보닐, 2-메틸시클로헥사닐옥시카르보닐, 2-(4-톨루일설포노)-에톡시카르보닐, 2-(메틸설포노)에톡시카르보닐, 2-(트리페닐포스피노)-에톡시카르보닐, 플루오레닐메톡시카르보닐("FOMC"), 2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 1-(트리메틸실릴메틸)프로프-1-에닐옥시카르보닐, 5-벤즈이속살릴메톡시카르보닐, 4-아세톡시벤질옥시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 2-에티닐-2-프로콕시카르보닐, 시클로프로필메톡시카르보닐, 4-(데시클록시)벤질옥시카르보닐, 이소보르닐옥시카르보닐, 1-피페리딜옥시카르보닐과 같은 우레탄형 막기기; 벤조일메틸설포노기, 2-니트로페닐설포닐, 산화디페닐포스핀 등을 들 수 있다. 유도된 아미노기가 후속 반응(들)의 조건에 대하여 안정하고, 필요할 때 실질적으로 기타 어떤 아미노 보호기(들)을 비롯한 분자의 잔부를 실질적으로 방해하지 않고 선택적으로 제거될 수만 있으면, 실제 사용되는 아미노 보호기는 중요하지 않다. 바람직한 아미노 보호기는 t-부톡시카르보닐(Boc) 및 벤질옥시카르보닐(Cbz)이다. 이들 기들의 추가 예들은 문헌[Greene, T. W. 및 Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition; Wiley-Interscience: 1991; Chapter 7; McOmie, J. F. W. (ed.), Protective Groups in Organic Chemistry, 1973; Plenum Press, 1973 및 Kocienski, P. J., Protecting Groups, Second Edition, Theime Medical Pub., 2000]에 기재되어 있다.

[0147] 사용될 수 있는 카르복시 보호기의 예로서는 메틸, 에틸, n-프로필, iso-프로필, p-니트로벤질, p-메틸벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,4-디메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메틸벤질, 펜타메틸벤질, 3,4-메틸렌디옥시벤질, 벤즈하이드릴, 4,4'-디메톡시벤즈하이드릴, 2,2',4,4'-테트라메톡시벤즈하이드릴, t-부틸, t-아밀, 트리틸, 4-메톡시트리틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 4,4',4'-트리메톡시트리틸, 2-페닐프로프-2-일, 트리메틸실릴, t-부틸디메틸실릴, 펜아실, 2,2,2-트리클로로에틸, β-(디(n-부틸)메틸실릴)에틸, p-톨루엔설포노에틸, 4-니트로벤질설포노에틸, 알릴, 신나밀, 1-(트리메틸실릴메틸)프로프-1-엔-3-일 등을 들 수 있다. 바람직한 카르복시 보호기는 메틸 및 t-부틸이다. 이들 기들의 추가 예는 [Greene, T. W. 및 Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, Second Edition; Wiley-Interscience: 1991; Chapter 7; McOmie, J. F. W. (ed.), Protective Groups in Organic Chemistry, 1973; Plenum Press, 1973 및 Kocienski, P. J., Protecting Groups, Second Edition, Theime Medical Pub., 2000]에 기재되어 있다.

[0148] 부분입체이성질체, 거울상이성질체, 토토머 및 "E" 또는 "Z" 배위이성질체에 있어서의 기하이성질체 또는 E 및 Z 이성질체의 혼합물이 화학식 (I)의 화합물의 군에 포함되는 것으로 이해된다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 기하이성질체와 같은 몇몇 이성질체 형태는 물리적 방법 및/또는 화학적 방법에 의하여 분리될 수 있고, 이 기술 분야의 숙련가에 의하여 분리될 수 있음이 또한 이해된다.

[0149] 여기에 개시된 구현예의 화합물의 몇몇은 단일 입체이성질체, 라세믹형태 및/또는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 그러한 단일 입체이성질체, 라세믹형태 및 이의 혼합물 모두는 명세서 설명 및 청구항의 주제의 범위에 포함된다.

[0150] 또한, 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)는 적용할 수 있는, 상기 화합물의 용매화물 뿐만 아니라 비용매화물(unsolvate)도 포함하려는 것이다. 따라서, 각 화학식은 수화 뿐만 아니라 비수화(non-hydrated) 형태를 비롯한 표시된 구조를 가지는 화합물을 포함한다.

[0151] 화학식 (I), (II), (III), (IV) 및 (V)의 화합물 이외에, 여러 구현예의 화합물은 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, N-산화물 및 그러한 화합물의 활성 대사산물(active metabolite) 및 그러한 대사산물의 약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

[0152] "약학적으로 허용되는 염"은, 전술한 화합물의 목적하는 생물학적 활성을 보유한 염을 말하는 것이고 약학적으로 허용되는 산 부가 염 및 염기 부가염을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 산 부

가 염은 무기산 또는 유기산으로부터 제조할 수 있다. 그러한 무기산의 예로서는 염산, 황산 및 인산이 있다. 적절한 유기산은 지방족, 고리형지방족, 방향족, 헤테로고리형 카르복시산 및 유기산의 설포나이드로서, 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 클리콜산, 클루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 푸마르산, 말레산, 알킬 설포나이드, 아릴설포나이드가 있다. 화학식 (I)의 화합물의 적절한 약학적으로 허용되는 염기 부가 염으로서 리튬, 나트륨, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 알루미늄 및 아연으로부터 제조된 금속염 및 콜린, 디에탄올아민, 모르폴린 등의 유기 염기로부터 제조된 유기 염을 들 수 있다. 유기산의 기타 예는 다음과 같다: 암모늄 염, 테트라메틸암모늄 염과 같은 4차 염; 글리신 및 아르기닌과 같은 아미노산 부가 염. 약학적으로 허용되는 염에 관한 추가 정보는 문헌[Remington's Pharmaceutical Science, 19th, Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA 1995]에서 찾을 수 있다. 고체 제제의 경우, 이 기술 분야의 당업자에 의하여 본 발명의 화합물, 제제 및 염은 상이한 결정형 또는 다형체 형태로 존재할 수 있고, 그 모든 것들이 본 발명 및 특정 화학식의 범위에 포함되는 것이 이해된다.

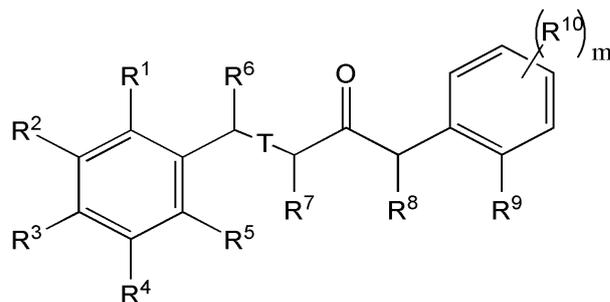
[0153] "전구약물"은 대사 수단에 의하여(예컨대, 가수분해, 환원 또는 산화에 의하여) 생체내에서 화학식 (I)의 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 의미한다. 예컨대, 하이드록시기를 함유하고 있는 화학식 (I)의 화합물의 에스테르 전구약물은 생체내에서 가수분해에 의하여 모분자(parent molecule)로 전환될 수 있다. 하이드록시기를 함유하고 있는 화학식 (I)의 화합물의 적절한 에스테르는, 예컨대 아세트산염, 시트르산염, 락트산염, 타르타르산염, 말론산염, 옥살산염, 살리실산염, 프로피온산염, 숙신산염, 푸마르산염, 말레산염, 메틸렌-β-하이드록시나프토산염, 겐티신산염(gentisate), 이세티온산염, 디-p-톨루일타르타르산염, 메탄설포나이드, 에탄설포나이드, 벤젠설포나이드, p-톨루엔설포나이드, 시클로헥실설포나이드 및 퀴나이드이다. 카르복시기를 함유하고 있는 화학식 (I)의 화합물의 에스테르 전구약물의 다른 예는 생체내에서 가수분해에 의하여 모분자로 전환될 수 있다(에스테르 전구약물의 예는 문헌[F.J. Leinweber, DRug Metab. Res., 18:379, 1987]에 기재되어 있다).

[0154] "약학적으로 허용되는"이라는 용어는 일반적으로 제형 및/또는 처리될 대상을 비롯한 다른 성분들과 화학적 및/또는 독성면에서 양립할 수 있는 물질 또는 조성물을 의미한다.

[0155] "본 발명의 화합물"이라는 용어(다르게 사용되지 않는 한)는 일반적으로 화합물, 이의 전구약물, 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 전구약물 및 상기 화합물의 수화물 또는 용매화물, 염 및/또는 전구약물 뿐만 아니라, 입체이성질체(부분입체이성질체, 거울상이성질체 포함), 토포머 및 동위원소로 표지된 화합물을 말한다. 본 발명의 화합물은 비용매화물 뿐만 아니라 물, 에탄올 등과 같이 약학적으로 허용되는 용매와의 용매화물로 존재할 수 있고, 또한 용매화 형태 및 비용매화형태를 모두 포함하려는 것이다.

[0156] 본 발명의 화합물과 관련하여 사용될 때, "이의 유도체"라는 용어는 일반적으로 전구약물, 상기 화합물의 약학적으로 허용되는 염 및/또는 상기 화합물의 전구약물 및 수화물 또는 용매화물, 염 및/또는 전구약물에 관한 것이다.

[0157] 본 발명의 화합물은 다음 화학식 (I)의 화합물이다.



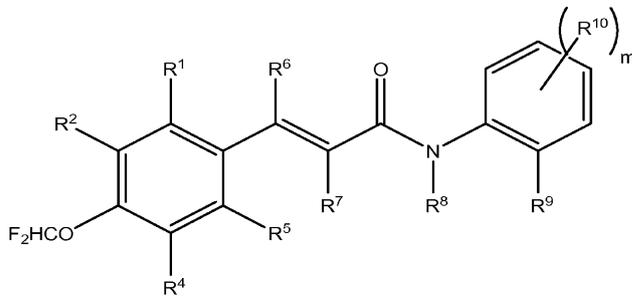
[0158]

[0159] 화학식 (I)

[0160] 상기 식 중에서, T, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, m 및 n은 전술한 바와 같다. R¹, R², R³, R⁴ 또는 R⁵중 적어도 1개는 할로젠 원자를 포함한다.

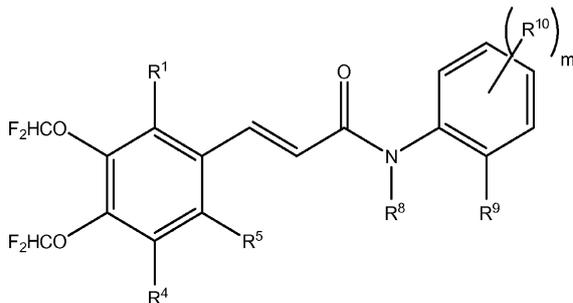
[0161] 몇몇 구현예에 있어서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵중 1개 또는 그 이상은 플루오로로알콕시기이다. 플루오로 치환 C₁₋₄ 알콕시기의 예로서는 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-프로폭시, 2-트리플루오로메틸-2-프로폭시, 1,1,1-트리플루오로-2-프로폭시, 퍼플루오로-tert-부톡시, 2,2,3,3,4,4,4-헵타플루오로-1-부톡시, 4,4,4-트리플루오로-1-부톡시, 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시, 퍼플루오로에톡시, 1,2,2-트리플루오로에톡시, 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 모노플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 디플루오로메톡시를 들 수 있다. 특정 구현예에 있어서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵중 1개 이상은 디플루오로메톡시기이다.

[0162] 본 발명의 구체적인 화합물로서는 다음 화학식 (III), (IV) 또는 (V) 중 어느 하나의 화합물을 들 수 있다.



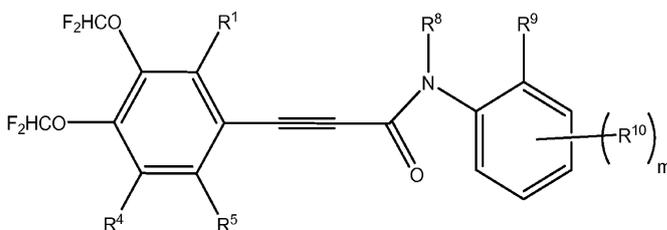
[0163]

[0164] 화학식 (III)



[0165]

[0166] 화학식 (IV)

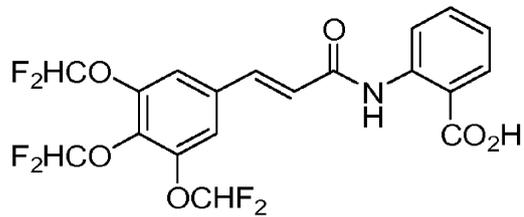
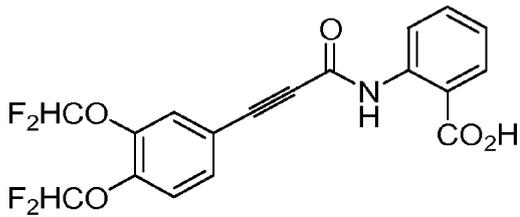
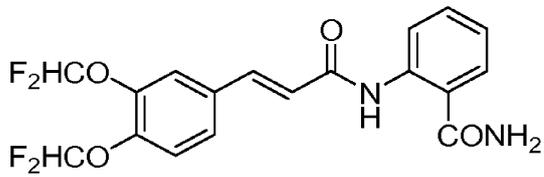
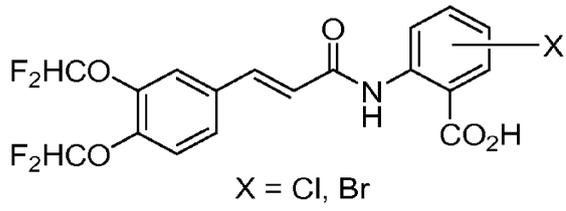
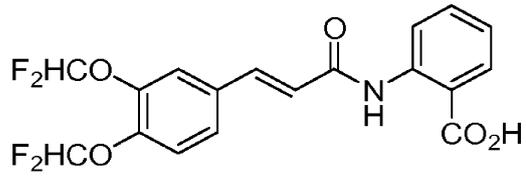


[0167]

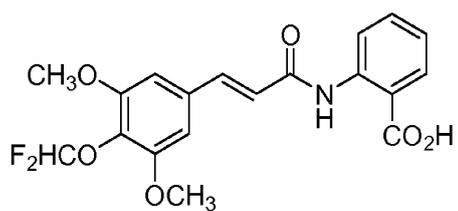
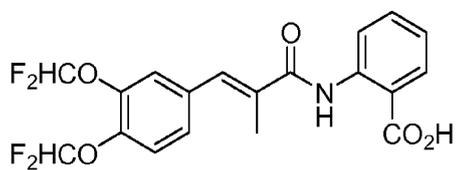
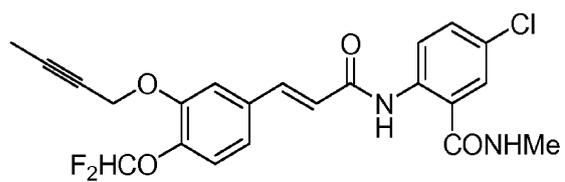
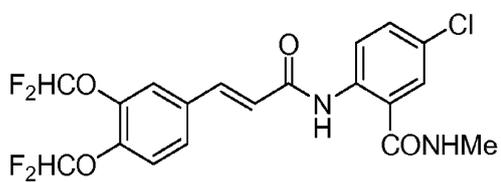
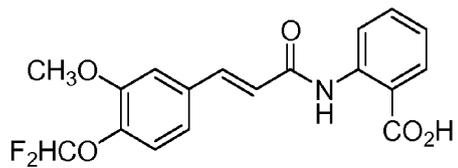
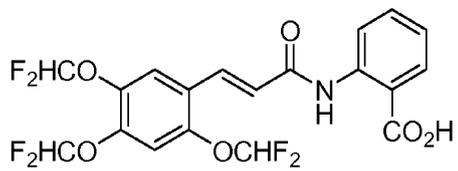
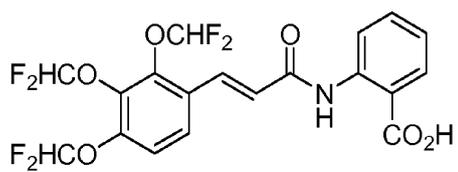
[0168] 화학식 (V)

[0169] 본 발명의 더욱 구체적인 화합물로서는 다음 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이의 전구약물을 들

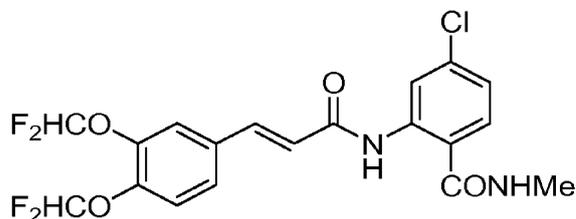
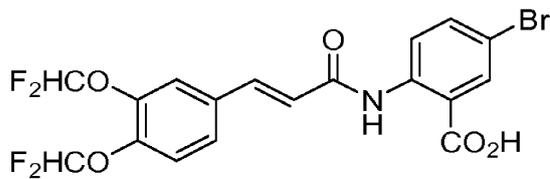
수 있다:



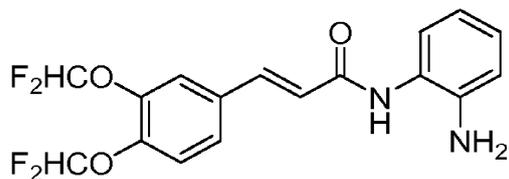
[0170]



[0171]

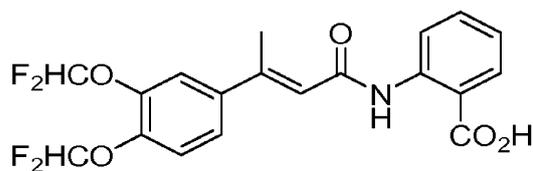


[0172]



[0173]

및



[0174]

[0175]

전술한 설명으로부터 본 발명의 화합물이 트리닐라스트와 유사하다는 것은 명백할 것이다. 그 자체로, 본 발명의 화합물은 치료 용도 및/또는 진단 또는 검진 목적으로 사용될 수 있다.

[0176]

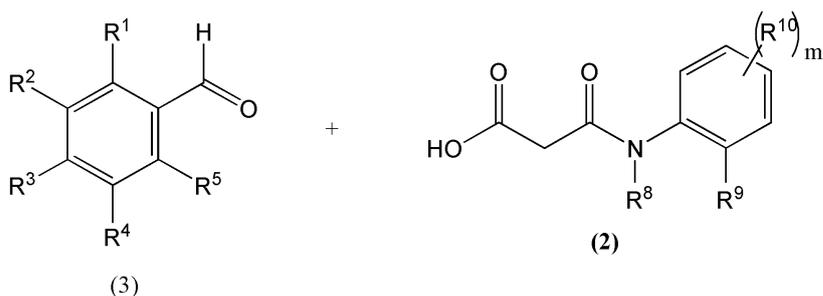
본 발명의 화합물은 하기의 반응 경로 및 합성 개요를 이용하여 제조될 수 있는데, 상업적으로 입수할 수 있거나 기지의 절차 또는 이의 변형을 이용하여 합성할 수 있는 출발 물질을 이용하여 당분야에서 이용가능한 기술을 사용한다. 특정 화합물의 제조는 아래에 기술되어 있는 한편, 숙련가는 기술된 화학 반응이 용이하게 변형되어 여러 가지 구현예의 기타 다수의 시약을 제조할 수 있다는 것을 또한 인식할 것이다. 예컨대, 예시되지 않은 화합물의 합성은 당업자에게 명확한 변형, 예컨대 간섭기(intefering group)를 적절히 보호하거나, 당업계에서 알려진 기타 적절한 시약을 변경 또는 반응 조건을 일상적으로 개질하여 성공적으로 수행될 수 있다. 유기 합성 분야에 있어서 적절한 보호기는 문헌[T.W Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1991]에서 찾을 수 있다. 별도로, 여기에 개시 또는 당업계에 알려진 기타의 반응은 여러 구현예의 상이한 화합물을 제조하는데 적용할 수 있는 것으로 인식될 것이다.

[0177]

화합물을 합성하는데 유용한 시약은 당업계에 알려진 기술에 따라 입수하거나 또는 제조할 수 있다.

[0178]

화학식 (1)의 화합물을 생산하는데 적절한 합성 경로는 반응도 1에 나타나 있다. 상기 경로에서, 치환 신나몰 벤즈아마이드(1)가 적절히 치환된 카르복시아세트아미도벤조산 유도체 (2) 및 적절히 치환된 벤즈아라테하이드 유도체의 피페리딘-축매화 노베나겔 융합 반응(Knoevenagel condensation)을 통하여 제조된다.



[0179]

[0180]

반응도식 1

[0181]

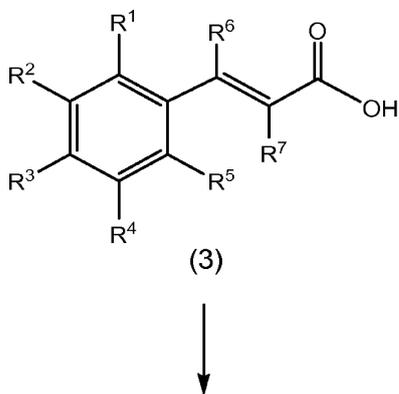
상기 반응에 필요한 상기 벤즈알히드 전구체(3)는 상업적 원료로부터 얻거나 또는 적절한 할로겐화알킬, 토실화 할로알킬(haloalkyl tosylate)(해당 알코올로부터 유도), 할로아세트산 에스테르 또는 염 또는, 클로디플루오로 메틸 설펜으로 전구체 페놀성 벤즈알데하이드(phenolic benzaldehyde)를 알킬화하여 합성할 수 있다. 예컨대 상기 알킬화는 CHF₂X(X=I, Br, Cl, OTs 등), ClF₂SO₂Ph 또는 ClF₂CC(O)OMe를 이용하여 수행할 수 있다. 상기 알킬화 반응은 탄산칼륨과 같은 적절한 염기를 사용하여 아세톤 또는 DMF와 같은 적절한 용매중에서 수행할 수 있다.

[0182]

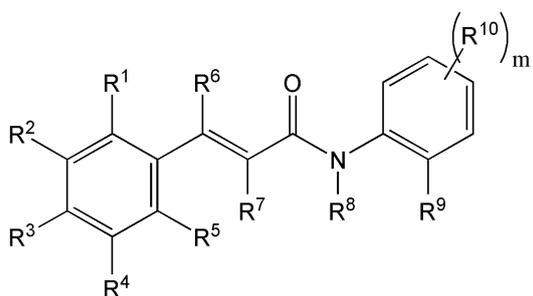
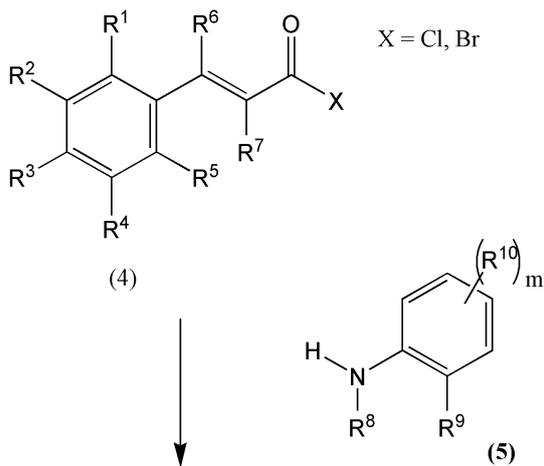
카르복시아세트아미도벤조산 유도체(2)는 아트라닐산 유도체를 멜드럼산(Meldrum's acid)과 축합하여 얻을 수 있다.

[0183]

화학식 (1)의 화합물을 생산하는데 적절한 다른 합성 경로는 반응도식 2에 나타나 있다. 이 경로에서는, 치환된 신남산 (3)이 해당 산 염화물 (4)(또는 산 브롬화물)로 전환된 다음, 아미노벤즈아미드 유도체 또는 오르토펜일 렌디아민 유도체(5)와 반응한다.



[0184]



반응도식 2

[0185] 신남산 유도체(3)는 벤즈알데히드와 말론산의 노베나겔 융합 반응에 의하여 제조할 수 있다. 아미노벤즈아마이드 유도체 (5)는 1차 아민을 이사토산 무수물(isatoic anhydride)와 반응시켜 합성할 수 있다.

[0186] T가 단일 결합인 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위하여, 신나모일 벤즈아마이드(1)는 탄소에 담지된 팔라듐, RhCl(PPh₃)₃과 같은 적절한 촉매로 수소화 또는 당업계에 알려진 모든 방법(문헌 [J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Jonh Wiley & Sons, New York 1985, pp. 694] 참조)에 의하여 환원될 수 있다.

[0187] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 합성에 있어서의 중간체는 표준 워크업 및 정제 과정을 이용하여 반응 혼합물로부터 분리할 수 있다. 적절한 과정으로는 용매 추출, 크로마토그래피(박막 또는 후막 크로마토그래피, HPLC, 플래쉬 크로마토그래피, MPLC 등), 재결정 등을 들 수 있다.

[0188] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 염을 포함한다. 상기 염은 화합물의 정제 또는 다른 화합물, 예컨대 약학적으로 허용되는 산 부가 염의 제조에 중간체로서 제공될 수 있거나, 또는 확인, 특징 또는 정제에 유용할 수 있다. 상기 염은 분자의 산 또는 염기 부분과 결합하여 존재할 수 있고 산 부가염, 1차, 2차, 3차 또는 3차 암모늄염, 알칼리금속염 또는 알칼리토금속염으로 존재할 수 있다. 일반적으로, 산부가염은 산과 화학식 (I)의 화합물과의 반응에 의하여 제조된다. 알칼리금속염 및 알칼리토금속염은 일반적으로 원하는 금속염의 수산화 형태와 화학식 (I)의 화합물의 반응에 의하여 제조된다.

[0189] 산 부가염은 바람직하기로는 무기산, 예컨대 염산, 브롬산, 질산, 황산 또는 인산 또는 유기산, 예컨대 글리콜산, 말레산, 하이드록시말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 살리실산, o-아세톡시벤조산 또는 유기 설펜산, 예컨대 2-하이드록시에탄 설펜산, 툴루엔-p-설펜산 또는 나프탈렌-2-설펜산 등의 유기 카르복시산과 같은 적절한 산과의 약학적으로 허용되는, 비독성 산 부가 염이다.

- [0193] 본 발명은 알킬 에스테르와 같은 예컨대 지방족 에스테르 등의 화학식 (I)의 화합물의 에스테르도 또한 포함한다. 상기 화학식 (I)의 화합물의 에스테르는 약학적으로 허용되는 대사적으로 불안정한(metabolically labile) 에스테르일 수 있다. 이들은 생체내에서 가수분해되어 화학식 (I)의 화합물 및 약학적으로 허용되는 알코올을 제공하는 화학식 (I)의 화합물의 에스테르 유도체이다. 대사적으로 불안정한 에스테르의 예로서는 알칸올 부분이 알콕시기에 의하여 선택적으로 치환된, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올 및 메톡시에탄올과 같은 알칸올과 형성된 에스테르를 들 수 있다.
- [0194] 여러 구현예의 화합물은 손쉽게 이용가능한 출발 물질을 이용하여 당업계에서 이용가능한 기술을 사용하는 전술한 반응 경로 및 합성 개요를 이용하여 제조될 수도 있다. 당업계의 숙련가는 기재된 화학 반응이 다수의 다른 화합물을 제조하기 위하여 쉽게 변경될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 예컨대, 예시되지 않은 화합물의 합성은 당업자에게 명확한 개질, 방해기를 적절히 보호하거나, 또는 당업계에 알려진 적절한 다른 시약으로 변경하거나, 또는 반응 조건의 일상적 변경을 함으로써 성공적으로 수행될 수 있다. 유기 합성에 있어서 적절한 보호기의 목록은 문헌[T.W Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, 1991]에서 찾을 수 있다. 화합물을 합성하는데 유용한 시약은 당업계에 알려진 기술에 따라 얻거나 제조할 수 있다.
- [0195] 화학식 (I)의 화합물의 유용성은 다음 방법 중 어느 하나를 이용하여 시험할 수 있다.
- [0196] (i) 신장 세포주에서 전이 성장 인자- β 자극 후 프롤린 혼입(incorporation)을 측정;
- [0197] (ii) 매트릭스 합성이 혈소판 유래 성장인자(PDGF)에 의하여 자극될 수 있다. 따라서, PDGF로 배양된 혈관간세포는 프롤린 혼입을 나타내는데 사용될 수 있는데, 이는 매트릭스 합성의 표시가 되고 그것 때문에 섬유증에 대한 모델이 된다; 또는
- [0198] (iii) 매트릭스 합성은 안지오텐신(angiotensin) II 또는 전이 성장 인자 베타(TGF- β)에 의하여 자극될 수 있다. 따라서, 안지오텐신 II 또는 TGF- β 로 배양된 신생아 심장 섬유모세포는 프롤린 혼입을 나타내는데 사용될 수 있는데, 이는 매트릭스 합성의 표시가 되고 그것 때문에 섬유증에 대한 모델이 된다.
- [0199] 본 발명의 화합물에 사용되는 재료 및 방법의 실시예가 이하 제공될 것이다. 이들 실시예를 제공함에 있어서, 다음 기재의 특별한 속성은 전술한 기재의 일반성을 제한하는 것이 아니라는 것이 이해되어야 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0200] 실험
- [0201] 전자분무 이온화(Electrospray ionization; ESI) 고해상도 질량 스펙트럼(high resolution mass spectra; HRMS)을 피니간(Finnigan) 하이브리드 LTQ-FT 질량 분광계(Thermo Electron Corp.)상에서 얻었다. 양성자 핵자기 공명(^1H NMR) 및 양성자 짝풀림 탄소 핵 자기 공명(^{13}C NMR) 스펙트럼을 Unity 400, Innova 400 또는 Innova 500 기기(Melbourne, Australia)를, ^1H 에 대해서는 400 또는 500 MHz 및 ^{13}C 에 대해서는 100 또는 125 MHz로 구동하여 얻었다. 모든 신호는 용매 피크(CDCl_3 : ^1H 에 대하여 7.26 ppm 및 ^{13}C 에 대하여 77.0 ppm; $\text{DMSO}-d_6$: ^1H 에 대하여 2.49 ppm 및 ^{13}C 에 대하여 39.5 ppm)를 참조로 하였다. 적외선(IR) 스펙트럼을 PerkinElmer Spectrum One FT-IR 분광계를 이용하여 셀렌화아연/다이아몬드 Universal ATR Sampling Accessory로 얻었다. 용점을 Reichert-Jung 핫 스테이지(hot stage) 기기를 이용하여 얻고 보정하였다. 박막 크로마토그래피(TLC)를 2 mm 두께의 실리카겔 GF₂₅₄ 상에서 수행하였다. 화합물을 에탄올 중의 인몰리브덴산 20 중량% 용액, 물 중의 과망간산칼륨 20 중량% 용액 또는 UV(365 nm)하에서 시각화하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 문헌[Still 외]의 방법에 따라서 Merck Silica Gel 60으로 수행하였다. 휘발유(petrol)는 40-60°C에서 비등하는 부분을 나타낸다.

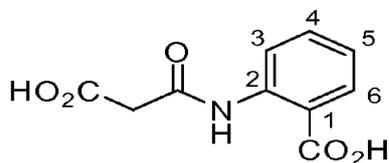
기타 모든 시약은 수령한대로 사용하였다.

[0202]

실시예 1: 화학식 (1)의 화합물의 합성

[0203]

2-[(카르복시아세틸)아미노]벤조산(2-[(carboxyacetyl)amino]benzoic acid)



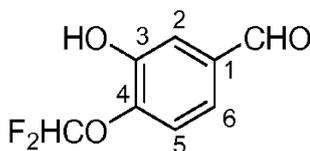
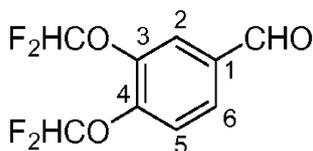
[0204]

[0205]

알트라닐산(300 g, 2.08 mmol)을 톨루엔(2.0 L) 중의 멜드럼산(Meldrum's acid)(272 g, 1.98 mmol) 용액에 가하였다. 반응 플라스크를 Dean-Stark 장치로 설치하고 3 시간 동안 가열 환류하였다. 상기 현탁액을 냉각하고, 여과시킨 다음, 톨루엔으로 세척하고 건조시켰다. 2-[(카르복시아세틸)아미노]벤조산(381 g, 86%)를 무색 고체로 얻었다; 융점 171-173°C; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 3.45(br s, 2H, CH₂), 7.16(t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$ Hz, 1H, *H*₄), 7.59(td, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, 1H, *H*₅), 7.97(dd, $J_{3,4} = 8.0$, $J_{3,5} = 1.5$ Hz, 1H, *H*₃), 8.44(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, *H*₆), 11.27(s, 1H, NH), 12.83(br s, 1H, CO₂H), 13.57(br s, 1H, CO₂H); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6) 45.0, 117.0, 120.3, 123.1, 131.2, 134.1, 140.4, 164.9, 169.1, 169.3; ν_{max} 760, 1234, 1385, 1544, 1684, 1712, 2653, 2694, 3119 cm⁻¹.

[0206]

3,4-비스(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드 및 4-디플루오로메톡시-3-하이드록시벤즈알데하이드(3,4-Bis(difluoromethoxy)benzaldehyde & 4-difluoromethoxy-3-hydroxybenzaldehyde)



[0207]

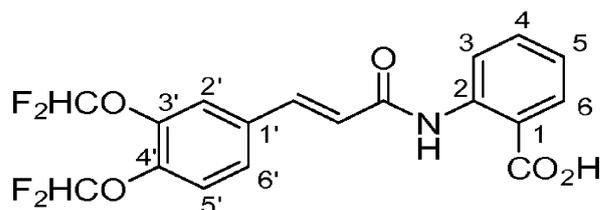
[0208]

클로로디플루오로아세트산메틸(15.3 mL, 145 mmol)을 DMF(10 mL) 중의 3,4-디하이드록시벤즈알데하이드(5.0 g, 36 mmol) 및 탄산칼륨(20.0 g, 145 mmol)의 현탁액에 가하였다. 상기 현탁액을 60°C로 16시간 가열하고 이어서 물로 희석하였다. 수용액층을 EtOAc로 추출하고 한데 모은 유기 분획을 NaHCO₃ 포화 수용액, 물, 식염수로 세척하고 건조 농축하였다. 잔사를 10% EtOAc/휘발유로 용리한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3,4-비스(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(1.1 g, 13%)를 무색 오일로 얻었다; δ_H (400 MHz, CDCl₃) 6.60(t, $J = 72$ Hz, 1H, OCHF₂), 6.64(t, $J = 72$ Hz, 1H, OCHF₂), 7.42(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, *H*₅), 7.76~7.78(m, 2H, *H*₂, *H*₆), 9.96(s, 1H, CHO); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 115.2(t, $J = 259$ Hz), 115.4(t, $J = 259$ Hz), 121.5, 122.2, 128.5, 134.2, 142.4, 147.0, 189.7; ν_{max} 794, 1038, 1381, 1509, 1698 cm⁻¹. 추가 용리하여 4-플루오로메톡시-3-하이드록시벤즈알데하이드(1.43 g, 21%)를 무색 결정형 고체로 얻었다; 융점 94-95°C(EtOAc로부터 재결정); δ_H (500 MHz, CDCl₃) 5.82(s, 1H, OH), 6.65(t, $J = 72.0$ Hz, 1H, CHF₂), 7.27(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, *H*₅), 7.44(dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, *H*₆), 7.54(d, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, *H*₂), 9.92(s, 1H, CHO); δ_C (125 MHz, CDCl₃) 115.6(t, $J = 259$ Hz), 117.1, 119.2, 123.1, 134.6, 142.9, 147.8, 190.0; ν_{max} 1087, 1237, 1508, 1592, 1686, 2859, 3313 cm⁻¹.

[0209]

(E)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]벤조산((E)-2-[[3,4-

Bis(difluoromethoxy)phenyl)-1-oxo-2-propenyl]amino]benzoic acid)



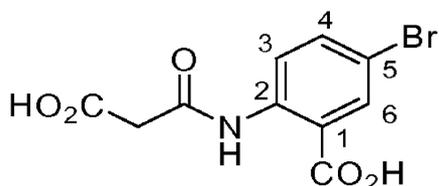
[0210]

[0211]

피페리딘(100 μ L, 1.01 mmol)을 톨루엔(5.0 mL) 중의 3,4-비스(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(240 mg, 1.01 mmol) 및 2-[(카르복시아세틸)아미노]벤조산(204 mg, 0.92 mmol)의 현탁액에 가하였다. 상기 반응 플라스크를 Dean-Stark 장치로 설치하고 30분간 가열 환류하였다. 이어서 상기 반응액을 실온으로 냉각하고 생성된 현탁액을 여과한 후 톨루엔으로 세척하였다. 상기 피페리딘염을 MeOH(5 mL) 및 물(2 mL)에 용해시키고 50% AcOH 수용액으로 산성화하였다. 조생성물을 여과하여 수집하고 EtOH/물로부터 재결정화하고, 여과한 다음 물로 세척하여 (E)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]벤조산(259 mg, 71%)을 무색 결정형 고체로 얻었다; 융점 190~193 $^{\circ}$ C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 6.96(d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.18(t, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 8.0 Hz, 1H, H_4), 7.27(t, J = 73 Hz, 1H, OCH F_2), 7.38(d, $J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1H, H_5'), 7.61(d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.62(t, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1H, H_5), 7.78(d, $J_{2',6'}$ = 1.6 Hz, 1H, H_2'), 7.68(dd, $J_{5',6'}$ = 8.0, $J_{2',6'}$ = 1.6 Hz, 1H, H_6'), 8.00(d, $J_{3,4}$ = 8.0 Hz, 1H, H_3), 8.69(d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz 1H, H_6), 11.35(s, 1H, NH), 13.56(br s, 1H, CO $_2$ H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6):116.3(t, J = 258 Hz), 116.5(t, J = 258 Hz), 117.0, 120.1, 120.5, 120.8, 123.0, 123.8, 126.7, 131.1, 132.8, 133.9, 139.3, 140.7, 141.9, 142.7, 163.5, 169.4; HRMS(ESI $^{-}$): C $_{18}$ H $_{13}$ F $_4$ NO $_5$ [M-H] $^{-}$ 에 대한 계산치 398.0646, 실측치 398.0652; ν_{max} 1034, 1217, 1513, 1604, 1683, 2892, 3466 cm^{-1} .

[0212]

5-브로모-2-[(카르복시아세틸)아미노]벤조산(5-Bromo-2-[(carboxyacetyl)amino]benzoic acid)



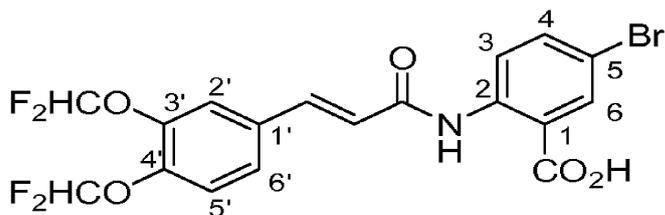
[0213]

[0214]

5-브로모아트라닐산(0.30 g, 1.4 mmol)을 톨루엔(5.0 mL) 중의 멜드럼산(0.24 g, 1.7 mmol) 용액에 가하였다. 상기 반응 플라스크를 Dean-Stark 장치로 설치하고, 상기 현탁액을 3 시간 가열 환류시켰다. 상기 현탁액을 냉각, 여과하고 톨루엔으로 세척한 후 건조시켰다. 조 5-브로모-2-[(카르복시아세틸)아미노]벤조산(0.34 g, 81%)을 무색 고체로 얻었다; 융점 203~206 $^{\circ}$ C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 3.48(s, 2H, CH $_2$), 7.78(d, $J_{3,4}$ = 8.4 Hz, 1H, H_4), 8.04(s, 1H, H_6), 8.40(d, $J_{3,4}$ = 8.4 Hz, 1H, H_3), 11.20(s, 1H, NH), 12.80(br s, 1H, CO $_2$ H); δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6) 44.7, 114.5, 119.4, 122.5, 133.1, 136.4, 139.4, 164.7, 167.8, 168.9; ν_{max} 1224, 1373, 1520, 1683, 2985 cm^{-1} .

[0215]

(E)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]5-브로모벤조산((E)-2-[[3,4-Bis(difluoromethoxy)phenyl)-1-oxo-2-propenyl]amino]-5-bromobenzoic acid)



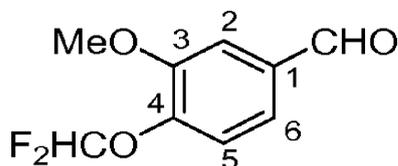
[0216]

[0217]

피페리딘(100 μ L, 1.01 mmol)을 톨루엔(5.0 mL) 중의 3,4-비스(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(240 mg, 1.01 mmol) 및 2-[(카복시아세틸)아미노]-5-브로모벤조산(277 mg, 0.92 mmol)의 현탁액에 가하였다. 상기 반응 플라스크를 Dean-Stark 장치로 설치하고 30분간 가열 환류시켰다. 이어서 반응물을 실온으로 냉각하고, 생성된 현탁액을 여과 후 톨루엔으로 세척하였다. 피페리딘염을 MeOH(5 mL) 및 물(2 mL)에 용해시키고 상기 용액을 50% AcOH 수용액으로 산성화하였다. 조생성물을 여과하여 수집하고 EtOH/물로부터 재결정화한 후 여과하여 (E)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]-5-브로모벤조산(198 mg, 45%)을 무색 결정형 고체로 얻었다; 융점 223~226 $^{\circ}$ C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 6.96(d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.26(t, J = 73 Hz, 1H, OCH F_2), 7.27(t, J = 73 Hz, 1H, OCH F_2), 7.38(d, $J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1H, H5'), 7.61(d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.68(dd, $J_{5',6'}$ = 8.0, $J_{2',6'}$ = 1.6 Hz, 1H, H6'), 7.78(d, $J_{2',6'}$ = 1.6 Hz, 1H, H2'), 7.80(dd, $J_{3,4}$ = 9.2 Hz, $J_{4,6}$ = 2.8 Hz, 1H, H4), 8.08(d, $J_{4,6}$ = 2.8 Hz, 1H, H6), 8.55(d, $J_{3,4}$ = 9.2 Hz, 1H, H3), 11.28(s, 1H, NH); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 116.3(t, J = 259 Hz), 116.5(t, J = 259 Hz), 116.5, 119.3, 120.1, 120.8, 122.6, 123.5, 126.7, 132.7, 133.2, 136.4, 139.7, 139.8, 141.9, 142.8, 163.6, 168.0; HRMS (ESI $^{-}$) C $_{18}$ H $_{12}$ BrF $_4$ NO $_5$ [M-H] $^{-}$ 에 대한 계산치 475.9751, 실측치 475.9752; ν_{max} 1102, 1152, 1509, 1595, 1673, 1694, 3128 cm^{-1} .

[0218]

4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시벤즈알데하이드(4-(Difluoromethoxy)-3-methoxybenzaldehyde)



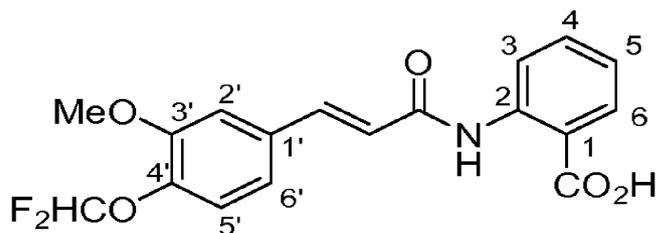
[0219]

[0220]

클로로디플루오로아세트산메틸(1.4 mL, 13 mmol)을 DMF(10 mL) 중의 바닐린(1.0 g, 6.6 mmol) 및 탄산칼륨(2.0 g, 14 mol) 현탁액에 가하였다. 상기 현탁액을 65~70 $^{\circ}$ C로 16시간 가열하고 상기 현탁액을 물로 희석하였다. 수용액층을 EtOAc로 추출하고 한데 모은 유기 분획을 포화 NaHCO $_3$ 수용액, 물, 식염수로 세척하고 건조 농축하였다. 잔사를 10% EtOAc/휘발유로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시벤즈알데하이드(0.54 g, 41%)를 무색 오일로 얻었다; δ_{H} (400 MHz, CDCl $_3$) 3.95(s, 3H, OCH $_3$), 6.60(t, J = 74 Hz, 1H, OCH F_2), 7.30(d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1H, H5), 7.45(dd, $J_{5,6}$ = 8.0, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz, 1H, H6), 7.50(d, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz, 1H, H2), 9.93(s, 1H, CHO); δ_{C} (100 MHz, CDCl $_3$) 56.2, 110.9, 115.5(t, J = 256 Hz), 121.5, 125.0, 134.5, 144.9, 151.5, 190.8.

[0221]

(E)-2-[[3-메톡시-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]벤조산((E)-2-[[3-Methoxy-4-(difluoromethoxy)phenyl]-1-oxo-2-propenyl]amino]benzoic acid)



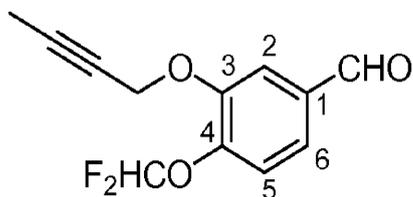
[0222]

[0223]

피페리딘(0.25 mL, 2.6 mmol)을 톨루엔(5.0 mL)중의 4-(디플루오로메톡시)-3-메톡시벤즈알데하이드(0.52 g, 2.6 mmol) 및 2-[(카르복시아세틸)아미노]벤조산(0.52 mg, 2.6 mmol) 현탁액에 가하였다. 상기 반응플라스크를 Dean-Stark 장치로 설치하고 30분간 가열 환류시켰다. 이어서 반응액을 실온으로 냉각하고 그 결과 얻은 현탁액을 여과하고 톨루엔으로 세척하였다. 피페리딘늄염을 MeOH(5 mL) 물(2 mL)에 용해시키고 50% AcOH 수용액으로 산성화하였다. 조생성물을 여과하여 수집하고 EtOH/물로부터 재결정시켜, 여과하고 물로 세척하여 (E)-2-[[3-메톡시-4-(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]벤조산(259 mg, 71 %)을 무색 결정형 고체로서 얻었다. 융점 172~174 °C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 3.90(s, 3H, OCH₃), 6.94(d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=C_HCO), 7.12(t, J = 75 Hz, 1H, OCF₂), 7.17(t, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 8.0 Hz, 1H, H₄), 7.20(d, $J_{5',6'}$ = 8.0 Hz, 1H, H_{5'}), 7.32(dd, $J_{5',6'}$ = 8.0, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz, 1H, H_{6'}), 7.56(d, $J_{2',6'}$ = 2.0 Hz, 1H, H_{2'}), 7.61(d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=C_HCO), 7.62(dt, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 8.0, $J_{3,5}$ = 1.5 Hz, 1H, H₅), 8.00(dd, $J_{3,4}$ = 8.0, $J_{3,5}$ = 1.5 Hz, 1H, H₃), 8.61(d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1H, H₆), 11.33(s, 1H, NH), 13.60(br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6) 56.1, 112.3, 114.5, 116.5(t, J = 256 Hz), 116.8, 120.4, 120.8, 121.4, 122.7, 122.9, 131.1, 132.9, 134.0, 140.6, 140.8, 150.7, 163.7, 169.4; HRMS (ESI⁻) C₁₈H₁₅F₂NO₅[M-H]⁻에 대한 계산치 362.0835, 실측치 362.0839; ν_{max} 1032, 1260, 1586, 1604, 1661, 2988, 3509 cm⁻¹.

[0224]

3-(부트-2-이닐옥시)-4-디플루오로메톡시벤즈알데하이드(3-(But-2-ynyloxy)-4-difluoromethoxybenzaldehyde)



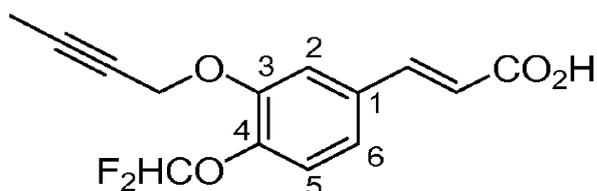
[0225]

[0226]

브롬화부트-2-이닐(0.29 mL, 3.4 mmol)을 아세트나이트릴(5 mL)중의 4-디플루오로메톡시-3-하이드록시벤즈알데하이드(0.43 g, 2.3 mmol) 및 탄산칼륨(0.95 g, 6.9 mmol) 현탁액에 가하였다. 상기 현탁액을 16시간 가열 환류하고, 감압하에 농축하였다. 물을 가하고 수용액층을 EtOAc로 추출하였다. 한데 모은 유기 분획을 물, 식염수로 세척하고 건조시켰다. 상기 생성물을 감압하에 건조하여 3-(부트-2-이닐옥시)-4-디플루오로메톡시벤즈알데하이드(0.53 g, 97%)를 황색 결정형 고체로 얻었다. 융점 46~47 °C; δ_{H} (500 MHz, CDCl₃) 1.86(t, J = 2.5 Hz, 3H, C≡CCH₃), 4.81(q, J = 2.5 Hz, 2H, OCH₂), 6.68(t, J = 72.0 Hz, 1H, CHF₂), 7.33(d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1H, H₅), 7.50(dd, $J_{5,6}$ = 8.0, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz, 1H, H₆), 7.63(d, $J_{2,6}$ = 2.0 Hz, 1H, H₂), 9.96(s, 1H, CHO); δ_{C} (125 MHz, CDCl₃) 3.7, 57.5, 72.7, 85.3, 113.4, 115.6(t, J = 256 Hz), 121.8, 125.1, 134.4, 145.3, 149.7, 190.7; ν_{max} 1123, 1268, 1435, 1505, 1597, 1698, 2858 cm⁻¹.

[0227]

(E)-3-(3-(부트-2-이닐옥시)-4-디플루오로메톡시페닐)-2-프로펜산((E)-3-(3-(But-2-ynyloxy)-4-difluoromethoxyphenyl)-2-propenoic acid)



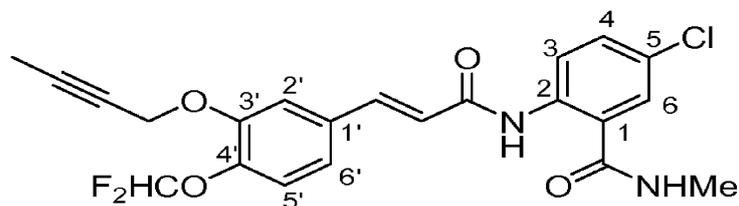
[0228]

[0229]

피페리딘(0.2 mL) 및 피리딘(5.0 mL) 혼합액 중의 3-(부트-2-이닐옥시)-4-디플루오로메톡시벤즈알데하이드(0.53 g, 2.2 mmol) 및 말론산(0.34 g, 3.3 mmol) 용액을 120℃로 가열하고 16 시간 교반하였다. 상기 혼합액을 실온으로 냉각하고 1 M HCl로 산성화하였다. 조생성물을 여과하여 수집하고 아세트나이트릴로부터 재결정하여 (E)-3-(3-(부트-2-이닐옥시)-4-디플루오로메톡시페닐)-2-프로펜산(0.38 g, 61 %)을 무색 결정형 고체로 얻었다.; 융점 206~208 °C; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.84(t, $J = 2.2$ Hz, 3H, C≡CH₃), 4.87(q, $J = 2.2$ Hz, 2H, OCH₂), 6.55(d, $J = 16.0$ Hz, 1H CH=CHCO₂H), 7.13(t, $J = 72.0$ Hz, 1H, CHF₂), 7.19(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H₅), 7.30(dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, H₆), 7.52(d, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, H₂), 7.54(d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH=CHCO₂H), 12.41(br s, 1H, CO₂H); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6) 3.1, 56.8, 74.1, 84.1, 113.6, 116.4(t, $J = 256$ Hz), 119.7, 120.6, 122.0, 132.4, 141.2, 142.9, 148.6, 167.4; ν_{max} 1011, 1113, 1267, 1516, 1629, 1686, 2578, 2924 cm⁻¹.

[0230]

(E)-2-[[3-(3-(부트-2-이닐옥시)-4-디플루오로메톡시페닐)-1-옥소-2-프로페닐]아미노]-5-클로로-N-메틸벤즈아마이드((E)-2-[[3-(3-(But-2-ynoxy)-4-difluoromethoxyphenyl)-1-oxo-2-propenyl]amino]-5-chloro-N-methylbenzamide)



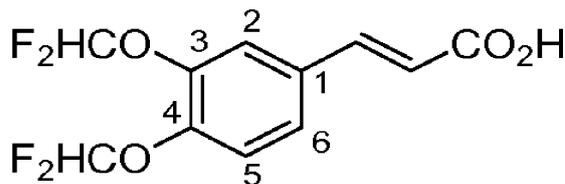
[0231]

[0232]

CH₂Cl₂(5 mL) 중의 (E)-3-(3-(부트-2-이닐옥시)-4-디플루오로메톡시페닐)-2-프로펜산(0.32 g, 1.1 mmol) 현탁액을 염화옥살릴(0.38 mL, 6.8 mmol) 및 촉매성 DMF(1 방울)로 처리하였다. 상기 용액을 실온에서 2시간 교반하고 용액을 감압하에 제거하여 산 염화물을 황색 고체로 얻었다. 피리딘(3.0 mL) 중의 산 염화물(1.1 mmol) 용액을 피리딘(2.0 mL) 중의 2-아미노-5-클로로-N-메틸벤즈아마이드(0.47 g, 2.5 mmol) 냉각 용액에 0℃에서 가하였다. 상기 현탁액을 0℃에서 1시간 교반하고 실온으로 가온한 다음 16시간 교반하고 1 M HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과하여 수집하고 아세트나이트릴로부터 재결정하여 (E)-2-[[3-(3-(부트-2-이닐옥시)-4-메톡시페닐)-1-옥소-2-프로페닐]아미노]-4-클로로-N-메틸벤즈아마이드(0.10 g, 20%)를 무색 결정형 고체로 얻었다. 융점 172~173 °C; δ_H (500 MHz, DMSO- d_6) 1.83(t, $J = 2.5$ Hz, 3H, C≡CCH₃), 2.77(d, $J = 4.5$ Hz, 3H, NHCH₃), 4.87(q, $J = 2.5$ Hz, 2H, OCH₂), 6.84(d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH=CHCO), 7.11(t, $J = 72.0$ Hz, 1H, CHF₂), 7.18(d, $J_{5',6'} = 8.0$ Hz, 1H, H_{5'}), 7.31(dd, $J_{3',4'} = 8.0$, $J_{4,6} = 2.0$ Hz, 1H, H₄), 7.54~7.57(m, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.53(d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH=CHCO), 7.77(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H₆), 8.53(d, $J_{3,5} = 2.0$ Hz, 1H, H₃), 8.83(m, 1H, NHCH₃), 11.52(s, 1H, NH); δ_C (125 MHz, DMSO- d_6) 3.1, 26.3, 56.9, 74.2, 84.1, 113.7, 116.4(t, $J = 256$ Hz), 120.6, 122.1, 122.5, 122.6, 126.6, 127.6, 131.4, 132.5, 137.8, 140.5, 141.1, 148.6, 163.5, 167.3; HRMS(ESI⁺) C₂₂H₁₉ClF₂N₂O₄[M+Na]⁺에 대한 계산치 471.0894, 실측치 471.0894; ν_{max} 1122, 1260, 1505, 1596, 1620, 1662, 3294 cm⁻¹.

[0233]

(*E*)-3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐-2-프로펜산(*E*-3,4-Bis(difluoromethoxy)phenyl-2-propenoic acid)



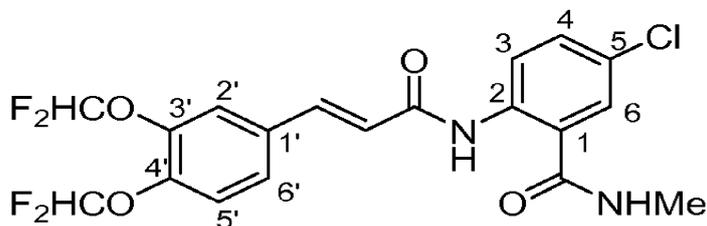
[0234]

[0235]

피페리딘(0.2 mL) 및 피리딘(5.0 mL) 혼합액 중의 3,4-비스(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(0.41 g, 1.7 mmol) 및 말론산(0.27 g, 2.6 mmol) 용액을 120°C로 가열하고 16 시간 교반하였다. 상기 혼합액을 실온으로 냉각하고 1 M HCl로 산성화하였다. 조생성물을 여과하여 수집하고 EtOH로부터 재결정화하여 (*E*)-3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐-2-프로펜산(0.38 g, 79%)을 무색 결정형 고체로 얻었다; 융점 152~154°C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 6.57(d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH=CHCO₂H), 7.24(t, $J = 72.0$ Hz, 1H, CHF₂), 7.25(t, $J = 72.0$ Hz, 1H, CHF₂), 7.36(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H₅), 7.57(d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH=CHCO₂H), 7.63(dd, $J_{5,6} = 8.0$, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, H₆), 7.72(d, $J_{2,6} = 2.0$ Hz, 1H, H₂), 12.48(br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6); 117.0(t, $J = 256$ Hz), 117.1(t, $J = 256$ Hz), 120.7, 121.4, 121.5, 127.2, 133.4, 142.5, 142.6, 143.5, 167.9; ν_{max} 1037, 1266, 1519, 1632, 1692, 2596, 2971 cm⁻¹.

[0236]

(*E*)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]-5-클로로-N-메틸벤즈아마이드(*E*)-2-[[3,4-Bis(difluoromethoxy)phenyl]-1-oxo-2-propenyl]amino]-5-chloro-N-methylbenzamide)



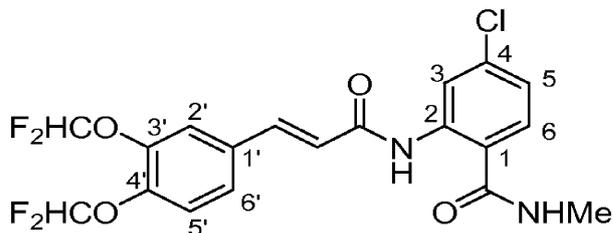
[0237]

[0238]

CH₂Cl₂(5 mL) 중의 (*E*)-3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐-2-프로펜산(0.10 g, 0.42 mmol) 현탁액을 염화옥살릴(0.14 mL, 1.7 mmol) 및 촉매성 DMF(1 방울)로 처리하였다. 상기 용액을 실온에서 1시간 교반하고 용매를 감압하에 제거하여 산 염화물을 황색 고체로 얻었다. 피리딘(2.0 mL) 중의 산 염화물을 피리딘(2.0 mL)중의 2-아미노-5-클로로-N-메틸벤즈아마이드(0.12 g, 0.63 mmol) 냉각 용액에 0°C에서 가하였다. 상기 현탁액을 0°C에서 1시간 교반하고 실온으로 가온한 다음 16시간 교반하고 1 M HCl로 산성화하였다. 상기 침전물을 여과하여 수집하고 EtOH/물로부터 재결정화하여 (*E*)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]-5-클로로-N-메틸벤즈아마이드(80 mg, 43%)을 연갈색 결정형 고체로 얻었다; 융점 185.5~187.5°C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 2.81(d, $J = 4.5$ Hz, 3H, NHCH₃), 6.93(d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH=CHCO), 7.26(t, $J = 73$ Hz, 1H, OCHF₂), 7.27(t, $J = 73$ Hz, 1H, OCHF₂), 7.37(d, $J_{5',6'} = 8.0$ Hz, 1H, H_{5'}), 7.57(dd, $J_{5',6'} = 8.0$, $J_{2',6'} = 1.6$ Hz, 1H, H_{6'}), 7.59 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH=CHCO), 7.66(dd, $J_{3,4} = 8.5$, $J_{4,6} = 2.0$ Hz, 1H, H₄), 7.80(m, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 8.56(d, $J_{3,4} = 8.5$ Hz, 1H, H₃), 8.85(m, 1H, NHCH₃), 11.54(s, 1H, NH); δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6) 26.3, 116.3 (t, $J = 259$ Hz), 116.5(t, $J = 259$ Hz), 119.9, 120.7, 122.5, 122.6, 123.5, 126.6, 126.7, 127.7, 131.4, 132.8, 137.7, 139.4, 141.9, 142.7, 163.3, 167.3; HRMS(ESI⁺) C₁₉H₁₅ClF₄N₂O₄[M+Na]⁺에 대한 계산치 469.0549, 실측치 469.0549; ν_{max} 1052, 1267, 1508, 1633, 1684, 3303 cm⁻¹.

[0239]

(*E*)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]-4-클로로-N-메틸벤즈아마이드((*E*)-2-[[3,4-Bis(difluoromethoxy)phenyl]-1-oxo-2-propenyl]amino]-4-chloro-N-methylbenzamide)



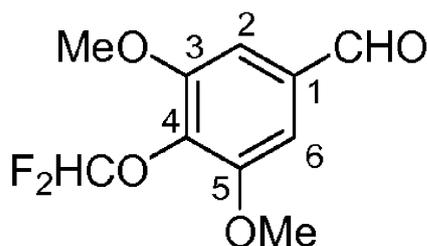
[0240]

[0241]

CH₂Cl₂(5 mL)중의 (*E*)-3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐-2-프로펜산(0.10 g, 0.42 mmol) 현탁액을 염화옥살릴(0.14 mL, 1.7 mmol) 및 촉매성 DMF(1 방울)로 처리하였다. 상기 용액을 실온에서 1시간 교반하고 용매를 감압하에 제거하여 산 염화물을 황색 고체로 얻었다. 피리딘(2.0 mL) 중의 산 염화물(0.42 mmol) 용액을 피리딘(2.0 mL)중의 2-아미노-4-클로로-N-메틸벤즈아마이드(0.12 g, 0.63 mmol) 냉각 용액에 0℃에서 가하였다. 상기 현탁액을 0℃에서 1 시간 교반하고 실온으로 가온하여 16 시간 교반한 다음, 1 M HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과하여 수집하고 EtOH/물로부터 재결정화하여 (*E*)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]-5-클로로-N-메틸벤즈아마이드(95 mg, 51%)를 연갈색 결정형 고체로 얻었다; 용점 191.5~195.5 ℃; δ_H(500 MHz, DMSO-*d*₆) 2.82(d, *J* = 4.5 Hz, 3H, NHCH₃), 6.94(d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.27(t, *J* = 73 Hz, 1H, OCHF₂), 7.28(t, *J* = 73 Hz, 1H, OCHF₂), 7.26(dd, *J*_{5,6} = 8.0, *J*_{3,5} = 1.6 Hz, 1H, *H*₅), 7.39(d, *J*_{5',6'} = 8.0 Hz, 1H, *H*_{5'}), 7.59(d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CH=CHCO), 7.69(dd, *J*_{5',6'} = 8.5, *J*_{2',6'} = 2.5 Hz, 1H, *H*_{6'}), 7.77(d, *J*_{5,6} = 2.5 Hz, 1H, *H*₆), 7.80(d, *J*_{2',6'} = 2.5 Hz, 1H, *H*_{2'}), 8.67(d, *J*_{3,5} = 2.5 Hz, 1H, *H*₃), 8.84(m, 1H, NHCH₃), 11.82(s, 1H, NH); δ_C(125 MHz, DMSO-*d*₆) 26.3, 116.3 (t, *J* = 259 Hz), 116.5 (t, *J* = 259 Hz), 119.2, 119.9, 119.9, 120.7, 122.6, 123.4, 126.8, 129.6, 132.7, 136.2, 139.7, 140.2, 141.9, 142.8, 163.5, 167.8; HRMS(ESI⁺) C₁₉H₁₅ClF₄N₂O₄[M+Na]⁺에 대한 계산치 469.0549, 실측치 469.0546; ν_{max} 1038, 1113, 1260, 1505, 1578, 1626, 3025, 3382 cm⁻¹.

[0242]

4-(디플루오로메톡시)-3,5-디메톡시벤즈알데하이드(4-(Difluoromethoxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyde)



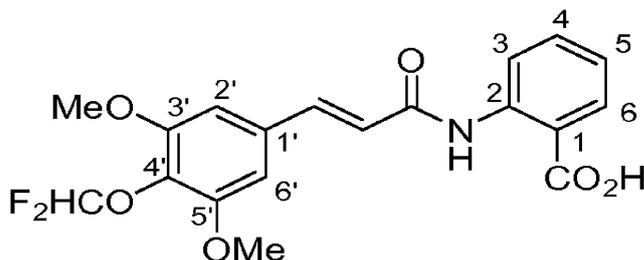
[0243]

[0244]

클로로디플루오로아세트산메틸(0.58 mL, 5.5 mmol)을 DMF (5.0 mL) 중의 4-하이드록시-3,4-디메톡시벤즈알데하이드(0.50 g, 2.7 mmol) 및 탄산칼륨(0.76 g, 5.5 mol) 현탁액에 가하였다. 상기 현탁액을 65~70℃로 16시간 가열하고 물로 희석하였다. 수용액층을 EtOAc로 추출하고 한데 모은 유기 분획을 포화 NaHCO₃ 수용액, 물, 식염수로 세척한 후 건조 및 농축하였다. 조생성물을 EtOAc/휘발유로부터 재결정화하여 4-(디플루오로메톡시)-3,5-디메톡시벤즈알데하이드(0.25 g, 39%)를 무색 결정형 고체로 얻었다; 용점 113~115℃; δ_H(400 MHz, CDCl₃) 3.95(s, 6H, OCH₃), 6.65(t, *J* = 74 Hz, 1H, OCHF₂), 7.15(s, 2H, *H*₂, *H*₆), 9.91(s, 1H, CHO); δ_C (100 MHz, CDCl₃) 56.5, 106.3, 116.2(t, *J* = 256 Hz), 134.1, 153.5, 190.8; ν_{max} 831, 1048, 1099, 1330, 1600, 1699, 2854 cm⁻¹.

[0245]

(E)-2-[[4-(디플루오로메톡시)-3,5-디메톡시페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]벤조산((E)-2-[[4-(difluoromethoxy)-3,5-dimethoxyphenyl]-1-oxo-2-propenyl]amino]benzoic acid)



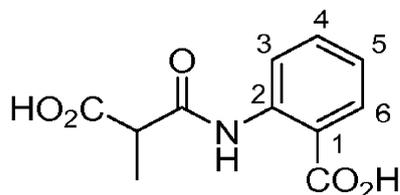
[0246]

[0247]

피페리딘(110 μ L, 1.10 mmol)을 톨루엔(5.0 mL) 중의 4-(디플루오로메톡시)-3,5-디메톡시벤즈알데하이드(200 mg, 1.10 mmol) 및 2-[(카르복시아세틸)아미노]벤조산(233 mg, 1.05 mmol) 현탁액에 가하였다. 상기 반응 플라스크를 Dean-Stark 장치로 설치하고 30분간 가열 환류하였다. 이어서 상기 반응액을 실온으로 냉각하고 그 결과 얻은 현탁액을 여과한 다음 톨루엔으로 세척하였다. 상기 피페리딘염을 MeOH(4 mL) 및 물(2 mL)에 용해시키고 상기 용액을 20% AcOH 수용액으로 산성화하였다. 조생성물을 여과하여 수집하고 EtOH/물로부터 재결정화하여 (E)-2-[[4-(디플루오로메톡시)-3,5-디메톡시페닐]-1-옥소-2-프로페닐]아미노]벤조산(210 mg, 51%)을 연황색 결정형 고체로 얻었다; 융점 211~215 $^{\circ}$ C; δ_{H} (400 MHz, DMSO- d_6) 3.87(s, 6H, OCH₃), 6.87(t, J = 75 Hz, 1H, OCHF₂), 6.98(d, J = 15.6 Hz, 1H, CH=CCHO), 7.17 (s, 2H, H2' H6'), 7.18(t, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1H, H5), 7.61(d, J = 15.6 Hz, 1 H, CH=CCHO), 7.62(t, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 8.0 Hz, 1H, H4), 8.00(d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1H, H6), 8.61(d, $J_{3,4}$ = 8.0 Hz, 1H, H3), 11.33(s, 1H, NH), 13.60(s, 1H, CO₂H); δ_{C} (100 MHz, DMSO- d_6) 56.4, 105.5, 116.8, 117.2(t, J = 259 Hz), 120.4, 122.9, 123.1, 129.6, 131.1, 132.9, 134.0, 140.8, 141.1, 152.6, 163.7, 169.4; ν_{max} 1153, 1113, 1224, 1506, 1593, 1694, 2602, 2946 cm^{-1} .

[0248]

2-[(2-카르복시-1-옥소프로필)아미노]벤조산(2-[(2-Carboxy-1-oxopropyl)amino]benzoic acid)



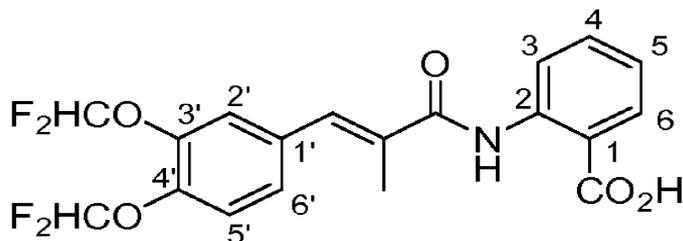
[0249]

[0250]

안트라닐산(1.00 g, 7.29 mmol)을 톨루엔(10 mL) 중의 2,2,5-트리메틸-1,3-디옥산-4,6-디온(1.27 g, 8.02 mmol) 용액에 가하였다. 상기 반응 플라스크를 Dean-Stark 장치로 설치하고 3시간 가열 환류하였다. 상기 현탁액을 냉각, 여과하고 톨루엔으로 세척한 다음 건조하였다. 2-[(2-카르복시-1-옥소프로필)아미노]벤조산(1.46 g, 85%)을 무색 고체로 얻었다; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 1.31(d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.52(q, J = 7.2 Hz, 1H, CH), 7.16 (t, $J_{3,4}$ = $J_{4,5}$ = 8.0 Hz, 1H, H4), 7.59(td, $J_{4,5}$ = $J_{5,6}$ = 8.0, $J_{3,5}$ = 1.5 Hz, 1H, H5), 7.98(dd, $J_{3,4}$ = 8.0, $J_{3,5}$ = 1.5 Hz, 1H, H3), 8.46(d, $J_{5,6}$ = 8.0 Hz, 1H, H6), 11.36(s, 1H, NH), 12.87(br s, 1H, CO₂H), 13.52(br s, 1H, CO₂H); δ_{C} (125MHz, DMSO- d_6) 13.6, 48.4, 116.7, 120.0, 122.9, 131.1, 134.1, 140.5, 168.2, 169.4, 171.6. ν_{max} 1172, 1251, 1587, 1679, 2553, 2941, 2990, 3332 cm^{-1} .

[0251]

(E)-2-[[3-(3,4-비스(디플루오로메톡실)페닐)-2-메틸-1-옥소-2-프로페닐]아미노]벤조산((E)-2-[[3-(3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl)-2-methyl-1-oxo-2-propenyl]amino]benzoic acid)



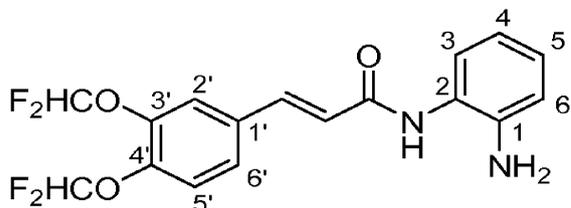
[0252]

[0253]

피페리딘(87 μ L, 0.88 mmol)을 톨루엔(5.0 mL) 중의 3,4-비스(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(210 mg, 0.88 mmol) 및 2-[(2-카르복시-1-옥소프로필)아미노]벤조산(199 mg, 0.84 mmol) 현탁액에 가하였다. 상기 반응 플라스크를 Dean-Stark 장치로 설치하고 30분간 가열 환류하였다. 상기 반응액을 실온으로 냉각하고 그 결과 얻은 현탁액을 여과한 다음 톨루엔으로 세척하였다. 피페리딘을 MeOH(3 mL) 및 물(2 mL)에 용해시키고 상기 용액을 20% AcOH 수용액으로 산성화하였다. 조생성물을 여과하여 수집하고 EtOH/물로부터 재결정화한 다음 여과하여 (E)-2-[[3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)-2-메틸-1-옥소-2-프로펜일]아미노]벤조산(130 mg, 37%)을 연황색 결정형 고체로 얻었다; 융점 151~153 $^{\circ}$ C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 3.87(d, J = 1.5 Hz, 3H, CH_3), 7.18(t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H_5), 7.25(t, J = 75 Hz, 1H, OCHF_2), 7.26(t, J = 75 Hz, 1H, OCHF_2), 7.41~7.48(m, 3H, H_2' , H_5' , H_6'), 7.63(t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$ Hz, 1H, H_4), 8.03(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H_6), 8.66(d, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H_3), 11.82(s, 1H, NH), 13.72(s, 1H, CO_2H); δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6) 13.9, 116.3(t, J = 259 Hz), 116.4(t, J = 259 Hz), 119.8, 120.8, 121.9, 122.8, 127.5, 131.2, 132.5, 133.7, 133.8, 134.2, 141.1, 141.3, 141.4, 166.5, 169.8; ν_{max} 1028, 1128, 1382, 1514, 1579, 1679, 3040 cm^{-1} . 6.94 (d, $J_{5',6'} = 8.0$ Hz, 1H, H_5'), 7.19(dd, $J_{5',6'} = 8.0$, $J_{2',6'} = 2.0$ Hz, 1H, H_6'), 7.35(d, $J_{2',6'} = 2.0$ Hz, 1H, H_2').

[0254]

(E)-N-(2-아미노페닐)-[3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)]-2-프로펜아마이드 ((E)-N-(2-Aminophenyl)-[3-(3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl)]-2-propenamide)



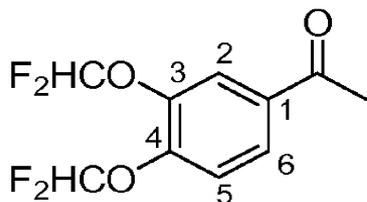
[0255]

[0256]

CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 (E)-3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐-2-프로펜산(0.16 g, 0.57 mmol) 현탁액을 염화옥살릴(0.19 mL, 2.3 mmol) 및 촉매성 DMF (1 방울)로 처리하였다. 상기 용액을 실온에서 1시간 교반하고 용매를 감압하에 제거하여 산 염화물을 황색 고체로 얻었다. CH_2Cl_2 (10 mL) 중의 산 염화물(0.57 mmol) 용액을 피리딘(5.0 mL) 중의 σ -페닐렌디아민(0.62 g, 0.63 mmol) 냉각 용액에 0 $^{\circ}$ C에서 가하였다. 상기 현탁액을 0 $^{\circ}$ C에서 1시간 교반하고, 실온으로 가온한 다음 16시간 교반하고 1 M HCl로 산성화하였다. 상기 침전물을 여과 수집하여 (E)-2-[[3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐]-1-옥소-2-프로펜일]아미노-5-클로로-N-메틸벤즈아마이드(10 mg, 5%)를 갈색 결정형 고체로 얻었다; 융점 140~142 $^{\circ}$ C; δ_{H} (500 MHz, DMSO- d_6) 5.03(br s, 2H, NH_2), 6.56(t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H_4), 6.74(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H_6), 6.89~6.92(m, 3H, H_5 , $\text{CH}=\text{CHCO}$), 7.25(t, J = 74 Hz, 1H, OCHF_2), 7.26(t, J = 74 Hz, 1H, OCHF_2), 7.34(d, $J_{5',6'} = 8.0$ Hz, 1H, H_5'), 7.40(s, 1H, H_2'), 7.52~7.59 (m, H_3 , H_6' , $\text{CH}=\text{CHCO}$), 9.41(s, 1H, NH); δ_{C} (125 MHz, DMSO- d_6) 116.1, 116.3, 116.3(t, J = 259 Hz), 116.4(t, J = 259 Hz), 119.6, 121.1, 123.4, 123.7, 124.6, 125.8, 125.9, 133.3, 137.5, 141.4, 141.8, 142.4, 163.1; ν_{max} 755, 1036, 1261, 1502, 1615, 1656, 3221, 3371 cm^{-1} .

[0257]

3,4-비스(디플루오로메톡시)아세트페논(3,4-Bis(difluoromethoxy)acetophenone)



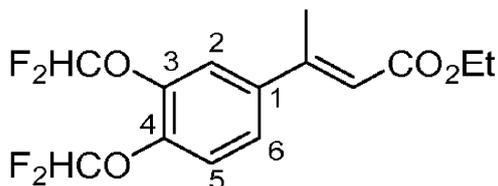
[0258]

[0259]

염화메틸마그네슘(THF 중 3 M, 0.95 mL, 2.8 mmol)을 무수 THF(30 mL) 중의 3,4-비스(디플루오로메톡시)벤즈알데하이드(0.45 g, 1.9 mmol) 냉각 용액에 0 °C에서 가하였다. 상기 용액을 0°C에서 1시간 교반하고 실온으로 가온한 후, 다시 1시간 교반하였다. 상기 용액을 포화 NH₄Cl 수용액에 가하고 수용액층을 EtOAc로 추출하였다. 한 데 모은 유기 분획을 물, 식염수로 세척하고 건조 및 농축하였다. 조알코올을 CH₂Cl₂(25 mL)에 용해시키고 4 Å 체(sieves)(0.95 g) 및 PCC(0.61 g, 2.8 mmol)을 가하였다. 상기 현탁액을 실온에서 16시간 교반하고 셀라이트(Celite)를 통하여 여과하였다. 조생성물 10% EtOAc/휘발유로 용리하는 컬럼 크로마토그래피에 의하여 정제함으로써 3,4-비스(디플루오로메톡시)아세트페논(0.41 g, 86%)을 무색 오일로 얻었다; δ_H(400 MHz, CDCl₃) 2.58(s, 3H, CH₃), 6.58(t, *J* = 73 Hz, 1 H, OCHF₂), 6.61(t, *J* = 73 Hz, 1H, OCHF₂), 7.32(d, *J*_{5,6} = 8.0 Hz, 1H, H₅), 7.80~7.84(m, 2H, H₂, H₆); δ_C(100 MHz, CDCl₃) 26.40, 115.3(t, *J* = 262 Hz), 115.5(t, *J* = 262 Hz), 121.1, 122.0, 126.9, 135.1, 141.9, 146.0, 195.6; ν_{max} 1038, 1270, 1383, 1508, 1686, 2921 cm⁻¹.

[0260]

(*E*)-에틸-3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)-2-부테노에이트((*E*)-Ethyl 3-(3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl)-2-butenolate)



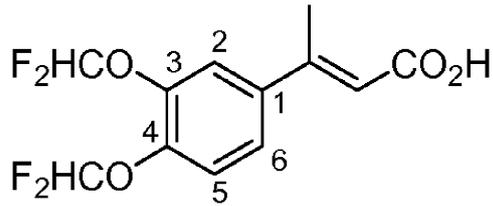
[0261]

[0262]

포스포노아세트산트리에틸(0.50 mL, 2.5 mmol)을 무수 THF (5.0mL) 중의 60 중량% NaH(0.10 g, 2.4 mmol) 교반 현탁액에 가하였다. 상기 현탁액을 실온에서 30분간 교반하고 무수 THF (5.0 mL) 중의 3,4-비스(디플루오로메톡시)아세트페논(0.40 g, 1.5 mmol) 용액을 반응 혼합액에 가하였다. 상기 용액을 실온에서 16시간 교반하고 포화 NH₄Cl 수용액으로 킨치(quench)하였다. 수용액층을 EtOAc로 추출하고 물, 식염수로 세척한 다음 건조 및 농축하였다. 조생성물 5% EtOAc/휘발유로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (*E*)-에틸-3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)-2-부테노에이트(0.36 g, 70%)를 무색 오일로 얻었다; δ_H(400 MHz, CDCl₃) 1.31(t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 2.54(s, 3H, CH₃), 4.21(q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂), 6.09(m, 1H, C=CH), 6.54(t, *J* = 73 Hz, 2H, OCHF₂), 7.25(d, *J*_{5,6} = 8.0 Hz, 1H, H₅), 7.32~7.35(m, 2H, H₂, H₆); δ_C(100 MHz, CDCl₃) 14.3, 17.8, 60.1, 115.6(t, *J* = 262 Hz), 115.7(t, *J* = 262 Hz), 118.4, 120.7, 122.0, 124.6, 140.9, 142.0, 142.7, 152.7, 166.3; ν_{max} 1036, 1379, 1508, 1709, 2987 cm⁻¹.

[0263]

(E)-3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)-2-부텐산((E)-3-(3,4-Bis(difluoromethoxy)phenyl)-2-butenic acid)



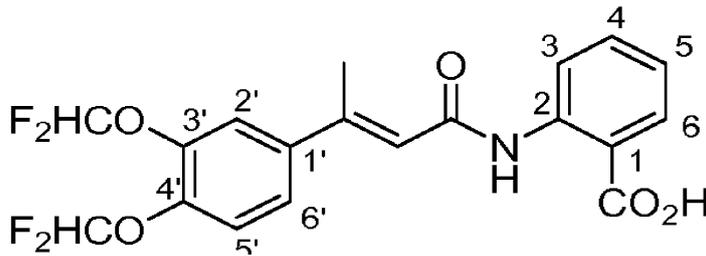
[0264]

[0265]

1.0 M NaOH 수용액(20 mL)을 EtOH(20 mL) 중의 (E)-에틸-3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)-2-부테노에이트(0.36 g, 1.1 mmol) 용액에 가하였다. 상기 용액을 실온에서 16시간 교반하고 감압하에 농축하여 EtOH를 제거하였다. 수용액층을 1 M HCl로 산성화하고 EtOAc로 추출한 다음 물, 식염수로 세척하고 건조 및 농축하였다. 조생성물 EtOH/물로부터 재결정화하여 (E)-3-(3,4-디메톡시페닐)-2-부텐산(0.28 g, 85%)을 무색 결정형 고체로 얻었다; 용점 73~74°C; δ_{H} (500 MHz, CDCl_3) 2.60(d, $J = 1.5$ Hz, 3H, CH_3), 6.15(q, $J = 1.5$ Hz, 1H, C=CH), 6.55(t, $J = 73$ Hz, 2H, OCF_2), 7.28(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H_5), 7.36~7.38(m, 2H, H_2, H_6); δ_{C} (125 MHz, CDCl_3) 18.2, 115.6(t, $J = 262$ Hz), 115.7(t, $J = 262$ Hz), 117.2, 120.9, 122.1, 124.7, 140.6, 142.1, 143.1, 155.7, 170.1; ν_{max} 1042, 1254, 1621, 1692, 2926 cm^{-1} .

[0266]

(E)-2-[[3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)-1-옥소-2-부테닐]아미노]벤조산((E)-2-[[3-(3,4-bis(difluoromethoxy)phenyl)-1-oxo-2-butenyl]amino]benzoic acid)



[0267]

[0268]

CH_2Cl_2 (5 mL) 중의 (E)-3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)-2-부텐산(0.12 g, 0.41 mmol) 현탁액을 염화옥살릴(0.14 mL, 1.6 mmol) 및 촉매성 DMF (1 방울)로 처리하였다. 상기 용액을 실온에서 16시간 교반하고 용매를 감압하에 제거하여 산 염화물을 황색 고체로 얻었다. 피리딘(2.0 mL) 중의 산 염화물(0.41 mmol) 용액을 피리딘(1.0 mL) 중의 안트라닐산(0.12 g, 0.63 mmol) 냉각 용액에 0°C에서 가하였다. 상기 현탁액을 0°C에서 1시간 교반하고 실온으로 가온한 다음 16시간 교반하고 1M HCl로 산성화하였다. 침전물을 여과하여 수집하고 EtOH/물로 부터 재결정화하여 (E)-2-[[3-(3,4-비스(디플루오로메톡시)페닐)-1-옥소-2-부테닐]아미노]벤조산(35 mg, 21%) 연갈색 결정형 고체로 얻었다; 용점 170~173°C; δ_{H} (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7.17(t, $J_{3,4} = J_{4,5} = 8.0$ Hz, 1H, H_4), 7.25(t, $J = 74$ Hz, 1H, OCF_2), 7.29(t, $J = 74$ Hz, 1H, OCF_2), 7.39(d, $J_{5',6'} = 8.0$ Hz, 1H, H_5'), 7.54(d, $J_{5',6'} = 8.0$, 1H, H_6'), 7.56(s, 1H, H_2'), 7.60(t, $J_{4,5} = J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H_5), 7.98(d, $J_{3,4} = 8.0$ Hz, 1H, H_3), 8.50(d, $J_{5,6} = 8.0$ Hz, 1H, H_6), 11.19(s, 1H, NH); δ_{C} (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 17.0, 116.4(t, $J = 258$ Hz), 116.6(t, $J = 258$ Hz), 117.2, 119.0, 120.4, 120.8, 121.7, 122.9, 124.4, 131.1, 133.9, 139.9, 140.6, 141.6, 142.1, 149.1, 164.3, 169.3; ν_{max} 768, 1058, 1116, 1379, 1508, 1585, 1683, 3175 cm^{-1} .

[0269]

본 발명에 기재된 특정한 구현예의 자세한 사항은 제한적으로 해석되어서는 안된다. 여러 가지 등가물 및 개질이 본 발명의 본질 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있고, 그러한 동등한 구현예는 본 발명의 일부로서 이해된다.