



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0037035
(43) 공개일자 2023년03월15일

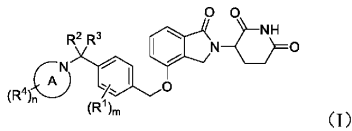
- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/04 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 401/04 (2013.01)
A61K 31/496 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7004029
(22) 출원일자(국제) 2021년06월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월03일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2021/102873
(87) 국제공개번호 WO 2022/007659
국제공개일자 2022년01월13일
- (30) 우선권주장
202010633550.2 2020년07월06일 중국(CN)
- (71) 출원인
베이징 이노케어 파마 테크 씨오., 엘티디.
중국 베이징 102206 창핑 디스트릭트 종구안쿤 라
이프 사이언스 파크 라이프 파크 로드 넘버 8빌딩
8
- (72) 발명자
첸, 시양양
중국 102206 베이징 창핑 디스트릭트 첸트지씨 라
이프 사이언스 파크 라이프 파크 로드 넘버 8 코
트야드 커뮤니티 넘버 1 빌딩 8
- (74) 대리인
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **헤테로시클릭 면역조정제**

(57) 요약

본 발명은 면역조정제로서의 헤테로시클릭 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 화학식 (I)에 의해 나타내어진 바와 같은 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다. 화합물은 종양, 염증 또는 면역 질환을 치료 및/또는 예방하는데 사용될 수 있다.



(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61K 31/5386 (2013.01)

A61P 17/00 (2018.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

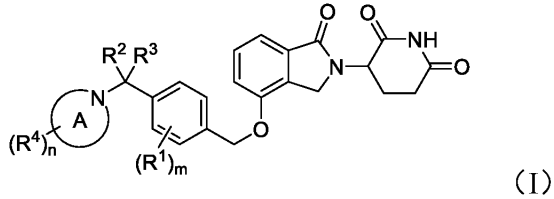
C07D 401/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체:



여기서:

고리 A는 질소-함유 4- 내지 10-원 헤테로사이클이고;

R¹은 D 또는 할로젠이고;

R² 및 R³은 각각 독립적으로 H, D, 할로젠, 시아노, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 3- 내지 8-원 헤테로시클릴로부터 선택되지만, 둘 다가 동시에 H 및/또는 D일 수는 없거나, 또는 R² 및 R³은 그에 부착된 탄소 원자와 함께 C₃₋₆시클로알칸 또는 3- 내지 8-원 헤테로사이클을 형성하고;

R⁴는 D, 할로젠, 시아노, 옥소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, -OC₁₋₆알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)C₃₋₆시클로알킬, -S(O)₂C₁₋₆알킬, -S(O)₂C₃₋₆시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴의 1개 이상의 수소는 D, 할로젠, 시아노, C₁₋₂알킬 또는 플루오로C₁₋₂알킬로 임의로 치환되고;

m은 0 내지 4의 정수이고;

n은 0 내지 2의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 고리 A가 1개의 N 원자를 함유하는 4- 내지 10-원 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 융합된-, 가교된- 또는 스피로-비시클릭 헤테로사이클 (예컨대 모르폴린, 피페리딘, 티오모르폴린-1,1-디옥시드, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 등)이고; R⁴가 D, 할로젠, 옥소, -CF₃ 또는 C₁₋₆알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체.

청구항 3

제1항에 있어서, 고리 A가 2개의 N 원자를 함유하는 6- 내지 10-원 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 융합된-, 가교된- 또는 스피로-비시클릭 헤테로사이클 (예컨대 피페라진, 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄, 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 등)이고, 바람직하게는 고리 A가 피페라진이고; R⁴가 제2 N 원자에 부착되며, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)C₃₋₆시클로알킬, -S(O)₂C₁₋₆알킬, -S(O)₂C₃₋₆시클로알킬, 페닐, 또는 N, O 및/또는 S를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴의 1개 이상의 수소는 D, 할로젠, 시아노, C₁₋₂알킬 또는 플루오로C₁₋₂알킬로 임의로 치환되고; n이 0 또는 1인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R²가 H이고; R³이 시아노, C₁₋₆알킬 또는 C₃₋₆시클로알킬이고, 바람직하게는 R³이 메틸 또는 시아노인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R² 및 R³이 둘 다 메틸인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체.

청구항 6

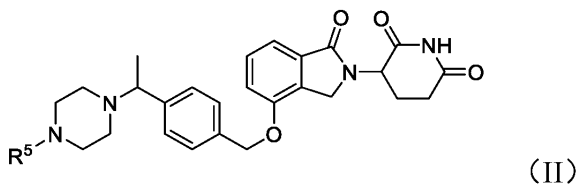
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R² 및 R³이 그에 부착된 탄소 원자와 함께 C₃₋₆시클로알칸을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, m이 0인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 화학식 (II)에 의해 나타내어지는 화합물인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체:

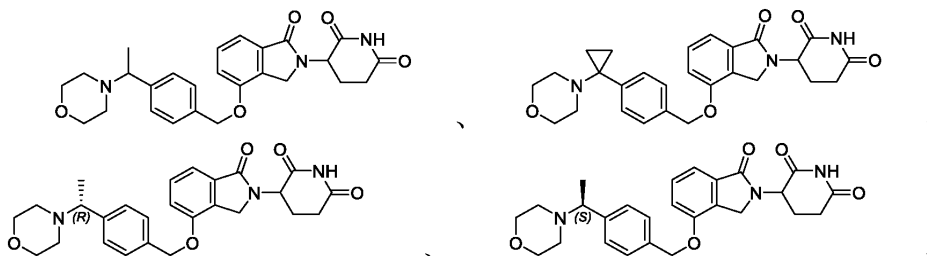


여기서:

R⁵는 H, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)C₃₋₆시클로알킬, -S(O)₂C₁₋₆알킬, 페닐, 또는 N, O 및/또는 S를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴의 1개 이상의 수소는 D, 할로젠, 시아노 또는 C₁₋₂알킬로 임의로 치환되고, 바람직하게는 R⁵는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐의 1 또는 2개의 수소는 F 또는 시아노로 임의로 치환된다.

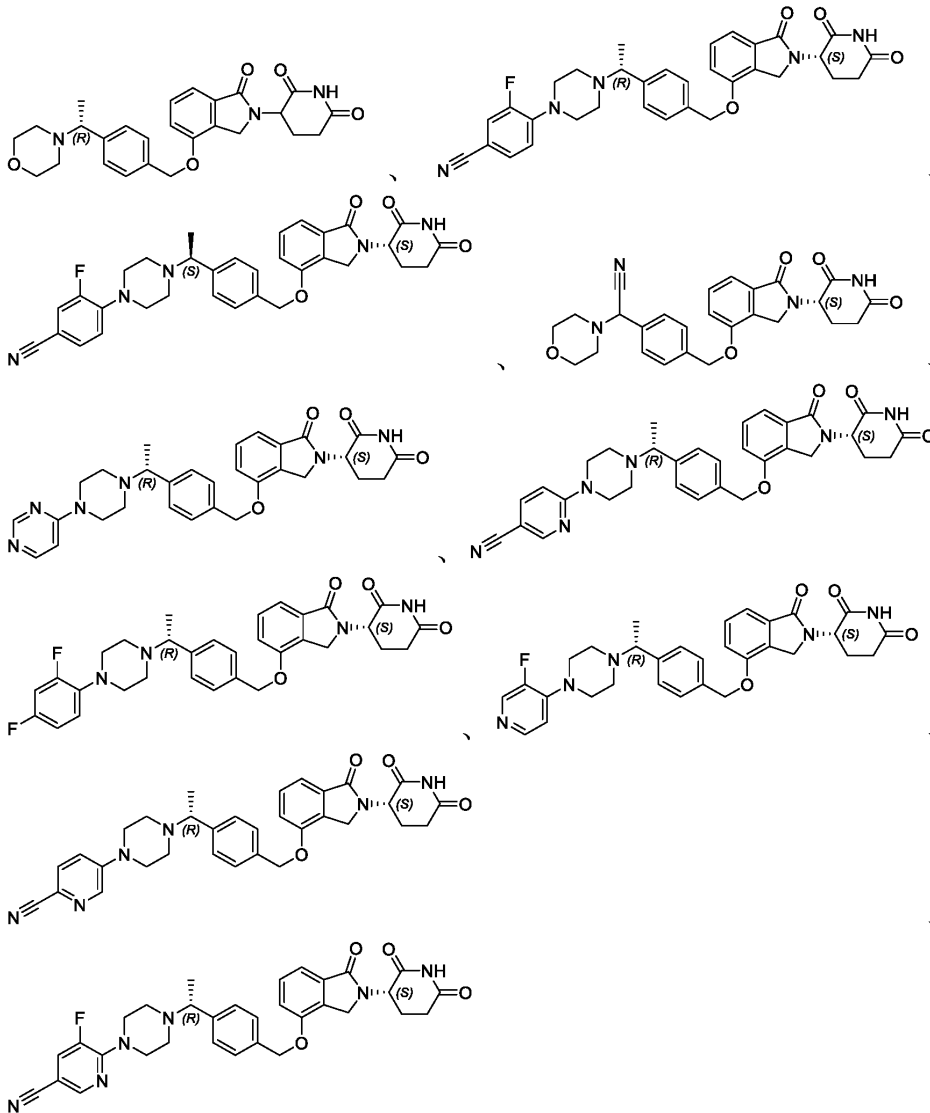
청구항 9

제1항에 있어서,



청구항 10

제9항에 있어서,



인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체, 및 제약상 허용되는 담체 또는 아주반트를 함유하는 제약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체, 및 화학요법제, 면역 및/또는 염증 조절제, 신경계 관련 질환 조절제 등으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 약물을 함유하는 제약 조성물.

청구항 13

아이올로스, 이카로스, 헬리오스, CK1 α , GSPT1, IL-2, IL-6, TNF α , IFN γ , VEGF 등에 의해 매개되는 상호연관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체 또는 이성질체, 또는 상기 화합물을 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 질환을 치료 또는 예방하는 방법이며, 상기 질환은 혈액 종양, 고

형 종양, 자가면역 질환, 염증, 신경변성 질환, 피부 질환 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 면역조절제로서의 헤테로시클릭 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 면역조절, 암 저항성, 항염증 등의 측면에서 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도 및 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] "리도미드"-화합물, 예컨대 레날리도미드는 면역조절제 (면역조절 약물; IMiD)이고, 다중 작용 메커니즘을 갖는다. 분자 수준에서, 이러한 종류의 면역조절제는 E3 유비퀴틴 리가제와 조합하여 CRL4^{CRBN}-E3 유비퀴틴 리가제 복합체의 기능을 조절하고, 이카로스 (IKZF1), 아이올로스 (IKZF3), 단백질 키나제 CK1α (CK1α), 형질전환 종결 인자 GSPT1 등이 유비퀴틴화되고 26S 프로테아솜에 의해 분해되게 하여, 다양한 시토카인 (예컨대 IL-2, IL-6, IL-10, TNFα 및 IL-1β)의 분비를 변화시키고 면역 세포의 활성화에 영향을 미친다. 상이한 "리도미드"-화합물들은 CRL4^{CRBN}-E3 유비퀴틴 리가제 복합체와 조합된 후에, 상이한 기질 단백질 분해 특이성이 나타나게 되어, 상이한 적응증이 제공된다. 레날리도미드 및 포말리도미드 둘 다는 세레블론 (CRBN)을 유도하여 혈액 발생 및 분화에서 중요한 역할을 하는 전사 인자 이카로스 (Ikaros) 및 아이올로스 (Aiolos)를 분해할 수 있고, 다발성 골수종 치료에 사용되지만; 레날리도미드만이 CK1α를 분해시킬 수 있고, 5q 결핍과 연관된 골수이형성 증후군 치료에 사용된다. 또한, CC-885는 GSPT1의 분해를 촉진하지만, 레날리도미드도 포말리도미드도 이러한 작용을 갖지 않는다. 비-면역조절에서, "리도미드"-화합물은 혈관 내피 성장 인자 (VEGF)를 억제함으로써 종양 세포의 혈관신생을 억제할 수 있고, 또한 종양 세포의 증식을 직접 억제하고 비정상 세포의 분해를 유도할 수 있다.

[0003] 면역 및 비-면역의 조절을 통해, "리도미드"-화합물은 많은 유형의 악성 종양 및 면역 질환, 예컨대 다발성 골수종, 골수이형성 증후군, 혈액 종양/고형 종양 (예를 들어 림프종, 비소세포 폐암, 췌장, 전립선, 뇌, 신장, 난소 등), 및 전신 홍반성 루푸스의 치료에서 광범위한 주목을 받았다. 또한, "리도미드"-화합물은 질환을 치료하기 위한 다른 약물, 예컨대 소분자 표적화 약물 및 화학요법 약물, 및 거대분자 의약 (예컨대 PD-1 항체, CD20 항체, CD19 항체 등)과 조합될 수 있다. 면역조절, 암 저항성, 항염증 등의 측면에서 화합물의 연구 및 개발의 추가의 진전과 함께, 화합물의 임상 적응증이 또한 계속 증가되고 있다.

[0004] "리도미드"-화합물들의 화학 구조는 유사하지만, 이들은 상이한 작용 메커니즘, 임상 치료 효과, 및 독성 및 부작용을 갖는다. 탈리도미드의 임상적 공통 부작용, 예컨대 신경계 질환, 변비 및 졸림은 레날리도미드에서는 드물고; 포말리도미드는 레날리도미드에서의 발견 부작용을 갖지 않는다. 따라서, 새로운 면역조절제를 개발하고, 상이한 임상 필요를 충족시키기 위해 적응증을 확장할 필요가 있다. 본 발명은 면역조절제로서 사용되고 E3 유비퀴틴 리가제와 조합되어, 예컨대 IL-2, IL-6, IL-10, TNFα, VEGF 등의 단백질의 발현 및/또는 생물학적 기능을 효과적으로 조절하는, 화학식 (I)에 제시된 구조를 갖는 화합물에 관한 것이다.

발명의 내용

[0005] 정의

[0006] 달리 반대로 언급되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 하기 용어는 하기 의미를 갖는다.

[0007] "C_{x-y}"는 탄소 원자의 범위를 나타내며, 여기서 x 및 y는 정수이고, 예를 들어 C₃₋₈시클로알킬은 3-8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬, 즉 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬을 나타낸다. 또한, "C₃₋₈"은 또한 그 안의 임의의 하위범위, 예를 들어 C₃₋₇, C₃₋₆, C₄₋₇, C₄₋₆, C₅₋₆ 등을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

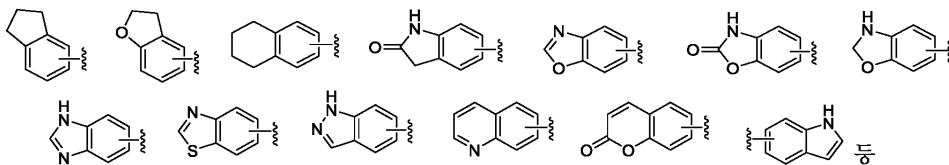
[0008] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 분지쇄 히드록카르빌 기를 지칭한다. 알킬의 비제한적 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, sec-부틸, n-펜틸, 1,1-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, n-헥실, 1-에틸-2-메틸프로필, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸 등을 포함한다.

[0009] "알킬렌"은 1 내지 20개의 탄소 원자, 예를 들어 1 내지 6개의 탄소 원자 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 2가 기를 지칭한다. 알킬렌의 비제한적 예는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-(CH_3)C(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 등을 포함한다.

[0010] "시클로알킬"은 3 내지 14개의 탄소 고리 원자를 함유하는 포화 시클릭 히드رو카르빌 치환기를 지칭한다. 시클로알킬은 전형적으로 3 내지 8개, 3 내지 7개, 또는 3 내지 6개의 탄소 고리 원자를 함유하는 모노시클릭 탄소 고리일 수 있다. 모노시클릭 시클로알킬의 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵탈 등을 포함한다. 시클로알킬은 또한 융합된, 가교된 또는 스피로인 비- 또는 트리시클릭 고리, 예컨대 데카히드로나프탈레닐, 비시클로[2.2.2]옥탄, 스피로[3.3]헵탄 등일 수 있다.

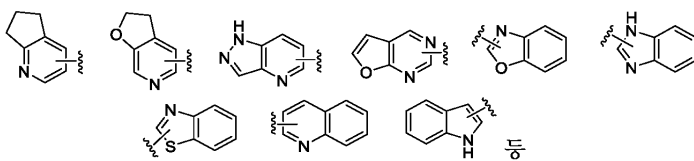
[0011] "헤테로시클릴 또는 헤테로사이클"은 3 내지 20개의 고리 원자, 예를 들어 3 내지 14개, 3 내지 12개, 3 내지 10개, 3 내지 8개, 3 내지 6개, 또는 5 내지 6개의 고리 원자를 포함하며, 이들 중 1개 이상은 질소, 산소, 또는 S(O)_m (여기서 m은 0 내지 2의 정수임)으로부터 선택되나, -O-O-, -O-S-, 또는 -S-S-의 고리 모이어티는 제외되고, 나머지 고리 원자는 탄소인 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 또는 폴리시클릭 시클릭 기를 지칭한다. 바람직하게는 이는 3 내지 12개의 고리 원자, 보다 바람직하게는 3 내지 10개의 고리 원자, 보다 바람직하게는 4 내지 7개의 고리 원자, 보다 바람직하게는 4 내지 6개의 고리 원자, 가장 바람직하게는 5 또는 6개의 고리 원자를 포함하며, 이들 중 1 내지 4개는 헤테로원자이고, 보다 바람직하게는 이들 중 1 내지 3개는 헤테로원자이고, 가장 바람직하게는 이들 중 1 내지 2개는 헤테로원자이다. 모노시클릭 헤테로시클릴의 비제한적 예는 피롤리디닐, 옥세타닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페라지닐, 아제티디닐 등을 포함한다. 폴리시클릭 헤테로시클릴의 비제한적 예는 융합된, 가교된 또는 스피로 폴리시클릭 헤테로시클릭 기, 예컨대 옥타히드로시클로헵타[c]피롤, 옥타히드로피롤로[1,2-a]피라진, 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄, 5-아자스피로[2.4]헵탄, 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난 등을 포함한다.

[0012] "아릴 또는 방향족 고리"는 6 내지 14개의 탄소 원자를 함유하는 방향족 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 기, 바람직하게는 6- 내지 10-원, 예를 들어 페닐 및 나프틸, 가장 바람직하게는 페닐을 지칭한다. 아릴 고리는 헤테로아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 고리에 융합될 수 있고, 여기서 모 구조에 부착된 고리는 아릴 고리이고, 그의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0013]

[0014] "헤테로아릴 또는 헤테로방향족 고리"는 5 내지 14개의 고리 원자를 포함하며, 이들 중 1 내지 4개의 고리 원자가 산소, 황 및 질소를 포함한 헤테로원자로부터 선택된 것인 헤테로방향족계를 지칭한다. 헤테로아릴은 바람직하게는 5- 내지 10-원이고, 보다 바람직하게는 헤테로아릴은 5- 또는 6-원, 예를 들어 푸릴, 티에닐, 피리디닐, 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀릴, 인돌릴, 이소인돌릴 등이다. 헤테로아릴 고리는 아릴, 헤테로시클릴 또는 시클로알킬 고리에 융합될 수 있고, 여기서 모 구조에 부착된 고리는 헤테로아릴 고리이고, 그의 비제한적 예는 하기를 포함한다:



[0015]

[0016] "할로젠"은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘을 지칭한다.

[0017] "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.

- [0018] "옥소"는 =O를 지칭한다.
- [0019] "카르보닐"은 -C(O)- 기를 지칭한다.
- [0020] "술포닐"은 -S(O)₂- 기를 지칭한다.
- [0021] "술피닐"은 -S(O)- 기를 지칭한다.
- [0022] "임의로"는 후속적으로 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있으나 반드시 발생할 필요는 없음을 의미하고, 상기 표현은 사건 또는 상황이 발생한 경우 또는 발생하지 않는 경우를 포함한다. 예를 들어, "알킬 기로 임의로 치환된 헤테로시클릭 기"는 알킬 기가 존재할 수 있지만 반드시 존재할 필요는 없음을 의미하고, 상기 표현은 헤테로시클릭 기가 알킬 기로 치환된 경우 및 헤테로시클릭 기가 알킬 기로 치환되지 않은 경우를 포함한다.
- [0023] "치환"은 기 내의 1개 이상의 수소 원자, 바람직하게는 5개, 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 수소 원자가 상응하는 수의 치환기로 독립적으로 치환되는 것을 지칭한다. 치환기는 단지 그의 가능한 화학적 위치에 있고, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 과도한 노력 없이 가능한 또는 불가능한 치환을 (실험 또는 이론에 의해) 결정할 수 있다는 것은 말할 필요도 없다. 예를 들어, 유리 수소를 갖는 아미노 또는 히드록실 기는 불포화 (예를 들어, 에틸렌계) 결합을 갖는 탄소 원자에 결합될 때 불안정할 수 있다. 치환기는 할로겐, 시아노, 니트로, 옥소, -SF₅, C₁₋₄알킬, C₃₋₇시클로알킬, 4- 내지 7-원 헤테로시클릭, 페닐, 5- 내지 6-원 헤테로아릴 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0024] "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만 그의 원자의 결합의 성질 또는 순서 또는 그의 원자의 공간 배열이 상이한 화합물을 지칭한다. 원자의 공간 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 지칭된다. 입체이성질체는 광학 이성질체, 기하 이성질체 및 형태 이성질체를 포함한다.
- [0025] 본 발명의 화합물은 광학 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. 광학 이성질체는 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 거울상이성질체는 서로 거울상이지만 중첩가능하지 않은 2종의 입체이성질체이다. 라세미 혼합물 또는 라세미체는 키랄 분자의 동량의 좌측 및 우측 거울상이성질체의 혼합물을 지칭한다. 부분입체이성질체는 2종의 입체이성질체가 서로 거울상이 아니고 중첩가능하지 않음을 의미한다. 광학 이성질체가 단일 이성질체이고 그의 절대 배위가 키랄 탄소 원자 상의 치환기의 배위에 따라 결정되는 경우에, 이는 "R" 또는 "S"의 절대 배위이고; 광학 이성질체의 절대 배위가 결정되지 않는 경우에, 이는 측정된 광학 회전에 따라 (+) 또는 (-)이다. 광학 이성질체의 제조 및 분리 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.
- [0026] 본 발명의 화합물은 또한 기하 이성질체로서 존재할 수 있다. 본 발명은 탄소-탄소 이중 결합, 탄소-질소 이중 결합, 시클로알킬 또는 헤테로시클릭 기 주위의 치환기의 분포로부터 생성된 다양한 기하 이성질체 및 그의 혼합물을 고려한다. 탄소-탄소 이중 결합 또는 탄소-질소 결합 주위의 치환기는 Z 또는 E 배위로 지정되고, 시클로알킬 또는 헤테로사이클 주위의 치환기는 시스 또는 트랜스 배위로 지정된다.
- [0027] 본 발명의 화합물은 또한 호변이성질현상, 예를 들어 케토-엔올 호변이성질현상을 나타낼 수 있다.
- [0028] 본 발명은 임의의 호변이성질체 또는 입체이성질체 형태 및 그의 혼합물을 포함하고, 화합물의 명명법 또는 화학 구조식에 사용된 임의의 하나의 호변이성질체 또는 입체이성질체 형태로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0029] "동위원소"는 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 지칭한다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 본 발명의 화합물로의 혼입에 적합한 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린 및 염소, 예를 들어 비제한적으로 ²H (D), ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F 및 ³⁶Cl이다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상의 기술에 의해 또는 비-동위원소-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 첨부된 실시예에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 생물학적 활성의 검정에서 표준물 및 시약으로서의 다양한 잠재적 용도를 갖는다. 안정한 동위원소의 경우에, 이러한 화합물은 생물학적, 약리학적 또는 약동학적 특성을 유리하게 변경시키는 잠재력을 갖는다. 중수소 (D)는 본 발명의 바람직한 동위원소이며, 예를 들어 메틸, 메틸렌 또는 메틴 중 수소는 중수소에 의해 대체될 수 있다.
- [0030] 본 발명의 화합물은 전구약물의 형태로 투여될 수 있다. "전구약물"은 생체내 생리학적 조건 하에, 예컨대 산

화, 환원, 가수분해 등에 의해 (이들 각각은 효소를 사용하여 또는 효소의 참여 없이 수행됨) 본 발명의 생물학적 활성 화합물로 전환되는 유도체를 지칭한다. 전구약물의 예는 하기 화합물: 본 발명의 화합물 내의 아미노기가 아실화, 알킬화 또는 인산화된 화합물, 예를 들어 에이코사노일아미노, 알라닐아미노, 피발로일옥시메틸아미노, 또는 히드록실기가 아실화, 알킬화, 인산화 또는 보레이트로 전환된 화합물, 예를 들어 아세톡시, 팔미토일옥시, 피발로일옥시, 숙시닐옥시, 푸마릴옥시, 알라닐옥시, 또는 카르복실기가 에스테르화 또는 아미드화된 화합물, 또는 술포히드릴기가 약물을 표적 및/또는 세포의 시토크롬에 선택적으로 전달하는 담체 분자, 예컨대 펩티드와 디설피드 가교를 형성하는 화합물을 포함한다. 이들 화합물은 공지된 방법에 따라 본 발명의 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0031] "제약상 허용되는 염"은 무기 염기 또는 산 및 유기 염기 또는 산을 비롯한 제약상 허용되는 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다. 본 발명의 화합물이 1개 이상의 산성 기 또는 염기성 기를 함유하는 경우에, 본 발명은 또한 그의 상응하는 제약상 허용되는 염을 포함한다. 따라서, 산성 기를 함유하는 본 발명에 따른 화합물은 염 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에 따라, 예를 들어 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 암모늄 염으로서 사용될 수 있다. 이러한 염의 보다 구체적인 예는 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대 에틸아민, 에탄올아민, 트리에탄올아민 또는 아미노산과의 염을 포함한다. 염기성 기를 함유하는 본 발명에 따른 화합물은 염의 형태로 존재할 수 있고, 본 발명에 따라 무기 또는 유기 산과의 그의 부가염의 형태로 사용될 수 있다. 적합한 산의 예는 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산, 질산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌 디술폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 말산, 슐팜산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 이소니코틴산, 시트르산, 아디프산 및 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다른 산을 포함한다. 본 발명에 따른 화합물이 분자 내에 산성 기 및 염기성 기를 동시에 함유하는 경우에, 본 발명은 또한 언급된 염 형태 이외에도 내부 염 또는 베타인을 포함한다. 개별 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해, 예를 들어 이들을 용매 또는 분산체 중에서 유기 또는 무기 산 또는 염기와 접촉시킴으로써 또는 다른 염과의 음이온 교환 또는 양이온 교환에 의해 획득될 수 있다.

[0032] "제약 조성물"은 본 발명의 1종 이상의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체, 이성질체, 전구약물 또는 혼합물 및 다른 성분, 예컨대 제약상 허용되는 담체 및 부형제를 함유하는 조성물을 지칭한다. 제약 조성물의 목적은 유기체에 대한 투여를 촉진하고, 활성 성분의 흡수를 용이하게 하여 생물학적 활성을 발휘하는 것이다.

[0033] 따라서, 본 출원에서 "화합물", "본 발명의 화합물" 또는 "본 발명의 화합물"을 언급하는 경우에, 상기 화합물의 모든 형태, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체, 이성질체, 전구약물 또는 혼합물이 포함된다.

[0034] "암/종양"은 소화관/위장관 암, 결장암, 간암, 피부암 (비만세포종 및 편평 세포 암종 포함), 유방암, 난소암, 전립선암, 림프종, 백혈병 (급성 골수성 백혈병 및 만성 골수성 백혈병 포함), 신장암, 폐암, 근육암, 골암, 방광암, 뇌암, 흑색종 (구강 및 전이성 흑색종 포함), 카포시 육종 (다발성 골수종의 골수종 포함), 골수증식성 질환, 증식성 당뇨병성 망막병증, 혈관 증식-관련 질환/종양 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0035] "염증성 질환"은 관절염, 하시모토 갑상선염, 자가면역 용혈성 빈혈, 악성 빈혈을 동반한 자가면역 위축성 위염, 자가면역 뇌척수염, 자가면역 고환염, 궤양성 결장염, 자가면역 혈소판감소증, 교감성 안염, 중증 근무력증, 그레이브스병, 원발성 담즙성 간경변증, 간염, 원발성 경화성 담관염, 만성 공격성 간염, 비-알콜성 지방간 질환, 비-알콜성 지방간염, 케양성 결장염, 막성 사구체병증, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 쇼그렌 증후군, 라이터 증후군, 다발근염, 피부근염, 제I형 인터페론 질환, 예컨대 에카르디-구티에레스 증후군 및 제I형 인터페론을 과다발현하는 다른 전신 경화증, 멘델병, 결절성 다발동맥염, 다발성 경화증, 재발-완화형 다발성 경화증, 원발성 진행성 다발성 경화증, 속발성 진행성 다발성 경화증, 수포성 유친포창; 추가의 0-세포 (체액성) 또는 T-세포 기반 자가면역 질환, 예컨대 코간 증후군, 강직성 척추염, 베게너 육아종증, 자가면역 탈모증, 제I형 또는 소아 당뇨병, 갑상선염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

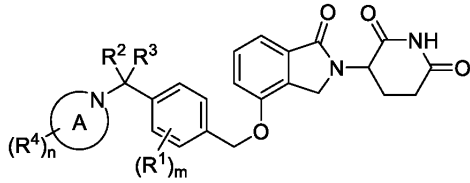
[0036] "치료 유효량"은 질환을 치료 또는 예방하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.

[0037] "환자"는 포유동물, 특히 인간을 지칭한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 발명은 하기 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체,

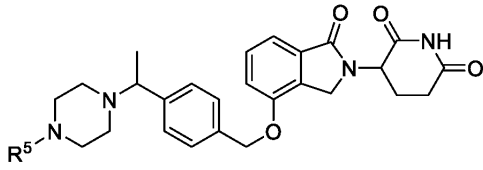
이성질체 또는 전구약물에 관한 것이다.



(I)

- [0039]
- [0040] 여기서:
- [0041] 고리 A는 질소-함유 4- 내지 10-원 헤테로사이클이고;
- [0042] R¹은 D 또는 할로젠이고;
- [0043] R² 및 R³은 각각 독립적으로 H, D, 할로젠, 시아노, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬 또는 3- 내지 8-원 헤테로시클릴로부터 선택되지만, 둘 다가 동시에 H 및/또는 D일 수는 없거나, 또는 R² 및 R³은 그에 부착된 탄소 원자와 함께 C₃₋₆시클로알칸 또는 3- 내지 8-원 헤테로사이클을 형성하고;
- [0044] R⁴는 D, 할로젠, 시아노, 옥소, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, -OC₁₋₆알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)C₃₋₆시클로알킬, -S(O)₂C₁₋₆알킬, -S(O)₂C₃₋₆시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴 중 1개 이상은 D, 할로젠, 시아노, C₁₋₂알킬 또는 플루오로C₁₋₂알킬로 임의로 치환되고;
- [0045] m은 0 내지 4의 정수이고;
- [0046] n은 0 내지 2의 정수이다.
- [0047] 한 실시양태에서, 고리 A는 1개의 N 원자를 함유하는 4- 내지 10-원 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 융합된-, 가교된- 또는 스피로-비시클릭 헤테로사이클 (예컨대 모르폴린, 피페리딘, 티오모르폴린-1,1-디옥시드, 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 등)이고; R⁴는 D, 할로젠, 옥소, -CF₃ 또는 C₁₋₆알킬이다.
- [0048] 한 실시양태에서, 고리 A는 2개의 N 원자를 함유하는 6- 내지 10-원 모노시클릭 헤테로사이클, 또는 융합된-, 가교된- 또는 스피로-비시클릭 헤테로사이클 (예컨대 피페라진, 3,6-디아자비시클로[3.1.1]헵탄, 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄 등)이고; R⁴는 제2 N 원자에 부착되며, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)C₃₋₆시클로알킬, -S(O)₂C₁₋₆알킬, -S(O)₂C₃₋₆시클로알킬, 페닐, 또는 N, O 및/또는 S를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴 중 1개 이상의 수소는 D, 할로젠, 시아노, C₁₋₂알킬 또는 플루오로C₁₋₂알킬로 임의로 치환된다.
- [0049] 바람직한 실시양태에서, 고리 A는 피페라진이고; R⁴는 제2 N 원자에 부착되며, C₁₋₆알킬, C₃₋₆시클로알킬, -C(O)C₁₋₆알킬, -C(O)C₃₋₆시클로알킬, -S(O)₂C₁₋₆알킬, 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐 중 1개 이상의 수소는 D, 할로젠, 시아노 또는 C₁₋₂알킬로 임의로 치환되고; n은 0 또는 1이다.
- [0050] 한 실시양태에서, R²는 H이고; R³은 시아노, C₁₋₆알킬 또는 C₃₋₆시클로알킬이다.
- [0051] 한 실시양태에서, R² 및 R³은 둘 다 메틸이다.
- [0052] 한 실시양태에서, R² 및 R³은 그에 부착된 탄소 원자와 함께 C₃₋₆시클로알칸을 형성한다.
- [0053] 바람직한 실시양태에서, m은 0이다.

[0054] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물은 하기 화학식 (II)로 나타내어지는 화합물이다:



(II)

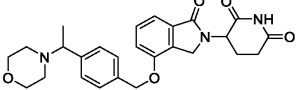
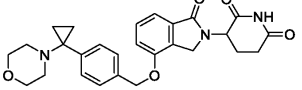
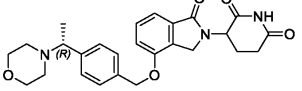
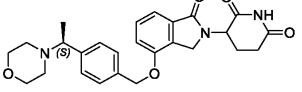
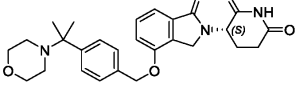
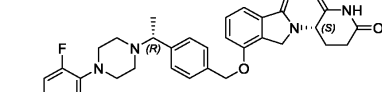
[0055]

[0056] 여기서:

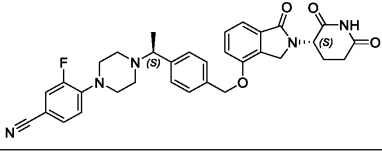
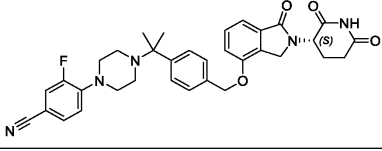
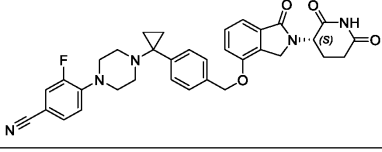
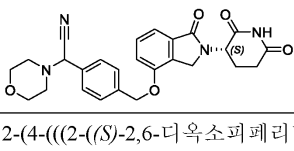
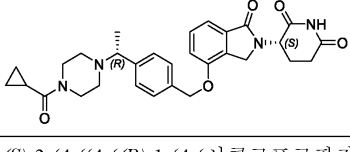
[0057] R^5 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, $-C(O)C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)C_{3-6}$ 시클로알킬, $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬, 페닐, 또는 N, O 및/또는 S를 함유하는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이고, 여기서 알킬, 시클로알킬, 페닐 및 헤테로아릴의 1개 이상의 수소는 D, 할로젠, 시아노 또는 C_{1-2} 알킬로 임의로 치환된다.

[0058] 바람직한 실시양태에서, R^5 는 페닐, 피리디닐 또는 피리미디닐이고, 여기서 페닐, 피리디닐 및 피리미디닐의 1 또는 2개의 수소는 F 또는 시아노로 임의로 치환된다.

[0059] 본 발명은 추가로 하기 화합물 1-22, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체, 이성질체, 그의 전구약물, 또는 그의 혼합물에 관한 것이다:

화합물 번호	화합물 구조 및 명칭
1.	 <p>3-(4-((4-(1-모르폴리노에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
2.	 <p>3-(4-((4-(1-모르폴리노시클로프로필)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
3.	 <p>3-(4-((4-(<i>(R)</i>-1-모르폴리노에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
4.	 <p>3-(4-((4-(<i>(S)</i>-1-모르폴리노에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
5.	 <p>(<i>S</i>)-3-(4-((4-(2-모르폴리노프로판-2-일)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
6.	 <p>4-(4-(<i>(R)</i>-1-(4-(((2-(<i>(S)</i>-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴</p>

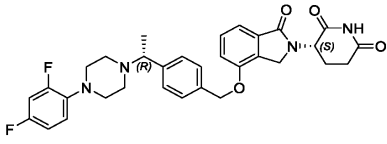
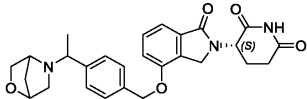
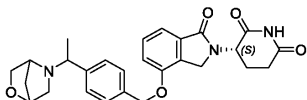
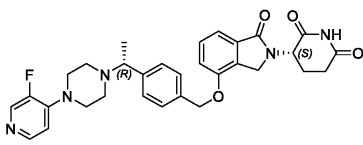
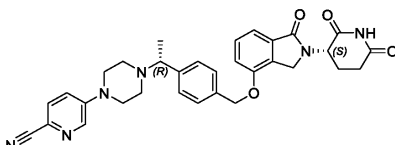
[0060]

7.	 <p>4-(4-((S)-1-(4-(((2-(S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴</p>
8.	 <p>(S)-4-(4-(2-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)프로프-2-일)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴</p>
9.	 <p>(S)-4-(4-(1-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)시클로프로필)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴</p>
10.	 <p>2-(4-(((2-(S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)-2-모르폴리노아세트오니트릴</p>
11.	 <p>(S)-3-(4-(4-((R)-1-(4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>

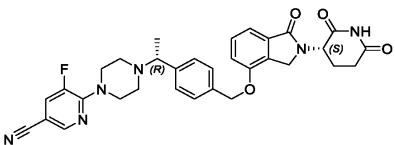
[0061]

12.		<p>(S)-3-(4-((4-(R)-1-(4-시클로프로필피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
13.		<p>(S)-3-(4-((4-(R)-1-(4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
14.		<p>(S)-3-(4-((4-(R)-1-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
15.		<p>(S)-3-(1-옥소-4-((4-(R)-1-(4-(피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
16.		<p>6-(4-(R)-1-(4-(((2-(S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)니코티노니트릴</p>

[0062]

17.	 <p>(S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
18.	 <p>(3S)-3-(4-((4-(1-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (이성질체 1)</p>
19.	 <p>(3S)-3-(4-((4-(1-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (이성질체 2)</p>
20.	 <p>(S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온</p>
21.	 <p>5-(4-((R)-1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-시아노피리딘</p>

[0063]

22.	 <p>6-(4-((R)-1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-플루오로니코티노니트릴</p>
-----	--

[0064]

[0065]

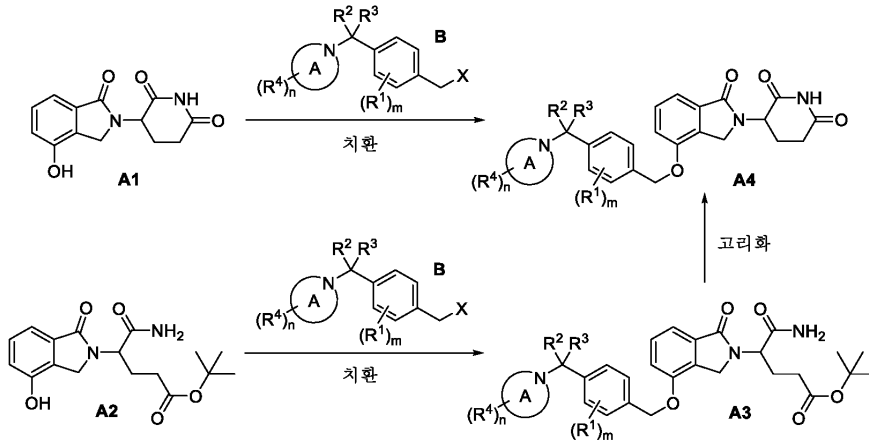
본 발명의 화합물은 바람직하게는 50 nM 미만의 IC₅₀, 보다 바람직하게는 10 nM 미만의 IC₅₀으로 NCI-H929 세포의 증식을 효과적으로 억제할 수 있다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 20 nM 미만의 IC₅₀, 보다 바람직하게는 10 nM 미만의 IC₅₀으로 인간 PBMC 세포에서의 TNF α의 분비에 대한 유의한 억제 효과를 갖는다. 본 발명의 화합물은 또한 바람직하게는 50 nM 미만의 EC₅₀, 보다 바람직하게는 10 nM 미만의 EC₅₀으로 인간 PBMC 세포에서의 IL-2의 분비에 대해 유의한 자극 효과를 갖는다.

[0066]

본 발명은 또한 화학식 (I)에 의해 나타내어진 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체,

이성질체, 전구약물 또는 혼합물 및 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

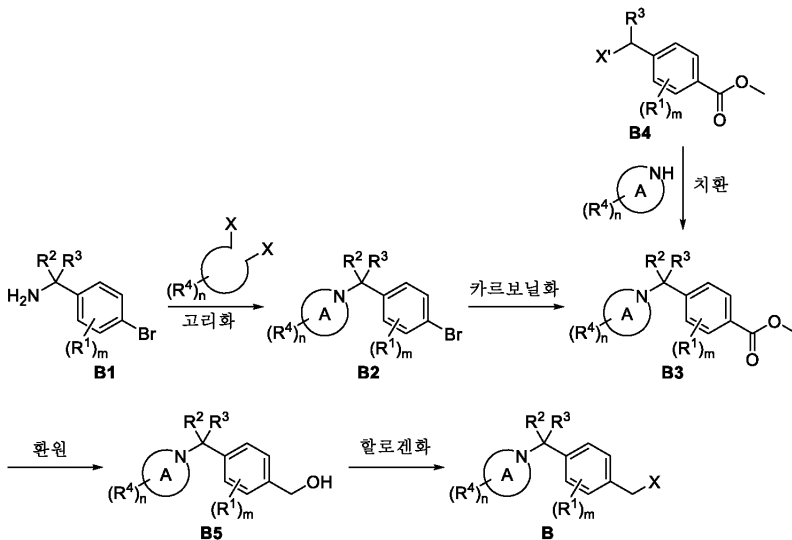
- [0067] 본 발명의 한 측면은 E3 유비퀴틴 리가제의 활성을 조절 또는 억제하여, 아이올로스, 이카로스, 헬리오스, CK1 α , GSPT1, IL-2, IL-6, TNF α , IFN γ , VEGF 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는 단백질의 발현 및/또는 생물학적 기능에 영향을 미치는데 사용하기 위한 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체, 이성질체, 전구약물 또는 혼합물, 또는 제약 조성물을 제공한다.
- [0068] 본 발명의 또 다른 측면은 아이올로스, 이카로스, 헬리오스, CK1 α , GSPT1, IL-2, IL-6, TNF α , IFN γ , VEGF 등에 의해 매개되는 상호연관 질환의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체, 이성질체, 전구약물 또는 혼합물, 또는 화합물을 함유하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 상호연관 질환을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 질환은 혈액 종양 (예컨대 다발성 골수종, 림프종 및 백혈병), 고형 종양 (예컨대 폐암, 전립선암, 두경부암, 유방암, 난소암, 자궁암, 췌장암, 결장암, 직장암, 위암, 식도암, 뇌암, 간암, 신장암, 피부암, 상피암, 방광암 및 신경모세포종), 자가면역 질환 (예컨대 전신 홍반성 루푸스, 건선 및 염증성 장 질환), 염증 (예컨대 류마티스 관절염), 신경변성 질환 (예컨대 다발성 경화증, 알츠하이머병 및 파킨슨병), 섬유증 (예컨대 폐 섬유증), 피부 질환 (예컨대 흑색종), 안질환, 만성 폐쇄성 폐 질환 등, 특히 다발성 골수종, 림프종, 골수이형성 증후군, 전신 홍반성 루푸스, 고형 종양 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0069] 본 발명은 또한 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 안정한 동위원소 유도체, 이성질체, 전구약물, 또는 혼합물 및 적어도 1종의 추가의 약물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며, 여기서 적어도 1종의 추가의 약물은 소분자 화학요법제 (예컨대 NSAID, 스테로이드 항염증 약물, 키나제 표적화 약물, 세포독성 약물, 및 DNA 손상-관련 약물) 또는 거대분자 면역 및/또는 염증성 조절제 (예컨대 PD-1 항체, CD20 항체, CD19 항체, TNF α 항체, 및 IL-6 항체)일 수 있다.
- [0070] 본 발명에 따르면, 약물은 정제, 캡슐, 용액, 동결-건조된 제제 및 주사를 포함하나 이에 제한되지는 않는 임의의 제약 투여 형태일 수 있다.
- [0071] 본 발명의 제약 제제는 투여 단위당 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위 형태로 투여될 수 있다. 이러한 단위는 치료될 상태, 투여 방법 및 환자의 연령, 체중 및 상태에 따라, 예를 들어 0.1 mg 내지 500 mg, 바람직하게는 0.5 mg 내지 100 mg의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다. 또한, 이러한 유형의 제약 제제는 제약 분야에 공지된 방법, 예컨대 활성 성분을 1종 이상의 부형제 및/또는 아주반트와 혼합함으로써 제조될 수 있다.
- [0072] 본 발명의 제약 제제는 임의의 바람직한 적합한 방법, 예컨대 경구 (헵측 또는 설하 포함), 직장, 비강, 국소 (헵측, 설하 또는 경피 포함), 질 또는 비경구 (피하, 근육내, 정맥내 또는 피내 포함) 투여에 의해 투여하기에 적합할 수 있다.
- [0073] 본 발명은 또한 상기 화합물의 제조 방법을 제공한다. 본 발명의 화학식 (I)로 나타내어지는 화합물의 제조는 하기 예시적인 방법 및 실시예를 통해 달성될 수 있지만, 이들 방법 및 실시예는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 본 발명에 기재된 화합물은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 합성 기술에 의해 합성될 수 있거나, 또는 관련 기술분야에 공지된 방법 및 본 발명에 기재된 방법의 조합이 사용될 수 있다. 각각의 반응 단계에서 수득된 생성물은 추출, 여과, 증류, 결정화, 크로마토그래피 분리 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 관련 기술분야에 공지된 분리 기술에 의해 수득된다. 합성에 필요한 출발 물질 및 화학 시약은 문헌 (사이파인더 (SciFinder) 상에서 입수가능함)에 따라 통상적으로 합성되거나 또는 구입할 수 있다.
- [0074] 합성 방법
- [0075] 본 발명의 화학식 (I)에 의해 나타내어진 헤테로시클릭 화합물은 하기 경로에 따라 합성될 수 있다: 1) "리도미드"-화합물 A1 및 이탈기 X (예컨대 할로젠)를 갖는 중간체 B를 염기 (예컨대 탄산칼륨)를 사용한 촉매작용 하에 가열 하에 치환 반응에 적용하여 목적 화합물 A4를 생성하며, 여기서 "리도미드"-화합물 A1은 구입하거나 또는 문헌 (예컨대 CN107739389)의 방법에 따라 합성할 수 있다. 목적 화합물 A4는 또한, 먼저 화합물 A2를 중간체 B와 함께 치환 반응에 적용하여 A3을 생성한 다음, A3을 산 (예컨대 TsOH)을 사용한 촉매작용 하에 가열 하에 폐환시킴으로써 수득될 수 있으며, 여기서 화합물 A2는 구입하거나 또는 문헌 (예컨대 W02014025978)의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0076]

[0077]

중간체 B는 하기 제시된 경로에 따라 합성될 수 있다: 1) 출발 물질 B1 및 2개의 이탈기 X (예컨대 할로젠)를 갖는 원료 또는 시약을 알칼리성 조건 (예를 들어, DMF 중 유기 염기 DIPEA 또는 무기 염기 탄산칼륨)에서 가열하여 고리화시켜 중간체 B2를 생성하는 단계; 2) 메탄올 중 B2의 용액을 일산화탄소 분위기 하에 팔라듐 촉매 (예컨대 PdCl₂(dppf))를 사용한 촉매작용 하에 카르보닐 삽입 반응에 적용하여 중간체 에스테르 B3를 생성하는 단계; B3은 또한 B4 및 NH-함유 헤테로사이클 A의 원료 또는 시약을 염기 (예컨대 탄산칼륨)의 촉매작용 하에 치환 반응에 적용함으로써 생성될 수 있음; 3) B3 중 에스테르 기를 LAH로 환원시켜 중간체 알콜 B5를 생성하는 단계; 및 4) B5를 (예를 들어 CBr₄/PPh₃ 또는 SOCl₂로) 추가로 할로겐화시켜 중요한 중간체 B를 생성하는 단계.



[0078]

[0079]

실시예

[0080]

본 발명의 출발 물질은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 합성될 수 있거나, 또는 화학 회사 예컨대 아베체 에르 게엠베하 운트 코. 카게 (ABCR GmbH&Co. KG), 아크로스 오가닉스 (Acros Organics), 알드리치 케미칼 컴파니 (Aldrich Chemical Company), 아셀라 캄바이오 인크. (Accela ChemBio Inc.), 및 베이징 오우헤 테크놀로지 컴파니 리미티드 (Beijing OUHE technology Co. Ltd.)로부터 구입할 수 있다.

[0081]

본 발명의 화합물의 구조는 핵 자기 공명 (NMR) 및/또는 질량 분광분석법 (MS)에 의해 결정하였다. NMR 결정은 용매 예컨대 중수소화 디메틸 술폭시드 (DMSO-d₆), 중수소화 클로로포름 (CDCl₃) 또는 중수소화 메탄올 (CD₃O D)을 사용하고, 내부 표준으로서 테트라메틸실란 (TMS)을 사용하고, 10⁻⁶ (ppm) 단위로 화학적 이동을 제공함으로써, 브루커 아센드(Bruker ASCEND)-400 핵 자기 분석기로 수행하였다. MS 결정은 애질런트(Agilent) SQD (ESI) 질량 분광계 (애질런트 6120)로 수행하였다.

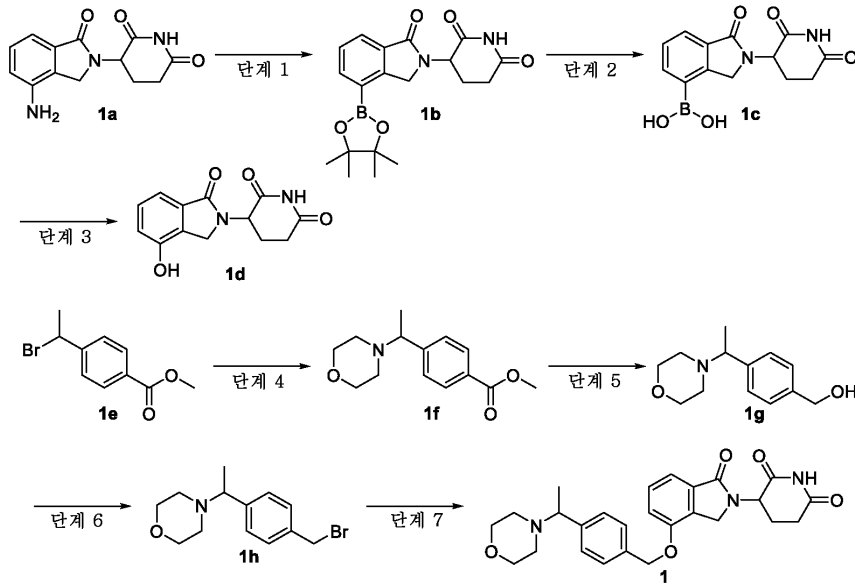
[0082]

HPLC 측정은 애질런트 1260 DAD 고압 액체 크로마토그래프 (포로셸 (Poroshell) 120 EC-C18, 50 X3.0 mm, 2.7 μm 크로마토그래피 칼럼) 또는 워터스 아크 (Waters Arc) 고압 액체 크로마토그래프 (선피르 (Sunfirc) C18,

150 X 4.6 mm, 5 μm 크로마토그래피 칼럼)를 사용하여 수행하였다.

- [0083] 실시예에서 달리 명시되지 않는 한, 반응 온도는 실온 (20°C 내지 30°C)이었다.
- [0084] 실시예에서 달리 명시되지 않는 한, 반응은 아르곤 분위기 또는 질소 분위기 하에 수행하였다. 아르곤 분위기 또는 질소 분위기는 반응 병이 약 1 L의 부피를 갖는 아르곤 또는 질소 풍선에 연결된 것을 의미한다.
- [0085] 수소 분위기는 진공처리한 다음 수소로 충전한 후 (반복적으로 3회), 반응 병을 약 1 L의 부피를 갖는 수소 풍선에 연결한 것을 의미하였다.
- [0086] CEM 디스커버-SP 유형 마이크로웨이브 반응기를 마이크로웨이브 반응에 사용하였다.
- [0087] 실시예에서 반응 진행은 애질런트의 LC/MS 크로마토그래피 (1260/6120) 또는 0.15 내지 0.2 mm의 두께를 갖는 실리카 겔 플레이트 (칭다오 하이양 (Qingdao Haiyang) GF254)를 사용하는 박층 크로마토그래피 (TLC)로 모니터링하였다.
- [0088] 화합물의 정제는 칭다오 하이양으로부터의 200-300 메쉬 실리카 겔을 사용하는 칼럼 크로마토그래피 또는 0.4 내지 0.5 mm의 두께를 갖는 칭다오 하이양으로부터의 GF254 실리카 겔 플레이트를 사용하는 박층 크로마토그래피로 수행하였다.
- [0089] 칼럼 크로마토그래피 또는 박층 크로마토그래피를 위한 전개 용매 시스템은 통상적으로 a) 디클로로메탄 및 메탄올 시스템, b) 석유 에테르 및 에틸 아세테이트 시스템, 또는 실시예에 나타낸 것들을 포함하였다. 용매의 부피비를 화합물의 극성에 따라 조정하고, 또한 소량의 트리에틸아민 또는 다른 산성 또는 염기성 시약을 첨가함으로써 추가로 조정할 수 있었다.
- [0090] 화합물의 정제는 또한 워터스의 질량 분광계-가이드 자동 제조 시스템 (질량 분광계 검출기: SQD2)으로 수행하였고, 역상 고압 칼럼 (엑스브릿지-C18, 19 X 150 mm, 5 μm)을 20 mL/분의 유량으로 화합물의 극성에 따라 적절한 아세트오니트릴/물 (0.1% 트리플루오로아세트산 또는 포름산, 또는 0.05% 암모니아수 함유) 구배로 용리시켰다. 실시예의 일부에서, 1 N 희석된 염산을 자동 제조 시스템에 의한 정제 후에 첨가할 수 있고, 이어서 용매를 감압 하에 제거하여 히드로클로라이드를 제조하였다.
- [0091] PdCl₂(dppf)의 약어는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드를 지칭한다.
- [0092] LAH의 약어는 수소화알루미늄리튬을 지칭한다.
- [0093] DIPEA의 약어는 N,N-디이소프로필에틸아민을 지칭한다.
- [0094] TsOH · H₂O의 약어는 p-톨루엔술폰산 1수화물을 지칭한다.
- [0095] THF의 약어는 테트라히드로푸란을 지칭한다.
- [0096] DMF의 약어는 N,N-디메틸포름아미드를 지칭한다.
- [0097] 실시예 1:

[0098] 3-(4-((4-(1-모르폴리노에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 1)



[0099]

[0100] 단계 1:

[0101] 3-(1-옥소-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (1b)

[0102] 3-(7-아미노-3-옥소-1H-이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 1a (5 g, 19.3 mmol), 비스(피나콜레이트)디보론 (7.35 g, 29.0 mmol) 및 아세트니트릴 (100 mL)을 실온에서 혼합한 다음, tert-부틸 니트라이트 (2.19 g, 21.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 1b (3.9 g, 55%)를 수득하였다.

[0103] MS m/z (ESI): 371 [M+1]

[0104] 단계 2:

[0105] (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)보론산 (1c)

[0106] 1b (3.9 g, 10.5 mmol), THF (100 mL) 및 물 (20 mL)을 실온에서 혼합한 다음, 과아이오딘산나트륨 (6.7 g, 31.6 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 묽은 염산 (1 N, 7.3 mL, 7.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 (20 mL) 및 물 (20 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 여과하여 목적 생성물 1c (2.3 g, 76%)를 수득하였다.

[0107] MS m/z (ESI): 289 [M+1]

[0108] 단계 3:

[0109] 3-(4-히드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (1d)

[0110] 디메틸 술폭시드 (20 mL) 중 1c (1 g, 3.5 mmol)의 용액에 질소 기체 분위기 하에 수성 과산화수소 용액 (2.76 mL, 27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 물 (30 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 용액 (3x50 mL)으로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/1에서 85/15)에 의해 정제하여 목적 생성물 1d (110 mg, 12%)를 수득하였다.

[0111] MS m/z (ESI): 261 [M+1]

[0112] 단계 4:

[0113] 메틸 4-(1-모르폴리노에틸)벤조에이트 (1f)

[0114] 메틸 4-(1-브로모에틸)벤조에이트 1e (242 mg, 1 mmol), 모르폴린 (87 mg, 1 mmol), 탄산칼륨 (151.8 mg, 1.1 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 실온에서 혼합하고, 18시간 동안 교반한 다음, 물 (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x3 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (3x2 mL)로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켜 목적 생성물 1f (280 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.

[0115] MS m/z (ESI): 250 [M+1]

[0116] 단계 5:

[0117] 4-(1-모르폴리노에틸)페닐)메탄올 (1g)

[0118] 1f (280 mg, 조 생성물)를 THF (2 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 이어서, LAH (128 mg, 3.37 mmol)를 질소 기체 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (2 mL)을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x3 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (3x2 mL)로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1에서 1/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 1g (160 mg, 73%)를 수득하였다.

[0119] MS m/z (ESI): 222 [M+1]

[0120] 단계 6:

[0121] 4-(1-(4-(브로모메틸)페닐)에틸)모르폴린 (1h)

[0122] 1g (80 mg, 0.36 mmol), 테트라브로모메탄 (143 mg, 0.43 mmol) 및 디클로로메탄 (5 mL)을 혼합한 다음, 트리페닐포스핀 (114 mg, 0.43 mmol)을 질소 기체 분위기에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1에서 7/3)에 의해 정제하여 목적 생성물 1h (20 mg, 20%)를 수득하였다.

[0123] MS m/z (ESI): 284 [M+1]

[0124] 단계 7:

[0125] 3-(4-((4-(1-모르폴리노에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (1)

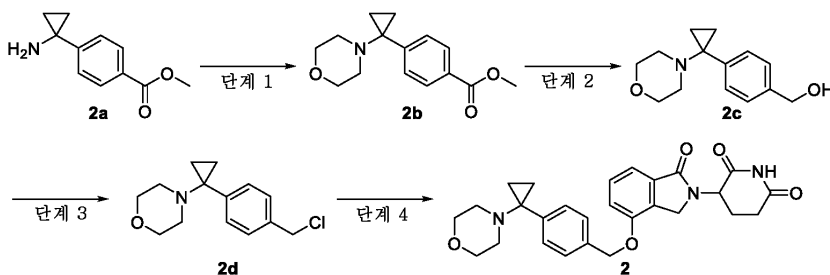
[0126] 1h (20 mg, 0.07 mmol), 1d (18.4 mg, 0.07 mmol), 아이오딘화칼륨 (17.6 mg, 0.11 mmol), 탄산칼륨 (14.6 mg, 0.11 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 실온에서 혼합하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 1 (6.1 mg, 고체, 19%)를 수득하였다.

[0127] MS m/z (ESI): 464 [M+1]

[0128] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 3H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.35 (q, J=17.4 Hz, 3H), 3.63-3.57 (m, 4H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.72-2.67 (m, 1H), 2.48-2.34 (m, 4H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.36 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0129] 실시예 2:

[0130] 3-(4-((4-(1-모르폴리노시클로프로필)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 2)

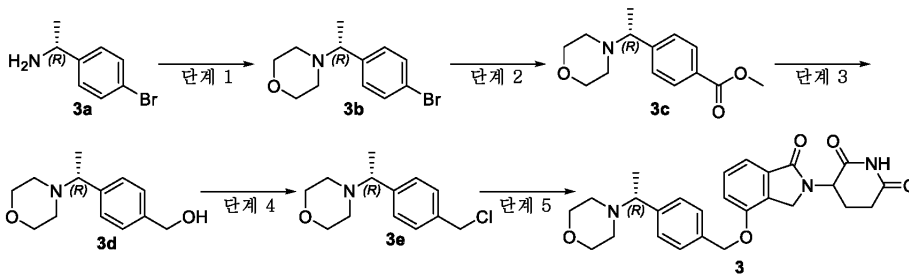


[0131]

[0132] 단계 1:

- [0133] 메틸 4-(1-모르폴리노시클로프로필)벤조에이트 (2b)
- [0134] 메틸 4-(1-아미노시클로프로필)벤조에이트 2a (191 mg, 1 mmol), 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (696 mg, 3 mmol), DIPEA (645 mg, 5 mmol) 및 DMF (3 mL)를 실온에서 혼합하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 물 (10 mL)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (3x5 mL)로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/1에서 19/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 2b (150 mg, 57%)를 수득하였다.
- [0135] MS m/z (ESI): 262 [M+1]
- [0136] 단계 2:
- [0137] (4-(1-모르폴리노시클로프로필)페닐)메탄올 (2c)
- [0138] THF (5 mL) 중 2b (150 mg, 0.57 mmol)의 용액에 0°C에서 LAH (43.6 mg, 1.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 물 (2 mL)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (3x5 mL)로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켜 목적 생성물 2c (110 mg, 84%)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.
- [0139] MS m/z (ESI): 234 [M+1]
- [0140] 단계 3:
- [0141] 4-(1-(4-(클로로메틸)페닐)시클로프로필)모르폴린 (2d)
- [0142] 디클로로메탄 (5 mL) 중 2c (110 mg, 0.47 mmol)의 용액에 실온에서 티오닐 클로라이드 (84 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여 목적 생성물 2d (100 mg, 20%)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.
- [0143] MS m/z (ESI): 252 [M+1]
- [0144] 단계 4:
- [0145] 3-(4-((4-(1-모르폴리노시클로프로필)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (2)
- [0146] 2d (100 mg, 0.4 mmol), 1d (52 mg, 0.2 mmol), 아이오딘화칼륨 (66 mg, 0.4 mmol), 탄산칼륨 (55 mg, 0.4mmol) 및 아세트니트릴 (5 mL)을 실온에서 혼합하였다. 혼합물을 100°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 2 (5.2 mg, 고체, 5.5%)를 수득하였다.
- [0147] MS m/z (ESI): 476 [M+1]
- [0148] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.48 (t, J=7.3 Hz, 3H), 7.41 (d, J=7.3 Hz, 3H), 7.29 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (q, J=17.3 Hz, 2H), 3.73-7.55 (m, 4H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.81-2.64 (m, 4H), 2.50 (dd, J=13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.15-1.03 (m, 2H), 0.98-0.88 (m, 2H).
- [0149] 실시예 3:

[0150] 3-(4-((4-((R)-1-모르폴리노에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 3)



[0151]

[0152] 단계 1:

[0153] (R)-4-(1-(4-브로모페닐)에틸)모르폴린 (3b)

[0154] (R)-1-(4-브로모페닐)에틸아민 3a (2 g, 10 mmol)를 DMF (40 mL) 중에 용해시킨 다음, 탄산칼륨 (4.15 g, 30 mmol) 및 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (2.58 g, 11.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 80℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (258 mg, 1.11 mmol)을 보충하였다. 혼합물을 80℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (250 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (2x150 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액 (2x150 mL) 및 포화 염수 용액 (150 mL)으로 연속적으로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 96/4)에 의해 정제하여 목적 생성물 3b (2.14 g, 79%)를 수득하였다.

[0155] MS m/z (ESI): 270 [M+1]

[0156] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 2H), 3.77-3.60 (m, 4H), 3.27 (d, J=4.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.30 (t, J=9.0 Hz, 3H).

[0157] 단계 2:

[0158] (R)-메틸 4-(1-모르폴리노에틸)벤조에이트 (3c)

[0159] 3b (2.14 g, 7.92 mmol)를 메탄올 (80 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (4 g, 39.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 일산화탄소 기체로 30분 동안 버블링하였다. 이어서, PdCl₂(dppf) (1.16 g, 1.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 3/7)에 의해 정제하여 목적 생성물 3c (1.7 g, 86%)를 수득하였다.

[0160] MS m/z (ESI): 250 [M+1]

[0161] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 3.36 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.34 (s, 3H).

[0162] 단계 3:

[0163] (R)-4-(1-모르폴리노에틸)페닐)메탄올 (3d)

[0164] 3c (1.7 g, 6.82 mmol)를 무수 THF (40 mL) 중에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, LAH (600 mg, 15.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시킨 다음, NaOH 용액 (1 N, 8 mL)으로 킨칭하였다. 여과한 후, 여과물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 다시 여과하였다. 생성된 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 98/2)에 의해 정제하여 목적 생성물 3d (1.45 g, 96%)를 수득하였다.

[0165] MS m/z (ESI): 222 [M+1]

[0166] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (s, 4H), 4.68 (s, 2H), 3.70 (s, 4H), 3.33 (s, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.39

(s, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.37 (s, 3H).

[0167] 단계 4:

[0168] (R)-4-(1-(4-(클로로메틸)페닐)에틸)모르폴린 (3e)

[0169] 3d (98 mg, 0.44 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 티오닐 클로라이드 (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜 목적 생성물 3e (120 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.

[0170] MS m/z (ESI): 240 [M+1]

[0171] 단계 5:

[0172] 3-(4-((4-((R)-1-모르폴리노에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트 (3)

[0173] 3e (120 mg, 조 생성물), 탄산칼륨 (182 mg, 1.32 mmol), 1d (92 mg, 0.35 mmol), 아이오딘화칼륨 (73 mg, 0.44 mmol) 및 아세트니트릴 (10 mL)을 혼합하고, 80°C로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물 (20 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (2x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 3 (34.5 mg, 고체, 19%)을 수득하였다.

[0174] MS m/z (ESI): 464 [M+1]

[0175] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.29 (s, 1H), 7.48 (dd, J=7.9, 6.3 Hz, 3H), 7.40 (dd, J=7.7, 3.0 Hz, 3H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (q, J=17.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J=4.7 Hz, 4H), 3.62 (dd, J=13.5, 6.7 Hz, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.58-2.44 (m, 3H), 2.16 (dtd, J=12.8, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 1.46 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[0176] 화합물 4를 화합물 3에 대한 단계 1 내지 단계 5의 실험 절차에 따라 제조하되, 단계 1에서, (S)-1-(4-브로모페닐)에틸아민을 사용하여 3a를 대체하였다.

화합물 번호	화합물 구조	3a의 대체 화합물	MS m/z (ESI)
4			464

[0177]

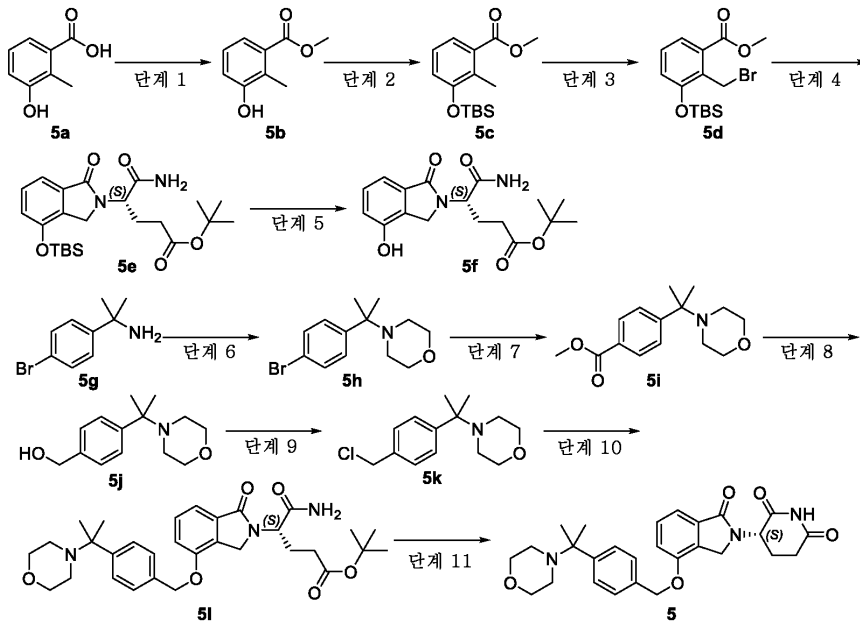
[0178] 화합물 4의 NMR 데이터는 하기와 같았다:

화합물	¹ H NMR
3-(4-((4-((S)-1-모르폴리노에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (4)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.48 (dd, J=7.8, 6.1 Hz, 3H), 7.40 (dd, J=7.8, 3.3 Hz, 3H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J=12.3 Hz, 2H), 3.71 (t, J=4.7 Hz, 4H), 3.65 - 3.59 (m, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.65 (m, 3H), 2.53 (d, J=11.1 Hz, 3H), 2.16 (ddd, J=10.3, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 1.46 (d, J=6.8 Hz, 3H).

[0179]

[0180] 실시예 4:

[0181] (S)-3-(4-((4-(2-모르폴리노프로판-2-일)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 5)



[0182]

[0183] 단계 1:

[0184] 메틸 3-히드록시-2-메틸벤조에이트 (5b)

[0185] 3-히드록시-2-메틸벤조산 5a (5 g, 33 mmol)를 메탄올 (50 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 진한 황산 (980 mg, 9.9 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70°C로 가열하고, 20시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 약 10 mL로 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 냉수 (100 mL)에 천천히 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 pH 4로 조정하고, 20분 동안 교반하고, 여과하여 침전물을 수집하여 목적 생성물 5b (4.48 g, 82%)를 수득하였다.

[0186] MS m/z (ESI): 167 [M+1]

[0187] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.67 (s, 1H), 7.17 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.08 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

[0188] 단계 2:

[0189] 메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2-메틸벤조에이트 (5c)

[0190] 5b (4.48 g, 27 mmol)를 DMF (25 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이미다졸 (4.59 g, 67 mmol) 및 tert-부틸디메틸클로로실란 (4.47 g, 30 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가운하고, 16시간 동안 교반한 다음, 물 (125 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (3x100 mL)로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 =100/0에서 93/7)에 의해 정제하여 목적 생성물 5c (7.57g, 100%)를 수득하였다.

[0191] MS m/z (ESI): 281 [M+1]

[0192] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, J=7.8, 1.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, J=8.0, 0.9 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 0.83-0.77 (m, 9H), 0.02-0.04 (m, 6H).

[0193] 단계 3:

[0194] 메틸 2-(브로모메틸)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)벤조에이트 (5d)

[0195] 5c (561 mg, 2 mmol)를 테트라클로로메탄 (30 mL) 중에 용해시켰다. N-브로모숙신이미드 (374 mg, 2.1 mmol) 및 디벤조일 퍼옥시드 (41 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 3시간 동안 교반한 다음,

실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 97/3)에 의해 정제하여 목적 생성물 5d (630 mg, 88%)를 수득하였다.

- [0196] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (dd, $J=7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.10-1.03 (m, 9H), 0.33-0.26 (m, 6H).
- [0197] 단계 4:
- [0198] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (5e)
- [0199] 5d (630 mg, 1.75 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4,5-디아미노-5-옥소펜타노에이트 히드록로라이드 (460 mg, 1.93 mmol)를 아세트니트릴 (5 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, DIPEA (566 mg, 4.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=44/56에서 0/100)에 의해 정제하여 목적 생성물 5e (545 mg, 69%)를 수득하였다.
- [0200] MS m/z (ESI): 449 [M+1]
- [0201] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.43 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.36-5.31 (m, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 2H), 2.48-2.09 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.03-0.98 (m, 9H), 0.28-0.22 (m, 6H).
- [0202] 단계 5:
- [0203] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-히드록시-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (5f)
- [0204] 5e (545 mg, 1.21 mmol)를 실온에서 THF (3 mL) 중에 용해시키고, THF 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드의 용액 (1 M, 1.5 mL, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 물 (20 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1에서 0/100)에 의해 정제하여 목적 생성물 5f (270 mg, 67%)를 수득하였다.
- [0205] MS m/z (ESI): 335 [M+1]
- [0206] 단계 6:
- [0207] 4-(2-(4-브로모페닐)프로프-2-일)모르폴린 (5h)
- [0208] 2-(4-브로모페닐)프로필-2-아민 5g (214 mg, 1 mmol)를 DMF (4 mL) 중에 용해시키고, 탄산칼륨 (415 mg, 3 mmol) 및 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (278 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 20시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (80 mL)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x40 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (2x40 mL) 및 염수 (40 mL)로 연속적으로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 3/2)에 의해 정제하여 목적 생성물 5h (207 mg, 73%)를 수득하였다.
- [0209] MS m/z (ESI): 284 [M+1]
- [0210] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (s, 4H), 3.73-3.61 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 4H), 1.31 (s, 6H).
- [0211] 단계 7:
- [0212] 메틸 4-(2-모르폴리노프로판-2-일)벤조에이트 (5i)
- [0213] 5h (207 mg, 0.73 mmol)를 메탄올 (20 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 트리에틸아민 (369 mg, 3.64 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -40°C로 냉각시키고, 일산화탄소 기체로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (107 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100°C로 가열하고, 20시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 1/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 5i (189 mg,

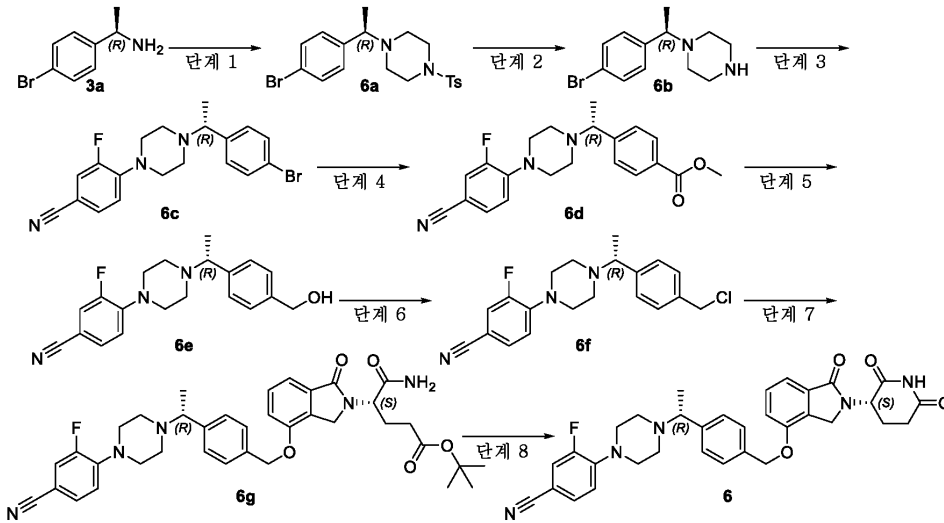
98%)를 수득하였다.

- [0214] MS m/z (ESI): 264 [M+1]
- [0215] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71-3.63 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 4H), 1.35 (s, 6H).
- [0216] 단계 8:
- [0217] (4-(2-모르폴리노프로판-2-일)페닐)메탄올 (5j)
- [0218] 5i (189 mg, 0.72 mmol)를 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 0°C로 냉각시켰다. 이어서, LAH (35 mg, 1.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, NaOH 용액 (1 N, 0.2 mL)으로 킨칭하고, 여과하였다. 여과물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1에서 3/7)에 의해 정제하여 목적 생성물 5j (77 mg, 46%)를 수득하였다.
- [0219] MS m/z (ESI): 236 [M+1]
- [0220] 단계 9:
- [0221] 4-(2-(4-(클로로메틸)페닐)프로프-2-일)모르폴린 (5k)
- [0222] 5j (77 mg, 0.33 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 티오닐 클로라이드 (0.5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 농축 건조시켜 목적 생성물 5k (고체, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.
- [0223] MS m/z (ESI): 254 [M+1]
- [0224] 단계 10:
- [0225] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-(2-모르폴리노프로판-2-일)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소헵타노에이트 (5l)
- [0226] 5k (조 생성물, 약 0.33 mmol)를 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 탄산칼륨 (138 mg, 1 mmol) 및 5f (110 mg, 0.33 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물 (20 mL)로 희석한 다음, 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (3x20 mL)로 세척한 후, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 19/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 5l (163 mg, 2 단계: 90%)을 수득하였다.
- [0227] MS m/z (ESI): 552 [M+1]
- [0228] 단계 11:
- [0229] (S)-3-(4-((4-(2-모르폴리노프로판-2-일)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트
- [0230] 5l (163 mg, 0.3 mmol)을 아세트니트릴 (2 mL) 중에 용해시키고, TsOH·H₂O (56 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. TsOH·H₂O (56 mg, 0.3 mmol)를 다시 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 90°C로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨 용액 (20 mL)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 5 (37 mg, 고체, 26%)를 수득하였다.
- [0231] MS m/z (ESI): 478 [M+1]
- [0232] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.42 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.16 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.47 (q, J=17.3 Hz, 2H), 3.75-3.67 (m, 4H), 2.96-2.87 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.57-2.46 (m, 1H), 2.21-

2.15 (m, 1H), 1.50 (s, 6H).

[0233] 실시예 5:

[0234] 4-(4-((R)-1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 (화합물 6)



[0235]

[0236] 단계 1:

[0237] (R)-1-(1-(4-브로모페닐)에틸)-4-토실피페라진 (6a)

[0238] (R)-1-(4-브로모페닐)에틸아민 3a (2 g, 10 mmol), N,N-비스(2-클로로에틸)-4-메틸벤젠 술폰아미드 (3.11 g, 10.5 mmol) 및 DIPEA (2.58 g, 20 mmol)를 30 mL 밀봉된 튜브에 넣고, 125°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 에탄올 (80 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 교반하고, 그 동안 물 (120 mL)을 서서히 적가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, 여과하여 침전물을 수집하여 목적 생성물 6a (3.97 g, 94%)를 수득하였다.

[0239] MS m/z (ESI): 423 [M+1]

[0240] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.32 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.61-2.49 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0241] 단계 2:

[0242] (R)-1-(1-(4-브로모페닐)에틸)피페라진 (6b)

[0243] 6a (1 g, 2.36 mmol)를 트리플루오로아세트산 (2.69 g, 23.6 mmol) 중에 용해시켰다. 이어서, 진한 황산 (1.62 g, 16.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 75°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 포화 중탄산나트륨 용액 (100 mL)을 천천히 첨가한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켜 목적 생성물 6b (860 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.

[0244] MS m/z (ESI): 269 [M+1]

[0245] 단계 3:

[0246] (R)-4-(4-(1-(4-(브로모페닐)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 (6c)

[0247] 6b (860 mg, 조 생성물, 약 2.36 mmol) 및 3,4-디플루오로벤조니트릴 (328 mg, 2.36 mmol)을 DMF (15 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 탄산칼륨 (978 mg, 7.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 물 (150 mL)을 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하여 침

전물을 수집하여 목적 생성물 6c (506 mg, 55%)를 수득하였다.

- [0248] MS m/z (ESI): 388 [M+1]
- [0249] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (d, J=6.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.29-7.15 (m, 3H), 6.88 (t, J=8.6 Hz, 1H), 3.39 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.19 (s, 4H), 2.63 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.36 (d, J=6.0 Hz, 3H).
- [0250] 단계 4:
- [0251] 메틸 (R)-4-(1-(4-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (6d)
- [0252] 6c (506 mg, 1.3 mmol) 및 메탄올 (40 mL)을 혼합하였다. 이어서, 트리에틸아민 (659 mg, 6.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 일산화탄소로 20분 동안 버블링하였다. 이어서, PdCl₂(dppf) (190 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 1/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 6d (360 mg, 75%)를 수득하였다.
- [0253] MS m/z (ESI): 368 [M+1]
- [0254] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J=7.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J=9.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J=8.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 4H), 2.66 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.39 (d, J=5.7 Hz, 3H).
- [0255] 단계 5:
- [0256] (R)-3-플루오로-4-(4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)벤조니트릴 (6e)
- [0257] 6d (360 mg, 0.98 mmol)를 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, LAH (45 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시킨 다음, NaOH 용액 (1 N, 1 mL)으로 킨칭하였다. 반응 용액을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/에틸 아세테이트=7/3에서 4/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 6e (100 mg, 30%)를 수득하였다.
- [0258] MS m/z (ESI): 340 [M+1]
- [0259] 단계 6:
- [0260] (R)-4-(4-(1-(4-(클로로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 (6f)
- [0261] 6e (100 mg, 0.29 mmol)를 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 티오닐 클로라이드 (69 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 농축 건조시켜 목적 생성물 6f (유성 물질, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.
- [0262] MS m/z (ESI): 358 [M+1]
- [0263] 단계 7:
- [0264] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-((R)-1-(4-(4-시아노-2-플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (6g)
- [0265] 6f (조 생성물, 약 0.29 mmol)를 DMF (5 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 5f (97 mg, 0.29 mmol) 및 탄산칼륨 (200 mg, 1.45 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고, 20시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (80 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 여과하여 침전물을 수집하여 목적 생성물 6g (197 mg, 2 단계: 104%)를 수득하였다.
- [0266] MS m/z (ESI): 656 [M+1]
- [0267] 단계 8:
- [0268] 4-(4-((R)-1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-

1-일)-3-플루오로벤조니트릴 (6)

[0269] 6g (197 mg, 0.29 mmol)를 아세트니트릴 (10 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, TsOH·H₂O (110 mg, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 용액 (30 mL)으로 희석하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (21 mg, 고체, 12%)을 수득하였다.

[0270] MS m/z (ESI): 582 [M+1]

[0271] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.34 (m, 8H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (q, J=17.4 Hz, 2H), 3.47 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.25-3.15 (m, 4H), 2.94-2.82 (m, 1H), 2.75 (ddd, J=17.6, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.58-2.41 (m, 3H), 2.15 (tdd, J=7.6, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0272] 화합물 7, 8 및 9를 화합물 6에 대한 단계 1 내지 단계 8의 실험 절차에 따라 제조하되, 단계 1에서, 상이한 화합물을 사용하여 (R)-1-(4-브로모페닐)에틸아민 3a를 대체하였다.

화합물 번호	화합물 구조	3a 의 대체 화합물	MS m/z (ESI)
7			582
8			596
9			594

[0273]

[0274] 화합물 7, 8 및 9의 NMR 데이터는 하기와 같았다:

화합물	¹ H NMR
4-(4-((S)-1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 (7)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 - 7.33 (m, 8H), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (q, J=17.4 Hz, 2H), 3.47 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.25 - 3.17 (m, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.76 (ddd, J=17.6, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.58 - 2.42 (m, 3H), 2.15 (dtd, J=12.8, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.7 Hz, 3H).
(S)-4-(4-(2-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)프로프-2-일)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 (8)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.36 (m, 6H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.44 (q, J=17.4 Hz, 2H), 3.19 (t, J=10.0 Hz, 4H), 3.03 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.56 (m, 4H), 2.49 (ddd, J=26.8, 13.3, 4.9 Hz, 1H), 2.17 (dd, J=15.7, 9.9 Hz, 1H), 1.56 - 1.37 (m, 6H).
(S)-4-(4-(1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)시클로프로필)피페라진-1-일)-3-플루오로벤조니트릴 (9)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.79 - 7.19 (m, 9H), 7.00 (t, J=8.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.11 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (q, J=17.4 Hz, 2H), 3.11 (d, J=23.5 Hz, 4H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.64 (d, J=21.8 Hz, 4H), 2.46 (ddd, J=26.3, 13.2, 5.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.89 - 0.88 (s, 2H).

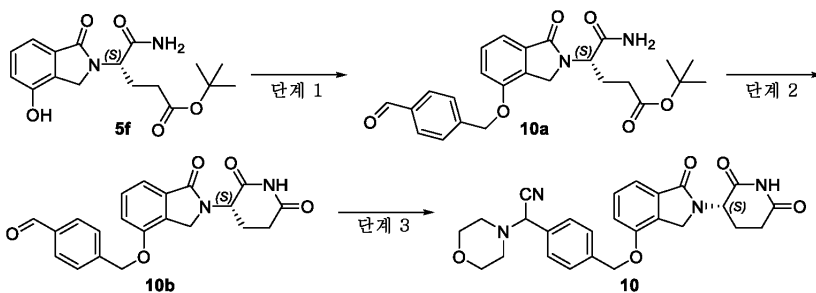
[0275]

[0276]

실시예 6:

[0277]

2-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)-2-모르폴리노아세트니트릴 (화합물 10)



[0278]

[0279]

단계 1:

[0280]

tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-포르밀벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (10a)

[0281]

5f (167 mg, 0.5 mmol) 및 4-(클로로메틸)벤즈알데히드 (77 mg, 0.5 mmol)를 DMF (3 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 탄산칼륨 (207 mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 9/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 10a (164 mg, 72%)를 수득하였다.

[0282]

MS m/z (ESI): 453 [M+1]

[0283]

단계 2:

[0284] (S)-4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)벤즈알데히드 (10b)

[0285] 10a (164 mg, 0.36 mmol)를 아세트니트릴 (20 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, TsOH·H₂O (138 mg, 0.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 포화 중탄산나트륨 용액 (20 mL)으로 희석한 후, 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 47/3)에 의해 정제하여 목적 생성물 10b (48 mg, 35%)를 수득하였다.

[0286] MS m/z (ESI): 379 [M+1]

[0287] 단계 3:

[0288] 2-(4-(((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)-2-모르폴리노아세트니트릴 (10)

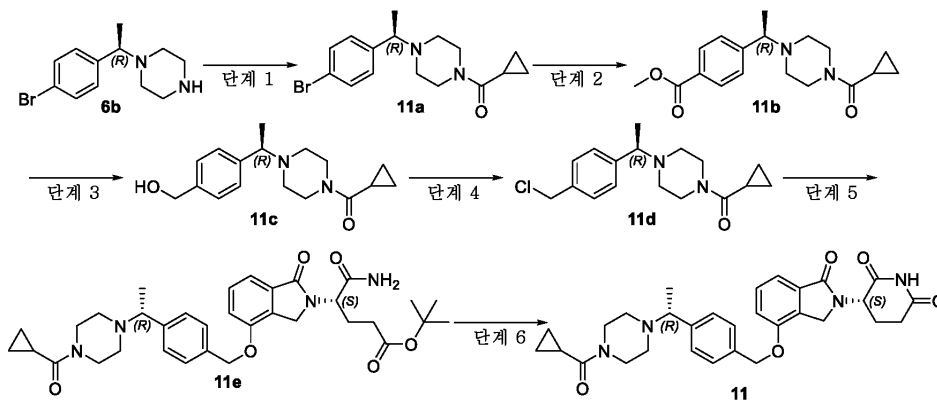
[0289] 10b (48 mg, 0.13 mmol) 및 디클로로메탄 (10 mL)을 혼합하였다. 이어서, 모르폴린 (23 mg, 0.26 mmol), 트리메틸실릴 시아나이드 (26 mg, 0.26 mmol) 및 이테르븀(III) 트리플루오로메탄술포네이트 (8 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 61시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 91/9) 및 박층 실리카 겔 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=8/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 10 (44.6 mg, 고체, 72%)을 수득하였다.

[0290] MS m/z (ESI): 475 [M+1]

[0291] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 3H), 7.33 (dd, J=7.7, 3.1 Hz, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.12 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 (d, J=17.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J=17.5 Hz, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.58 (d, J=19.0 Hz, 2H), 2.48-2.34 (m, 4H), 1.99 (dd, J=9.0, 3.7 Hz, 1H).

[0292] 실시예 7:

[0293] (S)-3-(4-(((4-((R)-1-(4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 11)



[0294]

[0295] 단계 1:

[0296] (R)-4-(1-(4-브로모페닐)에틸)피페라진-1-일(시클로프로필)메탄올 (11a)

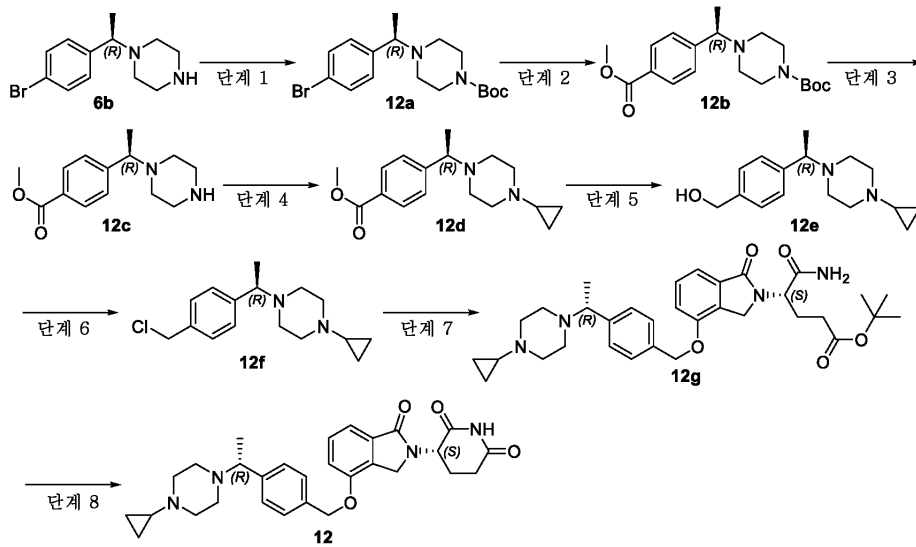
[0297] 6b (200 mg, 0.75 mmol), 시클로프로판카르보닐 클로라이드 (93 mg, 0.89 mmol) 및 디클로로메탄 (5 mL)을 혼합하였다. 이어서, 트리에틸아민 (225 mg, 2.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=19/1에서 4/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 11a (200 mg, 80%)를 수득하였다.

[0298] MS m/z (ESI): 337 [M+1]

[0299] 단계 2:

- [0300] 메틸 (R)-4-(1-(4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (11b)
- [0301] 11a (200 mg, 0.59 mmol), 트리에틸아민 (299 mg, 2.97 mmol) 및 메탄올 (20 mL)을 혼합하였다. 혼합물을 -40 °C로 냉각시킨 다음, 일산화탄소로 30분 동안 버블링하였다. 이어서, PdCl₂(dppf) (43 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브에서 100 °C로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=9/1에서 3/2)에 의해 정제하여 목적 생성물 11b (120 mg, 75%)를 수득하였다.
- [0302] MS m/z (ESI): 317 [M+1]
- [0303] 단계 3:
- [0304] (R)-시클로프로필(4-(1-(4-(히드록시메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)메타논 (11c)
- [0305] THF (5 mL) 중 11b (120 mg, 0.38 mmol)의 용액에 0 °C에서 LAH (22 mg, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 황산나트륨 10수화물 (100 mg)을 첨가하였다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=1/1에서 0/100)에 의해 정제하여 목적 생성물 11c (100 mg, 59%)를 수득하였다.
- [0306] MS m/z (ESI): 289 [M+1]
- [0307] 단계 4:
- [0308] (R)-(4-(1-(4-(클로로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)(시클로프로필)메타논 (11d)
- [0309] 디클로로메탄 (5 mL) 중 11c (100 mg, 0.35 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하여 목적 생성물 11d (100 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.
- [0310] MS m/z (ESI): 307 [M+1]
- [0311] 단계 5:
- [0312] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-((R)-1-(4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (11e)
- [0313] 11d (100 mg, 조 생성물), 5f (101 mg, 0.30 mmol), 탄산칼륨 (83 mg, 0.60 mmol) 및 DMF (5 mL)를 혼합하였다. 혼합물을 50 °C로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 19/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 11e (100 mg, 53%)를 수득하였다.
- [0314] MS m/z (ESI): 605 [M+1]
- [0315] 단계 6:
- [0316] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-(시클로프로판카르보닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (11)
- [0317] 11e (100 mg, 0.17 mmol), TsOH · H₂O (66 mg, 0.35 mmol) 및 아세트니트릴 (2 mL)을 혼합하였다. 혼합물을 90 °C로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 11 (10 mg, 고체, 22%)를 수득하였다.
- [0318] MS m/z (ESI): 531 [M+1]
- [0319] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54-7.32 (m, 6H), 7.29 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (q, J=17.3 Hz, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.62-2.42 (m, 4H), 2.37 (s, 1H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.90 (ddd, J=12.8, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 1.40 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.36-1.26 (m, 1H), 0.87-0.73 (m, 4H).
- [0320] 실시예 8:

[0321] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-시클로프로필피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 12)



[0322]

[0323] 단계 1:

[0324] tert-부틸 (R)-4-(1-(4-브로모페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (12a)

[0325] 6b (p-톨루엔술포네이트, 4 g, 9 mmol) 및 THF (80 mL)를 혼합하였다. 이어서, 트리에틸아민 (3.7 g, 36 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2.2 g, 9.9 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 17시간 동안 교반하고, 물 (160 mL)을 첨가하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 1/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 12a (3.07 g, 92%)를 수득하였다.

[0326] MS m/z (ESI): 369 [M+1]

[0327] 단계 2:

[0328] tert-부틸 (R)-4-(1-(4-(메톡시카르보닐)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (12b)

[0329] 12a (3.07 g, 8.3 mmol)를 밀봉된 튜브에서 메탄올 (120 mL) 중에 용해시키고, 트리에틸아민 (4.21 g, 41.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -40℃로 냉각시키고, 일산화탄소로 30분 동안 버블링하였다. 이어서, PdCl₂(dppf) (1.21 g, 1.66 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=100/0에서 1/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 12b (2.7 g, 93%)를 수득하였다.

[0330] MS m/z (ESI): 349 [M+1]

[0331] 단계 3:

[0332] 메틸 (R)-4-(1-(피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (12c)

[0333] 디클로로메탄 (4 mL) 중 12b (350 mg, 1.01 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여 목적 생성물 12c (350 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.

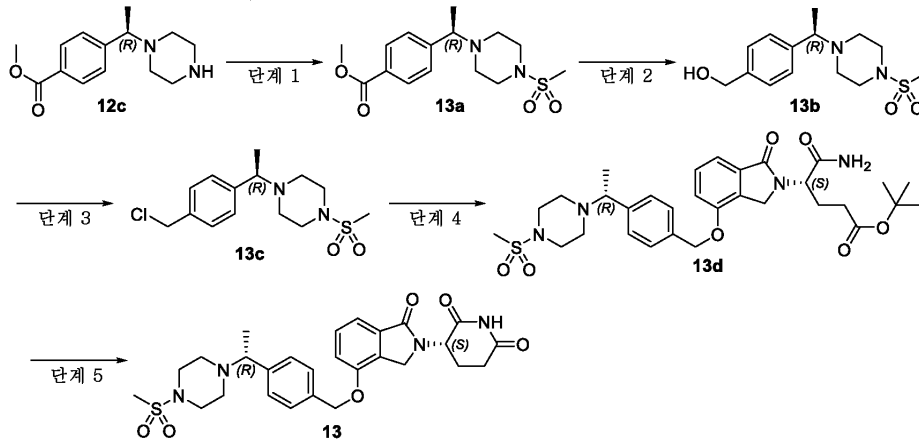
[0334] MS m/z (ESI): 249 [M+1]

[0335] 단계 4:

[0336] 메틸 (R)-4-(1-(4-(시클로프로필피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (12d)

- [0337] 12c (140 mg, 0.56 mmol), (1-에톡시시클로프로필옥시)트리메틸실란 (295 mg, 1.69 mmol), 아세트산 (100 mg, 1.69 mmol) 및 메탄올 (5 mL)의 혼합물에 소듐 시아노보로하이드라이드 (106 mg, 1.69 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=9/1에서 7/3)에 의해 정제하여 목적 생성물 12d (100 mg, 62%)를 수득하였다.
- [0338] MS m/z (ESI): 289 [M+1]
- [0339] 단계 5:
- [0340] (R)-(4-(1-(4-(시클로프로필피페라진-1-일)에틸)페닐)메탄올 (12e)
- [0341] THF (3 mL) 중 12d (100 mg, 0.35 mmol)의 용액에 0°C에서 LAH (20 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 황산나트륨 10수화물 (100 mg)을 첨가하였다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=99/1에서 19/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 12e (75 mg, 83%)를 수득하였다.
- [0342] MS m/z (ESI): 261 [M+1]
- [0343] 단계 6:
- [0344] (R)-1-(1-(4-(클로로메틸)페닐)에틸)-4-시클로프로필피페라진 (12f)
- [0345] 디클로로메탄 (5 mL) 중 12e (80 mg, 0.31 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여 목적 생성물 12f (80 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.
- [0346] MS m/z (ESI): 279 [M+1]
- [0347] 단계 7:
- [0348] tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((4-((R)-1-(4-시클로프로필피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (12g)
- [0349] 12f (80 mg, 조 생성물), 5f (101 mg, 0.30 mmol), 탄산칼륨 (83 mg, 0.60 mmol) 및 DMF (5 mL)를 혼합하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켜 목적 생성물 12g (120 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.
- [0350] MS m/z (ESI): 577 [M+1]
- [0351] 단계 8:
- [0352] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-시클로프로필피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 포르메이트 (12)
- [0353] 12g (120 mg, 조 생성물), TsOH·H₂O (95 mg, 0.50 mmol) 및 아세토니트릴 (2 mL)을 혼합하였다. 혼합물을 90 °C로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 12 (10.0 mg, 고체, 6.5%)를 수득하였다.
- [0354] MS m/z (ESI): 503 [M+1]
- [0355] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.45 (s, 1H), 7.48 (dd, J=12.7, 7.9 Hz, 3H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 3H), 7.28 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (q, J=17.3 Hz, 2H), 3.79 (dd, J=13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.98-2.71 (m, 8H), 2.67 (d, J=15.8 Hz, 2H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.16 (ddd, J=10.3, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.50 (dd, J=12.1, 5.7 Hz, 2H), 0.48-0.38 (m, 2H).
- [0356] 실시예 9:
- [0357] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온

(화합물 13)



단계 1:

메틸 (R)-4-(1-(4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (13a)

12c (140 mg, 0.56 mmol), 메탄술폰닐 클로라이드 (97 mg, 0.85 mmol), 트리에틸아민 (90 mg, 0.90 mmol) 및 디클로로메탄 (5 mL)을 혼합하였다. 혼합물을 밤새 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=9/1에서 1/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 13a (100 mg, 54%)를 수득하였다.

MS m/z (ESI): 327 [M+1]

단계 2:

(R)-4-(1-(4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)에틸)페닐)메탄올 (13b)

THF (3 mL) 중 13a (100 mg, 0.31 mmol)의 용액에 0°C에서 LAH (18 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 황산나트륨 10수화물 (100 mg)을 첨가하였다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=1%에서 5%)에 의해 정제하여 목적 생성물 13b (80 mg, 88%)를 수득하였다.

MS m/z (ESI): 299 [M+1]

단계 3:

(R)-1-(1-(4-(클로로메틸)페닐)에틸)-4-(메틸술폰닐)피페라진 (13c)

디클로로메탄 (5 mL) 중 13b (40 mg, 0.13 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하여 목적 생성물 13c (40 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.

MS m/z (ESI): 317 [M+1]

단계 4:

tert-부틸 (S)-5-아미노-4-(4-((R)-1-(4-(메틸술폰닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-옥소펜타노에이트 (13d)

13c (40 mg, 조 생성물), 5f (101 mg, 0.30 mmol), 탄산칼륨 (83 mg, 0.60 mmol) 및 DMF (5 mL)를 혼합하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과물을 감압 하에 농축 건조시켜 목적 생성물 13d (60 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.

MS m/z (ESI): 615 [M+1]

단계 5:

[0376] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (13)

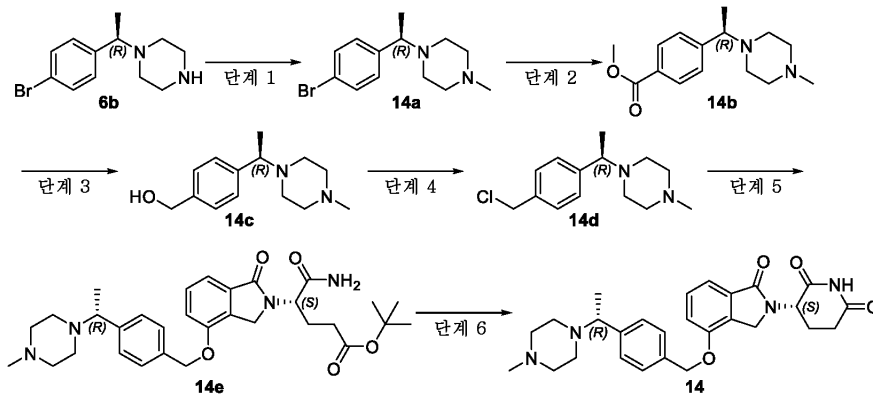
[0377] 13d (60 mg, 조 생성물), TsOH·H₂O (95 mg, 0.50 mmol) 및 아세트니트릴 (2 mL)을 혼합하였다. 혼합물을 90℃로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 13 (9.2 mg, 고체, 13%)을 수득하였다.

[0378] MS m/z (ESI): 541 [M+1]

[0379] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.52-7.33 (m, 6H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (q, J=17.4 Hz, 2H), 3.50 (q, J=6.7 Hz, 1H), 3.19 (t, J=4.9 Hz, 4H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.76 (ddd, J=17.6, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 2.61 (dt, J=10.0, 5.0 Hz, 2H), 2.48 (dd, J=10.6, 4.9 Hz, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0380] 실시예 10:

[0381] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 14)



[0382]

[0383] 단계 1:

[0384] (R)-1-(1-(4-(브로모페닐)에틸)-4-메틸피페라진 (14a)

[0385] 6b (200 mg, 0.75 mmol), 수성 포름알데히드 용액 (40%, 0.3 mL), 아세트산 (122 mg, 2.0 mmol) 및 메탄올 (10 mL)을 혼합하였다. 이어서, 소듐 시아노보로하이드라이드 (127 mg, 2.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=3/2에서 1/4)에 의해 정제하여 목적 생성물 14a (200 mg, 95%)를 수득하였다.

[0386] MS m/z (ESI): 283 [M+1]

[0387] 단계 2 내지 단계 6

[0388] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (14)

[0389] 화합물 14를 화합물 11에 대한 단계 2 내지 단계 6의 실험 절차에 따라 제조하되, 단계 2에서 14a를 사용하여 11a를 대체하였다.

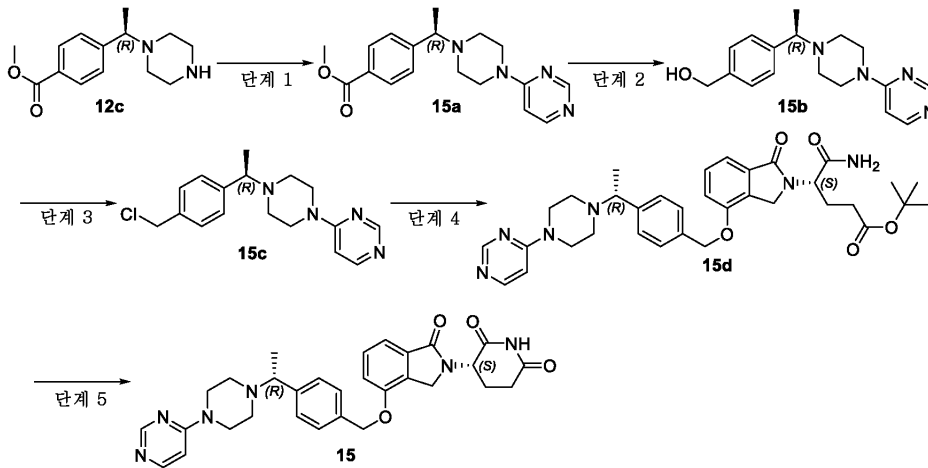
[0390] MS m/z (ESI): 283 [M+1]

[0391] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.55-7.43 (m, 3H), 7.38 (t, J=9.6 Hz, 3H), 7.28 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 5.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.44 (q, J=17.3 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=12.0, 5.9 Hz, 1H), 3.03 (d, J=27.6 Hz, 4H), 2.96-2.73 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.64 (s, 2H), 2.54-2.42 (m, 1H), 2.17 (dt, J=8.5, 6.3, 1H), 1.41 (d, J=6.3 Hz, 3H).

[0392] 실시예 11:

[0393] (S)-3-(1-옥소-4-((4-((R)-1-(4-(피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온 (화합물 15)



[0394]

[0395] 단계 1:

[0396] 메틸 (R)-4-(1-(4-(피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (15a)

[0397] 12c (200 mg, 0.81 mmol), 4-클로로피리미딘 히드로클로라이드 (243 mg, 1.61 mmol), 탄산칼륨 (334 mg, 2.42 mmol) 및 DMF (2 mL)를 혼합하였다. 혼합물을 110°C로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트=9/1에서 1/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 15a (100 mg, 38%)를 수득하였다.

[0398] MS m/z (ESI): 327 [M+1]

[0399] 단계 2:

[0400] (R)-4-(1-(4-(피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)페닐)메탄올 (15b)

[0401] THF (5 mL) 중 15a (100 mg, 0.31 mmol)의 용액에 0°C에서 LAH (18 mg, 0.46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1 시간 동안 교반한 다음, 황산나트륨 10수화물 (100 mg)을 첨가하였다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=99/1에서 19/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 15b (40 mg, 44%)를 수득하였다.

[0402] MS m/z (ESI): 299 [M+1]

[0403] 단계 3:

[0404] (R)-4-(4-(1-(4-(클로로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)피리미딘 (15c)

[0405] 디클로로메탄 (4 mL) 중 15b (40 mg, 0.13 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 감압 하에 농축 건조시켜 목적 생성물 15c (40 mg, 조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.

[0406] MS m/z (ESI): 317 [M+1]

[0407] 단계 4:

[0408] tert-부틸 (S)-5-아미노-5-옥소-4-(1-옥소-4-((4-((R)-1-(4-(피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)이소인돌린-2-일)펜타노에이트 (15d)

[0409] 15c (40 mg, 조 생성물), 5f (67 mg, 0.20 mmol), 탄산칼륨 (56 mg, 0.40 mmol) 및 DMF (1 mL)를 혼합하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 생성된 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올

=99/1에서 19/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 15d (40 mg, 2 단계: 49%)를 수득하였다.

[0410] MS m/z (ESI): 615 [M+1]

[0411] 단계 5:

[0412] (S)-3-(1-옥소-4-((4-((R)-1-(4-(피리미딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (15)

[0413] 15d (40 mg, 0.07 mmol), TsOH·H₂O (37 mg, 0.20 mmol) 및 아세트니트릴 (1 mL)을 혼합하였다. 혼합물을 90 °C로 가열하고, 밤새 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 (20.0 mg, 고체, 57%)을 수득하였다.

[0414] MS m/z (ESI): 541 [M+1]

[0415] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.6 Hz, 2H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.29 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.14 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (q, J=17.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.00-2.66 (m, 6H), 2.60-2.41 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.53 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0416] 화합물 16 및 20을 화합물 15에 대한 단계 1 내지 단계 5의 실험 절차에 따라 제조하되, 단계 1에서, 상이한 화합물을 사용하여 4-클로로피리미딘 히드로클로라이드를 대체하였다.

화합물 번호	화합물 구조	4-클로로피리미딘 히드로클로라이드의 대체 화합물	MS m/z (ESI)
16			565
20			558

[0417]

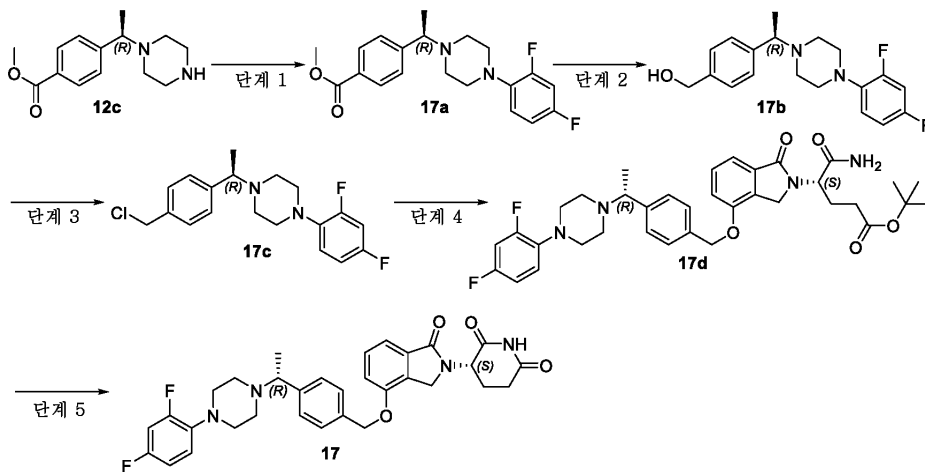
[0418] 화합물 16 및 20의 NMR 데이터는 하기와 같았다:

화합물	¹ H NMR
6-(4-((R)-1-(4-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)니코티노니트릴 (16)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> =9.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (dd, <i>J</i> =13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.44 (q, <i>J</i> =17.3 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> =4.8 Hz, 4H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.03 - 2.71 (m, 3H), 2.65 (dd, <i>J</i> =17.8, 11.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 1H), 1.43 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H).
(S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-(3-플루오로피리딘-4-일)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (20)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (dd, <i>J</i> =29.1, 5.2 Hz, 2H), 7.48 (t, <i>J</i> =7.5 Hz, 3H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (dd, <i>J</i> =13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.45 (q, <i>J</i> =17.3 Hz, 2H), 3.68 (t, <i>J</i> =11.7 Hz, 1H), 3.42 (s, 4H), 3.04 - 2.59 (m, 6H), 2.49 (dd, <i>J</i> =13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.17 (dd, <i>J</i> =15.2, 9.8 Hz, 1H), 1.49 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H).

[0419]

[0420] 실시예 12:

[0421] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 17)



[0422]

[0423] 단계 1:

[0424] 메틸 (R)-4-(1-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)벤조에이트 (17a)

[0425] 12c (150 mg, 0.60 mmol), 1-브로모-2,4-디플루오로벤젠 (232 mg, 1.20 mmol), 칼륨 t-부톡시드 (202 mg, 1.80 mmol), 트리소(디벤질리텐아세톤)디팔라듐 (35 mg, 0.06 mmol), XPhos (58 mg, 0.12 mmol) 및 톨루엔 (2 mL)을 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 질소 기체 분위기 하에 마이크로웨이브 반응기를 사용하여 130°C로 가열하고, 1 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트= 9/1에서 1/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 17a (40 mg, 19%)를 수득하였다.

[0426] MS m/z (ESI): 361 [M+1]

[0427] 단계 2 내지 단계 5

[0428] (S)-3-(4-((4-((R)-1-(4-(2,4-디플루오로페닐)피페라진-1-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-

2,6-디온 (17)

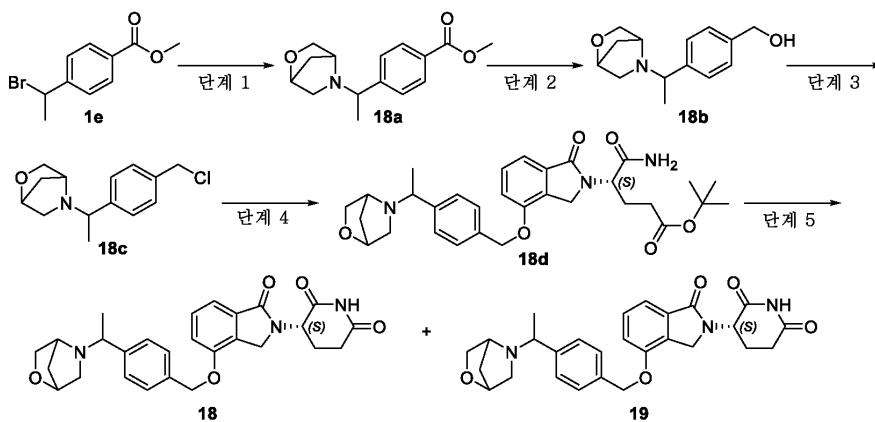
[0429] 화합물 17을 화합물 15에 대한 단계 2 내지 단계 5의 실험 절차에 따라 제조하되, 단계 2에서 17a를 사용하여 15a를 대체하였다.

[0430] MS m/z (ESI): 575 [M+1]

[0431] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54-7.44 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (q, J=17.3 Hz, 2H), 3.57 (dd, J=18.3, 11.8 Hz, 1H), 3.04 (t, J=4.7 Hz, 3H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.45 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0432] 실시예 13

[0433] (3S)-3-(4-((4-(1-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (화합물 18 및 19)



[0434]

[0435] 단계 1:

[0436] 메틸 4-(1-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)벤조에이트 (18a)

[0437] 메틸 4-(1-브로모에틸)벤조에이트 1e (243 mg, 1 mmol) 및 2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 히드로클로라이드 (136 mg, 1 mmol)를 DMF (4 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 탄산칼륨 (553 mg, 4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 19시간 동안 교반하고, 물 (50 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (3x30mL)로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 =100/0에서 4/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 18a (212 mg, 81%)를 수득하였다.

[0438] MS m/z (ESI): 262 [M+1]

[0439] 단계 2:

[0440] (4-(1-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)페닐)메탄올 (18b)

[0441] 18a (212 mg, 0.81 mmol)를 THF (5 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 이어서, LAH (46 mg, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 수성 NaOH 용액 (2.5 N, 1 mL)으로 켄칭하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 19/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 18b (158 mg, 84%)를 수득하였다.

[0442] MS m/z (ESI): 234 [M+1]

[0443] 단계 3:

[0444] 5-(1-(4-(클로로메틸)페닐)에틸)-2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄 (18c)

[0445] 디클로로메탄 (5 mL) 중 18b (158 mg, 0.68 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (161 mg, 1.35 mmol)를 첨가하

였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하여 목적 생성물 18c (조 생성물)를 수득하였다. 생성물을 추가로 정제하지 않고, 직접 후속 단계 반응에 사용하였다.

[0446] MS m/z (ESI): 252 [M+1]

[0447] 단계 4:

[0448] tert-부틸

(4S)-4-(4-((4-(1-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)-5-아미노-5-옥소펜타노에이트 (18d)

[0449] 18c (조 생성물, 약 0.68 mmol), 5f (226 mg, 0.68 mmol), 탄산칼륨 (376 mg, 2.72 mmol) 및 DMF (5 mL)를 혼합하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 48시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 물 (80 mL)로 희석하였다. 이어서, 혼합물을 여과하여 침전물을 수집하여 목적 생성물 18d (280 mg, 2 단계: 75%)를 수득하였다.

[0450] MS m/z (ESI): 550 [M+1]

[0451] 단계 5:

[0452] (3S)-3-(4-((4-(1-(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)벤질)옥시)-1-옥소이소인돌린-2-일)피페리딘-2,6-디온 (18 및 19)

[0453] 아세트니트릴 (30 mL) 중 18d (280 mg, 0.51 mmol)의 용액에 TsOH·H₂O (194 mg, 1.02 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고, 18시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 이어서, 포화 중탄산나트륨 용액 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 18 (이성질체 1, 45 mg, 고체, 19%) 및 19 (이성질체 2, 19 mg, 고체, 8%)를 수득하였다.

[0454] 18의 특성화 데이터는 하기와 같았다:

[0455] MS m/z (ESI): 476 [M+1]

[0456] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.36 (m, 6H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.13 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.51-4.38 (m, 3H), 4.13 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, J=12.2, 5.9 Hz, 2H), 3.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=10.4, 1.5 Hz, 1H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.76 (ddd, J=17.6, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 1.88 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.68 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0457] 19의 특성화 데이터는 하기와 같았다:

[0458] MS m/z (ESI): 476 [M+1]

[0459] ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.50-7.37 (m, 6H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.13 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (dd, J=30.0, 19.2 Hz, 3H), 4.07 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.60 (dd, J=7.9, 1.8 Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 2H), 2.54-2.43 (m, 2H), 2.15 (dtd, J=12.7, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, J=9.4, 2.3 Hz, 1H), 1.73 (d, J=10.0 Hz, 1H), 1.31 (d, J=6.5 Hz, 3H).

[0460] 실시예 14:

[0461] 5-(4-((R)-1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-시아노피리딘 (화합물 21)

mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 DMF (4mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 5f (67 mg, 0.20 mmol) 및 탄산칼륨 (138 mg, 1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C로 가열하고, 20시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올=100/0에서 19/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 21d (92 mg, 72%)를 수득하였다.

[0479] MS m/z (ESI): 639 [M+1]

[0480] 단계 5:

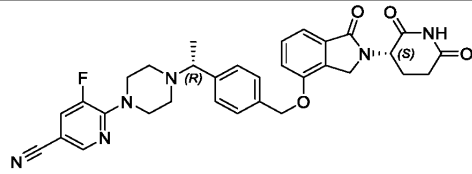
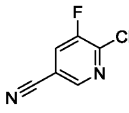
[0481] 5-(4-((R)-1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-시아노피리딘 포르메이트 (21)

[0482] 21d (156 mg, 0.29 mmol), TsOH·H₂O (110 mg, 0.58 mmol) 및 아세트니트릴 (10 mL)을 혼합하였다. 혼합물을 90°C로 가열하고, 20시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 포화 중탄산나트륨 용액을 사용하여 pH=8로 조정하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 중탄산나트륨 용액 (50 mL) 및 포화 염수 용액 (50 mL)으로 연속적으로 세척한 다음, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여과물을 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상-정제용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제하여 목적 생성물 22 (62 mg, 고체, 0.65 당량의 포름산 함유, 45%)를 수득하였다.

[0483] MS m/z (ESI): 565 [M+1]

[0484] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.37 (d, J=2.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 0.65H), 7.72 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=16.8, 8.1 Hz, 3H), 7.38-7.28 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 5.11 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J=17.5 Hz, 1H), 3.48 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.37 (t, J=4.9 Hz, 4H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.56 (dd, J=15.0, 10.7 Hz, 3H), 2.48-2.38 (m, 3H), 1.98 (dt, J=10.2, 5.0 Hz, 1H), 1.33 (d, J=6.7 Hz, 3H).

[0485] 화합물 22를 화합물 21에 대한 단계 1 내지 단계 5의 실험 절차에 따라 제조하되, 단계 3에서, 6-클로로-5-플루오로니코티노니트릴을 사용하여 2-시아노-5-플루오로피리딘을 대체하였다.

화합물 번호	화합물 구조	2-시아노-5-플루오로피리딘의 대체 화합물	MS m/z (ESI)
22			583

[0486]

[0487] 화합물 22의 NMR 데이터는 하기와 같았다:

화합물	¹ H NMR
6-(4-((R)-1-(4-(((2-((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-옥소이소인돌린-4-일)옥시)메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-플루오로니코티노니트릴 헤미포르메이트 (22)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.26 (t, J=1.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 0.5H), 7.65 (dd, J=13.8, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=7.8, 6.0 Hz, 3H), 7.41 (t, J=7.2 Hz, 3H), 7.29 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.13 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (q, J=17.3 Hz, 3H), 3.77 (t, J=5.0 Hz, 4H), 3.66 (dd, J=13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.77 (qd, J=6.9, 3.7 Hz, 3H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.49 (ddd, J=26.4, 13.2, 4.7 Hz, 1H), 2.16 (dtd, J=7.7, 5.4, 2.5 Hz, 1H), 1.50 (t, J=9.7 Hz, 3H).

[0488]

[0489] 생물학적 검정

[0490] 실시예 15:

- [0491] NCI-H929 세포의 증식의 억제에 대한 결정
- [0492] NCI-H929 인간 골수종 세포의 증식에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 발광 세포 생존율 시험 실험을 사용함으로써 평가하였다.
- [0493] 실험 방법을 하기와 같이 요약하였다:
- [0494] 화합물을 DMSO 중에 용해시키고, 5 mM로 희석한 다음, DMSO 중에 0.31 μM의 최소 농도까지 4배 연속 희석하였다. 각각의 농도를 RPMI 1640 배지 (써모 피셔, 카탈로그 번호 72400-047)로 추가로 50배 희석하였다. 화합물의 IC₅₀ 값이 비교적 낮으면, 화합물의 초기 농도를 낮출 수 있었다.
- [0495] NCI-H929 세포 (난징 코바이오어(Nanjing Cobioer), 카탈로그 번호 CBP60243)를 RPMI 1640 완전 배지 [10% FBS (깁코(GIBCO), 카탈로그 번호 10099-141) 및 100 유닛/mL 페니실린-스트렙토마이신 (써모 피셔(Thermo Fisher), 카탈로그 번호 15140122) 함유] 중에서 배양하였다. 세포 (15000개 세포/mL)를 96-웰 플레이트에서 완전 배지 90 μL 중에 플레이팅하고, 밤새 배양한 다음, 화합물 용액 10 μL를 각 웰에 첨가하였다. 세포를 인큐베이터에서 37°C 및 5% CO₂에서 6일 동안 배양하였다. 이어서, 세포 배양 플레이트를 꺼내고, 셀틸터-글로(CellTiter-Glo) (CTG) 키트 (프로메가 (Promega), 카탈로그 번호 G7572)의 지침에 따라 실온으로 평형화하였다. 50 μL CTG 시약을 완전한 용해를 위해 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10분 동안 두고, 발광 신호를 마이크로플레이트 판독기 (엔비전, 퍼킨 엘머)로 판독하였다. 0.2% DMSO 배지를 함유하는 균을 0% 억제로서 사용하였다. Xlfit 소프트웨어를 사용하여 화합물 억제 곡선을 플롯팅하고 억제 IC₅₀ 값을 계산하였다. 실험 결과를 표 1에 나타내었다.
- [0496] 실시예 16:
- [0497] 인간 말초 혈액 단핵 세포로부터의 세포에서의 TNF α 및 IL-2의 분비에 대한 영향의 결정
- [0498] 본 발명의 화합물의 면역조절 기능은 효소 연결 면역흡착 검정 (ELISA) 방법에 의해 인간 말초 혈액 단핵 세포 (hPBMC)로부터의 세포에서 TNF α 및 IL-2의 분비량에 대한 그의 효과를 검출함으로써 평가하였다.
- [0499] 실험 방법을 하기와 같이 요약하였다:
- [0500] 건강한 지원자의 말초 혈액을 EDTA 항응고제 튜브를 사용하여 수집하고, 동일한 부피비로 2% 소 태아 혈청 (깁코, 카탈로그 번호 10099-141) 함유 포스페이트 완충 염수 (PBS)로 희석하였다. 생성된 희석된 샘플 30 mL를 밀도-구배 원심분리 액체 (시그마, 카탈로그 번호 10771) 15 mL가 미리 첨가된 셉메이트 (Sepmate)-50 원심분리 튜브 (스텨셀 (Stemcell), 카탈로그 번호 86450)로 옮기고, 실온에서 1200 Xg로 10분 동안 원심분리하였다. 상부 층에 PBMC를 함유하는 액체를 새로운 50-mL 원심분리 튜브로 옮기고, 실온에서 300 Xg로 8분 동안 원심분리하였다. 상청액을 폐기하고, 생성된 PBMC를 RPMI 1640 배지 (깁코, 카탈로그 번호 72400-047)를 사용하여 5x10⁶/mL로 재현탁시켰다. 생성된 현탁액 80 μL를 96-웰 플레이트 내의 각각의 웰에 첨가하였다.
- [0501] 화합물을 DMSO 중에 용해시키고 5 mM로 희석한 다음 (화합물의 IC₅₀ 값이 비교적 낮은 경우, 화합물의 초기 농도를 낮출 수 있음), DMSO 중에 0.31 μM의 최소 농도까지 4배 연속 희석하였다. 각각의 농도를 RPMI 1640 배지로 추가로 50배 희석하였다. 10 μL의 각각의 화합물 용액을 상기 96-웰 플레이트 내의 세포에 첨가하였다. 96-웰 플레이트를 인큐베이터에 넣고, 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 1시간 동안 배양하였다. 100 ng/mL의 농도를 갖는 LPS (시그마, 카탈로그 번호 L-2880) 10 μL를 첨가하고, 세포를 인큐베이터에서 37°C 및 5% CO₂에서 밤새 연속적으로 배양하였다. 상청액을 TNF α의 검출을 위해 수집하였다.
- [0502] 상기 언급된 96-웰 플레이트를 또한 인큐베이터에 넣을 수 있고, 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 1시간 동안 배양하였다. 500 ng/mL의 농도를 갖는 10 μL의 항-CD3 항체 (써모 피셔, 카탈로그 번호 14-0037-82)를 첨가하고, 세포를 인큐베이터에서 37°C 및 5% CO₂에서 72시간 동안 연속적으로 배양하였다. IL-2의 검출을 위해 상청액을 수집하였다.
- [0503] TNF α 및 IL-2를 각각 ELISA 키트 (R&D, 각각 카탈로그 번호 DY210 및 DY202)의 각각의 지침에 따라 검출하여 각각의 웰에 대한 OD450 값을 획득하였다. 0.2% DMSO 배지를 함유하는 균을 0% 억제 또는 자극으로서 사용하였다. Xlfit 소프트웨어를 사용하여 화합물 억제 또는 자극 곡선을 플롯팅하고, 상응하는 IC₅₀ 또는 EC₅₀을 계산하였다. 실험 결과를 표 1에 나타내었다.

[0504] 표 1

화합물 번호	NCI-H929 세포 증식의 억제에 대한 IC ₅₀ (nM)	TNF α 분비의 억제에 대한 IC ₅₀ (nM)	IL-2 분비의 자극에 대한 EC ₅₀ (nM)
1	7.7		
2	35	7.8	10
3	7.0	1.1	8.0
4	5.0	0.9	4.1
5	7.8		
6	0.1	2.8	2.3
7	0.2	2.8	3.2
8	0.5		4.0
9	1.1		
10	11	2.1	46
11	2.2		
12	0.3		
13	1.2		
14	1.4		
15	0.4	1.7	19
16	0.1	1.3	5.5
17	0.3	3.7	
18	3.1		11
19	3.8	0.8	11
20	0.1		1.9
21	0.04	0.5	3.8
22	0.6	4.7	26

[0505]

[0506] 실시예 17:

[0507] hERG 칼륨 이온 채널의 차단에 대한 결정

[0508] 부정맥 가능성에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 hERG 칼륨 이온 채널의 차단을 결정함으로써 평가하였다.

[0509] 실험 방법을 하기와 같이 요약하였다:

[0510] 세포외 유체: 140 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 10 mM D-글루코스, 10 mM HEPES, 1.25 mM NaH₂PO₄, pH=7.4.

[0511] 전극 내부 용액: 20 mM KCl, 115 mM K-아스파르테이트, 1 mM MgCl₂, 5 mM EGTA, 10 mM HEPES, 2 mM Na₂-ATP, pH=7.2.

[0512] 화합물 용액: 시험될 화합물을 DMSO 중에 용해시키고, 10 mM의 농도를 갖는 원액으로 제조한 다음, DMSO를 사용하여 3 mM의 농도로 희석한 다음, 후속 사용을 위해 세포외 용액을 사용하여 3 μ M의 농도를 갖는 용액으로 희석하였다.

[0513] 세포 배양: 안정한 hERG 칼륨 채널 과다발현을 갖는 HEK293 세포주 (크리아셀 (Creacell), 카탈로그 번호 A-0320)를 10% 소 태아 혈청 (김코, 카탈로그 번호 1428478) 및 0.8 mg/mL G418 (암레스코 (Amresco), 카탈로그 번호 E859-5G)을 함유하는 DMEM 배지 (김코, 카탈로그 번호 11995-065) 중에서 37°C의 배양 온도에서 5%의 이산화탄소 농도 하에 배양하였다. 패 배지를 제거하고, 세포를 PBS (김코, 카탈로그 번호 1009-141)로 1회 세척하였다. 이어서, 1 mL TrypLE™ 익스프레스 용액 (김코, 카탈로그 번호 12604021)을 첨가하고, 세포를 37°C에서 30초 동안 인큐베이션하였다. 세포가 접시 바닥으로부터 분리되었을 때, 37°C에서 예열된 완전 배지 5 mL를 첨가하였다. 세포 현탁액을 멸균 원심분리 튜브로 옮기고, 1000 rpm에서 5분 동안 원심분리한 후, 세포를 수집하였다. 세포를 6 cm 세포 배양 접시에 접시당 2.5*10⁵ (최종 부피: 5 mL)의 세포 접종 부피로 접종하였다. 패

치 클램프 검출 실험 전에, 3×10^3 개 세포를 커버 슬립 상에 플레이팅하고, 24-웰 플레이트 (최종 부피: 500 μ L)에서 배양하고, 18시간 후에 검출하였다.

[0514] 전세포 패치 클램프를 사용하여 전세포 hERG 칼륨 전류를 기록하는 것에 의한 전압 자극 프로토콜: 전세포 밀봉을 형성한 후, 세포 막 전압을 -80 mV에서 클램핑하였다. 클램핑 전압은 -80 mV에서 -50 mV로 탈분극되고, 0.5 초 동안 유지된 다음 (누설 전류 검출로서), 30 mV로 스텝핑되고, 2.5초 동안 유지된 다음, 신속하게 -50 mV로 복귀되고, 4초 동안 유지되어 hERG 채널 테일 전류 (피크 테일 전류)을 여기시키고, hERG 칼륨 전류를 10초마다 걸러서 기록하였다. 실험 데이터를 EPC-10 증폭기 (HEKA)로 수집하고, 패치마스터 (HEKA v2x73) 소프트웨어에 저장하였다.

[0515] 결정: 모세관 유리 튜브 (서터 인스트루먼트 (Sutter Instruments))를 마이크로전극 드로잉 기기 (서터 인스트루먼트)를 사용하여 기록 전극 내로 드로잉하였다. 인큐베이터에 놓인 24-웰 플레이트로부터 세포-로딩된 커버 슬립을 제거한 다음, 도립 현미경 하에 두었다. 기록 전극에 전극 내부 용액을 충전하고, 이어서 마이크로전극 제어기 (서터 인스트루먼트)를 작동시켜 기록 전극을 세포 표면과 접촉시켰다. 음압 흡인을 수행하여 G Ω 밀봉을 형성하고; 이어서 빠른 정전용량 보상을 수행하고; 이어서, 세포 막이 흡인을 통해 파괴될 때까지 음압 흡인을 연속적으로 적용하고, 전세포 기록 모드를 완료하였다. 전세포 기록 모드에서, 느린 정전용량 보상을 수행하고, 막 정전용량 및 직렬 저항을 기록하였으며, 그 동안 누출 보상은 적용되지 않았다. 전세포로 기록된 hERG 테일 전류를 3-5분 동안 안정화시킨 후, 8 mL의 화합물-무함유 세포의 유체 (블랭크 대조군) 및 시험될 화합물의 3 μ M 용액 8 mL를 순차적으로 중력 관류에 의해 기록 조를 통해 유동시켜 세포에 5분 동안 (또는 전류 안정화까지) 작용시켰다. 화합물-무함유 세포의 유체에서의 각각의 세포에 대해 검출된 전류는 그 자체로 대조군으로 사용하였다. 2-3개의 세포를 독립적인 반복실험으로 검출하였다. 모든 전기생리학 실험을 실온에서 수행하였다.

[0516] 데이터 분석: 먼저, 시험될 화합물이 적용된 전류를 블랭크 대조군 전류에 대해 정규화한 다음
$$\left(\frac{\text{피크 테일 전류 화합물}}{\text{피크 테일 전류 비히클}} \right)$$
, 이 화합물 농도에 상응하는 억제율을 계산하고
$$\left(1 - \frac{\text{피크 테일 전류 화합물}}{\text{피크 테일 전류 비히클}} \right)$$
, 결과를 표 2에 제시하였다.

[0517] 표 2

화합물 번호	3 μ M 용해도에서 hERG 전류에 대한 억제의 백분율 (n=2)
6	52%
16	58%
21	49%
22	20%
CC-92480	76%

[0518]

[0519] 실시예 18:

[0520] 래트에서의 생체내 약동학 실험

[0521] 시험될 화합물을 5% DMA+20% 솔루톨+75% 염수 비히클 중에 용해시켜 0.5 mg/mL 투여 용액을 제조하였다.

[0522] 2 mL/kg의 투여 용액을 각각 3마리의 섭식 수컷 스프라그-돌리 래트에게 1 mg/kg의 용량으로 정맥내 주사 (IV)를 통해 투여하였다. 투여 후 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간에 혈액 샘플을 수집하였다. 10 mL/kg의 투여 용액을 각각 다른 3마리의 섭식 수컷 스프라그-돌리 래트에게 5 mg/kg의 용량으로 위관영양 (PO)에 의해 투여하였다. 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 및 24시간에 혈액 샘플을 수집하였다.

[0523] 혈장 중 시험될 화합물의 농도를 API-4500 질량 분광계를 사용한 LC-MS/MS 정량적 분석으로 획득하였고, 혈장에 대한 정량 한계 (LOQ)는 1 ng/mL였다. 약동학 (PK) 파라미터를 윈논린 (WinNonlin)을 사용하여 계산하고, 결과를 표 3에 요약하였다.

[0524] 표 3

화합물	IV (1 mpk) (n=3)		PO (5 mpk) (n=3)		
	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	F (%)
3	61	4.2	105	270	20
5	110	3.3	1.6	8.8	4
6	1.0	0.27	1797	11797	14
7	13	2.4	121	1198	19
16	5.2	0.56	555	4275	27
21	14	0.65	318	1008	18
22	2.2	0.36	1437	13029	30

[0525]