



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0067962
(43) 공개일자 2025년05월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 491/048 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7014745(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월28일
심사청구일자 2025년05월02일
- (62) 원출원 특허 10-2021-7002866
원출원일자(국제) 2019년06월28일
심사청구일자 2022년06월27일
- (85) 번역문제출일자 2025년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/039936
- (87) 국제공개번호 WO 2020/006483
국제공개일자 2020년01월02일
- (30) 우선권주장
PCT/US2018/051235 2018년09월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
포르마 세라퓨틱스 인크.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 노스 비콘 스트리트 300 스위트 501
- (72) 발명자
실러 손 이. 알.
미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 100 아스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내 허버츠 토스텐
미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 100 아스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인아주

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 CREB 결합 단백질(CBP)의 저해

(57) 요약

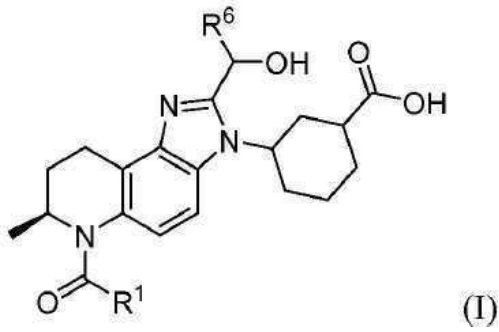
본 개시내용은 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해제에 관한 것이다. 이 화합물은 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해와 연관된 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용은 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해를 위한 화합물 및 조성물, 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해와 연관된 질환 또는

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a

화합물 번호	구조	명칭	결합된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM) (평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM) (평균)
413		(18.38)-3-(2)-2-(1)-(4-클로로페닐)(아이드로시)메틸)-5-(메톡시카보닐)-2-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피리다진[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	****	**
414		(18.38)-3-(2)-2-(1)-(3-클로로프로-1-에틸페닐)(아이드로시)메틸)-5-(메톡시카보닐)-2-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피리다진[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	****	**
415		(18.38)-3-(2)-2-(1)-(3-클로로프로-1-에틸페닐)(아이드로시)메틸)-5-(메톡시카보닐)-2-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피리다진[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	****	**
416		(18.38)-3-(2)-2-(2)-(3-클로로프로-1-에틸페닐)(아이드로시)메틸)-5-(메톡시카보닐)-2-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피리다진[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	****	**
417		(18.38)-3-(2)-2-(1)-(3-클로로프로-1-에틸페닐)(아이드로시)메틸)-5-(메톡시카보닐)-2-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피리다진[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	****	**
418		(18.38)-3-(2)-2-(2)-(3-클로로프로-1-에틸페닐)(아이드로시)메틸)-5-(메톡시카보닐)-2-페닐-6,7,8,9-테트라하이드로-2H-피리다진[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	****	**
419		(18.38)-3-(2)-2-(2)-(2,3-디아이드로-2H-벤조[1,2-b:4,5-b']피리다진[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	****	**

장애를 치료, 예방 또는 개선하는 방법, 및 이들 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07D 491/048 (2013.01)

(72) 발명자

리 홍빈

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 100 아
스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

그레이브스 브래드포드

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 100 아
스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

미쉬키 스티븐

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 100 아
스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

웨스트 안젤라 브이.

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 100 아
스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

에릭슨 안나

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 100 아
스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

다우닝 제니퍼 알.

미국 매사추세츠주 02472 워터타운 스위트 100 아
스날 스트리트 500 포르마 세라퓨틱스 인크. 내

(30) 우선권주장

PCT/US2018/051214 2018년09월14일 미국(US)

62/819,490 2019년03월15일 미국(US)

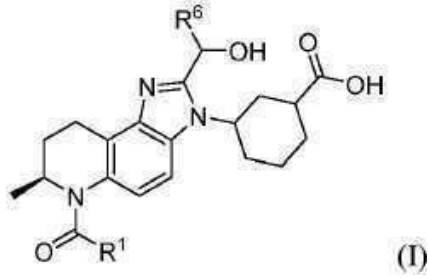
62/692,593 2018년06월29일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



식 중,

R¹은 -OR⁵이고;

R⁵는 -C₁-C₆알킬이고;

R⁶은 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, 또는 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 각각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

R¹⁰은 각각 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소(oxo), -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -OC₃-C₆사이클로알킬, -O아릴, -O헤테로아릴, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이되, 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되고;

또는 임의의 2개의 R¹⁰은, 비-인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 가교 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

또는 임의의 2개의 R¹⁰은, 인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고; 그리고

R¹²는 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R⁵는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

R⁶은 -C₁-C₆알킬이고, 상기 알킬은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

R⁶은 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제3항에 있어서,

R¹⁰은 -C₃-C₈사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 각각의 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제5항에 있어서,

R¹⁰은 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 및 피라졸릴로부터 선택되고, 각각의 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 페닐, 또는 피라졸릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제5항에 있어서,

각각의 R¹²는 할로젠으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

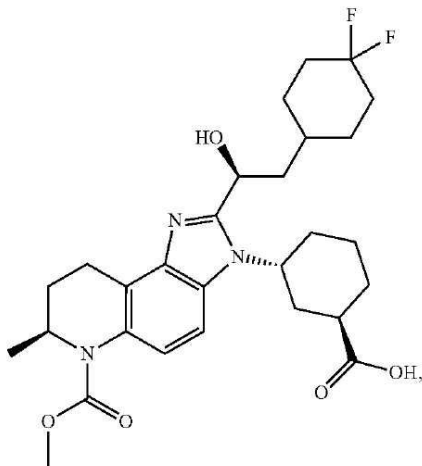
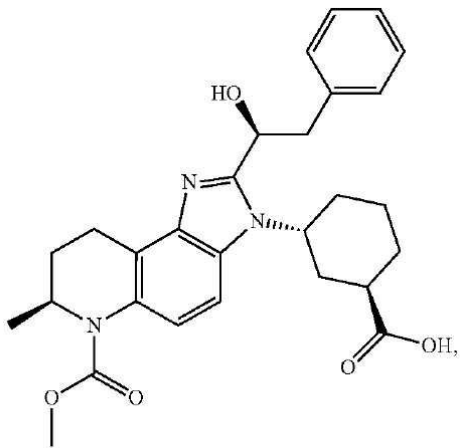
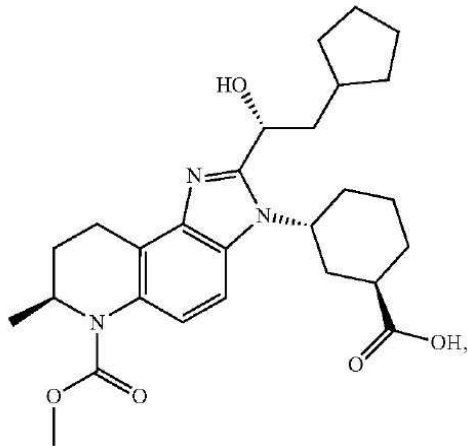
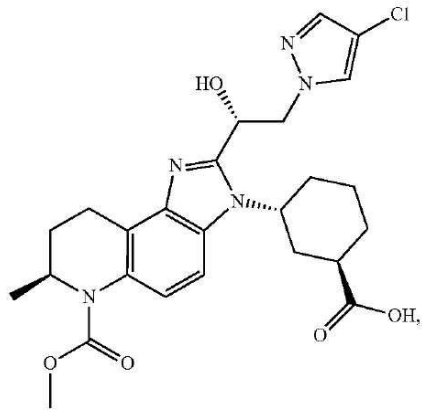
청구항 8

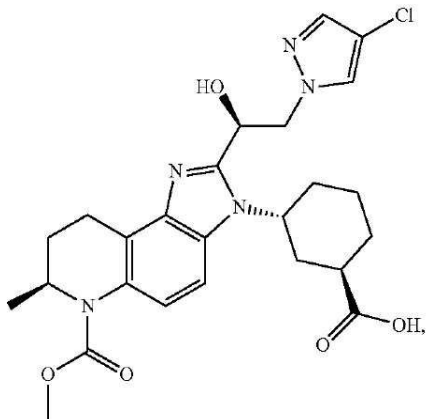
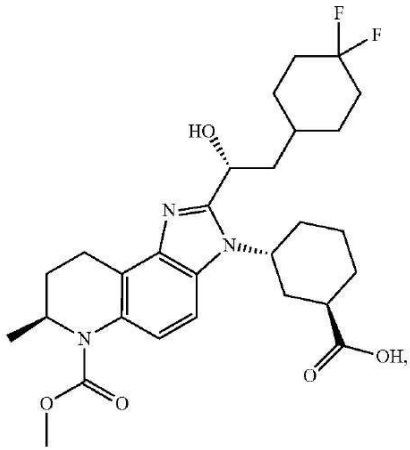
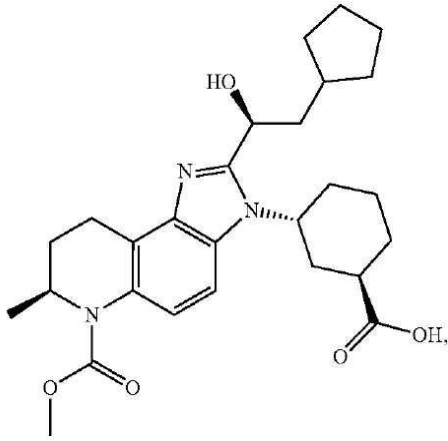
제7항에 있어서,

각각의 R¹²는 F 및 Cl로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

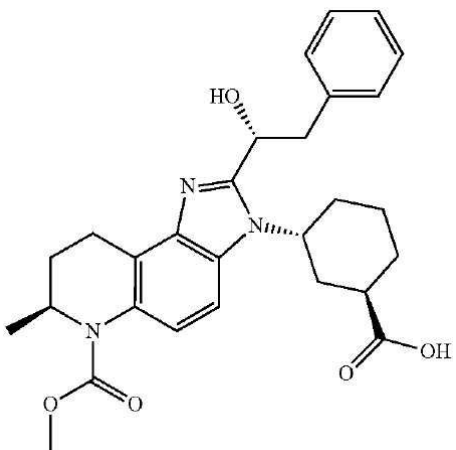
청구항 9

제7항에 있어서, 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:





; 및



청구항 10

제2항에 있어서,

R⁶은 -C₃-C₈사이클로알킬이고, 상기 사이클로알킬은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서,

R⁶은 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸로부터 선택되고, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸은 각각 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제10항에 있어서,

각각의 R¹⁰은 할로겐으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

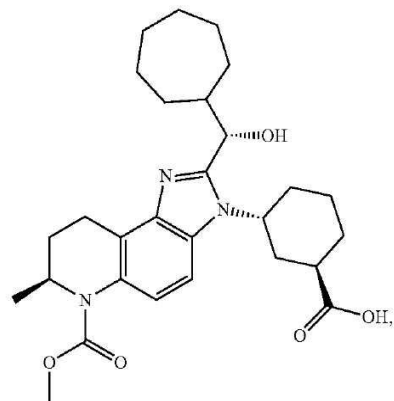
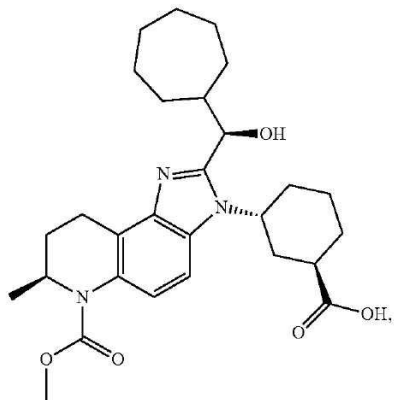
제12항에 있어서,

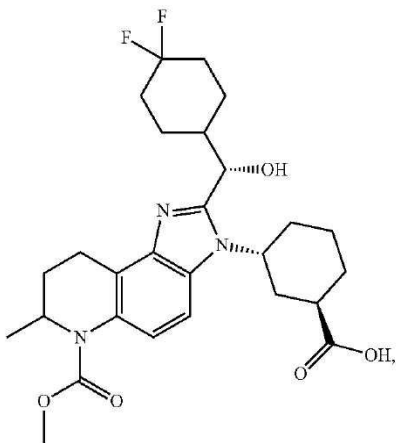
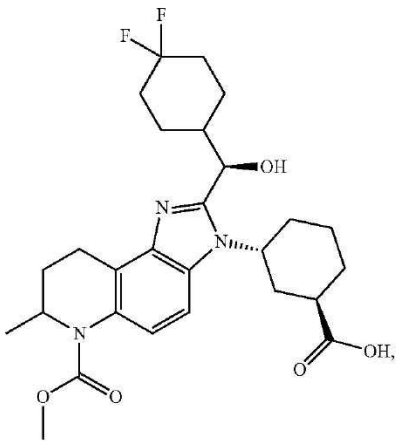
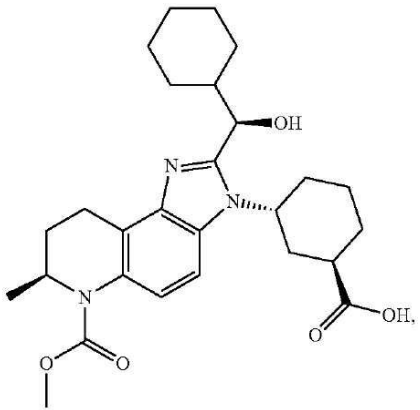
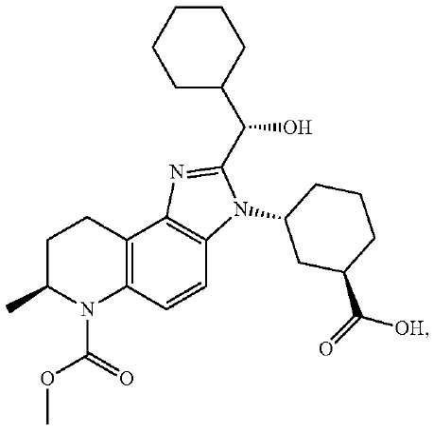
각각의 R¹⁰은 F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

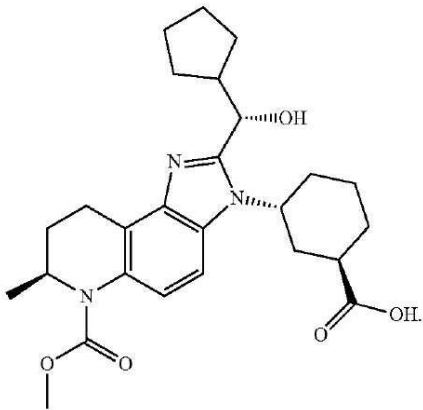
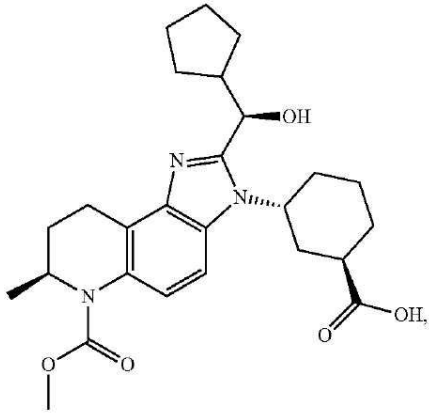
청구항 14

제12항에 있어서,

상기 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:







청구항 15

제2항에 있어서,

R^6 은 5원 내지 6원 헤테로아릴이고, 상기 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{10} 으로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제15항에 있어서,

R^6 은 1개 이상의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 피리디닐인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제15항에 있어서,

각각의 R^{10} 은 할로겐으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 임의의 2개의 R^{10} 은 인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

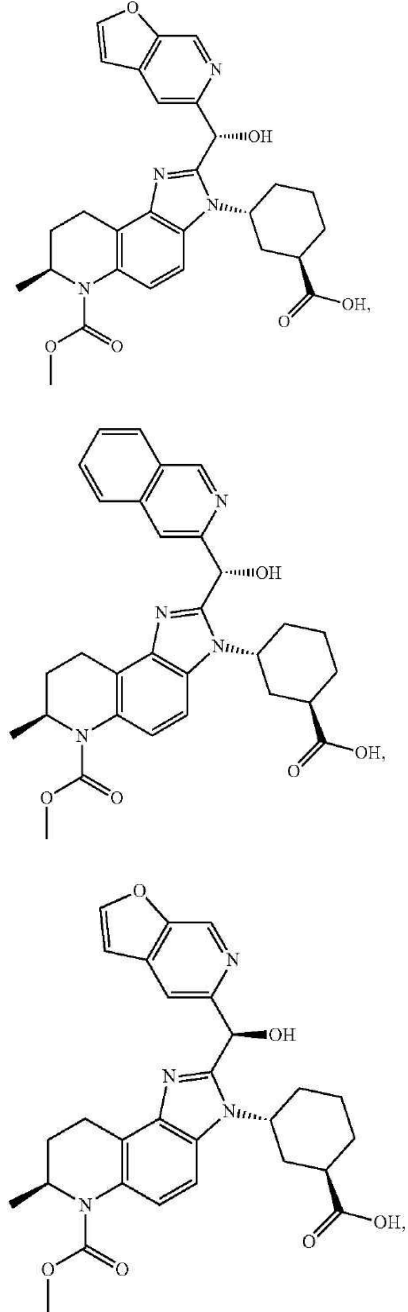
제17항에 있어서,

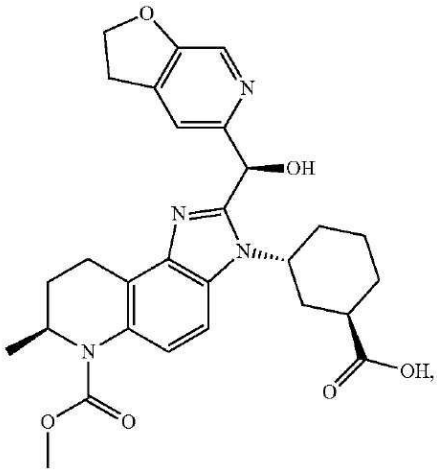
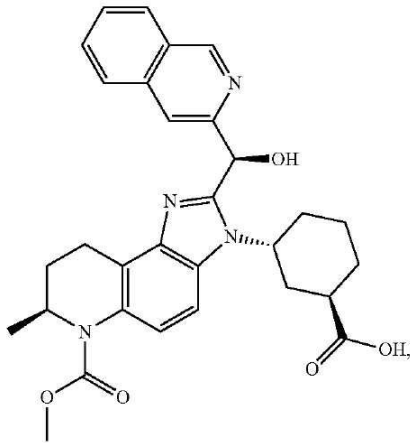
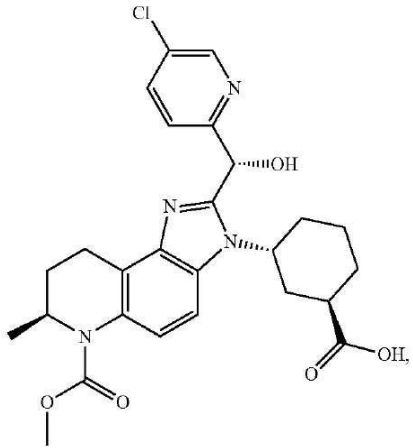
각각의 R¹⁰은 Cl이거나, 또는 임의의 2개의 R¹⁰은 인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성하는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

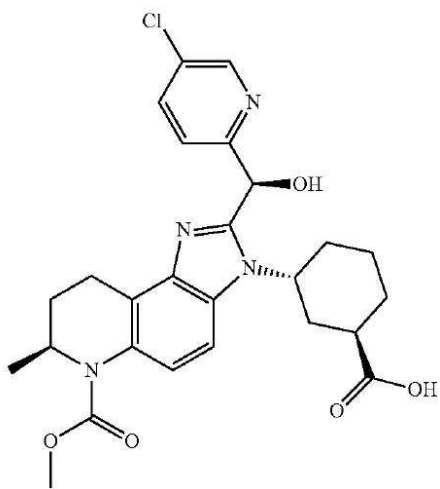
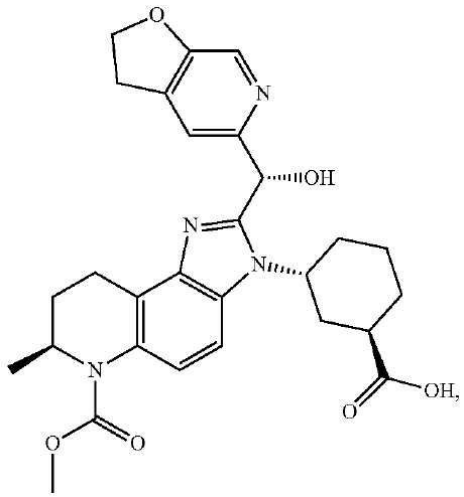
청구항 19

제17항에 있어서,

하기의 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

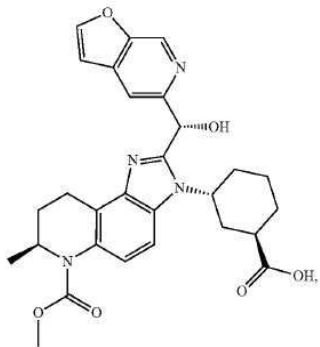
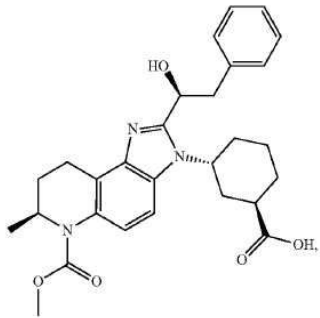
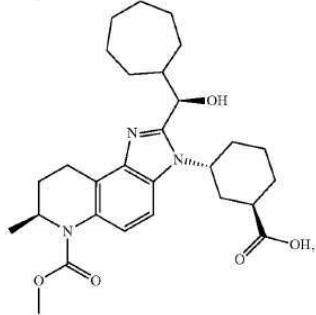
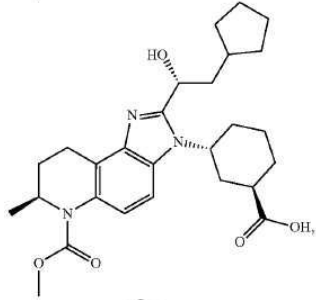
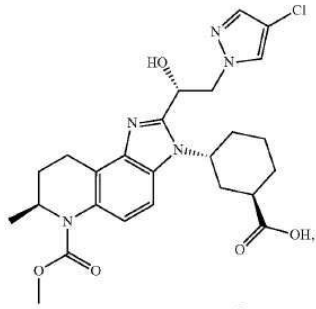


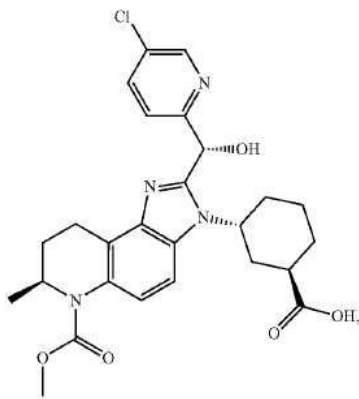
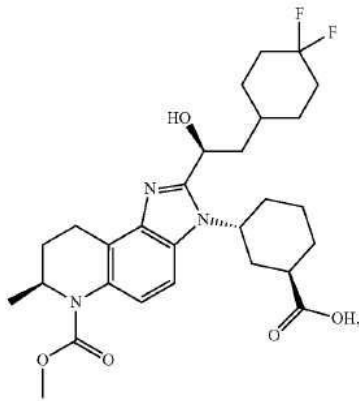
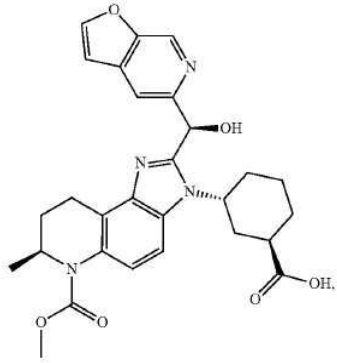
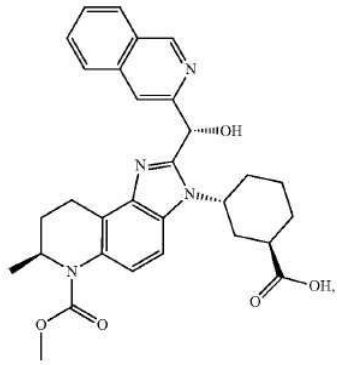


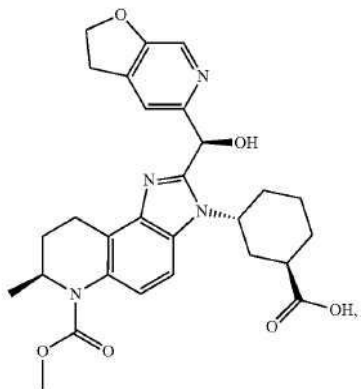
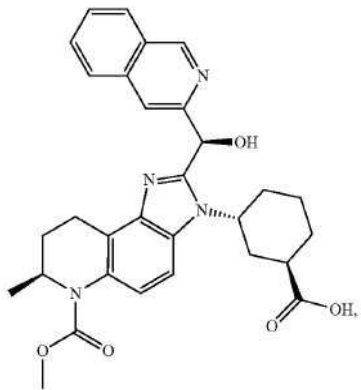
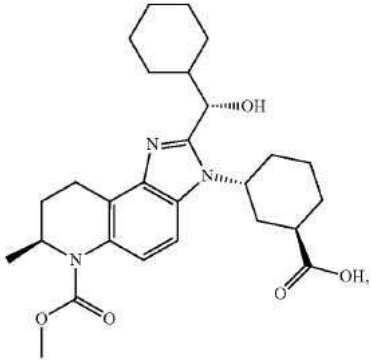
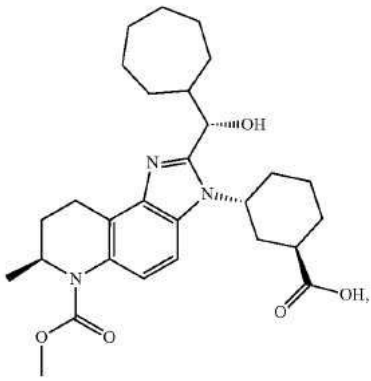


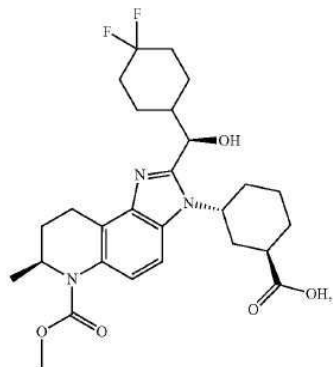
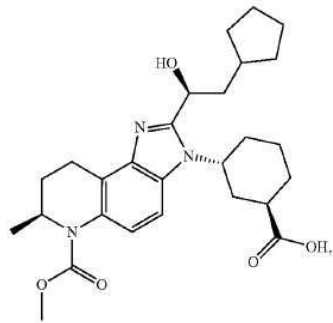
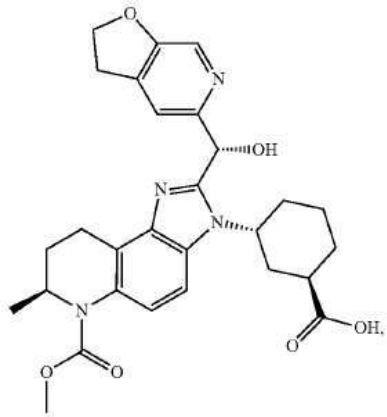
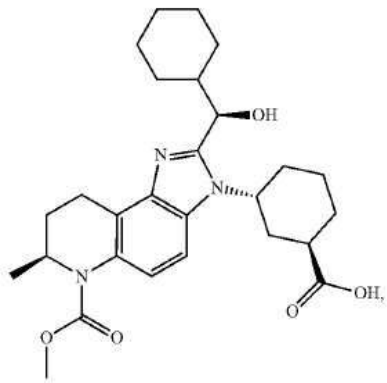
청구항 20

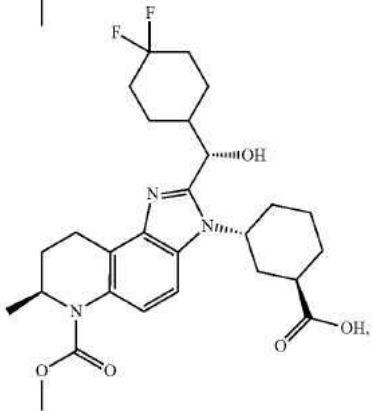
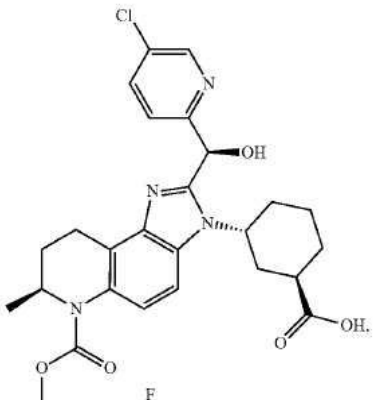
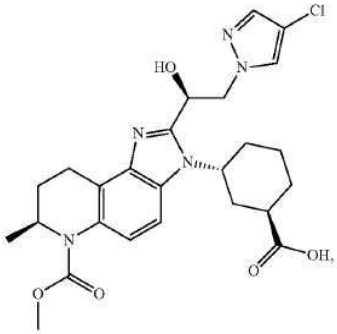
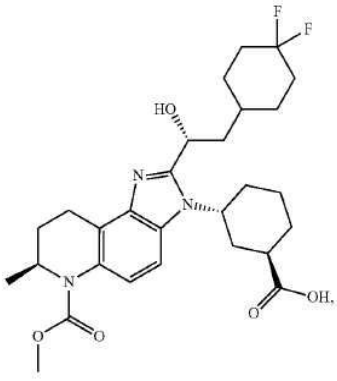
하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

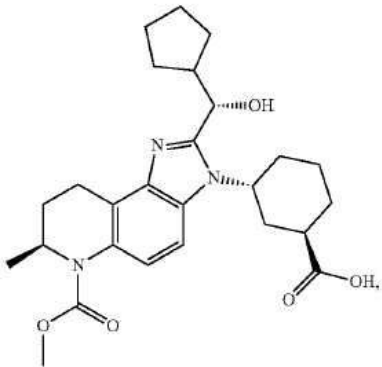
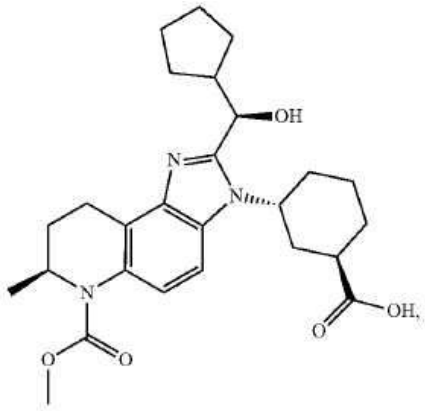




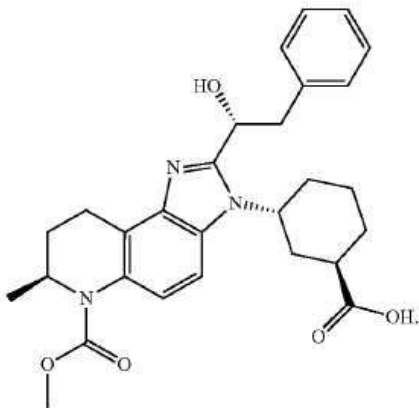








; 및



청구항 21

제1항의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 6월 29일자로 출원된 미국 가출원 제62/692,593호, 2018년 9월 14일자로 출원된 국제 출원 제 PCT/US2018/051235호, 2018년 9월 14일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US2018/051214호 및 2019년 3월 15일자로 출원된 미국 가출원 제62/819,490호의 유익을 주장하며, 이들의 각각은 이들의 전문이 참조에 의해 인용된다.

[0003] 관련 기술

[0004] 본 개시내용은 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는데 유용한, CREB 결합 단백질(CREB binding protein: CBP)를 저해하기 위한 신규한 화학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] CBP/p300은 히스톤 또는 다른 단백질 기질의 라이신 결사슬에 대한 아세틸기의 부착을 촉매하는 라이신 아세틸전이효소이다. p300(또한 EP300 및 KAT3B로도 알려짐)은 많은 DNA 결합 전사 인자를 비롯한 다양한 단백질에 결합하는 다수의 도메인을 가진 단백질이다. 환식 AMP-반응성 요소-결합 단백질(CREB) 결합 단백질(CBP, 또한 KAT3A로도 알려짐)은 p300의 세포 파라로그이다. p300과 CBP는 광범위한 서열 동일성과 기능 유사성을 공유하고 종종 CBP/p300으로 지칭된다. 히스톤 및 기타 단백질의 CBP/p300-촉매화된 아세틸화는 유전자 활성화에 대한 중심이다. 전립선암과 같은 진행성 인간 암에서 그리고 인간 원발성 유방암 시편에서 강화된 p300 발현 및 활성도가 관찰되었다. 전사 인자의 화학적 저해제의 발견이 극히 도전적인 것으로 입증되었으므로, 고유한 아세틸전이효소 효소 활성도를 갖는 CBP/p300의 화학적 저해는 소분자를 갖는 전사 인자를 차단하는 것보다 더 실현 가능하다.

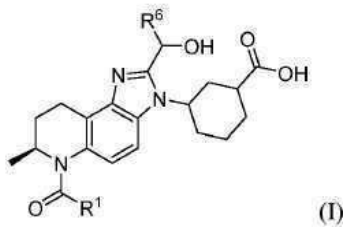
발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 따라서, 소정의 관련된 암 형태를 치료하기 위한 요법으로서 유용한, CBP/p300을 저해하기 위한 신규하고도 강력한 화합물에 대한 요구가 있다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 개시내용의 제1 양상은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 호변이성질체에 관한 것이다:



[0008] 식 중,
[0009]

[0010] R¹은 -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OR⁵, -N(R⁵)₂ 또는 -NHR⁵이고;

[0011] R⁵는 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0012] R⁶은 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 스피로사이클로알킬, 스피로헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로젠, 옥소(oxo), -(CH₂)_n-OR⁸, -C(O)R⁸, -C(O)OR⁸, 또는 -C(O)NR⁸R⁹이되, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 스피로사이클로알킬, 스피로헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0013] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, 각 경우에, -H, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0014] R^8 과 R^9 는 이들이 둘 다 부착되는 원자와 합쳐져서 스피로헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있되, 여기서 형성된 스피로헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{10} 또는 R^{11} 로 선택적으로 치환되고;

[0015] $R^{8'}$ 은 각각 독립적으로, 각 경우에, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알켄일, $-C_2-C_6$ 알킨일, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_4-C_8$ 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R^{10} 또는 R^{11} 로 선택적으로 치환되거나; 또는

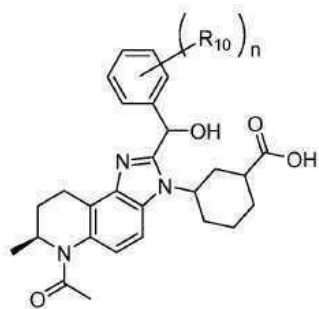
[0016] R^{10} 은 각각 독립적으로, 각 경우에, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알켄일, $-C_2-C_6$ 알킨일, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_4-C_8$ 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, $-OH$, 할로젠, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-OC_3-C_6$ 사이클로알킬, $-O$ 아릴, $-O$ 헤테로아릴, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(O)OC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $SO_2C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)(C_1-C_6$ 알킬), $-S(O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$ 또는 $-N(C_1-C_6$ 알킬) $S(O)(C_1-C_6$ 알킬)이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 $-R^{12}$ 로 선택적으로 치환되고;

[0017] 임의의 2개의 R^{10} 은, 비-인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 가교 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0018] 임의의 2개의 R^{10} 은, 인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고; 그리고

[0019] R^{12} 는 독립적으로, 각 경우에, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알켄일, $-C_2-C_6$ 알킨일, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_4-C_8$ 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, $-OH$, 할로젠, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-NHC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6$ 알킬), $-S(O)_2N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-S(O)_2C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)C_1-C_6$ 알킬, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$, $-C(O)OC_1-C_6$ 알킬, $-N(C_1-C_6$ 알킬) $SO_2C_1-C_6$ 알킬, $-S(O)(C_1-C_6$ 알킬), $-S(O)N(C_1-C_6$ 알킬) $_2$ 또는 $-N(C_1-C_6$ 알킬) $S(O)(C_1-C_6$ 알킬)이다.

[0020] 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



(IV)

[0021] 식 중,

[0022] 식 중,

[0023] n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고;

[0024] 각각의 R^{10} 은 독립적으로, 각 경우에, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_2-C_6$ 알켄일, $-C_2-C_6$ 알킨일, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_4-C_8$ 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, $-OH$, 할로젠, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-OC_1-C_6$ 알킬,

-OC₃-C₆사이클로알킬, -O아릴, -O헤테로아릴, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되고;

[0025] 임의의 2개의 R¹⁰은, 비-인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 가교 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0026] 임의의 2개의 R¹⁰은, 인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고; 그리고

[0027] R¹²는 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이다.

발명의 효과

[0028] 본 개시내용은 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해제에 관한 것이다. 이 화합물은 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해와 연관된 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용은 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해를 위한 화합물 및 조성물, 브로모도메인의 CBP/p300 패밀리의 저해와 연관된 질환 또는 장애를 치료, 예방 또는 개선하는 방법, 및 이들 화합물의 합성 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

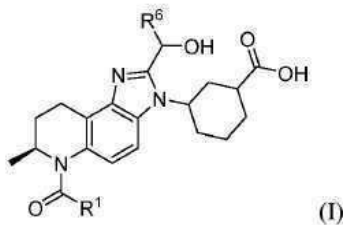
[0029] 도 1은 본 개시내용의 각종 실시형태에 따른 화합물의 표이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 개시내용은 이하의 실시예 5에서의 HTRF 생화학적 검정 프로토콜에 따라 시험된 경우 이하의 특징 중 하나 이상을 갖는 화합물로서 본 명세서에 정의된 CBP 저해제 화합물에 관한 것이다: (1) 1 μM 미만의 CBP IC₅₀값; 및 (2) 0.001 내지 1 μM의 CBP IC₅₀값.

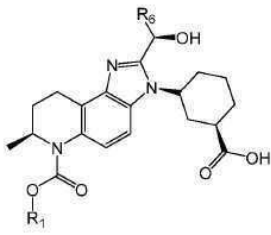
본 개시내용의 화합물

[0032] 본 개시내용의 일 양상은 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 이성질체 및 호변이성질체를 기재한다:

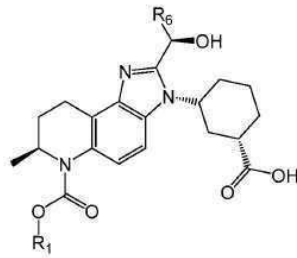


[0033] 식 중, R¹ 및 R⁶은 위에서 기재되어 있다.

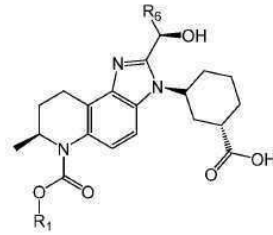
[0035] 몇몇 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n), (I-o) 및 (I-p)로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (I)의 입체이성질체 또는 거울상이성질체이다:



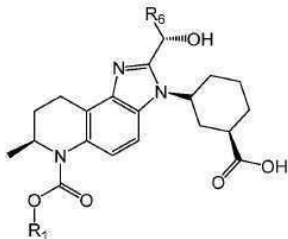
(I-a)



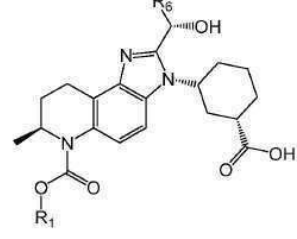
(I-b)



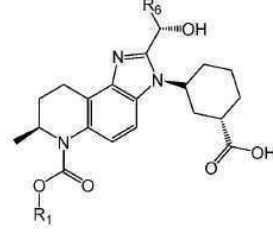
(I-c)



(I-d)



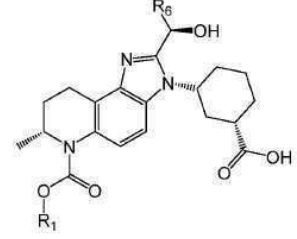
(I-e)



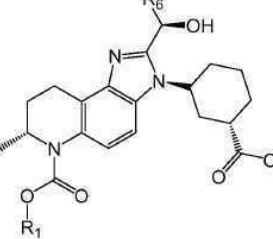
(I-f)



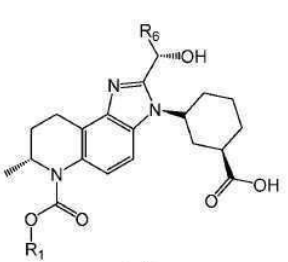
(I-g)



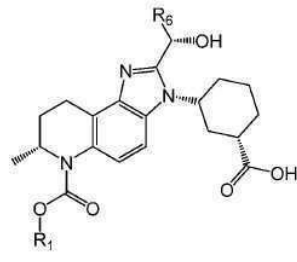
(I-h)



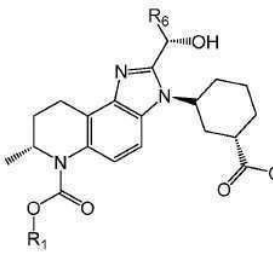
(I-i)



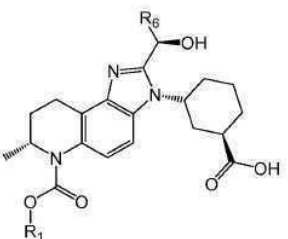
(I-j)



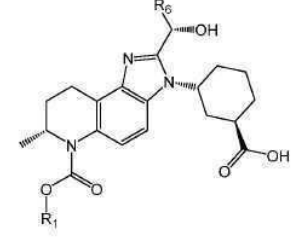
(I-k)



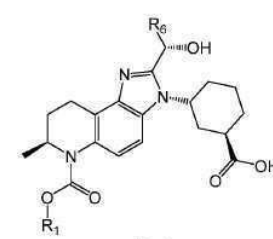
(I-l)



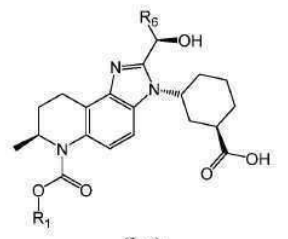
(I-m)



(I-n)



(I-o)



(I-p)

[0036]

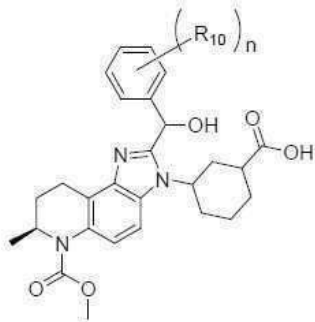
[0037]

[0038]

화학식 (I)의 화합물은 이의 입체이성질체(예컨대, R₁이 메틸이고 R₆이 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 페닐인 화학식 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m),

(I-n) 또는 (I-o)의 화합물)일 수 있다.

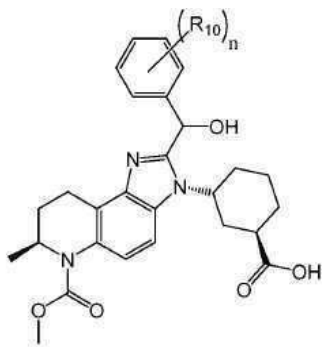
[0039] 몇몇 바람직한 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV)의 화합물(이의 입체이성질체를 포함), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



(IV)

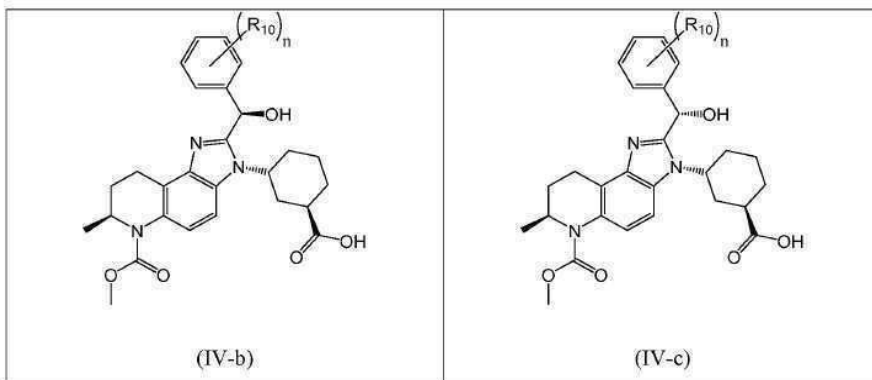
[0040]

[0041] 식 중, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5(바람직하게는, 0, 1 또는 2)의 정수이고, R₁₀은 위에서 정의된 바와 같다. 바람직하게는, 화학식 (IV)의 화합물은 화학식 (IV-a)의 화합물(예를 들어, 화학식 (IV-b)의 화합물, 화학식 (IV-c)의 화합물 또는 이들의 혼합물을 포함) 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이며, 여기서 n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5(바람직하게는 0, 1 또는 2)의 정수이고 R₁₀은 위에서 정의된 바와 같다.



(IV-a)

[0042]



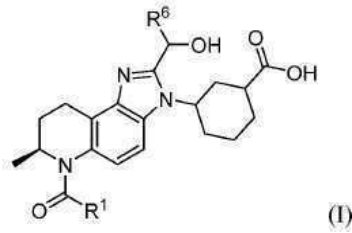
[0043]

[0044] 화학식 (IV-b)의 화합물 및 (IV-c)의 화합물을 포함하는 화학식 (IV-a)의 소정의 바람직한 화합물에서, n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 각각의 R₁₀은 독립적으로 할로젠 또는 -OC₁-C₆알킬이고, -OC₁-C₆알킬은 1개 이상의 할로젠으로 선택적으로 치환된다. 예를 들어, 화학식 (IV-a)의 소정의 화합물에서, n은 0, 1 또는 2이고, 각각의 R₁₀은 독립적으로 할로젠, 또는 1개 이상의 할로젠(예컨대, 플루오린 또는 염소)으로 선택적으로 치환된 -OC₁알킬이다. 화학식 (IV-a)의 몇몇 화합물에서, n은 2이고 각각의 R₁₀은 독립적으로 할로젠(예컨대, 플루오린 또는 염소), 1, 2 또는 3개의 할로젠(예컨대, 플루오린 또는 염소)으로 선택적으로 치환된 -OC₁알킬 또는 메톡시이다.

[0045] 본 개시내용의 또 다른 양상은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제학적 조성

물의 제공이다. 본 개시내용의 양상은, CBP/p300 패밀리의 하나 이상의 브로모도메인의 저해제(예컨대, 화학식 (I)의 화합물)이거나 또는 일 수 있는 화합물에 관한 것이다.

[0046] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (I)을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 호변이성질체이다:



[0047]

[0048] 식 중,

[0049] R¹은 -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OR⁵, -N(R⁵)₂ 또는 -NHR⁵이고;

[0050] R⁵는 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0051] R⁶은 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 스피로사이클로알킬, 스피로헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로젠, 옥소, -(CH₂)_n-OR⁸, -C(O)R^{8'}, -C(O)OR⁸, 또는 -C(O)NR⁸R⁹이되, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 스피로사이클로알킬, 스피로헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0052] R⁸ 및 R⁹는 각각 독립적으로, 각 경우에, -H, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0053] R⁸과 R⁹는 이들이 둘 다 부착되는 원자와 합쳐져서 스피로헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있되, 여기서 형성된 스피로헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환되고;

[0054] R^{8'}은 각각 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0055] R¹⁰은 각각 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -OC₃-C₆사이클로알킬, -O아릴, -O헤테로아릴, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되고;

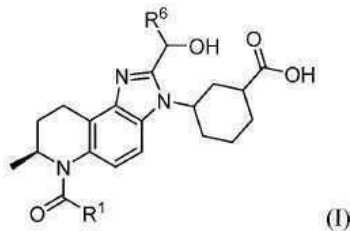
[0056] 임의의 2개의 R¹⁰은, 비-인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 가교 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수

있고;

[0057] 임의의 2개의 R¹⁰은, 인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고; 그리고

[0058] R¹²는 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이다.

[0059] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (I)을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 호변이성질체이다:



[0060] ...

[0061] 식 중,

[0062] R¹은 -OR⁵이고;

[0063] R⁵는 -C₁-C₆알킬이고;

[0064] R⁶은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0065] R¹⁰은 각각 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -OC₃-C₆사이클로알킬, -O아릴, -O헤테로아릴, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되고;

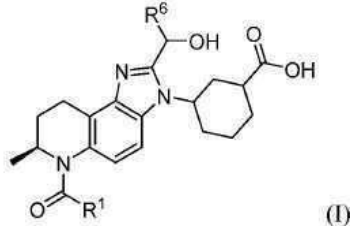
[0066] 임의의 2개의 R¹⁰은, 비-인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 가교 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고;

[0067] 임의의 2개의 R¹⁰은, 인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있고; 그리고

[0068] R¹²는 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이다.

[0069] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (I)을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능

한 염, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 호변이성질체이다:



[0070]

[0071]

[0072]

[0073]

[0074]

[0075]

[0076]

[0077]

식 중,

R¹은 -OR⁵이고;

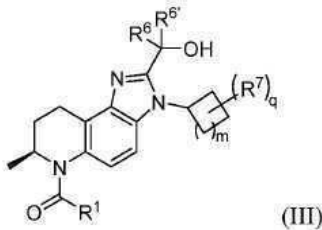
R⁵는 -C₁-C₃알킬이고;

R⁶은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 페닐이고;

R¹⁰은 각각 독립적으로, 각 경우에, 할로젠, -OC₁-C₆알킬, -OC₃-C₆사이클로알킬, -O아릴 또는 -O헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되고;

R¹²는 할로젠이다.

몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (III)을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0078]

[0079]

[0080]

[0081]

[0082]

[0083]

[0084]

[0085]

식 중,

R¹은 -OR⁵이고;

R⁵는 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R⁶은 -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴이되, 여기서 각각의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

R^{6'}은 -H 또는 -C₁-C₆알킬이고;

R⁷은 -H, 할로젠, -OH, -CN, -OC₁-C₆알킬, -NH₂, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -S(O)₂OH, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OH, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬) 또는 테트라졸이고;

R¹⁰은 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬,

-OC₃-C₆사이클로알킬, -O아릴, -O헤테로아릴, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)C₁-C₆알킬, -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되고;

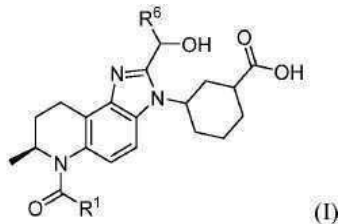
[0086] R¹²는 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이고;

[0087] m은 0 내지 5의 정수이고; 그리고

[0088] q는 0 내지 4의 정수이다.

[0089] 화학식 (III)의 화합물의 다수의 실시형태가 본 명세서에 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서 R¹²는 할로젠이다. 몇몇 실시형태에 있어서 m은 3이다. 몇몇 실시형태에 있어서 R⁶은 H이다. 몇몇 실시형태에 있어서 R⁶은 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서 R⁷은 -C(O)OH이다. 몇몇 실시형태에 있어서 R⁵는 메틸이다.

[0090] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (I)을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0091] ...

[0092] 식 중,

[0093] R¹은 -OR⁵이고;

[0094] R⁵는 -C₁-C₆알킬이고; 그리고

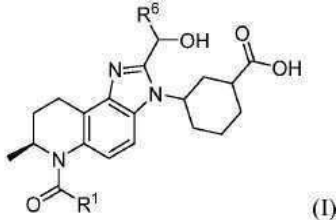
[0095] R⁶은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 페닐이고;

[0096] R¹⁰은 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -OC₃-C₆사이클로알킬, -O아릴, -O헤테로아릴, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)C₁-C₆알킬, -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0097] R¹²는 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -NHC₁-C₆알킬,

$-N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-C(O)OC_1-C_6\text{알킬}$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})SO_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$ 또는 $-N(C_1-C_6\text{알킬})S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$ 이다.

[0098] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 하기 화학식 (I)을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



(I)

- [0099] ...
- [0100] 식 중,
- [0101] R^1 은 $-OR^5$ 이고;
- [0102] R^5 는 $-C_1-C_3\text{알킬}$ 이고;
- [0103] R^6 은 1개 이상의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 페닐이고;
- [0104] R^{10} 은 독립적으로, 각 경우에, 할로겐, $-OC_1-C_6\text{알킬}$, $-OC_3-C_6\text{사이클로알킬}$, $-O\text{아릴}$ 또는 $-O\text{헤테로아릴}$ 이되, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 $-R^{12}$ 로 선택적으로 치환되고; 그리고
- [0105] R^{12} 는 할로겐이다.
- [0106] 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 은 1개 이상의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^6 은 1개 이상의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0107] 몇몇 실시형태에 있어서 R^5 는 $-C_1-C_3\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 메틸이다.
- [0108] 몇몇 실시형태에 있어서, R^{10} 은 독립적으로, 각 경우에, 할로겐 또는 $-OC_1-C_6\text{알킬}$ 이되, 여기서 $-OC_1-C_6\text{알킬}$ 은 할로겐으로 선택적으로 치환된다.
- [0109] 몇몇 실시형태에 있어서, R_1 은 $-OR^5$ 이다.
- [0110] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-OR^5$, $-N(R^5)_2$, $-NHR^5$ 또는 $-C_1-C_6\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-OR^5$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-OR^5$ 또는 $-C_1-C_6\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 중 R^5 는 $-C_1-C_6\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-OR^5$ 이고; R^5 는 $-C_1-C_6\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서 R^1 은 $-OCH_3$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-C_2-C_6\text{알킬}$, $-C_2-C_6\text{알킬}$, $-C_3-C_8\text{사이클로알킬}$, $-C_4-C_8\text{사이클로알킬}$, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 메틸, 에틸 또는 프로필이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-C_2-C_6\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 아릴이다.
- [0111] 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6\text{알킬}$, $-C_3-C_8\text{사이클로알킬}$, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_6\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_3\text{알킬}$ 이다. 몇몇 실시형태에 있

어서, R⁵는 메틸이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁵는 에틸이다.

[0112] 몇몇 실시형태에 있어서, R⁶은 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴 또는 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁶은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁶은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁶은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁶은 -C(O)OH이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁶은 할로젠이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁶은 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 스피로사이클로알킬, 스피로헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 할로젠, 옥소, -(CH₂)_n-OR⁸, -C(O)R^{8'}, -C(O)OR⁸ 또는 -C(O)NR⁸R⁹이되, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 스피로사이클로알킬, 스피로헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된다.

[0113] 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 -H이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴 또는 아릴이되, 여기서 R⁸은 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁸은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0114] 몇몇 실시형태에 있어서, R^{8'}은 -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{8'}은 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴 또는 아릴이되, 여기서 R^{8'}은 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{8'}은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{8'}은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{8'}은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0115] 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹은 -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹은 -H이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹은 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴 또는 아릴이되, 여기서 R⁹은 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 -C₁-C₆알킬이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 아릴이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R⁹은 1개 이상의 R¹⁰ 또는 R¹¹로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0116] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹⁰은 -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -NHC₁-C₆알킬,

$-N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-C(O)OC_1-C_6\text{알킬}$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})SO_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$ 또는 $-N(C_1-C_6\text{알킬})S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$ 이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 $-R^{12}$ 로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{10} 은 $-C_1-C_6\text{알킬}$, $-C_2-C_6\text{알켄일}$, $-C_2-C_6\text{알킨일}$, $-C_3-C_8\text{사이클로알킬}$, $-C_4-C_8\text{사이클로알켄일}$, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴이되, 여기서 R^{10} 은 R^{12} 로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{10} 은 할로젠이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{10} 은 각각 독립적으로, 각 경우에, $-C_1-C_6\text{알킬}$, $-C_2-C_6\text{알켄일}$, $-C_2-C_6\text{알킨일}$, $-C_3-C_8\text{사이클로알킬}$, $-C_4-C_8\text{사이클로알켄일}$, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, $-OH$, 할로젠, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-OC_1-C_6\text{알킬}$, $-OC_3-C_6\text{사이클로알킬}$, O아릴, O헤테로아릴, $-NHC_1-C_6\text{알킬}$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-C(O)OC_1-C_6\text{알킬}$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})SO_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$ 또는 $-N(C_1-C_6\text{알킬})S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$ 이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 $-R^{12}$ 로 선택적으로 치환되고; 임의의 2개의 R^{10} 은, 비-인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 가교 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고; 임의의 2개의 R^{10} 은, 인접 원자 상에 있을 때, 합쳐져서 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴을 형성할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{10} 은 각각 독립적으로, 각 경우에, 할로젠 또는 $-OC_1-C_6\text{알킬}$, $-OC_3-C_6\text{사이클로알킬}$, O아릴, O헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 $-R^{12}$ 로 선택적으로 치환된다.

[0117] 몇몇 실시형태에 있어서, R^{11} 은 $-C_1-C_6\text{알킬}$, $-C_2-C_6\text{알켄일}$, $-C_2-C_6\text{알킨일}$, $-C_3-C_8\text{사이클로알킬}$, $-C_4-C_8\text{사이클로알켄일}$, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, $-OH$, 할로젠, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-OC_1-C_6\text{알킬}$, $-NHC_1-C_6\text{알킬}$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-C(O)OC_1-C_6\text{알킬}$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})SO_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$ 또는 $-N(C_1-C_6\text{알킬})S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$ 이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 $-R^{12}$ 로 선택적으로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{11} 은 $-C_1-C_6\text{알킬}$, $-C_2-C_6\text{알켄일}$, $-C_2-C_6\text{알킨일}$, $-C_3-C_8\text{사이클로알킬}$, $-C_4-C_8\text{사이클로알켄일}$, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴이되, 여기서 R^{11} 은 R^{12} 로 치환된다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{11} 은 할로젠이다.

[0118] 몇몇 실시형태에 있어서, R^{12} 는 $-C_1-C_6\text{알킬}$, $-C_2-C_6\text{알켄일}$, $-C_2-C_6\text{알킨일}$, $-C_3-C_8\text{사이클로알킬}$, $-C_4-C_8\text{사이클로알켄일}$, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, $-OH$, 할로젠, 옥소, $-NO_2$, $-CN$, $-NH_2$, $-OC_1-C_6\text{알킬}$, $-NHC_1-C_6\text{알킬}$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)_2N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-S(O)_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)C_1-C_6\text{알킬}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1-C_6\text{알킬})$, $-C(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$, $-C(O)OC_1-C_6\text{알킬}$, $-N(C_1-C_6\text{알킬})SO_2C_1-C_6\text{알킬}$, $-S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$, $-S(O)N(C_1-C_6\text{알킬})_2$ 또는 $-N(C_1-C_6\text{알킬})S(O)(C_1-C_6\text{알킬})$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{12} 는 $-H$ 이다. 몇몇 실시형태에 있어서, R^{12} 는 할로젠이다.

[0119] 몇몇 실시형태에 있어서, n 은 1이다. 몇몇 실시형태에 있어서, n 은 2이다. 몇몇 실시형태에 있어서, n 은 3이다. 몇몇 실시형태에 있어서, n 은 4이다.

[0120] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $-C_1-C_6\text{알킬}$, $-C_2-C_6\text{알켄일}$, $-C_2-C_6\text{알킨일}$, $-C_3-C_8\text{사이클로알킬}$, $-C_4-C_8\text{사이클로알켄일}$, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 아릴이다.

- [0121] 바람직하게는, 상기 화합물은 R₁이 -OCH₃인 화학식 (I)의 CBP 저해제 화합물이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 CBP 저해제 화합물은 R₁이 -OCH₃이고 R₆이 1개 이상의 R₁₀으로 선택적으로 치환된 C₆ 아릴(페닐)인 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 CBP 저해제 화합물은, R₁이 -OCH₃이고, R₆이 할로젠(예컨대, 플루오린) 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 R₁₀으로 선택적으로 치환된 C₆ 아릴(페닐)이되, 여기서 메톡시가 1개 이상의 R₁₂로 선택적으로 치환된 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 화학식 (I)의 CBP 저해제 화합물은, R₁이 -OCH₃이고, R₆이 할로젠(예컨대, 플루오린) 및 메톡시로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 R₁₀으로 선택적으로 치환된 C₆ 아릴(페닐)이되, 여기서 메톡시가 1개 이상의 R₁₂로 선택적으로 치환되고 R¹²가 할로젠(바람직하게는, 플루오린)인 것을 포함한다.
- [0122] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용의 화합물은 도 1로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0123] **화합물을 합성하는 방법**
- [0124] 본 개시내용의 화합물은 표준 화학을 비롯한 각종 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 합성 경로는 이하에 부여된 실시예에 묘사되어 있다.
- [0125] 본 개시내용의 화합물, 즉, 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 전구약물, 이성질체 또는 호변이성질체는, 이하의 합성 반응식에 의해 부분적으로 제시된 바와 같은 유기 합성 분야에서 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 이하에 기재된 반응식에 있어서, 민감성 또는 반응성 기에 대한 보호기가 일반적인 원리 또는 화학에 따라서 필요한 경우 이용되는 것이 잘 이해된다. 보호기는 유기 합성의 표준 방법(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999)에 따라서 조작된다. 이들 기는 당업자에게 용이하게 명백한 방법을 이용해서 화합물 합성의 편리한 단계에서 제거된다. 선택 과정뿐만 아니라 반응 조건 및 이들의 실행 순서는 화학식 (I)의 화합물의 제조와 일치되어야 한다.
- [0126] 당업자라면 화학식 (I)의 화합물에 입체 중심이 존재하는지의 여부를 인지할 것이다. 따라서, 본 개시내용은 (합성에 특정되지 않는 한) 두 가지의 가능한 입체이성질체를 포함하고, 라세미 화합물뿐만 아니라 개별적인 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체도 포함한다. 화합물이 단일 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체로서 요망되는 경우, 이것은 입체특이적 합성에 의해 또는 최종 생성물 또는 임의의 편리한 중간체의 분할에 의해 얻어질 수 있다. 최종 생성물, 중간체 또는 출발 물질의 분해는 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 영향을 받을 수 있다. 예를 들어, 문헌["Stereochemistry of Organic Compounds", E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander(Wiley-Interscience, 1994)]을 참조한다.
- [0127] 본 명세서에 기재된 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있거나 또는 공지된 유기, 무기 및/또는 효소 과정을 이용해서 합성될 수 있다.
- [0128] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 1종 이상의 CBP 저해제 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 보고된 약제학적 조성물은 단위 투여 형태(예컨대, 캡슐, 정제 등)로 제공될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 캡슐 또는 정제과 같은 경구 투여 형태로 제공될 수 있다. 경구 투여 형태는 선택적으로 1종 이상의 충전제, 붕해제, 유허제, 활택제, 부착방지제 및/또는 대전방지제를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 경구 투여 형태는 건조 블렌딩을 통해서 제조된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 경구 투여 형태는 정제이고 건조 과립화를 통해서 제조된다. 예를 들어, 본 개시내용의 CBP 저해제 화합물은 치료적으로 유효한 빈도로 1mg 내지 1g로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 임의의 경구적으로 허용 가능한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 따라서, 환자 및/또는 대상체는 먼저 대상체가 CBP의 저해를 필요로 하는지, 그리고 대상체가 CBP의 저해를 필요로 하는 것으로 결정되었는지를 결정하기 위하여 그 환자 및/또는 대상체를 평가하고, 이어서 대상체에게 본 명세서에 기재된 조성물을 투여함으로써 본 명세서에 기재된 화합물을 이용한 치료를 위하여 선택될 수 있다.
- [0129] 약제학적 조성물은, 본 명세서에 제공된 바와 같은 이하의 실시예에 개시된 임의의 화합물을 포함하는 1종 이상의 화학식 (I)의 화합물을 포함할 수 있다. 일례에서, 활성 약제학적 성분(API)은 약 90% 이상의 화학식 (I)의 화합물 및 최대 약 10%(바람직하게는 최대 약 5%, 가장 바람직하게는 최대 약 2.5%(약 1.5% 포함)의 화학식

(I)의 화합물을 포함할 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 경구 투여 형태는 드러그-인-캡슐(drug-in-capsule: DiC), 캡슐화된 간단한 건조-블렌드 과립화 및 경질 셀 캡슐 내 지질-기반 용액으로서 제조될 수 있다. 캡슐은 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있고, 캡슐화되는 캡슐은 고밀도 폴리에틸렌 유도 밀봉병에 포장될 수 있다.

- [0130] **실시예**
- [0131] **이하의 반응식에서 그리고 본 명세서의 어디에선가 사용된 용어는 다음과 같다:**
- [0132] ACN 아세토나이트릴
- [0133] Ac₂O 아세트산 무수물
- [0134] (±)BINAP (±)-2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌
- [0135] Boc tert-부톡시카보닐
- [0136] n-BuOH 부탄올
- [0137] cm 센티미터
- [0138] DCE 1,2-다이클로로에탄
- [0139] DCM 다이클로로메탄 또는 메틸렌 클로라이드
- [0140] DEA 다이에틸아민
- [0141] DMC 2-클로로-4,5-다이하이드로-1,3-다이메틸-1*H*-이미다졸륨 클로라이드
- [0142] DMP 테스-마틴 페리오디난
- [0143] DMTMM 4-(4,6-다이메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸몰폴리늄 클로라이드
- [0144] DIEA N,N-다이아이소프로필에틸아민
- [0145] DMAP 4-(다이메틸아미노)피리딘
- [0146] DMF N,N-다이메틸폼아마이드
- [0147] DMSO 다이메틸설펡사이드
- [0148] DPPA 다이페닐포스포릴 아자이드
- [0149] dppf 비스(다이페닐포스피노)페로센
- [0150] ES 전기분무 이온화
- [0151] Et₃N 트라이에틸아민
- [0152] EtOAc 에틸 아세테이트
- [0153] EtOH 에탄올
- [0154] FA 폼산
- [0155] FCC 플래시 칼럼 크로마토그래피
- [0156] h 시간
- [0157] HATU 2-(3*H*-[1,2,3]트리아졸로[4,5-*b*]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸아이소우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0158] HCl 염화수소
- [0159] HOAc 아세트산
- [0160] HPLC 고성능 액체 크로마토그래피
- [0161] (*i*-Pr)₂NEt N,N-다이아이소프로필에틸아민

- [0162] ℓ 리터
- [0163] LC/MS 액체 크로마토그래피/질량분석법
- [0164] LDA 리튬 다이아이소프로필아민
- [0165] K₂CO₃탄산칼륨
- [0166] MeOH 메탄올
- [0167] mL 밀리리터
- [0168] mmol 밀리몰
- [0169] mg 밀리그램
- [0170] MHz 메가헤르츠
- [0171] MS 질량분석법
- [0172] m/z 질량/전하비
- [0173] NBS N-브로모석신이미드
- [0174] nm 나노미터
- [0175] NMM 4-메틸몰폴린
- [0176] NMR 핵자기 공명
- [0177] Pd₂(dba)₃트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐
- [0178] Ph₃P 트라이페닐포스핀
- [0179] PhCHO 벤즈알데하이드
- [0180] PhMe 톨루엔
- [0181] ppm 백만분율
- [0182] rt 실온
- [0183] RT 체류 시간
- [0184] SFC 초임계 유체 크로마토그래피
- [0185] STAB 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드
- [0186] *p*-TSA 파라-톨루엔설폰산 무수물
- [0187] *p*-TsOH 파라-톨루엔설폰산
- [0188] TFA 트라이플루오로아세트산
- [0189] TFAA 트라이플루오로아세트산 무수물
- [0190] THF 테트라하이드로퓨란
- [0191] UV 자외선
- [0192] XPhos 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐

[0193] **재료**

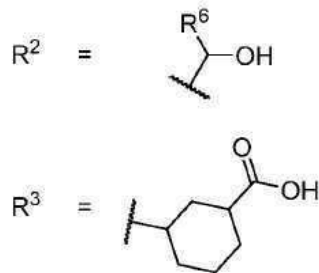
[0194] 달리 주지되지 않는 한, 모든 재료는 상업적 공급원으로부터 얻었고, 추가의 정제 없이 사용되었다. 무수 용매는 Sigma-Aldrich(위스콘신 주 밀워키 소재)로부터 얻었고, 그대로 사용되었다. 공기- 또는 수분-민감성 시약을 수반하는 모든 반응은 질소 분위기 하에 수행되었고, 마이크로파 조사를 이용하는 모든 반응은 Biotage Initiator EXP EU 기기에서 시행되었다.

[0195] 달리 주지되지 않는 한, 질량-측발 HPLC 정제 및/또는 순도 및 저분해능 질량 스펙트럼 데이터는, (1) 220nm에서의 UV 검출 및 저공명 전기분무 양이온 모드(ESI)를 이용하는 Waters Acquity 초고성능 액체 크로마토그래피(UPLC) 시스템(Sample Organizer 및 Waters Micromass ZQ 질량 분석기를 구비한 Waters Acquity UPLC)(칼럼: Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m 2.1 \times 50mm; 구배: 2.2분 동안 용매 A(95/5/0.1%: 10mM 폼산암모늄/아세트나이트릴/폼산)중 5 내지 100% 용매 B(95/5/0.09%: 아세트나이트릴/물/폼산), 이어서, 0.01분 동안 용매 A 중 100 내지 5% 용매 B, 이어서 0.29분 동안 용매 A 중 5% 용매 B에서 유지) 또는 (2) 220nm 및 254nm에서의 UV 검출 및 저공명 전기분무 이온화(양/음) 모드(ESI)를 이용하는 Waters HT2790 Alliance 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 시스템(Waters 996 PDA 및 Waters ZQ Single Quad 질량 분석기)(칼럼: XBridge 페닐 또는 C18, 5 μ m 4.6 \times 50mm; 구배: 2.5분 동안 용매 A(0.1% 폼산과 함께 95% 물/5% 메탄올) 중 5 내지 95% 용매 B(0.1% 폼산과 함께 95% 메탄올/5% 물), 이어서, 1분 동안 용매 A 중 95% 용매 B에서 유지(순도 및 저분해능 MS 단독)) 중 어느 한쪽을 이용하여 측정되었다.

[0196] 화합물 제조에 대한 일반적 방법

[0197] 본 명세서에서는 본 개시내용의 화합물을 합성하는 방법이 기재되어 있다. 본 개시내용의 화합물은 이하에 제공된 합성 반응식에 따라서 합성될 수 있다. 반응식 1 및 2에 대한 출발 물질("중간체 1")의 제조가 이하에 기재된다. 반응식 3 및 4에 대한 출발 물질의 제조는 미국 특허 제4,404,207호의 실시예 1, 파트 A에서 발견할 수 있다.

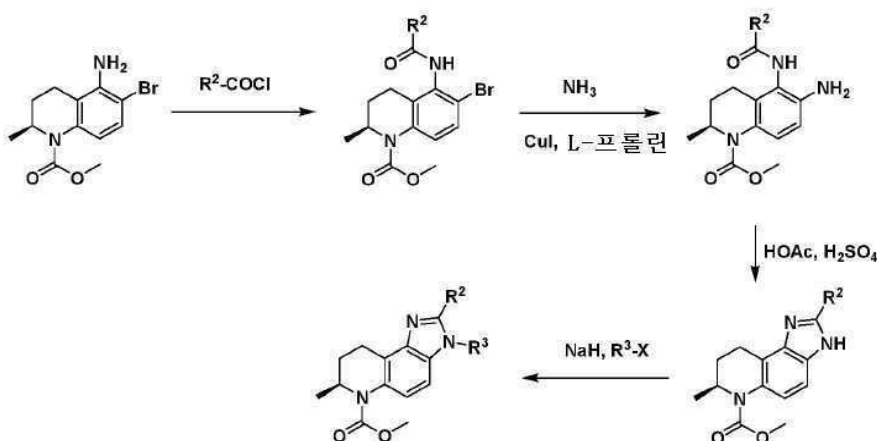
[0198] 달리 특정되지 않는 한, 이하의 반응식에서의 치환체 R² 및 R³은 다음과 같이 정의되고, R⁶은 본 명세서의 설명 및 청구범위에 정의되어 있다.



[0199] .

[0200] 반응식 1은 하기 화학식 I의 화합물을 합성하는데 유용한 방법을 제공한다.

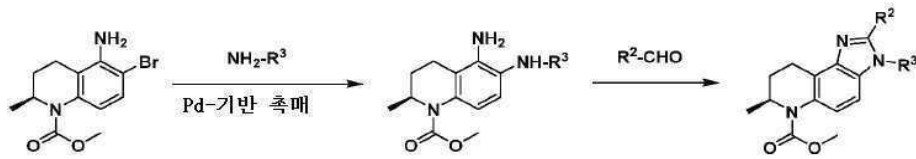
[0201] 반응식 1



[0202] .

[0203] 반응식 2는 하기 화학식 I의 화합물을 합성하는데 유용한 방법을 제공한다.

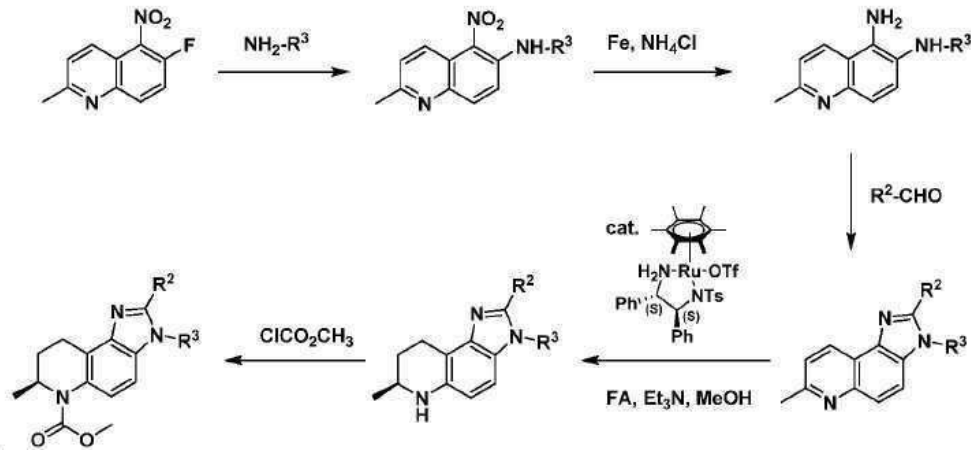
[0204] 반응식 2



[0205]

[0206] 대안적으로, 반응식 3은 하기 화학식 I의 소정의 화합물을 합성하는데 유용한 방법을 제공한다.

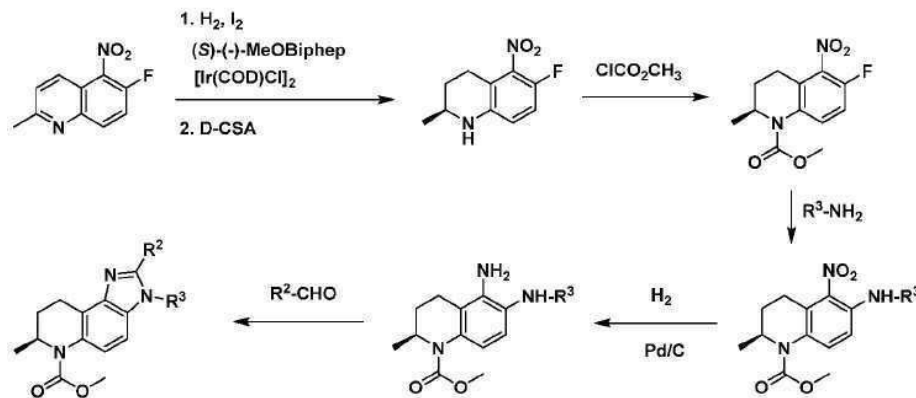
[0207] 반응식 3



[0208]

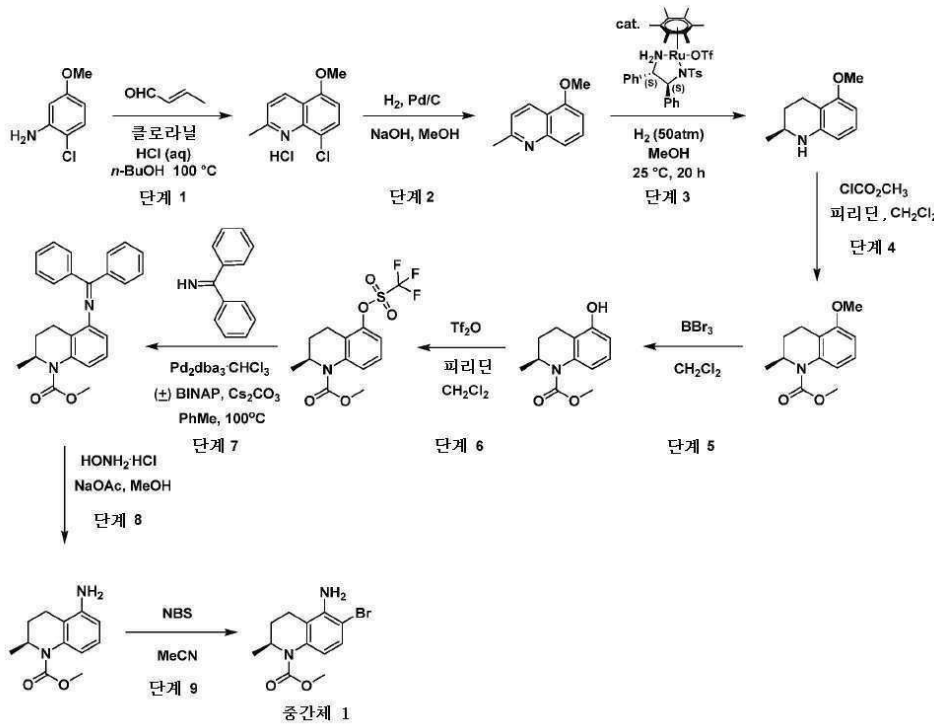
[0209] 대안적으로, 반응식 4는 하기 화학식 I의 소정의 화합물을 합성하는데 유용한 방법을 제공한다.

[0210] 반응식 4



[0211]

[0212] 중간체 1의 제조: 메틸 (S)-5-아미노-6-브로모-2-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-카복실레이트



[0213]

[0214] 단계 1. 8-클로로-5-메톡시-2-메틸퀴놀린 하이드로클로라이드

[0215] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 5 l 4-구 둥근-바닥 플라스크에, 2-클로로-5-메톡시아닐린(250g, 1.59 mol)을 1-부탄올(1200ml)에 용해시켰다. 이어서, 염산(aq, 36.5%, 526.5ml) 및 클로라닐(456.5g, 1.86 mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 100℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 이어서, 1-부탄올(300ml) 중 (E)-부트-2-엔알(169ml, 2.06 mol)의 용액을 적가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 질소 분위기 하에 1시간 동안 교반하였다. 오일욕을 70℃로 냉각시키고, 테트라하이드로퓨란(1500ml)을 첨가하였다. 이어서, 얻어진 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이 고체를 여과시켰다. 이 고체를 테트라하이드로퓨란(3 l)으로 0℃에서 세척하였다. 이것은 표제의 화합물(300g, 77%)을 황색 고체로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 208, 210 [M+H]⁺. 이어서, 오븐에서 건조시켜 8-클로로-5-메톡시-2-메틸퀴놀린 하이드로클로라이드(83.0g, 74%)를 황색 고체로서 제공하였다. MS (ES, m/z): 208 [M+H]⁺.

[0216] 단계 2. 5-메톡시-2-메틸퀴놀린

[0217] 1000-ml 3-구 둥근-바닥 플라스크에, 8-클로로-5-메톡시-2-메틸퀴놀린 하이드로클로라이드(50g, 204.82 mmol)를 메탄올(300ml)에 용해시켰다. 이어서, 수산화나트륨(3M, 205ml) 및 탄소상 10% 팔라듐(25g)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 수소(g)를 주입하였다. 이 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 질소로 통기시키고, 이 고체를 셀라이트 위에서 여과 제거하였다. 여과된 용액을 진공하 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:5)로 용리시키는 FCC에 의해 정제시켰다. 이것은 표제의 화합물(28.5g, 80%)을 황색 오일로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 174 [M+H]⁺.

[0218] 단계 3. (2S)-5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린

[0219] 30-ml 압력 탱크 반응기(50 atm)에서, 5-메톡시-2-메틸퀴놀린(4.0g, 23.09 mmol)을 메탄올(10ml)에 용해시켰다. 이어서, Ru(OTf)(n⁶-헥사메틸벤젠)((S,S)-TsDPEN)([N-[(1S,2S)-2-(아미노-κN)-1,2-다이페닐에틸]-4-메틸벤젠설포아미데이트-κO] [(1,2,3,4,5,6-η)-1,2,3,4,5,6-헥사메틸벤젠] (1,1,1-트라이플루오로메탄설포네이트-κO)-루테늄, 문헌[J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 9878-9891]에서의 절차에 따라서 제조됨)(150mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 상기에 수소를 도입하였다. 얻어진 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:4)로 용리시키는 FCC에 의해 정제시켰다. 이것은 표제의 화합물(3.0g, 73%)을 황색 오일로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 178 [M+H]⁺.

[0220] 단계 4. 메틸 (S)-5-메톡시-2-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-카복실레이트

[0221] 250-ml 둥근-바닥 플라스크에, (2S)-5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(18g, 99.52 mmol)을 다이클로로메탄(100ml)에 용해시켰다. 이어서, 피리딘(23.6g, 298.36 mmol)을 첨가하고 나서 메틸 카보노클로리데이트(9.4g, 99.47 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 100ml의 다이클로로메탄으로 희석시키고, 3×200ml의 물로 세척하였다. 유기층을 합하여, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:3)로 용리시키는 FCC에 의해 정제시켰다. 이것은 표제의 화합물(21g, 89%)을 황색 오일로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 236 [M+H]⁺.

[0222] 단계 5. 메틸 (S)-5-하이드록시-2-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-카복실레이트

[0223] 500-ml 3-구 둥근-바닥 플라스크에, 메틸 (2S)-5-메톡시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(21g, 89.36 mmol)를 다이클로로메탄(150ml)에 용해시켰다. 이어서, 삼브로민화붕소(150ml, 0.15 mol, CH₂Cl₂ 중 1M)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응은 300ml의 물의 첨가에 의해 반응 중지시켰다. 얻어진 혼합물을 3×300ml의 다이클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 합하여, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:2)로 용리시키는 FCC에 의해 정제시켰다. 이것은 표제의 화합물(13.5g, 68%)을 황색 고체로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 222 [M+H]⁺.

[0224] 단계 6. 메틸 (S)-2-메틸-5-((트라이플루오로메틸)설폰닐)옥시)-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-카복실레이트

[0225] 250-ml 둥근-바닥 플라스크에, 메틸 (2S)-5-하이드록시-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(5g, 18.08 mmol)를 다이클로로메탄(50ml)에 용해시켰다. 이어서, 피리딘(14.3g, 180.78 mmol) 및 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(10.2g, 36.15 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 3×100ml의 물로 세척하였다. 유기층을 합하여, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:3)로 용리시키는 FCC에 의해 정제시켰다. 이것은 표제의 화합물(5.5g, 86%)을 황색 오일로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 354 [M+H]⁺.

[0226] 단계 7. 메틸 (S)-5-((다이페닐메틸렌)아미노)-2-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-카복실레이트

[0227] 질소의 불활성 분위기로 퍼지되고 유지된 500-ml 둥근-바닥 플라스크, 메틸 (2S)-2-메틸-5-[(트라이플루오로메탄)설폰닐옥시]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(23.5g, 65.18 mmol)를 톨루엔(100ml)에 용해시켰다. 이어서, 다이페닐메탄아민(17.9g, 97.78 mmol), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐-클로로폼 부가물(1.19g, 1.30 mmol), (+/-)-2,2'-비스(다이페닐포스포노)-1,1'-바이나프틸(2.43g, 3.90 mmol) 및 탄산세슘(42.4g, 130.13 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 질소 분위기 하에 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 이 고체를 여과 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:3)로 용리시키는 FCC에 의해 정제시켰다. 이것은 표제의 화합물(33g, 80%)을 황색 오일로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 385 [M+H]⁺.

[0228] 단계 8. 메틸 (S)-5-아미노-2-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-카복실레이트

[0229] 500-ml 둥근-바닥 플라스크에, 메틸 (2S)-5-[(다이페닐메틸리덴)아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(33g, 85.93 mmol)를 메탄올(200ml)에 용해시켰다. 이어서, 나트륨 아세테이트(17g, 207.23 mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(12.3g, 177.00 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 고체를 여과 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:2)로 용리시키는 FCC에 의해 정제시켰다. 이것은 표제의 화합물(12.5g, 66%)을 황색 고체로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 221 [M+H]⁺.

[0230] 단계 9. 메틸 (S)-5-아미노-6-브로모-2-메틸-3,4-다이하이드로퀴놀린-1(2H)-카복실레이트 (중간체 1)

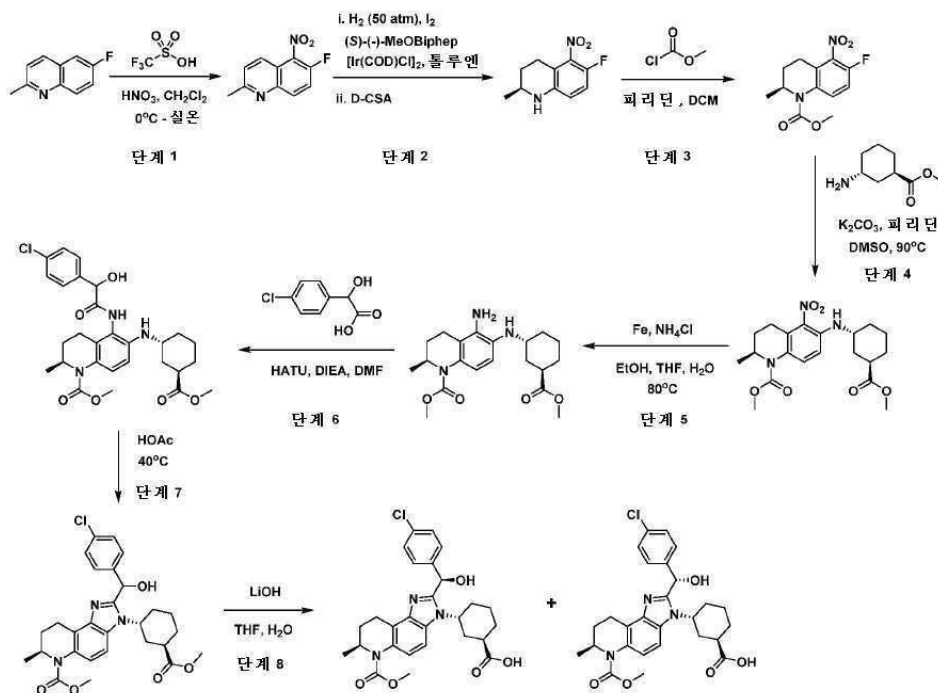
[0231] 100-ml 3-구 둥근-바닥 플라스크에, 메틸 (2S)-5-아미노-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(1g, 4.09 mmol)를 아세트나이트릴(20ml)에 용해시켰다. 이어서, N-브로모석신이미드(730mg, 4.10 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에터(1:1)로 용리시키는 FCC에 의해 정제시켰다. 이것은 표제의 화합물(1.1g, 90%)을 황색 고체로서 제공하였다. MS: (ES, m/z): 299, 301 [M+H]⁺.

[0232] H-NMR: (400 MHz, CD3OD, ppm): 7.19(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.73-4.69(m, 1H), 3.74(s, 3H), 2.64-2.57(m, 1H), 2.55-2.44(m, 1H), 2.12-2.05(m, 1H), 1.82-1.79(m, 1H), 1.17(d, J =6.9 Hz, 3H).

[0233] 본 개시내용은 이하의 실시예 및 합성 반응식에 의해 더욱 예시되지만, 본 개시내용의 범위와 정신을 본 명세서에 기재된 특정 절차로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 실시예는 소정의 실시형태를 예시하기 위하여 제공되며, 이에 의해 본 개시내용의 범위에 대한 제한으로 의도되지 않는 것이 이해되어야 한다. 본 개시내용의 정신 및/또는 첨부된 청구범위의 범주를 벗어나는 일 없이 당업자에게 그 자체로 시사될 수 있는 각종 다른 실시형태, 변형예 및 이의 등가물에 의지할 수 있음 또한 이해되어야 한다.

[0234] 본 명세서에 개시된 소정의 화합물에 대해서 합성 반응식이 제시된다. BET 패밀리 브로모도메인 저해를 시험하는 검정에 대한 과정 및 결과가 또한 기재된다.

[0235] **실시예 1: 메틸 (S)-2-(2-(1H-피라졸-1-일)에틸)-7-메틸-3-(2-(((1-메틸-1H-피라졸-3-일)메틸)아미노)에틸)-3,7,8,9-테트라하이드로-6H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트**



[0236]

[0237] **단계 1. 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린**

[0238] HNO_3 (19.6ml, 0.437 mol) 중 트라이플루오로메탄설포산(82.0ml, 0.923 mol)의 용액을 20분 동안 0°C 에서 교반하였다. 이것에 이어서 다이클로로메탄(300ml) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린(50.0g, 0.310 mol)을 0°C 에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온(25°C)에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(300ml)로 희석시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×300 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(1:4 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린을 연황색 고체로서 제공하였다(60.0g, 94%). LCMS (ES, m/z): 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0239] **단계 2. (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린**

[0240] 톨루엔(100ml) 중 (S)-(-)-MeO-BIPHEP(1.03g, 1.77 mmol), 클로로(1,5-사이클로옥타다이엔)이리듐(I) 이량체(538mg, 0.80 mmol)의 용액을 실온(25°C)에서 질소 분위기 하에 30분 동안 교반하였다. 이것에 이어서, 톨루엔(100ml) 중 I_2 (410mg, 1.62 mmol) 및 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린(33.0g, 0.160 mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온(25°C)에서 수소(50 atm) 하에 20시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 조질의 생성물(35.0g). 조질의 생성물을 에틸 아세테이트(230ml)에 용해시키고 나서, D-캄페실폰산(36.9g, 0.158 mol)을 첨가하였다. 얻어진

용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트(120ml)로 행구었다. 이 고체를 물(50ml)에 용해시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×120ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 적색 고체로서 제공하였다(25.5g, 76%). LCMS (ES, m/z): 211 [M+H]⁺.

[0241] 단계 3. 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

[0242] 다이클로로메탄(150ml) 중 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(25.3g, 0.120 mol), 피리딘(39.0ml, 0.484 mol) 및 메틸 카보노클로리데이트(18.7ml, 0.242 mol)의 용액을 실온(25℃)에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 1N 염화수소(aq., 2×70ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다(29.8g, 92%). LCMS (ES, m/z): 269 [M+H]⁺.

[0243] 단계 4. 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

[0244] DMSO(270ml) 중 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(29.6g, 0.110 mol), 피리딘(29.6ml, 0.368 mol), 탄산칼륨(30.5g, 0.220 mol), 및 메틸 (1R,3R)-3-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트(25.6g, 162.84 mmol)의 용액을 90℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 반응물을 물(200ml)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3×300ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 적색 오일로서 제공하였다(32g, 72%). LCMS (ES, m/z): 406 [M+H]⁺.

[0245] 단계 5. 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

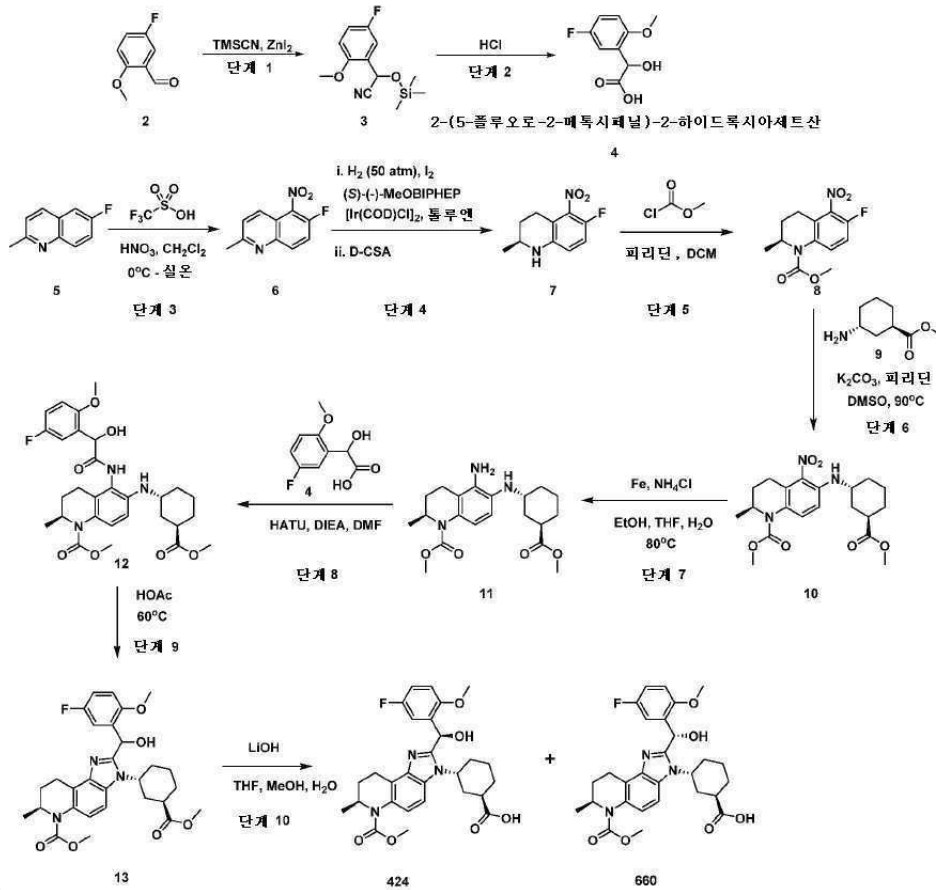
[0246] 테트라하이드로퓨란(300ml), 에탄올(300ml), 물(100ml) 중 메틸 (2S)-2-메틸-5-나이트로-6-[[[(1R,3R)-4-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(31.0g, 76.46 mmol), NH₄Cl(24.3g, 454.28 mmol) 및 Fe(분말, 64.3g, 1.15 mol)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 고체를 여과에 의해 여과 제거하였다. 얻어진 용액을 물(300ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×400ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 (2S)-5-((R)-2-하이드록시-2-페닐아세트아미도)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 암록색 고체로서 제공하였다(27.5g, 92%). LCMS (ES, m/z): 376 [M+H]⁺.

[0247] 단계 6. 메틸 (2S)-5-[2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

[0248] N,N-다이메틸폼아마이드(2ml) 중 2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시아세트산(112mg, 0.60 mmol), HATU(304mg, 0.80 mmol), 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(150mg, 0.40 mmol) 및 DIEA(155mg, 1.20 mmol)의 용액을 실온(25℃)에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(2×25ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (2S)-5-[2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 황색 오일로서 제공하였다(70.0mg, 32%). LCMS (ES, m/z): 544 [M+H]⁺.

[0249] 단계 7. 메틸 (7S)-2-[(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-3-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트

- [0250] AcOH(2ml) 중 메틸 (2S)-5-[2-(4-클로로페닐)-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(60.0mg, 0.11 mmol)의 용액을 40℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×15ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (7S)-2-[(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-3-[[1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트를 황색 오일로서 제공하였다(46.0mg, 79%). LCMS (ES, m/z): 526 [M+H]⁺.
- [0251] 단계 8. (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산;
(1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산
- [0252] 테트라하이드로퓨란(1ml) 및 물(1ml) 중 메틸 (7S)-2-[(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-3-[[1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트(50.0mg, 0.10 mmol) 및 LiOH(11.4mg, 0.48 mmol)의 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 조질의 생성물을 Prep-HPLC(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5um, 19×150mm; 이동상, A: 물(10 mmol/ℓ NH₄HCO₃ 함유) 및 B: ACN(12분에 걸쳐서 10% 내지 37%); 검출기: UV 254nm)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 동결 건조시켜 (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(413)을 백색 고체로서(10.5mg, 43%); 그리고 (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(501)을 백색 고체로서(7.0mg, 29%) 제공하였다.
- [0253] 1차 용리 이성질체 (413): ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 5H), 6.19 (s, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34-3.20 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.36-2.09 (m, 4H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.80-1.42 (m, 5H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS (ES, m/z): 512 [M+H]⁺.
- [0254] 2차 용리 이성질체 (501): ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.52-7.33 (m, 6H), 6.22 (s, 1H), 4.84-4.73 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.27-3.16 (m, 1H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.40-1.28 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H). LCMS (ES, m/z): 512 [M+H]⁺.
- [0255] 도 1에 열거된 화합물은 본 명세서에 기재된 것과 유사한 표준 화학 조작 및 절차를 이용해서 제조하였다. 도 1에서, "용리된 이성질체"는 화합물이 분취 HPLC에 의해 용리된 순서를 지칭한다.
- [0256] 실시예 2: 화합물 424 및 660: (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(424); (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(660)



[0257]

[0258]

[0259]

[0260]

[0261]

[0262]

[0263]

[0264]

[0265]

단계 1. 2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-[(트라이메틸실릴)옥시]아세트나이트릴

트라이메틸실란카보나이트릴(1.5ml, 11.25 mmol) 중 ZnI₂(1.6mg, 0.01 mmol), 5-플루오로-2-메톡시벤즈알데하이드(1.54g, 9.99 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-[(트라이메틸실릴)옥시]아세트나이트릴을 백색 고체로서 제공하였다(2.0g, 79%).

단계 2. 2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-하이드록시아세트산

염산(10ml, 12M) 중 2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-[(트라이메틸실릴)옥시]아세트나이트릴(1.50g, 5.92 mmol)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공하 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 크로마토그래피(칼럼: C18; 이동상, A: 물(0.05% TFA 함유) 및 B: ACN(30분에 걸쳐서 5% 내지 20%); 검출기, UV 254nm)에 의해 정제시켜 2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-하이드록시아세트산을 백색 고체로서 제공하였다(1.10g, 93%).

단계 3. 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린

HNO₃(19.6ml, 0.437 mol) 중 트라이플루오로메탄설포산(82.0ml, 0.923 mol)의 용액을 20분 동안 0°C에서 교반하였다. 이것에 이어서 다이클로로메탄(300ml) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린(50.0g, 0.310 mol)을 0°C에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온(25°C)에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(300ml)로 희석시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×300 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(1:4 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린을 연황색 고체로서 제공하였다(60.0g, 94%). LCMS (ES, m/z): 207 [M+H]⁺.

단계 4. (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린

톨루엔(100ml) 중 (S)-(-)-MeO-BIPHEP(1.03g, 1.77 mmol), 클로로(1,5-사이클로옥타다이엔)이리듐(I) 이량체(538mg, 0.80 mmol)의 용액을 실온(25°C)에서 질소 분위기 하에 30분 동안 교반하였다. 이것에 이어서 톨루엔

(100ml) 중 I_2 (410mg, 1.62 mmol), 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린(33.0g, 0.160 mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온(25°C)에서 수소(50 atm) 하에 20시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 조질의 생성물(35.0g)을 제공하였다. 조질의 생성물을 에틸 아세테이트(230ml)에 용해시키고 나서, D-캄페실폰산(36.9g, 0.158 mol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트(120ml)로 행구었다. 이 고체를 물(50ml)에 용해시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×120ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 적색 고체로서 제공하였다(25.5g, 76%). LCMS (ES, m/z): 211 [M+H]⁺.

[0266] 단계 5. 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

[0267] 다이클로로메탄(150ml) 중 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(25.3g, 0.120 mol), 피리딘(39.0ml, 0.484 mol), 메틸 카보노클로리데이트(18.7ml, 0.242 mol)의 용액을 실온(25°C)에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 1M 염산(2×70ml)으로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다(29.8g, 92%). LCMS (ES, m/z): 269 [M+H]⁺.

[0268] 단계 6. 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

[0269] DMSO(270ml) 중 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(29.6g, 0.110 mol), 피리딘(29.6ml, 0.368 mol), 탄산칼륨(30.5g, 0.220 mol), 메틸 (1R,3R)-3-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트(25.6g, 162.84 mmol)의 용액을 90°C에서 15시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 반응물을 물(200ml)의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 에틸 아세테이트(3×300ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐) 사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 적색 오일로서 제공하였다(32g, 72%). LCMS (ES, m/z): 406 [M+H]⁺.

[0270] 단계 7. 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

[0271] 테트라하이드로퓨란(300ml), 에탄올(300ml) 및 물(100ml) 중 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(31.0g, 76.46 mmol), NH_4Cl (24.3g, 454.28 mmol), Fe (64.3g, 1.15 mol)의 용액을 80°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 고체를 여과에 의해 여과 제거하였다. 얻어진 용액을 물(300ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×400ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 암록색 고체로서 제공하였다(27.5g, 92%). LCMS (ES, m/z): 376 [M+H]⁺.

[0272] 단계 8. 메틸 (2S)-5-[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐) 사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

[0273] N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-하이드록시아세트산(240mg, 1.20 mmol), HATU(228mg, 0.60 mmol), 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐) 사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(150mg, 0.40 mmol), DIEA(0.19ml, 1.20 mmol)의 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 H_2O (10ml)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×15ml)로 추출하고, 유기층을 합하였다. 얻어진 혼합물을 염수(2×20ml)로 세척하였다. 이 혼합물을 무수 황산나트륨 위에 건조시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(3:2 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (2S)-5-[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라-하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다(180mg, 81%). LCMS (ES, m/z): 558 [M+H]⁺.

[0274] 단계 9. 메틸 (7S)-2-[(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-3-[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트.

[0275] AcOH(8ml) 중 메틸 (2S)-5-[2-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(180mg, 0.32 mmol)의 용액을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (7S)-2-[(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-3-[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다(120mg, 69%). LCMS (ES, m/z): 540 [M+H]⁺.

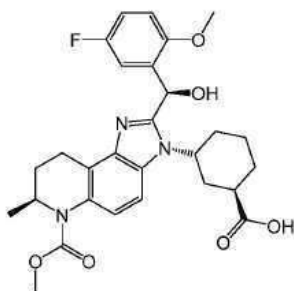
[0276] 단계 10. (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산; (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산

[0277] 테트라하이드로퓨란(2.0ml), 메탄올(2.0ml) 및 물(2.0ml) 중 메틸 (7S)-2-[(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-3-[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트(120mg, 0.22 mmol) 및 LiOH(16mg, 0.67 mmol)의 용액을 25℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 조질의 생성물을 Prep-HPLC(칼럼, XBridge Prep C18 OBD 칼럼, 19×150mm, 5um; 이동상, A: 물(10 mol/l NH₄HCO₃ 함유) 및 B: ACN(14분에 걸쳐서 15.0% 내지 29.0%); 검출기, UV 220/254nm)에 의해 정제시켰다. 생성물을 Chiral-Prep-HPLC(칼럼, CHIRALPAK IE, 2×25cm, 5 um; 이동상, A: Hex(0.1% FA 함유) 및 B: 에탄올(12분에 걸쳐서 50.0% 에탄올 유지); 검출기, UV 220/254nm)에 의해 분리하였다. 생성물 분획을 농축시켜 (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조 [4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산을 백색 고체(23.6mg, 20%)를; 그리고 (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산을 백색 고체로서 제공하였다(23.8mg, 20%). 입체이성질체 순도는 HPLC(칼럼: CHIRALPAK IE-3, 칼럼 크기: 0.46×5cm; 3μm; 이동상: Hex(0.1% FA):EtOH = 50:50, 유량: 1.0 ml/분)를 통해서 결정되었다.

[0278] 1차 용리 이성질체(424): ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.56-7.47 (m, 1H), 7.47-7.31 (m, 1H), 7.21-7.09 (m, 1H), 7.09-6.89 (m, 2H), 6.53(s, 1H), 4.81-4.61(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.78(s, 3H), 3.31-3.18(m, 1H), 3.06-2.82 (m, 2H), 2.57-2.41 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.31-2.09 (m, 3H), 1.83-1.58 (m, 3H), 1.49-1.21 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ES, m/z): 526 [M+H]⁺.

[0279] 2차 용리 이성질체(660): ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.69-7.44 (m, 2H), 7.44-7.29 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 1H), 6.98-6.82 (m, 1H), 6.37(s, 1H), 5.03-4.91(m, 1H), 4.81-4.69(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.22-3.04(m, 1H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 3H), 1.82-1.58 (m, 3H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ES, m/z): 526 [M+H]⁺.

[0280] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 상기 실시예 2에 기재된 과정의 단계 10으로부터 얻어진 1차 용리 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 바람직한 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 이하의 구조를 갖는 화합물 424, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 또는 호변이성질체를 제공한다:



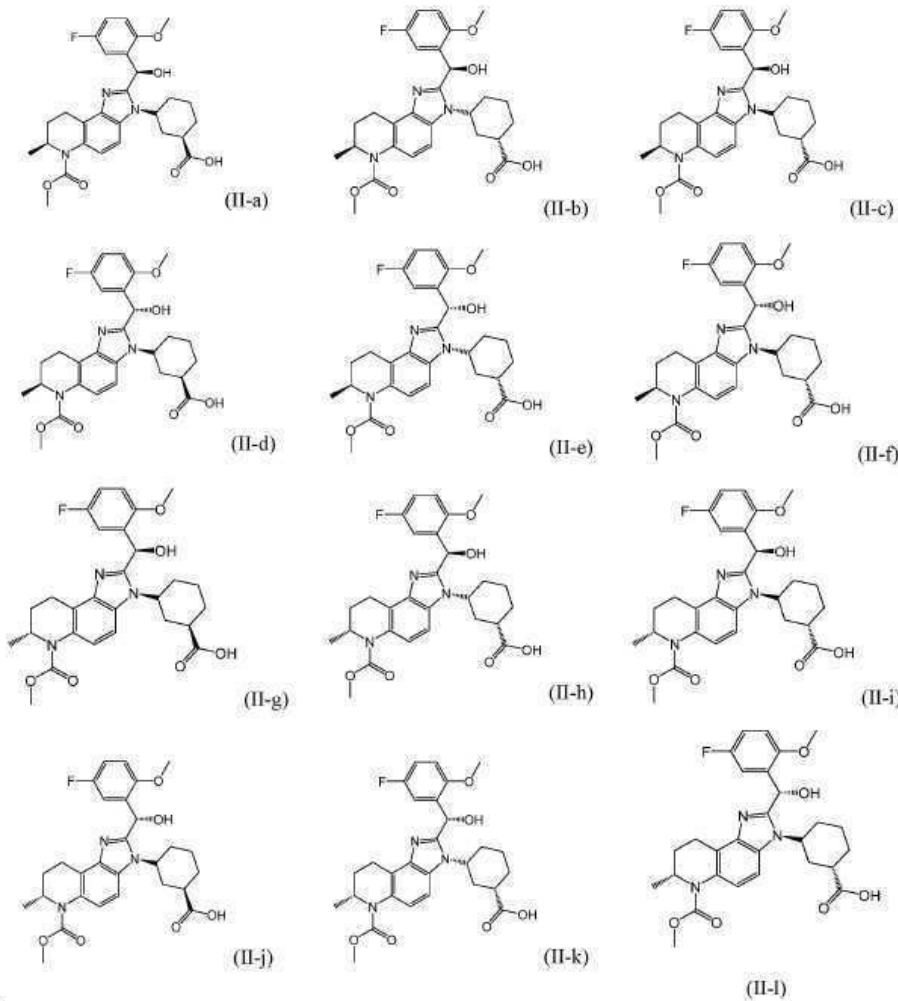
(화합물 424).

[0281]

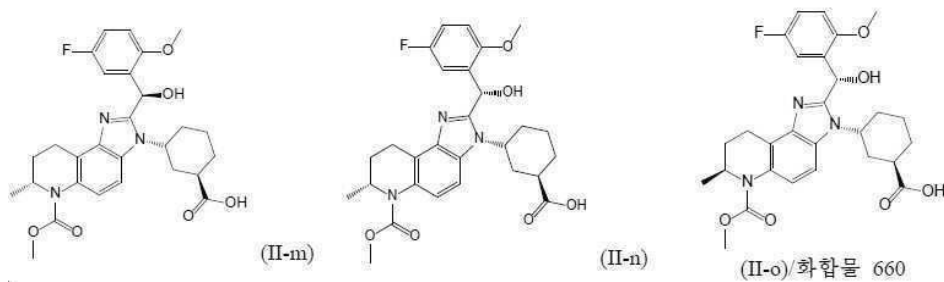
[0282] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 전술한 구조의 화합물 424 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을,

이의 관련된 입체이성질체의 1종 이상에 관하여 적어도 90%, 예를 들어, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 이상의 순도로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 상기 구조의 화합물 424 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 화합물 660 및 선택적으로 이하에 표시된 화합물 424의 다른 입체이성질체에 관하여 적어도 90%의 순도, 예컨대, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과 순도로 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 상기 구조의 화합물 424 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 적어도 95%의 순도로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0283] 화학식 (I)의 조성물은 화학식 (I-a), (I-b), (I-c), (I-d), (I-e), (I-f), (I-g), (I-h), (I-i), (I-j), (I-k), (I-l), (I-m), (I-n) 및/또는 (I-o) 중 1종 이상의 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 몇몇 실시형태에 있어서 본 개시내용은 상기 구조의 화합물 424 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 적어도 90%의 순도로 포함하는 조성물을 제공하되, 여기서 조성물은 10% 미만, 예컨대, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만 또는 1% 미만, 일괄적으로 하기 화학식 (II-a) 내지 (II-o)로 표시된, 화합물 424의 이하의 입체이성질체 중 1종 이상을 포함한다:



[0284]



[0285]

[0286] 상기 실시형태 중 어느 하나에 있어서, 인용된 순도 퍼센트는 HPLC에 의해 결정될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있

어서 순도 퍼센트는 이하의 HPLC 방법을 이용해서 결정된다:

샘플 제조:
70/30 물/아세트나이트릴 0.2mg/ml 제조.
LCMS 정보:
기기:
MS: Waters QDa MS
HPLC: Waters Alliance e2695
UV: Waters 2998 PDA
조건:
이동상 A: 10mM 아세트산암모늄
이동상 B: 아세트나이트릴
칼럼: Waters XSelet 페닐-헥실, 3.5 μ m, 4.6 \times 150mm
칼럼 온도: 35°C
LC 구배:
가동시간: 25분
LC 유량: 1 ml/분
UV 파장: 238nm
이온화 모드: 전기분무 이온화 양(+)
주입 용적: 8 μ l

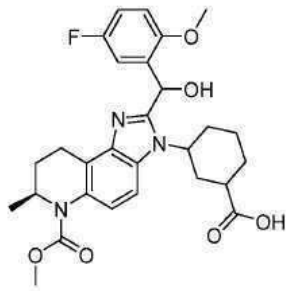
[0287]

[0288]

예를 들어, 본 개시내용은 화합물 424 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 HPLC 방법에 의해 결정된 바와 같이 적어도 95%의 순도로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 화합물 424를 상기 HPLC 방법에 의해 결정된 바와 같은 적어도 95%의 순도로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0289]

본 개시내용은 실시예 2에 예시된 상기 방법에 의해 얻어진 화학식 II의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 거울상이성질체, 수화물, 용매화물, 이성질체 또는 호변이성질체를 제공한다:



[0290]

[0291]

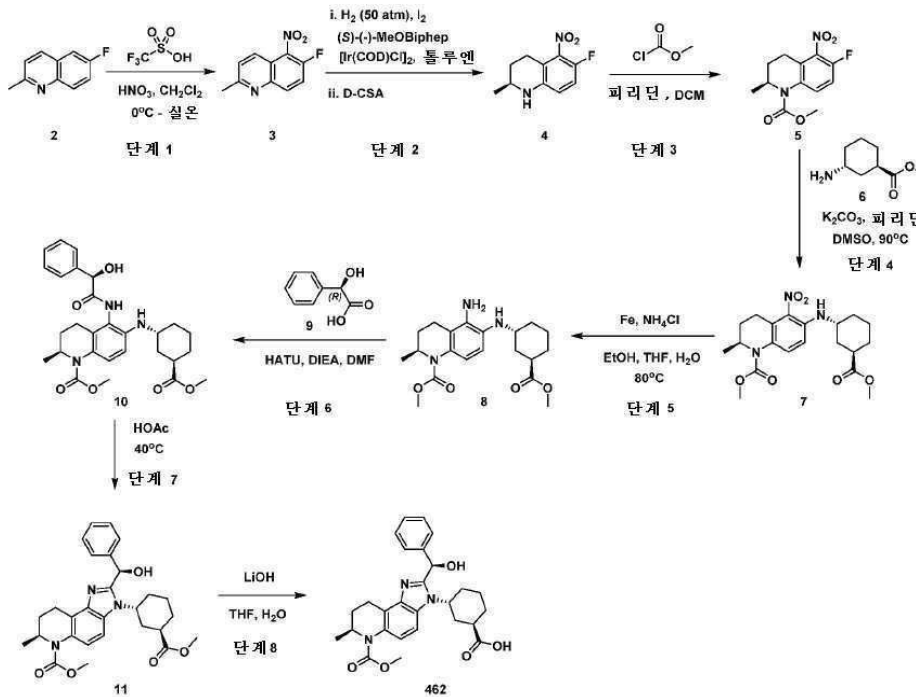
화학식 (II)의 화합물의 입체이성질체의 각각이 상기 실시예 2의 방법에서 이용된 적절한 시약의 입체화학을 변형시킴으로써 얻어질 수 있음은 숙련된 독자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 실시예 2의 단계 4에서 사용된 시약을 조절함으로써, 화학식 (II-m) 및 (II-n)의 것과 같은 화합물이 합성될 수 있다. 마찬가지로, 실시예 2의 단계 6에서, 시약 메틸 (1S,3R)-3-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트를 메틸 (1R,3R)-3-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트 대신에 이용하여 화학식 (II-b) 및 (II-e)의 화합물을 얻을 수 있다. 실시예 2에 제시된 과정에 이들 유형의 변화의 조합을 만듦으로써, 위에서 묘사된 화합물 (II-a) 내지 (II-o)의 각각을 합성할 수 있음은 숙련된 독자에게 명백할 것이다.

[0292]

실시예 3: (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-하이드록시(페닐)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(462)

[0293]

화합물 462를 포함하는 조성물은 이하의 반응식에 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다:



[0294]

단계 1. 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린

[0295]

[0296]

HNO₃ (19.6ml, 0.437 mol) 중 트라이플루오로메탄설포산(82.0ml, 0.923 mol)의 용액을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 이것에 이어서 다이클로로메탄(300ml) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린(50.0g, 0.310 mol)을 0°C에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온(25°C)에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(300ml)로 희석시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×300 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(1:4 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린을 연황색 고체로서 제공하였다(60.0g, 94%). LCMS (ES, m/z): 207 [M+H]⁺.

[0297]

단계 2. (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린

[0298]

톨루엔(100ml) 중 (S)-(-)-MeO-BIPHEP(1.03g, 1.77 mmol), 클로로(1,5-사이클로옥타다이엔)이리듐(I) 이량체(538mg, 0.80 mmol)의 용액을 실온(25°C)에서 질소 분위기 하에 30분 동안 교반하였다. 이것에 이어서 톨루엔(100ml) 중 I₂(410mg, 1.62 mmol), 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린(33.0g, 0.160 mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온(25°C)에서 수소(50 atm) 하에 20시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 조질의 생성물(35.0g)을 제공하였다. 조질의 생성물을 에틸 아세테이트(230ml)에 용해시키고 나서, D-캄퍼설포산(36.9g, 0.158 mol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트(120ml)로 행구었다. 이 고체를 물(50ml)에 용해시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×120ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 적색 고체로서 제공하였다(25.5g, 76%). LCMS (ES, m/z): 211 [M+H]⁺.

[0299]

단계 3. 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

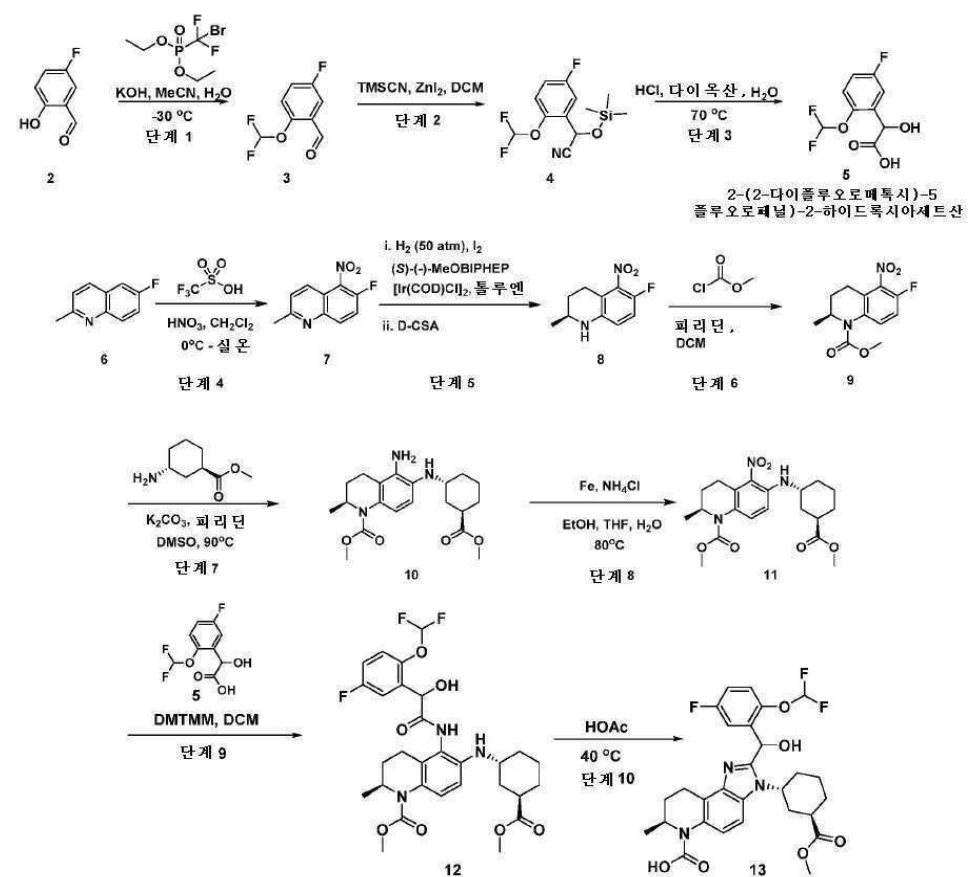
[0300]

다이클로로메탄(150ml) 중 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(25.3g, 0.120 mol), 피리딘(39.0ml, 0.484 mol), 메틸 카보노클로리데이트(18.7ml, 0.242 mol)의 용액을 실온(25°C)에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 1M 염화수소(2×70ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다(29.8g, 92%). LCMS (ES, m/z): 269 [M+H]⁺.

- [0301] 단계 4. 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트
- [0302] DMSO(270ml) 중 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(29.6g, 0.110 mol), 피리딘(29.6ml, 0.368 mol), 탄산칼륨(30.5g, 0.220 mol), 메틸 (1R,3R)-3-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트(25.6g, 162.84 mmol)의 용액을 90℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 반응물을 물(200ml)의 첨가에 의해 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3×300ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 적색 오일로서 제공하였다(32g, 72%). LCMS (ES, m/z): 406 [M+H]⁺.
- [0303] 단계 5. 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트
- [0304] 테트라하이드로퓨란(300ml), 에탄올(300ml), 물(100ml) 중 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(31.0g, 76.46 mmol), NH₄Cl(24.3g, 454.28 mmol), Fe(64.3g, 1.15 mol)의 용액을 1시간 동안 80℃에서 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 고체를 여과에 의해 여과 제거하였다. 얻어진 용액을 물(300ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×400ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 암록색 고체로서 제공하였다(27.5g, 92%). LCMS (ES, m/z): 376 [M+H]⁺.
- [0305] 단계 6. 메틸 (2S)-5-((R)-2-하이드록시-2-페닐아세트아미도)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트
- [0306] N,N-다이메틸폼아마이드(10ml) 중 (R)-2-하이드록시-2-페닐아세트산(972mg, 6.39 mmol), HATU(1.20g, 3.16 mmol), 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(800mg, 2.13 mmol), DIEA(1.08ml, 6.20 mmol)의 용액을 실온(25℃)에서 5시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 물(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수(2×25ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (2S)-5-((R)-2-하이드록시-2-페닐아세트아미도)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 무색 오일로서 제공하였다(600mg, 55%). LCMS (ES, m/z): 510 [M+H]⁺
- [0307] 단계 7. 메틸 (7S)-2-[(R)-하이드록시(페닐)메틸]-3-[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트
- [0308] 빙초산(5ml, 98%) 중 메틸 (2S)-5-((R)-2-하이드록시-2-페닐아세트아미도)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(600mg, 1.18 mmol)의 용액을 40℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 반응 혼합물을 물(10ml)로 희석시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×15ml)로 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (7S)-2-[(R)-하이드록시(페닐)메틸]-3-[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트(400mg, 69%)를 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ES, m/z): 492 [M+H]⁺.
- [0309] 단계 8. (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-하이드록시(페닐)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산
- [0310] 테트라하이드로퓨란(5ml) 및 물(2ml) 중 메틸 (7S)-2-[(R)-하이드록시(페닐)메틸]-3-[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트(400mg, 0.81 mmol), LiOH(100 mg, 4.17 mmol)의 용액을 실온(25℃)에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 조질의 생성

물을 Prep-HPLC(칼럼: XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 5 μ m, 19 \times 150mm; 이동상, A: 물(10 mol/l NH₄HCO₃ 함유) 및 B: ACN(21분에 걸쳐서 3% 내지 30%); 검출기: UV 254nm)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 동결 건조시켜 (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-하이드록시(페닐)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산을 백색 고체(83.7mg, 22%)로서 제공하였다. 거울상이성질체 과량은 HPLC(칼럼: CHIRALPAK IE-3, 칼럼 크기: 0.46 \times 5cm; 3 μ m; 이동상: Hex(0.1% FA): EtOH = 85:15, 유량: 1.0ml/분)를 통해서 결정하였다. ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.47-7.28 (m, 7H), 6.12(s, 1H), 4.84-4.74(m, 2H), 3.79(s, 3H), 3.33-3.25(m, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.38-2.25 (m, 2H), 2.25-2.07 (m, 3H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 478 [M+H]⁺; 99.13% ee.

[0311] 실시예 4: (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(452), (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(515)



[0312]

[0313]

[0314] 단계 1. 2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로벤즈알데하이드

[0315] MeCN(100ml) 및 물(50ml) 중 5-플루오로-2-하이드록시벤즈알데하이드(2.0g, 14.3 mmol), 다이에틸 (브로모다이플루오로메틸)포스포네이트(5.69g, 21.3 mmol), 수소화칼륨(16.0g, 285 mmol)의 용액을 -30°C에서 1시간 동안 교반

하였다. 이 반응 혼합물을 물(20ml)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×100ml)로 추출하고, 유기층을 합하여 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 이 고체를 여과 제거하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로벤즈알데하이드를 황색 고체로서 제공하였다(1.46g, 54%). LCMS (ES, m/z): 191 [M+H]⁺.

[0316] 단계 2. 2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-[(트라이메틸실릴)옥시]아세트나이트릴

[0317] 다이클로로메탄(3ml) 중 2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로벤즈알데하이드(1.46g, 7.68 mmol), TMSCN(760mg, 7.66 mmol), ZnI₂(50mg, 0.16 mmol)의 용액을 실온(25℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-[(트라이메틸실릴) 옥시]아세트나이트릴을 황색 고체로서 제공하였다(800mg, 36%) . LCMS (ES, m/z):290 [M+H]⁺.

[0318] 단계 3. 2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-하이드록시아세트산

[0319] 물(2ml) 중 2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-[(트라이메틸실릴)옥시] 아세트나이트릴(800mg, 2.77 mmol), 1,4-다이옥산(2.0ml), 염화수소(1.0ml, 12M)의 용액을 70℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 얻어진 용액을 진공하 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 칼럼 크로마토그래피(물(0.05%TFA 함유)/MeCN)에 의해 정제시켜 2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-하이드록시아세트산(400mg, 61%)을 제공하였다. LCMS (ES, m/z): 237 [M+H]⁺.

[0320] 단계 4. 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린

[0321] HNO₃(19.6ml, 0.437 mol) 중 트라이플루오로메탄설포산(82.0ml, 0.923 mol)의 용액을 0℃에서 20분 동안 교반하였다. 이것에 이어서 다이클로로메탄(300ml) 중 6-플루오로-2-메틸퀴놀린(50.0g, 0.310 mol)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온(25℃)에서 15시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(300ml)로 희석시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×300 ml)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(1:4 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린을 연황색 고체로서 제공하였다(60.0g, 94%). LCMS (ES, m/z): 207 [M+H]⁺.

[0322] 단계 5. (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린

[0323] 톨루엔(100ml) 중 (S)-(-)-MeO-BIPHEP(1.03g, 1.77 mmol), 클로로(1,5-사이클로옥타다이엔)이리듐(I) 이량체(538mg, 0.80 mmol)의 용액을 실온(25℃)에서 질소 분위기 하에 30분 동안 교반하였다. 이것에 이어서 톨루엔(100ml) 중 I₂(410mg, 1.62 mmol), 6-플루오로-2-메틸-5-나이트로퀴놀린(33.0g, 0.160 mol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온(25℃)에서 수소(50 atm) 하에 20시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공 하 농축시키고, 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 조질의 생성물(35.0g)을 제공하였다. 조질의 생성물을 에틸 아세테이트(230ml)에 용해시키고 나서, D-캄퍼설포산(36.9g, 0.158 mol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 60℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 고체를 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트(120ml)로 헹구었다. 이 고체를 물(50ml)에 용해시켰다. 이 용액의 pH를 중탄산나트륨(포화 수성 용액)으로 8로 조절하였다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×120ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린을 적색 고체로서 제공하였다(25.5g, 76%). LCMS (ES, m/z): 211 [M+H]⁺.

[0324] 단계 6. 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트

[0325] 다이클로로메탄(150ml) 중 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린(25.3g, 0.120 mol), 피리딘(39.0ml, 0.484 mol), 메틸 카보노클로리데이트(18.7ml, 0.242 mol)의 용액을 실온(25℃)에서 3시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 1M 염화수소(2×70ml)로 세척하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다(29.8g, 92%). LCMS (ES, m/z): 269 [M+H]⁺.

- [0326] 단계 7. 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트
- [0327] DMSO(270ml) 중 메틸 (2S)-6-플루오로-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(29.6g, 0.110 mol), 피리딘(29.6ml, 0.368 mol), 탄산칼륨(30.5g, 0.220 mol), 메틸 (1R,3R)-3-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트(25.6g, 162.84 mmol)의 용액을 90℃에서 15시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 반응물을 물(200ml)의 첨가에 의해 반응 중지시키고 에틸 아세테이트(3×300ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 적색 오일로서 제공하였다(32g, 72%). LCMS (ES, m/z): 406 [M+H]⁺.
- [0328] 단계 8. 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트
- [0329] 테트라하이드로퓨란(300ml), 에탄올(300ml), 물(100ml) 중 메틸 (2S)-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-5-나이트로-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(31.0g, 76.46 mmol), NH₄Cl(24.3g, 454.28 mmol), Fe(64.3g, 1.15 mol)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 이 고체를 여과에 의해 여과 제거하였다. 얻어진 용액을 물(300ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×400ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 암록색 고체로서 제공하였다(27.5g, 92%). LCMS (ES, m/z): 376 [M+H]⁺.
- [0330] 단계 9. 메틸 (2S)-5-[2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트
- [0331] 다이클로로메탄(5ml) 중 메틸 (2S)-5-아미노-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(200mg, 0.53 mmol), 2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-하이드록시아세트산(220mg, 0.93 mmol), DMTMM(350mg, 1.26 mmol)의 용액을 실온(25℃)에서 1시간 동안 교반하였다. 얻어진 용액을 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:1 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (2S)-5-[2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다(70.0mg, 22%). LCMS (ES, m/z): 594 [M+H]⁺.
- [0332] 단계 10. 메틸 (7S)-2-[[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-3-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트
- [0333] 빙초산(2.0ml) 중 메틸 (2S)-5-[2-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐]-2-하이드록시아세트아미도]-6-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]아미노]-2-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카복실레이트(70.0 mg, 0.12 mmol)의 용액을 40℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서, 실온까지 냉각시켰다. 얻어진 용액을 진공하 농축시켰다. 얻어진 조질의 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(1:2 에틸 아세테이트/석유 에터로 용리)에 의해 정제시켜 메틸 (7S)-2-[[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-3-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트를 황색 고체로서 제공하였다(50.0 mg, 74%). LCMS (ES, m/z): 576 [M+H]⁺.
- [0334] 단계 11.
(1R,3R)-3-[[[(7S)-2-[(S)-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산; (1R,3R)-3-[[[(7S)-2-[(R)-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산
- [0335] 테트라하이드로퓨란(2.0ml) 및 물(2.0ml) 중 메틸 (7S)-2-[[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-3-[[[(1R,3R)-3-(메톡시카보닐)사이클로헥실]-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-6-카복실레이트(50.0mg, 0.09 mmol), LiOH(10.0mg, 0.42 mmol)의 용액을 실온(25℃)에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합

물을 진공하 농축시켰다. 조질의 생성물을 Prep-HPLC(칼럼, XBridge Shield RP18 OBD 칼럼, 30×150mm, 5 μm; 이동상, A: 물(10 mol/l NH₄HCO₃ 함유) 및 B: ACN(8분에 걸쳐서 25.0% 내지 35.0%); 검출기, UV 254/220nm)에 의해 정제시켰다. 생성물 분획을 농축시켜 (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(S)-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(452)을 백색 고체(4.50mg, 9%)로서, 그리고 (1R,3R)-3-[(7S)-2-[(R)-[2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐](하이드록시)메틸]-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-3H,6H,7H,8H,9H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일]사이클로헥산-1-카복실산(515)을 백색 고체로서 제공하였다(4.30mg, 9%). 거울상이성질체 과량은 HPLC(칼럼: CHIRALPAK IE-3, 칼럼 크기: 0.46×5cm; 3μm; 공-용매: IPA(20mM NH₃) 구배(B%): 4.0분에 10% 내지 50%, 50%에서 2.0분 유지)을 통해서 결정하였다.

[0336] **1차 용리 이성질체(452):** ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.63-7.61 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 9.2Hz, 1H) 7.20-7.13 (m, 2H), 6.67-6.30 (m, 2H), 4.98-4.95 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.15-2.86 (m, 3H), 2.46-2.20 (m, 5H), 1.81-1.53 (m, 5H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 562 [M+H]⁺.

[0337] **2차 용리 이성질체(515):** ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ (ppm): 7.55-7.53 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.40-7.12 (m, 2H), 6.85-6.44 (m, 2H), 4.94-4.91 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.22-2.84 (m, 3H), 2.46-2.23 (m, 5H), 1.84-1.61 (m, 5H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). LCMS (ES, *m/z*): 562 [M+H]⁺; >99.99% ee.

[0338] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 실시예 4에 기재된 과정의 단계 11로부터 얻어진 1차 용리 이성질체를 제공한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 실시예 4에 기재된 과정의 단계 11로부터 얻어진 2차 용리 이성질체를 제공한다.

[0339] **실시예 5: CBP 및 BRD4 활성도에 대한 HTRF 생화학적 검정**

[0340] CBP를 선택적으로 저해하는 화학식 I의 화합물의 능력은 CBP 및 BRD4 활성도에 대해서 이하의 HTRF 생화학적 검정을 사용해서 결정되었다. 이 검정은 50mM Hepes(pH 7.5, (0.5M Hepes, pH 7.5 용액; Teknova H1575)), 0.5mM GSH, 0.01% BGG(0.22 μM 여과됨, Sigma, G7516-25G), 0.005% BSA(0.22 μM 여과됨, EMD Millipore Corporation, 126575) 및 0.01% Triton X-100(Sigma, T9284-10L)을 함유하는 검정 완충액 중 6μl의 최종 용적에서 수행되었다. DMSO 중 나노리터량의 10-점, 3-배 연속 희석물을 각각 최고 용량 내지 최저 용량인 33 μM 내지 1.7nM의 최종 시험 농도에 대해서 1536 검정 플레이트(assay plate)(Corning, #3724BC)에 사전 분배하였다. 3μl의 2× 단백질 및 3μl의 2× 펩타이드 리간드를 검정 플레이트(화합물로 사전 스탬핑 처리됨)에 첨가하였다. 신호를 측정하기 전에 플레이트를 실온에서 다양한 시간 동안 인큐베이션하였다. TR-FRET(시분해 형광 공명 에너지 전이: Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer)는 PHERAstar 플레이트 리더(plate reader)(BMG, HTRF 광 모듈(optic module)[337/520/490]이 장비) 상에서 또는 Envision 플레이트 리더(PerkinElmer, TRF 레이저 유닛, TRF 듀얼 미러 D400/D505 및 방출 필터 M520 및 M495가 장비) 상에 측정되었다. 데이터는 이하의 방정식에 기초하여 대조 웰과 비교된 저해 퍼센트로서 보고되었다: 저해% = 1 - ((TR-FRET 비 - AveLow)/(AveHigh - AveLow)), 여기서 TR-FRET 비 = (520nm에서의 형광/490nm에서의 형광) * 10000, AveLow = 효소 대조군 없는 평균 TR-FRET 비(n=32), 및 AveHigh = DMSO 대조군의 평균 TR-FRET(n = 32). IC50 값은 활성도 베이스 소프트웨어 패키지(Activity Base software package): IDBS XE Designer Model205에 포함된 표준 4 파라미터 로지스틱 피팅 알고리즘의 곡선 적합화에 의해 결정되었다. 데이터는 레벤베르크 마퀴트(Levenburg Marquardt) 알고리즘을 이용해서 적합화된다. 모든 검정 포맷에 대해서, 데이터는 다음 방정식에 기초하여 대조군 웰과 비교된 저해 퍼센트로서 보고되었다: 저해% = 100*((FLU - AveLow)/(AveHigh - AveLow)), 여기서 FLU = 측정된 형광, AveLow = 효소 대조군 없는 평균 형광(n=32), 그리고 AveHigh = DMSO 대조군의 평균 형광(n=32). IC50 값은 활성도 베이스 소프트웨어 패키지: IDBS XE Designer Model205에 포함된 표준 4 파라미터 로지스틱 피팅 알고리즘의 곡선 적합화에 의해 결정되었다. 데이터는 레벤베르크 마퀴트 알고리즘을 이용해서 적합화된다. IC₅₀ 값은 도 1에 나타낸다. 도 1에 제시된 바와 같이, 0.01 μM 이하의 IC₅₀ 값은 "++++"로 표기되고; 0.01 μM 초과 0.1 μM 이하의 값은 "+++"로 표기되고; 0.1 μM 초과 1 μM 이하의 값은 "++"로 표기되고; 그리고 1 μM 초과 값은 "+"로 표기된다. 특정 검정으로 시험되지 않은 화합물은 "NT"로 표기된다.

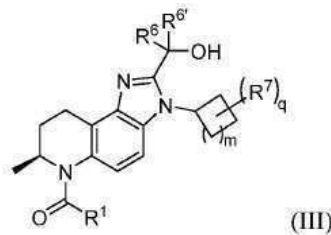
[0341] 몇몇 실시형태에 있어서, CBP 저해제 화합물은, 또한 실시예 5에 따른 BRD4 활성도에 대해서 HTRF 생화학적 검정에 대해서 얻어진 대응하는 IC₅₀값 미만인 CBP에 대한 HTRF 생화학적 검정에서의 CBP 저해에 대한 IC₅₀값을 얻음으로써 결정된 바와 같이, BRD4 활성도에 비해서 CBP 활성도에 대해서 선택된다. CBP 저해제 조성물은 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 양, 및 화합물의 1종 이상의 입체이성질체의 양에서부터 BRD4에 비해서 CBP에 대한 선택성 및 CBP 저해에 관하여 조성물의 충분한 활성도를 유지하는 양까지 함유할 수 있다. 본 명세서에서 제공된 방법을 이용해서, CBP 저해제 조성물은 HPLC에 의해 95% 이상의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 HPLC에 의해 최대 5%의 상기 화합물의 1종 이상의 입체이성질체를 함유할 수 있다.

[0342] 바람직한 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 본 명세서에서 실시예 5에 기재된 CBP 및 BRD4 활성도에 대해서 HTRF 생화학적 검정에 의해 결정된 바와 같은, CBP의 저해를 위하여 0.01 μM 이하의 IC₅₀값 및 BRD4의 저해를 위하여 0.1 μM 초과 내지 1 μM 이하의 IC₅₀값을 갖는 화합물 424에 관한 것이다.

[0343] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 본 명세서에서 실시예 5에 기재된 CBP 및 BRD4 활성도에 대해서 HTRF 생화학적 검정에 의해 결정된 바와 같은, CBP의 저해를 위하여 0.01 μM 이하의 IC₅₀값 및 BRD4의 저해를 위하여 0.1 μM 초과 내지 1 μM 이하의 IC₅₀값을 갖는, 위에서 표시된 구조 (II-a) 내지 (II-o)의 화합물 424 및 이의 관련된 입체이성질체로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식 (II)의 화합물에 관한 것이다.

[0344] 본 개시내용의 추가의 실시형태는 이하의 번호매긴 조항들에 제시된다:

[0345] 1. 하기 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0346] 식 중,
 [0347] 식 중,

[0348] R¹은 -OR⁵이고;

[0349] R⁵는 -C₁-C₆알킬, -C₃-C₈사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0350] R⁶은 -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴이되, 여기서 각각의 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0351] R^{6'}은 H 또는 -C₁-C₆알킬이고;

[0352] R⁷은 -H, 할로젠, -OH, -CN, -OC₁-C₆알킬, -NH₂, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -S(O)₂OH, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OH, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬) 또는 테트라졸이고;

[0353] R¹⁰은 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -OC₃-C₆사이클로알킬, -O아릴, -O헤테로아릴, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -NHC(O)C₁-C₆알킬, -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알

킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이되, 여기서 각각의 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴 또는 아릴은 1개 이상의 -R¹²로 선택적으로 치환되고;

[0354] R¹²는 독립적으로, 각 경우에, -C₁-C₆알킬, -C₂-C₆알켄일, -C₂-C₆알킨일, -C₃-C₈사이클로알킬, -C₄-C₈사이클로알켄일, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, 아릴, -OH, 할로젠, 옥소, -NO₂, -CN, -NH₂, -OC₁-C₆알킬, -NHC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆알킬), -S(O)₂N(C₁-C₆알킬)₂, -S(O)₂C₁-C₆알킬, -C(O)C₁-C₆알킬, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆알킬), -C(O)N(C₁-C₆알킬)₂, -C(O)OC₁-C₆알킬, -N(C₁-C₆알킬)SO₂C₁-C₆알킬, -S(O)(C₁-C₆알킬), -S(O)N(C₁-C₆알킬)₂ 또는 -N(C₁-C₆알킬)S(O)(C₁-C₆알킬)이고;

[0355] m은 0 내지 5의 정수이고, 그리고 q는 0 내지 4의 정수이다.

[0356] 2. 조항 1의 화합물에 있어서, R¹²는 할로젠이다.

[0357] 3. 조항 1 내지 2 중 어느 하나의 화합물에 있어서, m은 3이다.

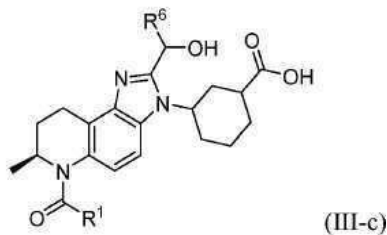
[0358] 4. 조항 1 내지 3 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R^{6'}은 H이다.

[0359] 5. 조항 1 내지 4 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R⁶은 아릴이다.

[0360] 6. 조항 1 내지 5 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R⁷은 -C(O)OH이다.

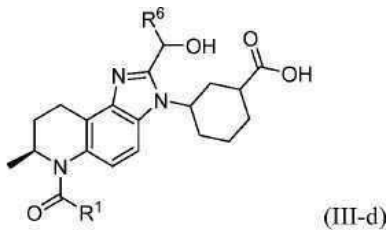
[0361] 7. 조항 1 내지 6 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R⁵는 메틸이다.

[0362] 8. 조항 1의 화합물에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (III-c)을 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0363] 식 중, R⁵는 -C₁-C₆알킬이고; R⁶은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 페닐이다.

[0365] 9. 조항 1의 화합물에 있어서, 상기 화합물은 하기 화학식 (III-d)를 갖거나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다:



[0367] 식 중,

[0368] R⁵는 -C₁-C₃알킬이고;

[0370] *R⁶은 1개 이상의 R¹⁰으로 선택적으로 치환된 페닐이고;

- [0371] R^{10} 은 독립적으로, 각 경우에, 할로젠, $-OC_1-C_6$ 알킬, $-OC_3-C_6$ 사이클로알킬, $-O$ 아릴 또는 $-O$ 헤테로아릴이되, 여기서 각각의 알킬, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 이상의 $-R^{12}$ 로 선택적으로 치환되고; 그리고 R^{12} 는 할로젠이다.
- [0372] 10. 조항 1 내지 7 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R^6 은 1개 이상의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 아틸이다.
- [0373] 11. 조항 1 내지 7 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R^6 은 1개 이상의 R^{10} 으로 선택적으로 치환된 페닐이다.
- [0374] 12. 조항 1 내지 6, 8 또는 10 내지 11 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R^5 는 $-C_1-C_3$ 알킬이다.
- [0375] 13. 조항 1 내지 6 또는 8 내지 12 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R^5 는 메틸이다.
- [0376] 14. 조항 1 내지 13 중 어느 하나의 화합물에 있어서, R^{10} 은 독립적으로, 각 경우에, 할로젠 또는 $-OC_1-C_6$ 알킬이되, 여기서 $-OC_1-C_6$ 알킬은 할로젠으로 선택적으로 치환된다.
- [0377] 15. 조항 1 내지 14 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

도면

도면1a

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μ M 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μ M 평균)
413		(1B,3B)-3-((S)-2-((R)-(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	1차	++++	++
414		(1B,3B)-3-((S)-2-((R)-(3-플루오로-4-메틸페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	1차	++++	++
415		(1B,3B)-3-((S)-2-((S)-(3-플루오로-4-메틸페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
416		(1B,3B)-3-((S)-2-((S)-(3-클로로-4-메틸페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
417		(1B,3B)-3-((S)-2-((R)-(3-플루오로-5-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	1차	++++	++
418		(1B,3B)-3-((S)-2-((S)-(3-플루오로-5-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
419		(1B,3B)-3-((S)-2-((S)-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++

도면1b

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μ M ±평균)	BRD4 IC ₅₀ (μ M ±평균)
420		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
421		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-(3-클로로-5-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
423		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
424		(1R,3B)-3-((S)-2-((B)-(5-플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
426		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-(7-클로로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
427		(1R,3B)-3-((S)-2-((B)-(7-플루오로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
428		(1R,3B)-3-((S)-2-((B)-(2,3-다이플루오로-6-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++

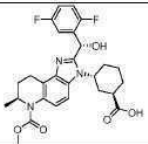
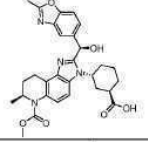
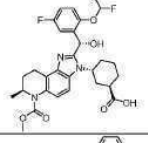
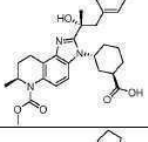
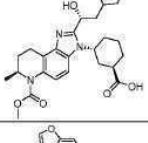
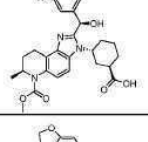
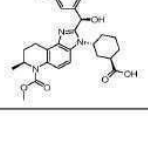
도면1c

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μ M ±평균)	BRD4 IC ₅₀ (μ M ±평균)
429		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(5-플루오로-1H-인돌-7-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
430		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-(2-클로로-4-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
431		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(2-클로로-4-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
432		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(3,4-다이플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
433		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-(3-클로로-5-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
434		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-(5-플루오로-1H-인돌-7-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
436		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-2-(4-클로로-1H-피리딘-1-일)-1-하이드록시메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++

도면1d

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μ M 6평균)	BRD4 IC ₅₀ (μ M 6평균)
437		(1B,3B)-3-((S)-2-((B)-(3-클로로-4-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	1차	++++	++
438		(1B,3B)-3-((S)-2-((B)-(3-플루오로-4-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	1차	++++	++
440		(1B,3B)-3-((S)-2-((S)-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
442		(1B,3B)-3-((S)-2-((B)-(5-클로로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	1차	++++	++
444		(1B,3B)-3-((S)-2-((S)-(2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
445		(1B,3B)-3-((S)-2-((S)-(5-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
448		(1B,3B)-3-((S)-2-((S)-(5-플루오로-1H-인돌-7-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++

도면1e

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μ M ±평균)	BRD4 IC ₅₀ (μ M ±평균)
449		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(2,5-다이플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	+
451		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-하이드록시(2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
452		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(2-(다이플루오로메톡시)-5-클루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산		++++	++
453		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	+++
454		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-사이클로펜틸-1-하이드록시메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
458		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-벤조[d]옥사졸-5-일(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
460		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++

도면1f

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 평균)
461		(1 <i>B</i> ,3 <i>B</i>)-3-((<i>S</i>)-2-((<i>B</i>)-(7-클로로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3 <i>H</i> -이미다조[4,5- <i>f</i>]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
462		(1 <i>B</i> ,3 <i>B</i>)-3-((<i>S</i>)-2-((<i>B</i>)-하이드록시(페닐)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3 <i>H</i> -이미다조[4,5- <i>f</i>]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
464		(1 <i>B</i> ,3 <i>B</i>)-3-((<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-(3-플루오로-2,6-다이메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3 <i>H</i> -이미다조[4,5- <i>f</i>]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
467		(1 <i>B</i> ,3 <i>B</i>)-3-((<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-하이드록시(1-메틸-1 <i>H</i> -인돌-5-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3 <i>H</i> -이미다조[4,5- <i>f</i>]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
470		(1 <i>B</i> ,3 <i>B</i>)-3-((<i>S</i>)-2-((<i>B</i>)-하이드록시(4-메톡시페닐)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3 <i>H</i> -이미다조[4,5- <i>f</i>]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
472		(1 <i>B</i> ,3 <i>B</i>)-3-((<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-하이드록시(3-메톡시페닐)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3 <i>H</i> -이미다조[4,5- <i>f</i>]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
474		(1 <i>B</i> ,3 <i>B</i>)-3-((<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-(7-플루오로-2,3-다이하이드로벤조퓨란-5-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3 <i>H</i> -이미다조[4,5- <i>f</i>]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++

도면1g

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 평균)
478		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-(5-플루오로-1H-인다졸-7-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
479		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-(3,4-다이플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
480		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-하이드록시(1H-인다졸-5-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
482		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(2-사이클로프로폭시-5-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
488		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-(3,5-다이플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
491		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-사이클로헥실(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	++
493		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(3,5-다이플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++

도면 1h

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 평균)
499		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-벤조[d]옥사졸-5-일(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
501		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-(4-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
503		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-1-하이드록시-2-페닐에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	++++	++
515		(1R,3B)-3-((S)-2-((R)-(2-(다이플루오로메톡시)-5-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산		++++	+
523		(1R,3B)-3-((S)-2-((R)-(3-클로로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	1차	++++	++
528		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-하이드록시(페닐)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산		++++	++
534		(1R,3B)-3-((7S)-2-(1-하이드록시-1-페닐프로필)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산		++++	+

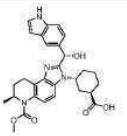
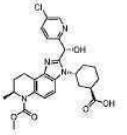
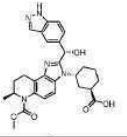
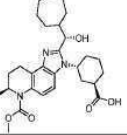
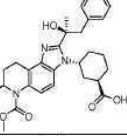
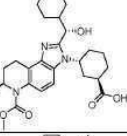
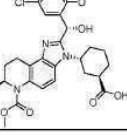
도면1i

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μ M ±평균)	BRD4 IC ₅₀ (μ M ±평균)
537		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(3,5-다이플루오로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
538		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-하이드록시(3-메톡시페닐)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
542		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-1-하이드록시-1-페닐에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
564		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-(2-(다이플루오로메틸)-5-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
565		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-하이드록시(2-메틸벤조[d]옥사졸-5-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	+
566		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-퓨로[2,3-c]피리딘-5-일(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
569		(1S,4R)-4-((S)-2-((S)-1-하이드록시-2-페닐에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++

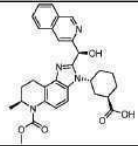
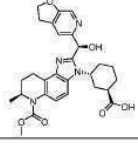
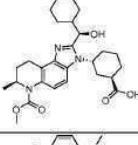
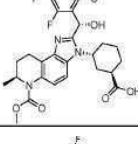
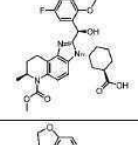
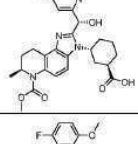
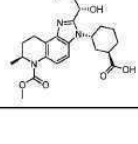
도면1j

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 8평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 8평균)
572		(1R,3B)-3-((S)-2-((B)-(2,5-다이플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
578		(1R,3B)-3-((S)-2-((B)-(2,3-다이하이드로벤조퓨란-7-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
587		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-하이드록시(아이소퀴놀린-3-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	++
589		(1R,3B)-3-((S)-2-((B)-피루로 [2,3-c]피리딘-5-일(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	++++	+
596		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-하이드록시메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	++++	+
606		(1R,3B)-3-((S)-2-((B)-하이드록시(1H-인돌-5-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+++
607		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-1-하이드록시-1-페닐에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+

도면1k

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μ M ±평균)	BRD4 IC ₅₀ (μ M ±평균)
608		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-하이드록시(1H-인돌-5-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	+++	+++
610		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-(5-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	+++	+
612		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-하이드록시(1H-인다졸-5-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	+++	++
615		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-사이클로hex릴(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	+++	+
618		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	1차	+++	++
625		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-사이클로hex릴(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	+++	+
630		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-(5-클로로-2-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로hex산-1-카복실산	2차	+++	++

도면11

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 평균)
631		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-하이드록시(아이소퀴놀린-3-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
636		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-(2,3-다이하이드로퓨로[2,3-c]피리딘-5-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
637		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-사이클로헥실(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
638		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(2,3-다이클로로-5-플루오로-6-메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
649		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-(3,5-다이클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
654		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(2,3-다이하이드로퓨로[2,3-c]피리딘-5-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
660		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-(5-클로로-2-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+

도면 1m

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 평균)
662		(1R,3B)-3-((S)-2-((R)-(5-플루오로-2-아이소프로폭시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	++
674		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-2-사이클로펜틸-1-하이드록시메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
678		(1R,3B)-3-((S)-2-((R)-(2-사이클로프로폭시-5-플루오로페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	++
682		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-하이드록시(4-메톡시페닐)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
699		(1R,3B)-3-((S)-2-((R)-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
701		(1R,3B)-3-((S)-2-((S)-(1,3-다이하이드로이미소벤조퓨란-4-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
708		(1S,4R)-4-((S)-2-((S)-하이드록시(페닐)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+

도면 1n

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 평균)
712		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)-1-하이드록시 에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
730		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-2-(4-클로로-1H-피라졸-1-일)-1-하이드록시 에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
731		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-2-(5-클로로피리딘-2-일)(하이드록시)에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
735		(1R,4r)-4-((S)-2-((R)-하이드록시(에틸)에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
747		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-2-(4,4-다이플루오로사이클로헥실)(하이드록시)에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
749		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-1-하이드록시-1-(피리딘-2-일)에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
762		(1R,3R)-3-((S)-2-((R)-사이클로펜틸(하이드록시)에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+

도면1o

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 평균)
770		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-(3-플루오로-2,6-다이메톡시페닐)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
774		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-사이클로헥실(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
781		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-1-하이드록시-1-(피리딘-2-일)에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+++	+
817		(1R,4R)-4-((S)-2-((B)-1-하이드록시-2-페닐에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	++
822		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-1-하이드록시-2-페닐에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	+
826		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-(1,3-다이하이드로이미소벤조퓨란-4-일)(하이드록시)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+++	++
957		(1R,3R)-3-((S)-2-((S)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-하이드록시에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	2차	+	+

도면1p

화합물 번호	구조	명칭	용리된 이성질체	CBP IC ₅₀ (μM 평균)	BRD4 IC ₅₀ (μM 평균)
960		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-1-(5-플루오로-2-메톡시페닐)-1-하이드록시에틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+	+
962		(1R,3R)-3-((S)-2-((B)-하이드록시(1-메틸-1H-인돌-5-일)메틸)-6-(메톡시카보닐)-7-메틸-6,7,8,9-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-f]퀴놀린-3-일)사이클로헥산-1-카복실산	1차	+	+++