



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0132192
 (43) 공개일자 2015년11월25일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
C07D 215/12 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61K 31/5377*
 (2006.01)
C07D 215/18 (2006.01) *C07D 215/233* (2006.01)
C07D 215/46 (2006.01) *C07D 215/52* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 215/12 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7026114
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월13일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년09월22일
- (86) 국제출원번호 PCT/IL2014/050273
- (87) 국제공개번호 WO 2014/147611
 국제공개일자 2014년09월25일
- (30) 우선권주장
 61/802,891 2013년03월18일 미국(US)
- (71) 출원인
제노사이언스 파마
 프랑스 에프-13006 마르세유 뤼 드레나 10
- (72) 발명자
쿠르ongyang 제롬
 프랑스 에프-13009 마르세유 바띠멍 디5 레지던스
 래 오뜨 드 마자르그 불르바르 뒤 베소 50
바시시 피라스
 프랑스 에프-13006 마르세유 뤼 피에르 로랑 19
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 신규한 항암제로서의 퀴놀린 유도체

(57) 요약

본 발명은 퀴놀린 유도체, 이의 제조, 이를 함유하는 약학적 조성물, 및 약제로서의 이의 용도를 제공한다. 본 발명의 활성 화합물은 중식성 종양 및 비종양 질환의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/4709 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

C07D 215/18 (2013.01)

C07D 215/233 (2013.01)

C07D 215/46 (2013.01)

C07D 215/52 (2013.01)

C07D 401/04 (2013.01)

C07D 401/14 (2013.01)

C07D 413/14 (2013.01)

(72) 발명자

브륀 소니아

프랑스 애프-13100 액 상 프로방스 뤼 에드몽 알레
이 160 레지던스 르 글로 메디시 아파트먼트 비205

니꼴라 그레고리

프랑스 애프-13009 마르세유 뤼 오귀스탱 오베르
126 앙뜨레 비

베레 앙뚜안

프랑스 애프-13009 마르세유 슈맹 뒤 모르쥬 54

프띠 세르쥬

프랑스 애프-74540 퍼시 루뜨 뒤 그랑 프라또 1080

가꿔 끌레르

프랑스 애프-13005 마르세유 뤼 생 피에르 335

날레 장 피에르

프랑스 애프-69250 몽따나이 뤼 뒤 바송 400

알퐁 필리بي

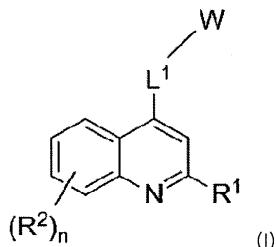
프랑스 애프-13006 마르세유 알레 뒤 프라도 11

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 혜용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:



{식 중,

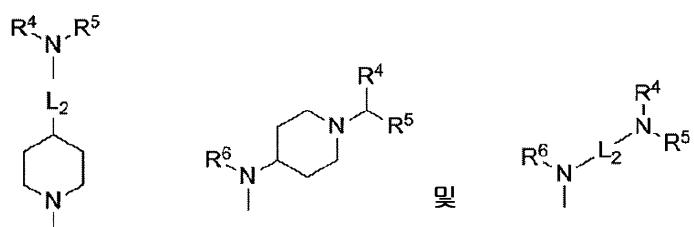
R¹은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로방향족 5 내지 9-원 고리로부터 선택되고;

R²는 Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 니트로 또는 NR⁷R⁸, NR⁷-(CO)-R⁸, NR⁷-(CO)-O-R⁸, NR⁷-(CO)-NR⁷R⁸, O-(CO)R⁷, O-(CO)-O-R⁷, O-(CO)-NR⁷R⁸, (CO)R⁷, (CO)-O-R⁷, (CO)-NR⁷R⁸, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸, NR⁷-SO₂-R⁸ (여기서 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 페닐 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)을 나타냄), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

L¹은 결합 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₄알킬(-R³), N(-R³), C=O, (CO)-O, (CO)-NR⁷ 및 O로부터 선택되고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

W는 하기로부터 선택되고:



{식 중,

L₂는 결합 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₄알킬(-R³), N(-R³), C=O, (CO)-O, (CO)-NR⁷ 및 O로부터 선택되고; 여기서 R³은 H, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈-알킬, 임의로 치환된 C₂-C₈-알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₈-알키닐, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐로부터 선택되고; 여기서 R⁷은 상기 정의된 바와 같고;

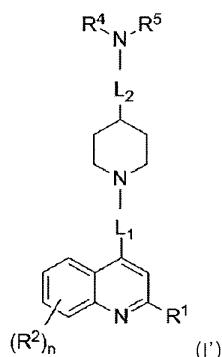
R^4 및 R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 페닐 (Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (여기서 페닐기는 Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 CH_2-CH_2 -페닐 (여기서 페닐기는 Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨), $(CO)-R^7$, $(CO)-OR^7$, $(CO)-NR^7R^8$, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, R^4 및 R^5 는 연결되어 헤테로시클릭기를 형성하고;

R^6 은 H , C_1-C_6 알킬, 모노시클릭 또는 바이시클릭 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택됨},

여기서, 용어 "임의로 치환됨"은 Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 (여기서 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 페닐 (Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)을 나타냄), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것을 의미함].

청구항 2

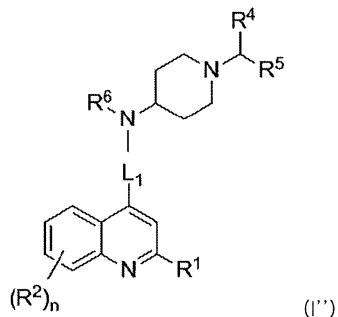
제 1 항에 있어서, 화학식 (I')의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:



[식 중, L_1 , L_2 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 및 n 은 제 1 항에 정의된 바와 같음].

청구항 3

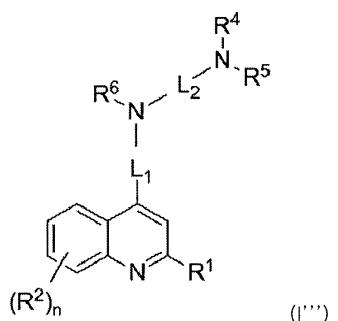
제 1 항에 있어서, 화학식 (I'') 의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:



[식 중, L₁, L₂, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ 및 n 은 제 1 항에 정의된 바와 같음].

청구항 4

제 1 항에 있어서, 화학식 (I''') 의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:



[식 중, L₁, L₂, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ 및 n 은 제 1 항에 정의된 바와 같음].

청구항 5

제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물:

2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (I-3);

7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (II-3);

2-페닐-4-([1,4']-바이피페리딘-1'-일)퀴놀린 (III-3);

2-페닐-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (IV-1);

2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린 (V-1);

2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VI-5);

2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VII-4);

2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VIII-5);

2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (IX-1);

2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (X-5);

2-(1,1'-바이페닐)-4-일-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XI-1);

2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XII-3);

2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XIII-7);

2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XIV-7);

2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XV-7);

7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XVI-3);

7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 (XVII-5);

4-[4-(N,N-디에틸아미노)피페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 (XVIII-1);

2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XIX-2);

2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 (XX-4);

2-페닐-4-{1-{4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일}-에트-1-일}퀴놀린 (XXI-3);

2-페닐-4-{1-[(1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXII-3);

2-페닐-4-{1-[4-(*tert*-부틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXIII-1);

2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXIV-2);

2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-프로판-2-일}퀴놀린 트리플루오로아세테이트 염 (XXV-6);

7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 (XXVI-3);

2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 (XXVII-1);

7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXVIII-1);

7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXIX-1);

7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXX-2);

2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXXI-1);

N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 (XXXII-1);

7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 (XXXIII-1);

2-페닐-4-{1-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 (XXXIV-1);

7-클로로-2-페닐-4-{1-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 (XXXV-1);

N^1, N^1, N^1 -디메틸- N^2 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 (XXXVI-1);

N^1, N^1, N^2 -트리메틸- N^3 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 (XXXVII-1);

N^1, N^1, N^2 -트리메틸- N^3 -(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 (XXXVIII-1);

N^1, N^1, N^3 -트리메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]-프로판-1,3-디아민 (XXXIX-1);

N^1, N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 트리플루오로아세테이트 염 (XL-2);

N^1, N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 (XLI-1);

N^1, N^1 -디메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민 (XLII-1);

N-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 (XLIII-1);

N^1, N^1 -디메틸- N^3 -(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민 (XLIV-1);

2-페닐-4-{1-[4-(모르포린)-피페리дин]-에트-1-일}퀴놀린 (XLV-1)

청구항 6

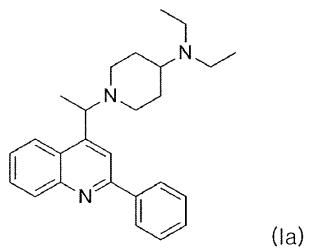
제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는 화합물:

- 2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (I-4);
- 7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (II-4);
- 2-페닐-4-([1,4']-바이피페리딘-1'-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (III-4);
- 2-페닐-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (IV-2);
- 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (V-2);
- 2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VI-6);
- 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VII-5);
- 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VIII-6);
- 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (IX-2);
- 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (X-6);
- 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XI-2);
- 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XII-4);
- 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIII-8);
- 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIV-8);
- 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XV-8);
- 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVI-4);
- 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVII-6);
- 4-[4-(N,N-디에틸아미노)피페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVIII-2);
- 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIX-3);
- 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XX-5);
- 2-페닐-4-{1-{4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일}-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXI-4);
- 2-페닐-4-{1-[(1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXII-4);
- 2-페닐-4-{1-[4-(tert-부틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIII-2);
- 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIV-3);
- 2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-프로판-2-일}퀴놀린 트리플루오로아세테이트 염 (XXV-6);
- 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVI-4);
- 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVII-2);
- 7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVIII-2);
- 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIX-2);
- 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXX-3);
- 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXI-2);
- N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (XXXII-2);
- 7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXIII-2);

2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXIV-2);
 7-클로로-2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXV-2);
 N^1,N^1,N^2 -디메틸- N^3 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVI-2);
 N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^3 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVII-2);
 N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^3 -(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVIII-2);
 N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]-프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXIX-2);
 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 트리플루오로아세테이트 염 (XL-2);
 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLI-2);
 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLII-2);
N-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (XLIII-2);
 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLIV-2);
 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XLV-1).

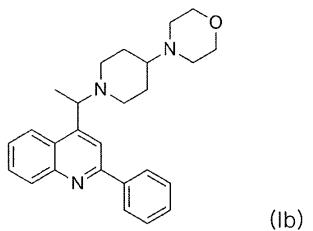
청구항 7

제 1 항에 있어서, 화학식 (Ia)의 화합물 (XIX-2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:



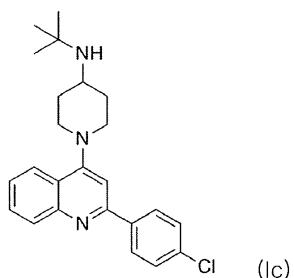
청구항 8

제 1 항에 있어서, 화학식 (Ib)의 화합물 (XLV-1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:

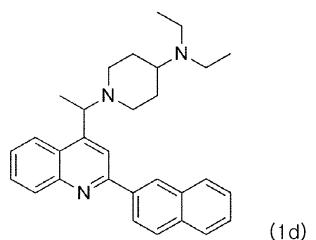


청구항 9

제 1 항에 있어서, 화학식 (Ic)의 화합물 (XII-3) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:

**청구항 10**

제 1 항에 있어서, 화학식 (Id) 의 화합물 (XXIV-2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물:

**청구항 11**

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물, 및 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 하나 이상의 항신생물제와의 조합을 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 13

제 11 항 또는 제 12 항에 있어서, 치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 나노입자로 제형화 또는 공-제형화되는 약학적 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 나노입자가 중합체성 생분해성 조성물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 중합체가 7 내지 240 kDa 의 분자량을 갖는 폴리 (DL-락트-코-글리콜산) (Poly (DL-Lactic-co-glycolic acid)); 또는 폴리락트산 (PLA) 및 폴리글리콜산 (PGA) 의 공중합체 (여기서, 분자비는 95:5 내지 50:50 임) 기반인 약학적 조성물.

청구항 16

제 13 항에 있어서, 나노입자가 리소좀 생분해성 조성물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 17

제 13 항에 있어서, 나노입자가 생체적합성 중합체 또는 공중합체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 18

제 13 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 과 공유적 또는 비(非)-공유적으로 결합되는 약학적 조성물.

청구항 19

제 13 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가 약 80 내지 약 600 nm 의 평균 크기를 갖는 약학적 조성물.

청구항 20

제 13 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물이 하나 이상의 치료적으로 활성인 항암제와 조합되는 약학적 조성물.

청구항 21

제 13 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 경구-, 비경구-, 안구-, 경피-, 비강-투여, 또는 흡입에 적합한 약학적 조성물.

청구항 22

제 13 항에 있어서, 나노입자가 PLGA 나노입자, PLGA-PEG 나노입자 (블록 유형 AB, BA, ABA 또는 BAB, 여기서 A = PLGA이고, B = PEG임) 및 표적화된 나노입자로부터 선택되는 것을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 23

제 22 항에 있어서, 나노입자가 신호전달 모티프를 함유하는 표적화된 나노입자인 약학적 조성물.

청구항 24

치료적 유효량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 치료적 유효량의 하나 이상의 항신생물제의 조합을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 조합을 구성하는 성분들이 암 치료법에서 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용되는 약학적 조성물.

청구항 25

제 12 항 또는 제 24 항에 있어서, 항신생물제가 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적 조성물: 에버롤리무스 (everolimus), 클로로퀸 (chloroquine), 히드록시클로로퀸, 트라벡테딘 (trabectedin), 아브락산 (abraxane), TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙 (pazopanib), GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린 (enzastaurin), 반데타닙 (vandetanib), ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, 페메트렉세드 (pemetrexed), 엘로티닙 (erlotinib), 다사타닙 (dasatanib), 닐로티닙 (nilotinib), 데카타닙 (decatanib), 파니투무맙 (panitumumab), 암루비신 (amrubicin), 오레고보맙 (oregovomab), Lep-etu, 놀라트렉세드 (nolatrexed), azd2171, 바타불린 (batabulin), 오파투무맙 (ofatumumab), 자놀리무맙 (zanolimumab), 에도테카린 (edotecarin), 테트란드린 (tetrrandrine), 루비테칸 (rubitecan), 테스밀리펜 (tesmilifene), 오블리메르센 (oblimersen), 티실리무맙 (ticilimumab), 이필리무맙 (ipilimumab), 고시풀 (gossypol), Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지티드 (cilenitide), 지마테칸 (gimatecan), IL13-PE38QQR, TNO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸thon (lucanthone), LY 317615, 뉴라디압 (neuradiab), 비테스판 (vitespan), Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬 (talampanel), 아트라센탄 (atrasentan), Xr 311, 로미depsin (romidepsin), ADS-100380, 수니티닙 (sunitinib), 5-플루오로우라실, 보리노스타트 (vorinostat), 에토포시드 (etoposide), 쟈시타빈 (gemcitabine), 독소루비신 (doxorubicin), 이리노테칸 (irinotecan), 리포좀 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빙크리스틴 (vincristine), 테모졸로미드 (temozolamide), ZK-304709, 셀리시클립 (seliciclib), PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈 (capecitabine), L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)에틸]-2나트륨 염 7수화물, 캄프토테신 (camptothecin), PEG-라벨된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 (toremifene) 시트레이트, 아나스트라졸 (anastrazole), 액세메스탄 (exemestane), 레트로졸 (letrozole), DES(디에틸스틸베스트롤) (diethylstilbestrol), 에스트라디올 (estradiol), 에스트로겐 (estrogen), 공액 에스트로겐, 베바시주맙 (bevacizumab), IMC-1C11, CHIR-258, 3-[5-(메틸술포닐피페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙 (vatalanib), AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(But)₆, Azgly₁₀] 의 아세테이트 염 (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 아세테이트)

[$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}-(C_2H_4O_2)x$, 여기서 $x = 1$ 내지 2.4], 고세렐린 (goserelin) 아세테이트, 류프롤리드 (leuprolide) 아세테이트, 트립토렐린 (triptorelin) 파모에이트, 메드록시프로게스테론 (medroxyprogesterone) 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 (megestrol) 아세테이트, 랄록시펜 (raloxifene), 비칼루타미드 (bicalutamide), 플루타미드 (flutamide), 닐루타미드 (nilutamide), 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 엘로티닙, 라파타닙 (lapatinib), 카네르티닙 (canertinib), ABX-EGF 항체, 에르비툭스 (erbitux), EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙 (lonafarnib), BMS-214662, 티피파르닙 (tipifarnib); 아미포스틴 (amifostine), NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산 (suberoyl analide hydroxamic acid), 발프로산 (valproic acid), 트리코스타틴 (trichostatin) A, FK-228, SU11248, 소라페닙 (sorafenib), KRN951, 아미노글루테티미드 (aminoglutethimide), 암사크린 (amsacrine), 아나그렐리드 (anagrelide), L-아스파라기나아제 (L-asparaginase), 칼메트-게랭균 (Bacillus Calmette-Guerin) (BCG) 백신, 블레오마이신 (bleomycin), 부세렐린 (buserelin), 부설판 (busulfan), 카르보플라틴 (carboplatin), 카르무스틴 (carmustine), 클로람부실 (chlorambucil), 시스플라틴 (cisplatin), 클라드리빈 (cladribine), 클로드로네이트 (clodronate), 시프로테론 (cyproterone), 시타라빈 (cytarabine), 다카르바진 (dacarbazine), 닉티노마이신 (dactinomycin), 다우노루비신 (daunorubicin), 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신 (epirubicin), 플루다라빈 (fludarabine), 플루드로코르티손 (fludrocortisone), 플루옥시메스테론 (fluoxymesterone), 플루타미드, 켐시타빈, 글리벡 (gleevec), 히드록시우레아, 이다루비신 (idarubicin), 이포스파미드 (ifosfamide), 이마티닙 (imatinib), 류프롤리드, 레바미솔 (levamisole), 로무스틴 (lomustine), 메클로레타민 (mechlorethamine), 멜팔란 (melphalan), 6-메르캅토퓨린, 메스나 (mesna), 메토트렉세이트 (methotrexate), 미토마이신 (mitomycin), 미토坦 (mitotane), 미톡산트론 (mitoxantrone), 닐루타미드, 옥트레오티드 (octreotide), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 패미드로네이트 (pamidronate), 펜토스타틴 (pentostatin), 플리카마이신 (plicamycin), 포르피머 (porfimer), 프로카르바진 (procabazine), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 리툭시맙 (rituximab), 스트렙토조신 (streptozocin), 테니포시드 (teniposide), 테스토스테론 (testosterone), 탈리도미드 (thalidomide), 티오구아닌 (thioguanine), 티오텐페 (thiotepa), 트레티노인 (tretinoin), 빈데신 (vindesine), 13-시스-래티노산, 페닐알라닌 머스타드 (mustard), 우라실 머스타드, 에스트라무스틴 (estramustine), 알트레타민 (altretamine), 플록수리딘 (flouxuridine), 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드 (cytosine arabinoside), 6-메르캅토퓨린, 데옥시코포르마이신 (deoxycoformycin), 칼시트리올 (calcitriol), 발루비신 (valrubicin), 미트라마이신 (mithramycin), 빈블라스틴 (vinblastine), 비노렐빈 (vinorelbine), 토포테칸 (topotecan), 라족신 (razoxin), 마리마스타트 (marimastat), COL-3, 네오바스타트 (neovastat), BMS-275291, 스쿠알라민 (squalamine), 엔도스타틴 (endostatin), SU5416, SU6668, EMD121974, 인터루킨-12, 1M862, 안지오스타틴 (angiostatin), 비탁신 (vitaxin), 드롤록시펜 (droloxifene), 이독시펜 (idoxyfene), 스피로노락톤 (spironolactone), 피나스테리드 (finasteride), 시미티딘 (cimitidine), 트라스투주맙 (trastuzumab), 테니루킨 디프티툭스 (denileukin diftitox), 제피티닙 (gefitinib), 보르테지맙 (bortezimib), 파클리티셀 (paclitaxel), 이리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 도세타셀 (docetaxel), 비노렐빈, 베바시주맙 (단일클론 항체) 및 에르비툭스, 무-크레모포르 (cremophor-free) 파클리티셀, 에피틸론 (epithilone) B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜 (pipendoxifene), ERA-923, 아르족시펜 (arzoxifene), 풀베스트란트 (fulvestrant), 아콜비펜 (acolbifene), 라소폭시펜 (lasofoxifene), 이독시펜 (idoxifene), TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신 (rapamycin), 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시룰리무스 (temsirolimus), AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트만닌 (wortmannin), ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스팀 (filgrastim), 다르베포에틴 (darbepoetin), 에리트로포이에틴 (erythropoietin), 과립구 콜로니-자극인자, 졸렌드로네이트 (zolendronate), 프레드니손 (prednisone), 세툭시맙 (cetuximab), 과립구 대식세포 콜로니-자극인자, 히스트렐린 (histrelin), 페길화 (pegylated) 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 페길화 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘 (azacitidine), PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드 (lenalidomide), 젠투주맙 (gemtuzumab), 히드로코르티손 (hydrocortisone), 인터루킨-11, 데스라족산 (dexrazoxane), 알렘투주맙 (alemtuzumab), 모든 트랜스 래티노산, 케토코나졸 (ketoconazole), 인터루킨-2, 메게스트롤, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone), 이브리투모맙 티وخ세탄 (ibrutumomab tiuxetan), 안드로겐, 데시타빈 (decitabine), 헥사메틸멜라민, 베사로텐 (bexarotene), 토시투모맙 (tositumomab), 삼산화비소, 코르티손 (cortisone), 에디트로네이트 (editronate), 미토坦, 시클로스포린 (cyclosporine), 리포좀 다우노루비신, 에드위나 (Edwina)-아스파라기나아제, 스트론튬 89, 카소피탄트 (casopitant), 네투피탄트 (netupitant), NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론 (palonosetron), 아프레피탄트 (aprepitant), 디펜히드라민 (diphenhydramine), 히드록시진 (hydroxyzine), 메토클로프라미드 (metoclopramide), 로라제팜 (lorazepam), 알프라졸람

(alprazolam), 할로페리돌 (haloperidol), 드로페리돌 (droperidol), 드로나비놀 (dronabinol), 텍사메타손 (dexamethasone), 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진 (prochlorperazine), 그라니세트론 (granisetron), 온단세트론 (ondansetron), 돌라세트론 (dolasetron), 트로피세트론 (tropisetron), ss페그필그라스팀 (sspegfilgrastim), 에포에틴 (epoetin) 알파 및 다르베포에틴 알파, 이필리무맙, 베무라페닙 (vemurafenib), FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나아제 억제제, PIK-1 조절제, mTOR 억제제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, EGFR TK 억제제, IGF-TK 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제 억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트-1 또는 2 억제제, 국소 접착 키나아제 억제제, Map 키나아제 키나아제 (mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 및 이들의 혼합물.

청구항 26

제 11 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서, 서방형 방출에 적합한 약학적 조성물.

청구항 27

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 치료법에 사용하기 위한 화합물.

청구항 28

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 증식성 및/또는 종양성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 29

제 28 항에 있어서, 증식성 및/또는 종양성 질환이 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물: 암종; 식도, 두부, 신장, 간, 폐, 비인두, 경부, 난소, 췌장, 전립선 또는 위 암; 백혈병 (급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병 (APL), 급성 T-세포 림프아구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 호염기성 백혈병, 호산구성 백혈병, 과립구성 백혈병, 모양 세포 백혈병, 무백혈성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프아구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 거핵구성 백혈병, 소골수아구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 호중구성 백혈병 및 줄기 세포 백혈병); 악성 림프종, 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 육종; 중추신경계 종양; 생식계 종양; 고환암; 갑상선암; 성상세포종; 결장암, 흑색종, 및 혼합 종양.

청구항 30

치료적 활성량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 11 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 및/또는 종양성 질환의 치료 및/또는 예방 방법.

청구항 31

치료적 활성량의 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제 11 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 줄기 세포 (CSC), 종양 개시 세포, 암 관련 간엽-유사 세포, 간엽 암세포, 또는 간엽 세포의 성장 또는 분화 억제 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 신규한 퀴놀린 유도체, 이의 제조, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 활성 화합물은 증식성 종양성 및 비(非)-종양성 질환의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002] 본 출원 전반에 걸쳐 언급된 모든 출판물은, 그 안에 인용된 참고문헌을 포함하여, 그 전문이 본원에 참조로서 인용된다.

[0003] 신규한 항암 약물을 발견하고자 하는 시도는 최근 세포-기반 스크리닝에서 보다 기계론적 기반의 접근법으로 발전되어, 예를 들어 단백질 키나아제 억제제의 발전과 함께, 다수의 표적-기반 약물을 유도하였다. 하지만,

표적-기반 스크리닝 검정은 표적 기능에 대한 다수의 부가적인 영향으로 이루어지는 세포 환경, 전체 세포의 관점에서 약물 효과를 예측할 수 없다. 다른 한편으로, 세포 스크리닝에서의 예상치 못한 효과는 다른 표적 또는 상호작용을 시사할 수 있다. 또한, 암 줄기 세포 (CSC) 이론을 이용한, 암 성장 및 전이의 분자적 이해는 여전히 발전 중이다. 이러한 상황에서, 신규한 항암제의 발전은 여전히 예측 불가능한 결과를 갖는 특별한 시도이며, 신규하고 혁신적인 화합물에 대한 여지가 남아있다.

[0004] 본 발명자들은 상이한 인간 암 세포주 (LNCaP, SkBr3, HepG2, HT29, B16F10, SK-MEL-28, U87-MG, BxPC-3, Capan-1, Capan-2, MIA PaCa-2, Panc-1, MOLM-14, U937, KG-1, Kasumi-1, HL60, NB4, SKM-1)에 대항하는 신규한 2-아릴퀴놀린 화합물 라이브러리를 생성 및 스크리닝하여, 신규한 항암제를 발견하였고, 여기서 한 경우, 치료법 후 암의 재발 원인으로 널리 간주되는 인간 암 줄기 세포 (CSC)에 대항하는 부가적인 활성을 나타냈다.

ALDH 검정은 암 줄기 세포 기능성 마커로서 사용되어, CSC에 대항하는 활성을 설명한다 ([Greve, B. et al. Cytometry A 2012 (81) 284-293], [Liu, S. et al. PLoS One 2013 (25) e81050], [Ran, D. et al. Exp. Hematol. 2009 (37) 1423-1434], [Cheung, A. M. et al. Leukemia 2007 (21) 1423-1430], [Pearce, D. J. et al. Stem Cells 2005 (23) 752-760]).

[0005] 따라서, 본 발명의 목적은 각종 유기체 내 세포 증식을 방지 또는 억제하는 활성제를 제공하고, 이의 합성 방법을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명의 또 다른 목적은 치료적 유효량의 하나 이상의 본 발명의 활성제 (단독으로 또는 기타 활성제와의 조합으로), 및 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 본 발명의 또 다른 목적은 치료법에 사용하기 위한 활성제를 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은 증식성 및/또는 종양성 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하는 것이다.

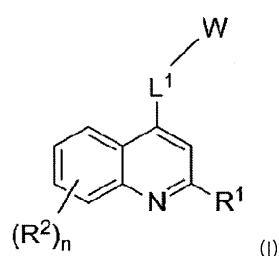
[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 암 줄기 세포 (CSC), 종양 개시 세포, 암 관련 간엽-유사 세포, 간엽 암세포, 또는 간엽 세포의 성장 또는 분화 억제 방법을 제공하는 것이다.

[0010] 본 발명의 상기 및 기타 목적 및 이점은 설명이 진행됨에 따라 명백해질 것이다.

발명의 내용

발명의 요약

[0012] 화학식 (I)의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



[0014] [식 중,

[0015] R¹은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로방향족 5 내지 9-원 고리로부터 선택되고;

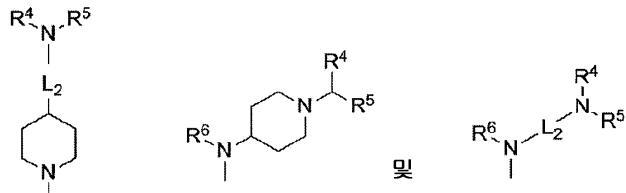
[0016] R²는 Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 니트로 또는 NR⁷R⁸, NR⁷-(CO)-R⁸, NR⁷-(CO)-O-R⁸, NR⁷-(CO)-NR⁷R⁸, O-(CO)⁷, O-(CO)-O-R⁷, O-(CO)-NR⁷R⁸, (CO)R⁷, (CO)-O-R⁷, (CO)-NR⁷R⁸, SO₂-R⁷, SO₂NR⁷R⁸, NR⁷-SO₂-R⁸ (여기서 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 페닐 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상

의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)을 나타냄), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0017] L¹은 결합 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₄알킬(-R³), N(-R³), C=O, (CO)-O, (CO)-NR⁷ 및 O로부터 선택되고;

[0018] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0019] W는 하기로부터 선택되고;



[0020]

[0021] {식 중,

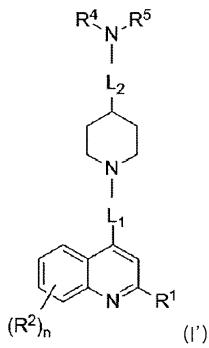
[0022] L₂는 결합 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₄알킬(-R³), N(-R³), C=O, (CO)-O, (CO)-NR⁷ 및 O로부터 선택되고; 여기서 R³은 H, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C₁-C₈-알킬, 임의로 치환된 C₂-C₈-알케닐, 임의로 치환된 C₂-C₈-알키닐, 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알킬, 및 임의로 치환된 C₃-C₁₂ 시클로알케닐로부터 선택되고; 여기서 R⁷은 상기 정의된 바와 같고;

[0023] R⁴ 및 R⁵는 수소, C₁-C₆ 알킬 또는 폐닐 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (여기서 폐닐기는 Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 CH₂-CH₂-폐닐 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨), (CO)-R⁷, (CO)-OR⁷, (CO)-NR⁷R⁸, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴, 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, R⁴ 및 R⁵는 연결되어 헤테로시클릭기를 형성하고;

[0024] R⁶은 H, C₁-C₆ 알킬, 모노시클릭 또는 바이시클릭 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤�테로아릴로부터 선택됨},

[0025] 여기서, 용어 "임의로 치환된"은 Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸ (여기서 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 폐닐 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)을 나타냄), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및 헤�테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것을 의미함].

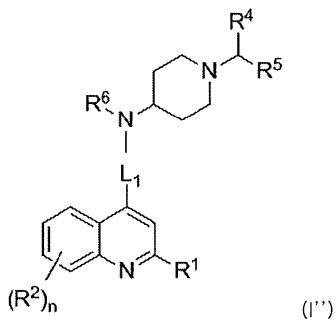
[0026] 일부 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I')의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



[0027]

[식 중, L₁, L₂, R¹, R², R⁴, R⁵ 및 n은 상기 정의된 바와 같음].

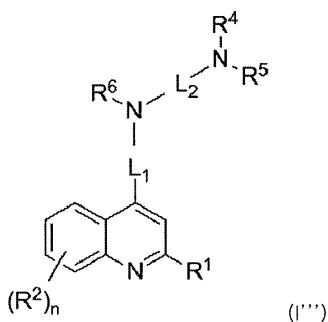
일부 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I")의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



[0030]

[식 중, L₁, L₂, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ 및 n은 상기 정의된 바와 같음].

일부 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (I'')의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



[0033]

[식 중, L₁, L₂, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶ 및 n은 제 1 항에 정의된 바와 같음].

일부 특정 구현예에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 화합물을 제공한다:

2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (I-3);

7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (II-3);

2-페닐-4-([1,4']-바이)피페리딘-1'-일)퀴놀린 (III-3);

2-페닐-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (IV-1);

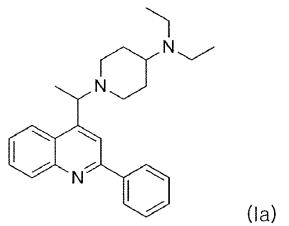
2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린 (V-1);

2-(2-나프탈)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VI-5);

- [0042] 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VII-4);
- [0043] 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VIII-5);
- [0044] 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (IX-1);
- [0045] 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (X-5);
- [0046] 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XI-1);
- [0047] 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XII-3);
- [0048] 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XIII-7);
- [0049] 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XIV-7);
- [0050] 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XV-7);
- [0051] 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]}-에트-1-일}퀴놀린 (XVI-3);
- [0052] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-메틸]퀴놀린 (XVII-5);
- [0053] 4-[4-(N,N-디에틸아미노)피페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 (XVIII-1);
- [0054] 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]}-에트-1-일}퀴놀린 (XIX-2);
- [0055] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 (XX-4);
- [0056] 2-페닐-4-{1-{4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일}}-에트-1-일}퀴놀린 (XXI-3);
- [0057] 2-페닐-4-{1-[1,(4'-바이피페리딘)-1'-일]}-에트-1-일}퀴놀린 (XXII-3);
- [0058] 2-페닐-4-{1-[4-(tert-부틸아미노)-피페리딘-1-일]}-에트-1-일}퀴놀린 (XXIII-1);
- [0059] 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]}-에트-1-일}퀴놀린 (XXIV-2);
- [0060] 2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]}-프로판-2-일}퀴놀린 트리플루오로아세테이트 염 (XXV-6);
- [0061] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 (XXVI-3);
- [0062] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 (XXVII-1);
- [0063] 7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXVIII-1);
- [0064] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXIX-1);
- [0065] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXX-2);
- [0066] 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXXI-1);
- [0067] N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 (XXXII-1);
- [0068] 7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 (XXXIII-1);
- [0069] 2-페닐-4-{1-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노]}-에트-1-일}퀴놀린 (XXXIV-1);
- [0070] 7-클로로-2-페닐-4-{1-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노]}-에트-1-일}퀴놀린 (XXXV-1);
- [0071] N¹,N¹-디메틸-N²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 (XXXVI-1);
- [0072] N¹,N¹,N²-트리메틸-N²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 (XXXVII-1);
- [0073] N¹,N¹,N²-트리메틸-N²-(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 (XXXVIII-1);
- [0074] N¹,N¹,N³-트리메틸-N³-(2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일)-프로판-1,3-디아민 (XXXIX-1);
- [0075] N¹,N¹-디메틸-N³-(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 트리플루오로아세테이트 염 (XL-2);

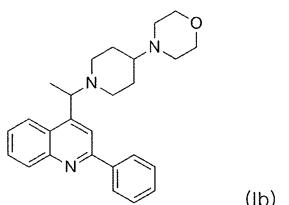
- [0076] $N^1, N^1\text{-}N^3-(2\text{-페닐퀴놀린-4-일})\text{프로판-1,3-디아민}$ (XLI-1);
- [0077] $N^1, N^1\text{-디메틸-}N^3-[2\text{-(나프탈렌-2-일)}\text{퀴놀린-4-일}]\text{프로판-1,3-디아민}$ (XLII-1);
- [0078] $N\text{-}[3\text{-(디메틸아미노)}\text{프로필}]7\text{-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드}$ (XLIII-1);
- [0079] $N^1, N^1\text{-디메틸-}N^3-(7\text{-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸})\text{-프로판-1,3-디아민}$ (XLIV-1);
- [0080] 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리딘]-에트-1-일}퀴놀린 (XLV-1).
- [0081] 일부 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 하기로부터 선택되는 화합물을 제공한다:
- [0082] 2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (I-4);
- [0083] 7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (II-4);
- [0084] 2-페닐-4-([1,4']-바이피페리딘-1'-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (III-4);
- [0085] 2-페닐-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (IV-2);
- [0086] 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (V-2);
- [0087] 2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VI-6);
- [0088] 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VII-5);
- [0089] 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VIII-6);
- [0090] 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (IX-2);
- [0091] 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (X-6);
- [0092] 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XI-2);
- [0093] 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XII-4);
- [0094] 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIII-8);
- [0095] 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIV-8);
- [0096] 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XV-8);
- [0097] 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVI-4);
- [0098] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVII-6);
- [0099] 4-[4-(N,N-디에틸아미노)피페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVIII-2);
- [0100] 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIX-3);
- [0101] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XX-5);
- [0102] 2-페닐-4-{1-[4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXI-4);
- [0103] 2-페닐-4-{1-[(1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXII-4);
- [0104] 2-페닐-4-{1-[4-(tert-부틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIII-2);
- [0105] 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIV-3);
- [0106] 2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-프로판-2-일}퀴놀린 트리플루오로아세테이트 염 (XXV-6);
- [0107] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVI-4);
- [0108] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVII-2);
- [0109] 7-클로로-2-페닐-4-[N-벤질피페리딘-4-일]-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVIII-2);
- [0110] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIX-2);

- [0111] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXX-3);
 [0112] 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXI-2);
 [0113] N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (XXXII-2);
 [0114] 7-클로로-2-페닐-4-[N-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXIII-2);
 [0115] 2-페닐-4-{1-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXIV-2);
 [0116] 7-클로로-2-페닐-4-{1-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXV-2);
 [0117] N¹,N¹-디메틸-N²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVI-2);
 [0118] N¹,N¹,N²-트리메틸-N²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVII-2);
 [0119] N¹,N¹,N²-트리메틸-N²-(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVIII-2);
 [0120] N¹,N¹,N³-트리메틸-N³-(2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일)-프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXIX-2);
 [0121] N¹,N¹-디메틸-N³-(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 트리플루오로아세테이트 염 (XL-2);
 [0122] N¹,N¹-디메틸-N³-(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLI-2);
 [0123] N¹,N¹-디메틸-N³-(2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLII-2);
 [0124] N-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (XLIII-2);
 [0125] N¹,N¹-디메틸-N³-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLIV-2);
 [0126] 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XLV-1).
 [0127] 일 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ia)의 화합물 (XIX-2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



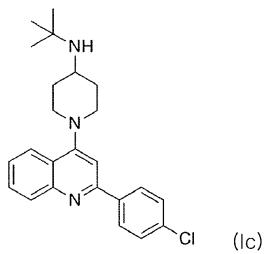
[0128]

또 다른 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ib)의 화합물 (XLV-1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



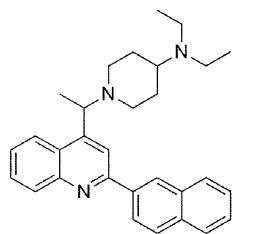
[0130]

일 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Ic)의 화합물 (XII-3) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



[0132]

[0133] 일 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 (Id) 의 화합물 (XXIV-2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



[0134]

[0135] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 상기에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물, 및 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0136]

[0136] 일부 특정 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 항신생물제 (anti-neoplastic agent) 와의 조합을 추가로 포함한다.

[0137]

[0137] 일부 특정 구현예에서, 상기에 따른 약학적 조성물은 치료적 유효량의 나노입자로 제형화 또는 공-제형화된 (co-formulated) 본 발명의 화합물을 포함한다. 일부 특정 구현예에서, 나노입자는 중합체성 생분해성 조성을 포함한다. 일부 특별한 특정 구현예에서, 중합체는 7 내지 240 kDa 의 분자량을 갖는 폴리 (DL-락트-코-글리콜산) (Poly (DL-Lactic-co-glycolic acid)); 또는 폴리락트산 (PLA) 및 폴리글리콜산 (PGA) 의 공중합체 (여기서, 분자비는 95:5 내지 50:50 임) 기반이다.

[0138]

[0138] 본 발명의 약학적 조성물의 일부 특정 구현예에서, 나노입자는 리소좀 생분해성 조성을 포함한다.

[0139]

[0139] 본 발명의 약학적 조성물의 일부 특정 구현예에서, 나노입자는 생체적합성 중합체 또는 공중합체를 포함한다.

[0140]

[0140] 본 발명의 약학적 조성물의 일부 특정 구현예에서, 나노입자는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 과 공유적 또는 비 (非)-공유적으로 결합된다.

[0141]

[0141] 본 발명의 약학적 조성물의 일부 특정 구현예에서, 나노입자는 약 80 내지 약 600 nm 의 평균 크기를 갖는다.

[0142]

[0142] 본 발명의 약학적 조성물의 일부 특정 구현예에서, 본 발명의 활성 화합물은 하나 이상의 치료적으로 활성인 항암제와 조합된다.

[0143]

[0143] 일부 특정 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 경구-, 비경구-, 안구-, 경피-, 비강-투여, 또는 흡입에 적합하다.

[0144]

[0144] 본 발명의 약학적 조성물의 일부 특정 구현예에서, 나노입자는 PLGA 나노입자, PLGA-PEG 나노입자 (블록 유형 AB, BA, ABA 또는 BAB, 여기서 A = PLGA 이고, B = PEG 임) 및 표적화된 나노입자로부터 선택되는 나노입자를 포함한다.

[0145]

[0145] 본 발명의 약학적 조성물의 일부 특정 구현예에서, 나노입자는 신호전달 모티프를 함유하는 표적화된 나노입자이다.

[0146]

[0146] 일부 특정 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 치료적 유효량의 본 발명의 화합물 및 치료적 유효량의 하나 이상의 항신생물제의 조합을 포함하고, 상기 조합을 구성하는 성분들은 암 치료법에서 동시적, 개별적 또는 순차적으로 사용된다.

[0147]

본 발명의 약학적 조성물의 특정 구현예에서, 항신생물제는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 에버롤리무스 (everolimus), 클로로퀸 (chloroquine), 히드록시클로로퀸, 트라벡테딘 (trabectedin), 아브락산 (abraxane), TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙 (pazopanib), GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔자스타우린 (enzastaurin), 반데타닙 (vandetanib), ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, 페메트렉세드 (pemetrexed), 엘로티닙 (erlotinib), 다사타닙 (dasatanib), 닐로티닙 (nilotinib), 데카타닙 (decatanib), 파니투무맙 (panitumumab), 암루비신 (amrubicin), 오레고보맙 (oregovomab), Lep-etu, 놀라트렉세드 (nolatrexede), azd2171, 바타불린 (batabulin), 오파투무맙 (ofatumumab), 자놀리무맙 (zanolimumab), 에도테카린 (edotecarin), 테트란드린 (tetrrandrine), 루비테칸 (rubitecan), 테스밀리펜 (tesmilifene), 오블리메르센 (oblimersen), 티실리무맙 (ticilimumab), 이필리무맙 (ipilimumab), 고시폴 (gossypol), Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지티드 (cilengitide), 지마테칸 (gimatecan), IL13-PE38QQR, TNO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸톤 (lucanthone), LY 317615, 뉴라디압 (neuradiab), 비테스판 (vitespan), Rta 744, Sdx 102, 텔람파넬 (talampangel), 아트라센탄 (atrasentan), Xr 311, 로미펩신 (romidepsin), ADS-100380, 수니티닙 (sunitinib), 5-플루오로우라실, 보리노스타트 (vorinostat), 에토포시드 (etoposide), 켐시타빈 (gemcitabine), 독소루비신 (doxorubicin), 이리노테칸 (irinotecan), 리포좀 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빙크리스틴 (vincristine), 테모졸로미드 (temozolamide), ZK-304709, 셀리시클립 (seliciclib), PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈 (capecitabine), L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-페롤로[2,3-d]페리미딘-5-일)에틸]벤조일]-2나트륨 염 7수화물, 캄프토테cin (camptothecin), PEG-라벨된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 (toremifene) 시트레이트, 아나스트라졸 (anastrazole), 엑세메스탄 (exemestane), 레트로졸 (letrozole), DES(디에틸스틸베스트롤) (diethylstilbestrol), 에스트라디올 (estradiol), 에스트로겐 (estrogen), 공액 에스트로겐, 베바시주맙 (bevacizumab), IMC-1C11, CHIR-258, 3-[5-(메틸솔포닐페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙 (vatalanib), AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(But)₆, Azgly₁₀] 의 아세테이트 염 (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azgly-NH₂ 아세테이트) [C₅₉H₈₄N₁₈O₁₄-(C₂H₄O₂)_x, 여기서 x = 1 내지 2.4], 고세렐린 (goserelin) 아세테이트, 류프롤리드 (leuprolide) 아세테이트, 트립토렐린 (triptorelin) 파모에이트, 메드록시프로게스테론 (medroxyprogesterone) 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 (megestrol) 아세테이트, 랄록시펜 (raloxifene), 비칼루타미드 (bicalutamide), 플루타미드 (flutamide), 닐루타미드 (nilutamide), 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 엘로티닙, 라파타닙 (lapatinib), 카네르티닙 (canertinib), ABX-EGF 항체, 에르비툭스 (erbitux), EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙 (lonafarnib), BMS-214662, 티피파르닙 (tipifarnib); 암이포스틴 (amifostine), NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산 (suberoyl analide hydroxamic acid), 발프로산 (valproic acid), 트리코스타틴 (trichostatin) A, FK-228, SU11248, 소라페닙 (sorafenib), KRN951, 암이노글루테티미드 (aminoglutethimide), 암사크린 (amsacrine), 아나그렐리드 (anagrelide), L-아스파라기나아제 (L-asparaginase), 칼메트-게랭균 (Bacillus Calmette-Guerin) (BCG) 백신, 블레오마이신 (bleomycin), 부세렐린 (buserelin), 부설판 (busulfan), 카르보플라틴 (carboplatin), 카르무스틴 (carmustine), 클로람부실 (chlorambucil), 시스플라틴 (cisplatin), 클라드리빈 (cladribine), 클로드로네이트 (clodronate), 시프로테론 (cyproterone), 시타라빈 (cytarabine), 다카르바진 (dacarbazine), 닉티노마이신 (dactinomycin), 다우노루비신 (daunorubicin), 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신 (epirubicin), 플루다라빈 (fludarabine), 플루드로코르티손 (fludrocortisone), 플루옥시메스테론 (fluoxymesterone), 플루타미드, 켐시타빈, 글리벡 (gleevec), 히드록시우레아, 이다루비신 (idarubicin), 이포스파미드 (ifosfamide), 이마티닙 (imatinib), 류프롤리드, 레바미솔 (levamisole), 로무스틴 (lomustine), 메클로레타민 (mechlorethamine), 멜팔란 (melphalan), 6-메트캅토퓨린, 메스나 (mesna), 메토트렉세이트 (methotrexate), 미토마이신 (mitomycin), 미토탄 (mitotane), 미톡산트론 (mitoxantrone), 닐루타미드, 옥트레오티드 (octreotide), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 파미드로네이트 (pamidronate), 펜토스타틴 (pentostatin), 플리카마이신 (plicamycin), 포르피머 (porfimer), 프로카르바진 (procarcabazine), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 리툭시맙 (rituximab), 스트렙토조신 (streptozocin), 테니포시드 (teniposide), 테스토스테론 (testosterone), 탈리도미드 (thalidomide), 티오구아닌 (thioguanine), 티오텐페파 (thiotepa), 트레티노인 (tretinoin), 빈데신 (vindesine), 13-시스-레티노산, 페닐알라닌 머스타드 (mustard), 우라실 머스타드, 에스트라무스틴 (estramustine), 알트레타민 (altretamine), 플록수리딘 (floxuridine), 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드 (cytosine arabinoside), 6-메르캅토퓨린, 데옥시코포르마이신 (deoxycoformycin), 칼시트리올 (calcitriol), 발루비신 (valrubicin), 미트라마이신 (mithramycin), 빈블라스틴 (vinblastine), 비노렐빈 (vinorelbine), 토포테칸 (topotecan), 라족

신 (razoxin), 마리마스타트 (marimastat), COL-3, 네오바스타트 (neovastat), BMS-275291, 스쿠알라민 (squalamine), 엔도스타틴 (endostatin), SU5416, SU6668, EMD121974, 인터루킨-12, 1M862, 안지오스타틴 (angiostatin), 비탁신 (vitaxin), 드롤록시펜 (droloxi fene), 이독시펜 (idoxyfene), 스피로노락톤 (spironolactone), 피나스테리드 (finasteride), 시미티딘 (cimitidine), 트라스투주맙 (trastuzumab), 데니루킨 디프티토스 (denileukin diftitox), 제피티닙 (gefitinib), 보르테지닙 (bortezomib), 파클리타셀 (paclitaxel), 아리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 도세탁셀 (docetaxel), 비노렐빈, 베바시주맙 (단일클론 항체) 및 에르비툭스, 무-크레모포르 (cremophor-free) 파클리타셀, 에피틸론 (epithilone) B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜 (pipendoxifene), ERA-923, 아르족시펜 (arzoxifene), 풀베스트란트 (fulvestrant), 아콜비펜 (acolbifene), 라소폭시펜 (lasofoxifene), 이독시펜 (idoxifene), TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신 (rapamycin), 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시롤리무스 (temsirolimus), AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트만닌 (wortmannin), ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스팀 (filgrastim), 다르베포에틴 (darbepoetin), 에리트로포이에틴 (erythropoietin), 과립구 콜로니-자극인자, 졸렌드로네이트 (zolendronate), 프레드니손 (prednisone), 세톡시맙 (cetuximab), 과립구 대식세포 콜로니-자극인자, 히스트렐린 (histrelin), 페길화 (pegylated) 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 페길화 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘 (azacitidine), PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드 (lenalidomide), 쟈투주맙 (gemtuzumab), 히드로코르티손 (hydrocortisone), 인터루킨-11, 텍스라족산 (dexrazoxane), 알렙투주맙 (alemtuzumab), 모든 트랜스 레티노산, 캐토코나졸 (ketoconazole), 인터루킨-2, 메게스트롤, 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone), 이브리투모맙 티وخ세탄 (ibritumomab tiuxetan), 안드로겐, 데시타빈 (decitabine), 헥사메틸멜라민, 베사로텐 (bexarotene), 토시투모맙 (tositumomab), 삼산화비소, 코르티손 (cortisone), 에디트로네이트 (editronate), 미토탄, 시클로스포린 (cyclosporine), 리포좀 다우노루비신, 에드위나 (Edwina)-아스파라기나아제, 스트론튬 89, 카소피탄트 (casopitant), 네투피탄트 (netupitant), NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론 (palonosetron), 아프레피탄트 (aprepitant), 디펜히드라민 (diphenhydramine), 히드록시진 (hydroxyzine), 메토클로프라미드 (metoclopramide), 로라제팜 (lorazepam), 알프라졸람 (alprazolam), 할로페리돌 (haloperidol), 드로페리돌 (droperidol), 드로나비놀 (dronabinol), 텍사메타손 (dexmethasone), 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진 (prochlorperazine), 그라니세트론 (granisetron), 온단세트론 (ondansetron), 돌라세트론 (dolasetron), 트로피세트론 (tropisetron), ss페그필그라스팀 (sspegfilgrastim), 에포에틴 (epoetin) 알파 및 다르베포에틴 알파, 이필리무맙, 베무라페닙 (vemurafenib), FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나아제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, EGFR TK 억제제, IGFR-TK 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제 억제제, mTOR 억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트-1 또는 2 억제제, 국소 접착 키나아제 억제제, Map 키나아제 키나아제 (mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 및 이들의 혼합물.

[0148] 일부 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 서방형 방출에 적합하다.

[0149] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료법, 특히 증식성 및/또는 종양성 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 치료법에 사용하기 위한 화합물을 제공한다.

[0150] 일부 특정 구현예에서, 증식성 및/또는 종양성 질환은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 암종; 식도, 두부, 신장, 간, 폐, 비인두, 경부, 난소, 체장, 전립선, 위 암; 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병 (APL), 급성 T-세포 림프아구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 호염기성 백혈병, 호산구성 백혈병, 과립구성 백혈병, 모양 세포 (hairy cell) 백혈병, 무백혈성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프아구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 거핵구성 백혈병, 소골수아구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 호중구성 백혈병 및 줄기 세포 백혈병); 악성 림프종, 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 육종; 중추신경계 종양; 생식계 종양; 고환암; 갑상선암; 성상세포종; 결장암, 흑색종, 및 혼합 종양.

[0151] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 활성량의 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 및/또는 종양성 질환의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0152] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료적 활성량의 본 발명의 화합물, 또는 이를 포함하는 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 암 줄기 세포 (CSC), 종양 개시 세포, 암 관련 간엽-유사 세포, 간엽 암세포, 또는 간엽 세포의 성장 또는 분화 억제 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0153]

본 발명의 상기 및 기타 특징 및 이점은, 첨부된 도면을 참조로, 하기 실시예를 통해 보다 용이하게 명백해질 것이다:

도 1은 HT-29 세포주 (인간 결장 선암)에서, 널리 알려진 항암 약물과 조합된 18 μM 의 시험 화합물 **XIX-3**의 조합 효과 [조합 지수 (CI) 분석]를 나타낸다. 이러한 예비적 결과는 HT29 세포주에서의 표준 화학치료법 제제와 화합물 **XIX-3** 조합의 시너지 효과를 입증하였다 (조합 지수: CI<1);

도 2는 SK-MEL-28 세포주 (인간 피부 악성 흑색종 세포주)의 세포 생존력에 대한 젤보라프 (Zelboraf) 와 조합된 화합물 **XIX-3**의 조합 효과의 블리스 (Bliss) 독립 모델 분석을 나타낸다. 화합물 **XIX-3**과 젤보라프 조합의 블리스 독립 모델 분석은 전반적으로 가산 효과 (additive effect)를 나타낸다. SK-MEL-28 세포주는 돌연변이된 B-Raf 돌연변이 V600E 및 야생형 N-Ras를 발현한다;

도 3은 A375 세포주 (인간 피부 악성 흑색종 세포주)의 세포 생존력에 대한 젤보라프와 조합된 화합물 **XIX-3**의 조합 효과의 블리스 독립 모델 분석을 나타낸다. 화합물 **XIX-3**과 젤보라프 조합의 블리스 독립 모델 분석은 전반적으로 가산 효과를 나타낸다. A375 세포주는 돌연변이된 B-Raf 돌연변이 600E를 발현한다;

도 4는 MOLM-14 세포주 (인간 급성 끌수성 백혈병 세포주)의 세포 생존력에 대한 시타라빈과 조합된 화합물 **XXIV-3**의 조합 효과의 블리스 독립 모델 분석을 나타낸다. 화합물 **XXIV-3**과 시타라빈 조합의 블리스 독립 모델 분석은 전반적으로 가산 효과를 나타낸다. MOLM-14 세포주는 FLT3/ITD 돌연변이를 발현한다;

도 5는 NanoSizer Zeta Series, Malverne Instruments를 사용하여 동적 광 산란 기법으로 측정된 PLGA-PLGAPEG:**XIX-2** 나노입자의 크기 분포를 나타낸다. 이러한 동적 광 산란 (DLS) 분석은 나노입자 크기의 유체 역학적 직경 평균 173 nm 및 다분산 지수 (PDI) 0.103을 나타낸다;

도 6은 CDCl_3 중 화합물 **XII-3**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 7은 $\text{DMSO}-d_6$ 중 화합물 **XII-4**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 8은 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ 중 화합물 **XII-4**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 9는 CDCl_3 중 화합물 **XIX-2**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 10은 $\text{DMSO}-d_6$ 중 화합물 **XIX-3**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 11은 D_2O 중 화합물 **XIX-3**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 12는 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ 중 화합물 **XIX-3**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 13은 CD_3OD 중 화합물 **XXIV-2**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 14는 CDCl_3 중 화합물 **XXIV-2**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 15는 $\text{DMSO}-d_6$ 중 화합물 **XXIV-3**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 16은 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$ 중 화합물 **XXIV-3**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다;

도 17은 $\text{DMSO}-d_6$ 중 화합물 **XLV-1**의 ^1H NMR 스펙트럼을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0154]

상세한 설명

[0155]

본 명세서에서, 용어 "알킬"은, 단독으로 또는 다른 기와의 조합으로, 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 탄소수 1 내지 16, 더욱 바람직하게는 탄소수 1 내지 10의 분지쇄 또는 직쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 의미 한다.

[0156]

용어 "저급 알킬" 또는 " $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ -알킬"은, 단독으로 또는 조합으로, 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 분지쇄

알킬기, 바람직하게는 탄소수 1 내지 5 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 및 특히 바람직하게는 탄소수 1 내지 3 의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미한다. 직쇄 및 분지쇄 C₁-C₆ 알킬기의 예는, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸 이성질체, 헥실 이성질체 및 햅틸 이성질체, 바람직하게는 메틸 및 에틸 및 가장 바람직하게는 메틸이다.

[0157] 용어 "저급 알콕시" 또는 "C₁-C₆-알콕시" 는 기 R'-O- 를 의미하고, 여기서 R' 는 저급 알킬이고, 용어 "저급 알킬" 은 상기 제시된 의미를 갖는다. 저급 알콕시기의 예는, 메톡시, 에톡시, n-프로포록시, 이소프로포록시, n-부톡시, 이소부톡시, sec.-부톡시 및 tert.-부톡시, 바람직하게는 메톡시 및 에톡시 및 가장 바람직하게는 에톡시이다.

[0158] 용어 "저급 알케닐" 또는 "C₂-C₆-알케닐" 은 올레핀 결합 및 2 내지 6 개, 바람직하게는 2 내지 5 개, 특히 바람직하게는 2 내지 4 개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 잔기를 의미한다. 알케닐기의 예는, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 이소프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐 및 이소부테닐이다. 바람직한 예는 2-프로페닐이다.

[0159] 용어 "시클로알킬" 또는 "C₃-C₆-시클로알킬" 은 3 내지 6 개의 탄소 원자를 함유하는 포화 카르보시클릭기, 예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 또는 시클로헵틸을 의미한다. 특히 바람직하게는 시클로부틸 및 시클로펜틸이다.

[0160] 용어 "헤테로시클릭기" 는 완전히 포화 또는 불포화된, 방향족 또는 비(非)방향족 시클릭기, 예를 들어 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6 원 모노시클릭기 또는 7 내지 11 원 바이시클릭 고리 시스템을 의미한다. 헤테로시클릭기의 각각의 고리는 질소 원자, 산소 원자 및/또는 황 원자로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 가질 수 있다. 바람직한 헤테로시클릭기는 피페리딘 및 모르폴린이다.

[0161] 용어 "할로겐" 은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미하고, 여기서 불소, 염소 및 브롬이 바람직하다.

[0162] 용어 "저급 할로겐알킬" 또는 "할로겐-C₁-C₆-알킬" 은 하나 이상의 할로겐 원자를 함유하는 저급 알킬기를 의미한다.

[0163] 용어 "카르복실" 은 기 -COOH 를 의미한다.

[0164] 용어 "저급 카르복실알킬" 또는 "카르복실-C₁-C₆-알킬" 은 하나 이상의 카르복실기를 함유하는 저급 알킬기를 의미한다.

[0165] 용어 "헤테로아릴" 은 일반적으로 하나 이상의 헤테로원자를 포함하고, 질소, 산소 및/또는 황으로부터 선택되는 1 또는 2 개의 원자를 부가적으로 포함할 수 있는 방향족 5- 또는 11-원 고리, 예컨대 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 2-옥소-1,2-디히드로피리디닐, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이소티아졸릴 및 티아졸릴을 의미한다. 용어 "헤테로아릴" 은 나아가 2 개의 5- 또는 6-원 고리 (여기서 1 개 또는 2 개의 고리 모두는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되는 1, 2 또는 3 개의 원자를 함유할 수 있음) 를 포함하는 바이시클릭 방향족 또는 부분적으로 불포화된 기, 예컨대 쿠놀리닐, 이소쿠놀리닐, 신놀리닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 티오페닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피라졸로[1,5-a]피리딜, 이미다조[1,2-a]피리딜, 쿠녹살리닐, 벤조티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 3,4-디히드로-1H-이소퀴놀리닐 및 3,4-디히드로-2H-피리도[3,2-b] [1,4]옥사지닐을 의미한다. 바람직한 헤테로아릴기는 피리딜 및 피라지닐이다.

[0166] 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 은 생물학적으로 또는 다르게 비(非)바람직하지 않은, 유리 염기 또는 유리 산의 특성 및 생물학적 효능을 보유하는 염을 의미한다. 염은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 바람직하게는 염산, 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로파온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 살리실산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄솔폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔솔폰산, 벤젠솔폰산, N-아세틸시스테인 등과 함께 형성된다. 또한, 이러한 염은 무기 염기 또는 유기 염기의 유리 산에의 첨가에 의해 제조될 수 있다. 무기 염기에서 유래된 염에는, 비제한적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등이 포함된다. 유기 염기에서 유래된 염에는, 비제한적으로, 1차, 2차 및 3차 아민, 치환 아민 (자연 발생 치환 아민 포함), 시클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 리신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염이 포함된다. 화학식 I 의 화합물은 또한 양쪽성이온의

형태로 존재할 수 있다.

[0167] 화학식 I 의 화합물의 특히 바람직한 약학적으로 허용가능한 염은 히드로클로라이드 염이다.

[0168] 화학식 I 의 화합물은 또한 용매화될 수 있고, 예를 들어 수화될 수 있다. 용매화는 제조 공정 중에 유발되거나, 또는 예를 들어 초기에 무수인 화학식 I 또는 II 의 화합물의 흡습성으로 인해 (수화) 일어날 수 있다. 용어 "약학적으로 허용가능한 염"에는 또한 생리학적으로 허용가능한 용매화물이 포함된다.

[0169] "이성질체"는 동일한 분자식을 갖지만, 이의 원자의 결합 순서 또는 성질, 또는 원자의 공간 배열이 상이한 화합물이다. 원자의 공간 배열이 상이한 이성질체는 "입체이성질체"로 언급된다. 서로 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"로 언급되고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체", 또는 때때로 광학 이성질체로 언급된다.

[0170] 본원에 사용된 바, 용어 "개체" 또는 "환자"는 서로 교환해서 사용가능하다. 본원에 사용된 바, 용어 "개체" 또는 "환자"는 동물 (예를 들어, 조류, 파충류 및 포유류), 바람직하게는 비(非)-영장류 (예를 들어, 낙타, 당나귀, 얼룩말, 소, 돼지, 말, 염소, 양, 고양이, 개, 래트 및 마우스) 및 영장류 (예를 들어, 원숭이, 침팬지 및 인간)를 포함하는 포유류, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0171] 본원에 사용된 바, 용어 "치료법들" 및 "치료법"은 질환 (이와 관련된 바이러스 감염 또는 증상, 암 등 포함)의 예방, 치료, 관리 또는 개선에 사용될 수 있는 임의의 프로토콜(들), 방법(들) 조성물, 제형 및/또는 제제(들)을 의미할 수 있다. 특정 구현예에서, 용어 "치료법들" 및 "치료법"은 생물학적 치료법, 지원적 치료법 및/또는 당업자에게 공지된 상이한 질환의 치료, 관리, 예방 또는 개선에 유용한 기타 치료법을 의미한다.

[0172] 용어 화합물의 "치료적 유효량"은 질환의 증상을 예방, 완화 또는 개선하거나 또는 치료될 개체의 생존을 연장시키는데 효과적인 화합물의 양을 의미한다. 치료적 유효량의 측정은 당업계의 기술에 속한다. 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효량 또는 투여량은 폭넓은 범위 내에서 가변적일 수 있고, 당업계에 공지된 방식으로 측정될 수 있다. 상기와 같은 투여량은 투여되는 특정 화합물(들), 투여 경로, 치료될 상태 및 치료될 환자를 포함하는, 각각의 특정한 경우에서의 각각의 요구조건에 따라 조정될 수 있다. 일반적으로, 체중 약 70 kg 의 성인에의 경우 또는 비경구 투여의 경우, 0.1 mg 내지 5 g, 바람직하게는 약 0.1 mg 내지 1 g, 더욱 바람직하게는 0.5 mg 내지 500 mg, 및 가장 바람직하게는 약 1 mg 내지 300 mg 의 1 일 투여량이 적합할 수 있지만, 지시되는 경우, 상한은 초과될 수 있다. 1 일 투여량은 단일 용량 또는 분할된 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 비경구 투여의 경우, 연속 주입으로서 제공될 수 있다.

[0173] 용어 "및 약학적으로 허용가능한 담체"에는 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장성 및 흡수 지연제를 포함하는, 약학적 투여와 양립가능한 임의의 및 모든 물질, 및 약학적 투여와 양립가능한 기타 물질 및 화합물이 포함되는 것으로 의도된다. 임의의 통상의 매질 또는 제제가 활성 화합물과 양립가능한 한, 본 발명의 조성물에서의 이의 사용이 고려된다. 추가의 활성 화합물이 또한 조성물에 혼입될 수 있다.

[0174] 본원에 사용된 바, 용어 "치료하다", "치료" 및 "치료하는"은 바이러스 감염을 치료하기 위한 개체에의 치료법(들)의 투여가, 치료법 또는 치료법들 조합의 투여로부터 야기되는 하기 효과 중 1, 2, 3, 4, 5 가지 또는 그 이상을 나타내는 것을 의미한다: (i) 질환 및/또는 이와 관련된 증상의 중증도의 감소 또는 개선; (ii) 질환 및/또는 이와 관련된 증상의 지속기간의 감소; (iii) 질환 및/또는 이와 관련된 증상의 퇴보; (iv) 병원체 역가의 감소; (v) 질환과 관련된 장기 손상의 감소; (vi) 개체 입원의 감소; (vii) 입원기간의 감소; (viii) 개체 생존의 증가; (ix) 감염의 제거; (x) 감염 및/또는 이와 관련된 증상 진행의 억제; (xi) 세포, 조직 또는 개체에서 또 다른 세포, 조직 또는 개체로의 바이러스 확산의 예방; 및/또는 (xii) 또 다른 치료법의 치료적 효과의 증진 또는 개선.

[0175] "전구약물"은 생물학적 시스템 내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 화합물을 의미한다. 전구약물은 약물 그 자체보다 덜 활성이거나 불활성인 화학적 유도체이다. 신체 내 투여 및 확산 후, 전구약물 유도체는 활성 약물을 방출하는 하나 이상의 대사 과정을 거친다. 전구약물의 약물로의 전환은 일반적으로 효소 과정의 조절 하에서 (통상적으로 대사적 수단, 예를 들어 가수분해, 환원 또는 산화에 의해) 수행되고, 빈번하지는 않지만 신체 내 이의 확산 중 전형적인 화학 반응에 의해 수행된다. 담체와 약물 사이의 연결은, 비제한적으로, 에스테르, 아미드, 카르보네이트, 카르바메이트, 이민, 아세탈, 에테르 (예를 들어 글루코로 공액) 산화가능한 관능기 및 분자 시스템, 환원가능한 관능기 및 분자 시스템, 광활성화 관능기 및 광활성화 분자 시스템일 수 있다. 예를 들어, 히드록실기 함유 화합물의 에스테르 전구약물은 생체내 가수분해에 의해 모 (parent) 분자로 전환될 수 있다. 히드록실기를 함유하는 본 발명의 화합물의 적합한 에스테르는, 예를 들어 아세테

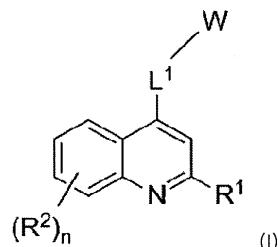
이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 말로네이트, 옥살레이트, 살리실레이트, 프로피오네이트, 속시네이트, 푸마레이트, 말레이트, 메틸렌-비스-β-히드록시나프토네이트, 젠티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 시클로헥실술파메이트 및 퀴네이트이다. 또 다른 예로서, 카르복시기를 함유하는 본 발명의 화합물의 예는 [F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 18:379, 1987]에 기재되어 있고, 상기 문헌은 본원에 참조로서 인용됨). 유사하게, 아미노기를 함유하는 화합물의 아실 전구약물은 생체내 가수분해에 의해 모 분자로 전환될 수 있다 (이들 및 다른 관능기 (아민 포함)에 대한 전구 약물의 예는, [Prodrugs: Challenges and Rewards (Parts 1 and 2); Ed V. Stella, R. Borchardt et al., Springer, 2007]에 기재되어 있고, 상기 문헌은 본원에 참조로서 인용됨).

[0176]

전구약물 담체 시스템은 일반적으로 물 또는 액체 용해도를 증가시키고, 독성을 감소시키고, 민감한 화합물의 화학적 및 생물학적 안정성을 증가시키고, 신체 내 순환 시간 ($T_{1/2}$), 기관 분포 (PK-PD 프로파일링) 및 부위 특이적 표적화를 증가시키기 위하여 사용된다.

[0177]

제 1 측면에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 제공한다:



[0178]

[식 중,

[0180]

R^1 은 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3 개의 헤테로원자를 포함하는 임의로 치환된 헤테로방향족 5 내지 9-원 고리로부터 선택되고;

[0181]

R^2 는 Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 니트로 또는 NR⁷R⁸, NR⁷-(CO)-R⁸, NR⁷-(CO)-O-R⁸, NR⁷-(CO)-NR⁷R⁸, O-(CO)⁷, O-(CO)-O-R⁷, O-(CO)-NR⁷R⁸, (CO)R⁷, (CO)-O-R⁷, (CO)-NR⁷R⁸, SO₂R⁷, SO₂NR⁷R⁸, NR⁷-SO₂-R⁸ (여기서 R⁷ 및 R⁸은 독립적으로 수소, C₁-C₆ 알킬, 페닐 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (Cl, F, I, Br, C₁-C₆ 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR⁷R⁸로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)을 나타냄), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0182]

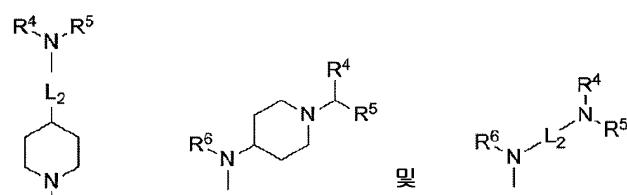
L¹은 결합 또는 임의로 치환된 C₁-C₁₄알킬(-R³), N(-R³), C=O, (CO)-O, (CO)-NR⁷ 및 O로부터 선택되고;

[0183]

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0184]

W는 하기로부터 선택되고;



[0185]

[0186] {식 중,

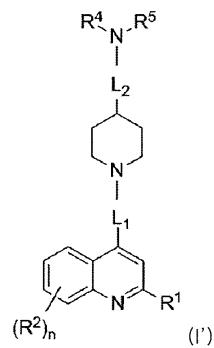
[0187] L_2 는 결합 또는 임의로 치환된 C_1-C_{14} 알킬($-R^3$), $N(-R^3)$, $C=O$, $(CO)-O$, $(CO)-NR^7$ 및 O 로부터 선택되고; 여기서 R^3 은 H , 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로시클로알킬, 임의로 치환된 C_1-C_8 -알킬, 임의로 치환된 C_2-C_8 -알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_8 -알키닐, 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬, 및 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알케닐로부터 선택되고; 여기서 R^7 은 상기 정의된 바와 같고;

[0188] R^4 및 R^5 는 수소, C_1-C_6 알킬 또는 폐닐 (Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (여기서 폐닐기는 Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 CH_2-CH_2 -폐닐 (여기서 폐닐기는 Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨), $(CO)-R^7$, $(CO)-OR^7$, $(CO)-NR^7R^8$, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 아릴, 모노시클릭 또는 바이시클릭 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되거나, R^4 및 R^5 는 연결되어 헤테로시클릭기를 형성하고;

[0189] R^6 은 H , C_1-C_6 알킬, 모노시클릭 또는 바이시클릭 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택됨},

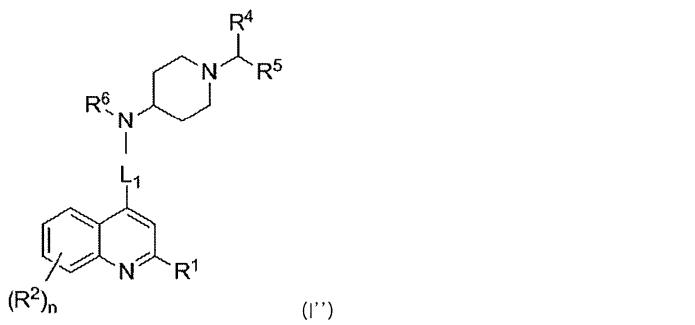
[0190] 여기서, 용어 "임의로 치환된"은 Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 (여기서 R^7 및 R^8 은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, 폐닐 (Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨) 또는 벤질 (Cl , F , I , Br , C_1-C_6 알킬, 하나 이상의 할로겐으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, 히드록시, 시아노, 니트로 또는 NR^7R^8 로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환됨)을 나타냄), 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 시클로알케닐, 시클로알키닐, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 임의로 치환되는 것을 의미함].

[0191] 본 발명의 화합물의 일 특정 구현예는 화학식 (I')의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다:



[0193] [식 중, L_1 , L_2 , R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 는 상기 정의된 바와 같음].

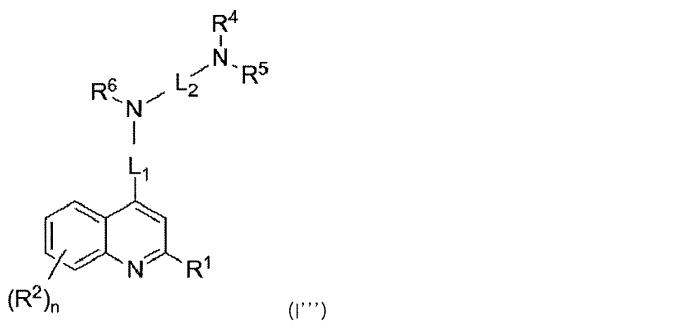
[0194] 본 발명의 화합물의 추가적인 특정 구현예는 화학식 (I'')의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다:



[0195]

[식 중, L₁, L₂, R¹, R², R⁴, R⁵ 및 R⁶은 상기 정의된 바와 같음].

본 발명의 화합물의 또 다른 추가적인 특정 구현에는 화학식 (I'') 의 화합물 및 이의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물 또는 전구약물을 포함한다:



[0198]

[식 중, L₁, L₂, R¹, R², R⁴, R⁵ 및 R⁶은 상기 정의된 바와 같음].

본 발명에 따른 일부 바람직한 화합물은 하기와 같다:

2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (I-3);

7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (II-3);

2-페닐-4-([1,4']-바이피페리딘-1'-일)퀴놀린 (III-3);

2-페닐-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (IV-1);

2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린 (V-1);

2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VI-5);

2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VII-4);

2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VIII-5);

2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (IX-1);

2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (X-5);

2-(1,1'-바이페닐)-4-일-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XI-1);

2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XII-3);

2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XIII-7);

2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XIV-7);

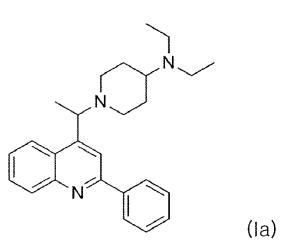
2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XV-7);

7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XVI-3);

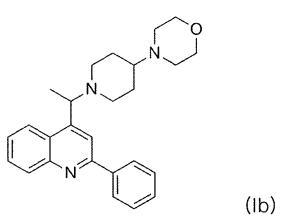
- [0217] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 (XVII-5);
- [0218] 4-[4-(N,N-디에틸아미노)피페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 (XVIII-1);
- [0219] 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XIX-2);
- [0220] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 (XX-4);
- [0221] 2-페닐-4-{1-[4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXI-3);
- [0222] 2-페닐-4-{1-[(1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXII-3);
- [0223] 2-페닐-4-{1-[4-(tert-부틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXIII-1);
- [0224] 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXIV-2);
- [0225] 2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-프로판-2-일}퀴놀린 트리플루오로아세테이트 염 (XXV-6);
- [0226] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 (XXVI-3);
- [0227] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 (XXVII-1);
- [0228] 7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXVIII-1);
- [0229] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXIX-1);
- [0230] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXX-2);
- [0231] 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXXI-1);
- [0232] N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 (XXXII-1);
- [0233] 7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 (XXXIII-1);
- [0234] 2-페닐-4-{1-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 (XXXIV-1);
- [0235] 7-클로로-2-페닐-4-{1-[(N-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 (XXXV-1);
- [0236] N¹,N¹-디메틸-N²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 (XXXVI-1);
- [0237] N¹,N¹,N²-트리메틸-N²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 (XXXVII-1);
- [0238] N¹,N¹,N²-트리메틸-N²-(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 (XXXVIII-1);
- [0239] N¹,N¹,N³-트리메틸-N³-[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]-프로판-1,3-디아민 (XXXIX-1);
- [0240] N¹,N¹-디메틸-N³-(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 트리플루오로아세테이트 염 (XL-2);
- [0241] N¹,N¹-디메틸-N³-(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 (XLI-1);
- [0242] N¹,N¹-디메틸-N³-[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민 (XLII-1);
- [0243] N-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 (XLIII-1);
- [0244] N¹,N¹-디메틸-N³-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민 (XLIV-1);
- [0245] 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 (XLV-1).
- [0246] 본 발명의 화합물의 일부 바람직한 염은 하기와 같다:
- [0247] 2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (I-4);
- [0248] 7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (II-4);
- [0249] 2-페닐-4-([1,4']-바이피페리딘-1'-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (III-4);
- [0250] 2-페닐-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (IV-2);

- [0251] 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)페페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (V-2);
- [0252] 2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VI-6);
- [0253] 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VII-5);
- [0254] 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VIII-6);
- [0255] 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (IX-2);
- [0256] 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (X-6);
- [0257] 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XI-2);
- [0258] 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XII-4);
- [0259] 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIII-8);
- [0260] 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIV-8);
- [0261] 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XV-8);
- [0262] 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVI-4);
- [0263] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVII-6);
- [0264] 4-[4-(N,N-디에틸아미노)페페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVIII-2);
- [0265] 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIX-3);
- [0266] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XX-5);
- [0267] 2-페닐-4-{1-[4-[벤질(페네틸)아미노]-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXI-4);
- [0268] 2-페닐-4-{1-[(1,4'-바이페페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXII-4);
- [0269] 2-페닐-4-{1-[4-(tert-부틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIII-2);
- [0270] 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIV-3);
- [0271] 2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-프로판-2-일}퀴놀린 트리플루오로아세테이트 염 (XXV-6);
- [0272] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-페페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVI-4);
- [0273] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-페페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVII-2);
- [0274] 7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질페페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVIII-2);
- [0275] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질페페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIX-2);
- [0276] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-페페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXX-3);
- [0277] 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-페페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXI-2);
- [0278] N-(1-벤질페페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (XXXII-2);
- [0279] 7-클로로-2-페닐-4-[(N-벤질-페페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXIII-2);
- [0280] 2-페닐-4-{1-[(N-벤질-페페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXIV-2);
- [0281] 7-클로로-2-페닐-4-{1-[(N-벤질-페페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXV-2);
- [0282] $N^1, N^1\text{-}N^2\text{-}N^3\text{-}(2\text{-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일})\text{-에탄-1,2-디아민}$ 히드로클로라이드 염 (XXXVI-2);
- [0283] $N^1, N^1\text{-}N^2\text{-트리메틸-}N^3\text{-}(2\text{-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일})\text{-에탄-1,2-디아민}$ 히드로클로라이드 염 (XXXVII-2);
- [0284] $N^1, N^1\text{-}N^2\text{-트리메틸-}N^3\text{-}(2\text{-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸})\text{-에탄-1,2-디아민}$ 히드로클로라이드 염 (XXXVIII-2);
- [0285] $N^1, N^1\text{-}N^2\text{-트리메틸-}N^3\text{-}[2\text{-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일}]$ -프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXIX-2);

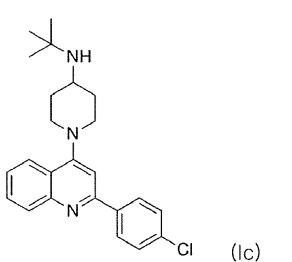
- [0286] $N^1,N^1\text{-디메틸-}N^3\text{-(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 트리플루오로아세테이트 염 (XL-2);}$
- [0287] $N^1,N^1\text{-디메틸-}N^3\text{-(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLI-2);}$
- [0288] $N^1,N^1\text{-디메틸-}N^3\text{-[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLII-2);}$
- [0289] $N\text{-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (XLIII-2);}$
- [0290] $N^1,N^1\text{-디메틸-}N^3\text{-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLIV-2);}$
- [0291] $2\text{-페닐-4-\{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일\}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XLV-1).}$
- [0292] 일 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (Ia) 의 화합물 (XIX-2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:



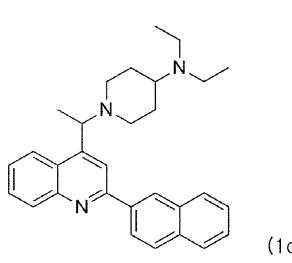
- [0293]
- [0294] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (Ib) 의 화합물 (XLV-1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:



- [0295]
- [0296] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (Ic) 의 화합물 (XII-3) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:



- [0297]
- [0298] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 화합물은 화학식 (Id) 의 화합물 (XXIV-2) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물 또는 전구약물이다:



- [0299]
- [0300] 추가적인 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능

한 염, 용매화물 또는 전구약물, 및 약학적으로 허용가능한 보조제, 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학적 조성물은 하나 이상의 항바이러스제 또는 하나 이상의 항신생물제를 추가로 포함할 수 있다.

[0301] 본 발명의 약학적 조성물의 일 특정 구현예에서, 치료적 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화합물은 나노입자로 제형화 또는 공-제형화된다. 바람직한 나노입자는 리포좀 및 PLGA, PLGA-PEG 나노입자 (블록 유형 AB, BA, ABA 또는 BAB, 여기서 A = PLGA 이고, B = PEG 임), 표적화된 나노입자 (예를 들어 RGD 서열 또는 기타 신호전달 또는 수용체 모티프 사용), 중합체성 나노입자 및 나노어셈블링 (nanoassembling) 시스템, 지질 나노입자로부터 선택된다. 참조, 예를 들어: [Danhier F. et al. J. Control. Release 2012 (161) 505-522], [Dinarvand R. et al. Int. J. Nanomedicine 2011 (6) 877-895], [Danhier F. et al. Mol Pharm. 2012 (9) 2961-2973], [Mu L. et al. J. Control Release 2003 (86) 33-48], [Danhier F. et al. J. Control Release 2010 (148) 135-146], [Danhier F. et al. J. Control. Release 2009 (133) 11-17], [Sah H. et al. Int. J. Nanomedicine 2013 (8) 747-765], [Pan J. et al. Biomaterials 2008 (29) 2663-2672]. 예를 들어, PLGA 제형으로 공지된 제품: Lupron Depot[®], Sandostatin LAR Depot[®], Zoladex[®], Vivitrol[®], Risperdal Consta[®], OsteoScaf[®], Arestin[®] 및 Atridox[®]; 나노입자로 공지된 제품: Abraxane[®]; 생체적합성 중합체로부터의 나노입자로 공지된 제품: Livatag[®], 및 리포좀 제형으로 공지된 제품: Myocet[®], Daunoxome[®], Caelys[®]/Doxil[®].

[0302] 또 다른 구현예에 있어서, 본 발명의 약학적 조성물은 중합체성 생분해성 조성물로 이루어진 나노입자를 포함한다. 상기 중합체는 7 내지 240 kDa 의 분자량을 갖는 폴리 (DL-락트-코-글리콜산) (Poly (DL-Lactic-co-glycolic acid)); 또는 폴리락트산 (PLA) 및 폴리글리콜산 (PGA)의 공중합체 (여기서, 분자비는 95:5 내지 50:50 임) 기반일 수 있다.

[0303] 본 발명의 일 특정 구현예에서, 나노입자는 리소좀 생분해성 조성물로 이루어진다. 임의로, 나노입자는 불활성제 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 과 결합된다. 또 다른 구현예에서, 상기 나노입자는 약 40 내지 약 600 nm 의 평균 크기를 갖는다.

[0304] 추가적인 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 치료적 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화합물 및 치료적 유효량의 항신생물제로부터 선택되는 하나 이상의 기타 활성제와의 조합을 포함한다. 상기 조합을 구성하는 생성물들은 암 치료법에서 동시적, 개별적 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0305] 본 발명의 조성물에 포함되는 항신생물제는 바람직하게는 하기로부터 선택된다: 에버롤리무스 (everolimus), 트라벡테딘 (trabectedin), 아브락산 (abraxane), TLK 286, AV-299, DN-101, 파조파닙 (pazopanib), GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, 엔스타우린 (enzastaurin), 반데타닙 (vandetanib), ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, 페메트렉세드 (pemetrexed), 엘로티닙 (erlotinib), 다사타닙 (dasatanib), 닐로티닙 (nilotinib), 데카타닙 (decatanib), 파니투무맙 (panitumumab), 암루비신 (amrubicin), 오레고보맙 (oregovomab), Lep-etu, 놀라트렉세드 (nolatrexed), azd2171, 바타불린 (batabulin), 오파투무맙 (ofatumumab), 자놀리무맙 (zanolimumab), 에도테카린 (edotecarin), 테트란드린 (tetrandrine), 루비테칸 (rubitecan), 테스밀리펜 (tesmilifene), 오블리메르센 (oblimersen), 티실리무맙 (ticilimumab), 이필리무맙 (ipilimumab), 고시폴 (gossypol), Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, 실렌지티드 (cilengitide), 지마테칸 (gimatecan), IL13-PE38QQR, TNO 1001, IPdR1 KRX-0402, 루칸thon (lucanthone), LY 317615, 뉴라디암 (neuradiab), 비테스판 (vitespan), Rta 744, Sdx 102, 탈람파넬 (talampbane1), 아트라센탄 (atrasentan), Xr 311, 로미펩신 (romidepsin), ADS-100380, 수니티닙 (sunitinib), 5-플루오로우라실, 보리노스타트 (vorinostat), 에토포시드 (etoposide), 젠시타빈 (gemcitabine), 독소루비신 (doxorubicin), 이리노테칸 (irinotecan), 리포좀 독소루비신, 5'-데옥시-5-플루오로우리딘, 빙크리스틴 (vincristine), 테모졸로미드 (temozolamide), ZK-304709, 셀리시클립 (seliciclib), PD0325901, AZD-6244, 카페시타빈 (capecitabine), L-글루탐산, N-[4-[2-(2-아미노-4,7-디히드로-4-옥소-1H-피롤로[2,3-d]피리미딘-5-일)-에틸]-벤조일]-2나트륨 염 7수화물, 캄프토테신 (camptothecin), PEG-라벨된 이리노테칸, 타목시펜, 토레미펜 (toremifene) 시트레이트, 아나스트라졸 (anastrazole), 엑세메스탄 (exemestane), 레트로졸 (letrozole), DES(디에틸스틸베스트롤) (diethylstilbestrol), 에스트라디올 (estradiol), 에스트로겐 (estrogen), 공액 에스트로겐, 베바시주맙 (bevacizumab), IMC-1C11, CHIR-258, 3-[5-(메틸솔포닐페페라딘메틸)-인돌릴]-퀴놀론, 바탈라닙 (vatalanib), AG-013736, AVE-0005, [D-Ser(But)₆, Azg₁₀] 의 아세테이트 염 (pyro-Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(But)-Leu-Arg-Pro-Azg₁₀-NH₂ 아세테이트)

[$C_{59}H_{84}N_{18}O_{14}-(C_2H_4O_2)x$, 여기서 $x = 1$ 내지 2.4], 고세렐린 (goserelin) 아세테이트, 류프롤리드 (leuprolide) 아세테이트, 트립토렐린 (triptorelin) 파모에이트, 메드록시프로게스테론 (medroxyprogesterone) 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 메게스트롤 (megestrol) 아세테이트, 랄록시펜 (raloxifene), 비칼루타미드 (bicalutamide), 플루타미드 (flutamide), 닐루타미드 (nilutamide), 메게스트롤 아세테이트, CP-724714; TAK-165, HKI-272, 엘로티닙, 라파타닙 (lapatinib), 카네르티닙 (canertinib), ABX-EGF 항체, 에르비툭스 (erbitux), EKB-569, PKI-166, GW-572016, 로나파르닙 (lonafarnib), BMS-214662, 티피파르닙 (tipifarnib); 아미포스틴 (amifostine), NVP-LAQ824, 수베로일 아날리드 히드록삼산 (suberoyl analide hydroxamic acid), 발프로산 (valproic acid), 트리코스타틴 (trichostatin) A, FK-228, SU11248, 소라페닙 (sorafenib), KRN951, 아미노글루테티미드 (aminoglutethimide), 암사크린 (amsacrine), 아나그렐리드 (anagrelide), L-아스파라기나아제 (L-asparaginase), 칼메트-게랭균 (Bacillus Calmette-Guerin) (BCG) 백신, 블레오마이신 (bleomycin), 부세렐린 (buserelin), 부설판 (busulfan), 카르보플라틴 (carboplatin), 카르무스틴 (carmustine), 클로람부실 (chlorambucil), 시스플라틴 (cisplatin), 클라드리빈 (cladribine), 클로드로네이트 (clodronate), 시프로테론 (cyproterone), 시타라빈 (cytarabine), 다카르바진 (dacarbazine), 닉티노마이신 (dactinomycin), 다우노루비신 (daunorubicin), 디에틸스틸베스트롤, 에피루비신 (epirubicin), 플루다라빈 (fludarabine), 플루드로코르티손 (fludrocortisone), 플루옥시메스테론 (fluoxymesterone), 플루타미드, 켐시타빈, 글리벡 (gleevec), 히드록시우레아, 이다루비신 (idarubicin), 이포스파미드 (ifosfamide), 이마티닙 (imatinib), 류프롤리드, 레바미솔 (levamisole), 로무스틴 (lomustine), 메클로레타민 (mechlurethamine), 멜팔란 (melphalan), 6-메르캅토퓨린, 메스나 (mesna), 메토트렉세이트 (methotrexate), 미토마이신 (mitomycin), 미토탄 (mitotane), 미톡산트론 (mitoxantrone), 닐루타미드, 옥트레오티드 (octreotide), 옥살리플라틴 (oxaliplatin), 패미드로네이트 (pamidronate), 펜토스타틴 (pentostatin), 플리카마이신 (plicamycin), 포르피머 (porfimer), 프로카르바진 (procabazine), 랄티트렉세드 (raltitrexed), 리툭시맙 (rituximab), 스트렙토조신 (streptozocin), 테니포시드 (teniposide), 테스토스테론 (testosterone), 탈리도미드 (thalidomide), 티오구아닌 (thioguanine), 티오텐페 (thiotepa), 트레티노인 (tretinoin), 빈데신 (vindesine), 13-시스-래티노산, 폐닐알라닌 머스타드 (mustard), 우라실 머스타드, 에스트라무스틴 (estramustine), 알트레타민 (altretamine), 플록수리딘 (flouxuridine), 5-데옥시우리딘, 시토신 아라비노시드 (cytosine arabinoside), 6-메르캅토퓨린, 데옥시코포르마이신 (deoxycoformycin), 칼시트리올 (calcitriol), 발루비신 (valrubicin), 미트라마이신 (mithramycin), 빈블라스틴 (vinblastine), 비노렐빈 (vinorelbine), 토포테칸 (topotecan), 라족신 (razoxin), 마리마스타트 (marimastat), COL-3, 네오바스타트 (neovastat), BMS-275291, 스쿠알라민 (squalamine), 엔도스타틴 (endostatin), SU5416, SU6668, EMD121974, 인터루킨-12, 1M862, 안지오스타틴 (angiostatin), 비탁신 (vitaxin), 드롤록시펜 (droloxifene), 이독시펜 (idoxyfene), 스피로노락톤 (spironolactone), 피나스테리드 (finasteride), 시미티딘 (cimitidine), 트라스투주맙 (trastuzumab), 테니루킨 디프티툭스 (denileukin diftitox), 제피티닙 (gefitinib), 보르테지맙 (bortezimib), 파클리티셀 (paclitaxel), 이리노테칸, 토포테칸, 독소루비신, 도세타셀 (docetaxel), 비노렐빈, 베바시주맙 (단일클론 항체) 및 에르비툭스, 무-크레모포르 (cremophor-free) 파클리티셀, 에피틸론 (epithilone) B, BMS-247550, BMS-310705, 드롤록시펜, 4-히드록시타목시펜, 피펜독시펜 (pipendoxifene), ERA-923, 아르족시펜 (arzoxifene), 풀베스트란트 (fulvestrant), 아콜비펜 (acolbifene), 라소포시펜 (lasofoxifene), 이독시펜 (idoxifene), TSE-424, HMR-3339, ZK186619, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, 라파마이신 (rapamycin), 40-O-(2-히드록시에틸)-라파마이신, 템시룰리무스 (temsirolimus), AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, 보르트만닌 (wortmannin), ZM336372, L-779,450, PEG-필그라스팀 (filgrastim), 다르베포에틴 (darbepoetin), 에리트로포이에틴 (erythropoietin), 과립구 콜로니-자극인자, 졸렌드로네이트 (zolendronate), 프레드니손 (prednisone), 세툭시맙 (cetuximab), 과립구 대식세포 콜로니-자극인자, 히스트렐린 (histrelin), 페길화 (pegylated) 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2a, 페길화 인터페론 알파-2b, 인터페론 알파-2b, 아자시티딘 (azacitidine), PEG-L-아스파라기나아제, 레날리도미드 (lenalidomide), 젠투주맙 (gemtuzumab), 히드로코르티손 (hydrocortisone), 인터루킨-11, 데스라족산 (dexrazoxane), 알렘투주맙 (alemtuzumab), 모든 트랜스 래티노산, 케토코나졸 (ketoconazole), 인터루킨-2, 메게스트롤, 면역 글로불린 (immune globulin), 질소 머스타드, 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone), 이브리투모맙 티옥세탄 (ibrutumomab tiuxetan), 안드로겐, 데시타빈 (decitabine), 핵사메틸멜라민, 베사로텐 (bexarotene), 토시투모맙 (tositumomab), 삼산화비소, 코르티손 (cortisone), 에디트로네이트 (editronate), 미토탄, 시클로스포린 (cyclosporine), 리포좀 다우노루비신, 에드위나 (Edwina)-아스파라기나아제, 스트론튬 89, 카소피탄트 (casopitant), 네투피탄트 (netupitant), NK-1 수용체 길항제, 팔로노세트론 (palonosetron), 아프레피탄트 (aprepitant), 디펜히드라민 (diphenhydramine), 히드록시진 (hydroxyzine), 메토클로프라미드

(metoclopramide), 로라제팜 (lorazepam), 알프라졸람 (alprazolam), 할로페리돌 (haloperidol), 트로페리돌 (droperidol), 드로나비놀 (dronabinol), 텍사메타손 (dexamethasone), 메틸프레드니솔론, 프로클로르페라진 (prochlorperazine), 그라니세트론 (granisetron), 온단세트론 (ondansetron), 돌라세트론 (dolasetron), 트로피세트론 (tropisetron), ss페그필그라스틴 (sspegfilgrastim), 에리트로포에틴 (erythropoietin), 에포에틴 (epoetin) 알파 및 다르베포에틴 알파, 이필리무맙, 베무라페닙 (vemurafenib), FLT-3 억제제, VEGFR 억제제, EGFR TK 억제제, 오로라 키나아제 억제제, PIK-1 조절제, Bcl-2 억제제, HDAC 억제제, c-MET 억제제, PARP 억제제, Cdk 억제제, EGFR TK 억제제, IGFR-TK 억제제, 항-HGF 항체, PI3 키나아제 억제제, AKT 억제제, JAK/STAT 억제제, 체크포인트-1 또는 2 억제제, 국소 접착 키나아제 억제제, Map 키나아제 키나아제 (mek) 억제제, VEGF 트랩 항체, 및 이들의 혼합물.

[0306] 본 발명의 약학적 조성물은 암 및 종양의 치료 및/또는 예방, 및 이의 재발의 예방에 특히 적합하다.

[0307] 본 발명에 따른 치료에 적합한 암의 예는 하기와 같다: 암종, 식도, 두부, 신장, 간, 폐, 비인두, 경부, 난소, 췌장, 전립선 및 위 암; 백혈병 (예를 들어, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 전골수성 백혈병 (APL), 급성 T-세포 림프아구성 백혈병, 성인 T-세포 백혈병, 호염기성 백혈병, 호산구성 백혈병, 과립구성 백혈병, 모양 세포 백혈병, 무백혈성 백혈병, 림프성 백혈병, 림프아구성 백혈병, 림프구성 백혈병, 거핵구성 백혈병, 소골수아구성 백혈병, 단핵구성 백혈병, 호중구성 백혈병 및 줄기 세포 백혈병); 악성 림프종, 악성 흑색종; 골수증식성 질환; 육종, 중추신경계 종양, 생식계 종양, 폐암, 난소암, 고환암, 갑상선암, 성상세포종, 식도암, 췌장암, 위암, 간암, 결장암, 흑색종, 혼합 종양.

[0308] 추가적인 측면에서, 본 발명은 암의 치료 및/또는 예방 및/또는 재발 예방을 위한 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0309] 추가적인 측면에서, 본 발명은 마찬가지로 암 줄기 세포 (CSC)의 억제, 저지 또는 사멸을 위한 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 화합물을 제공한다.

[0310] 추가적인 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 치료적 항암제와 결합된 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0311] 일 특정 구현예에서, 본 발명의 약학적 조성물은 경구-, 비경구-, 안구-, 경피- 또는 비강-투여, 또는 흡입에 적합하다. 임의로, 본 발명의 약학적 조성물은 서방형 방출에 적합하다.

[0312] 또 다른 추가적인 측면에서, 본 발명은 치료적 활성량의 상기 기재된 바와 같은 화합물 또는 약학적 조성물을, 이를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.

[0313] 본 발명을 추가로 설명하는 하기 실시예는, 예시로서 제공되는 것으로, 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하려는 의도가 아니다.

실시예 1 내지 44 에 대한 일반 절차

[0315] 시약 및 용매는 시판용을 입수하였고, 추가 정제 없이 사용하였다. 메틸렌 클로라이드는 건조시키고, CaCl_2 상에서 중류시키고, 아르곤 하 분자체 4Å 상에서 보관하였다. 테트라히드로푸란은 아르곤 하 나트륨/벤조페논 캐릴 상에서 건조시키고, 사용 전 중류하였다. 플래시 크로마토그래피 정제는 고정상으로서 Merck 실리카겔 (40–63 μm) 상에서 수행하였다.

[0316] 분석용 고 성능 액체 크로마토그래피 – 질량 분석법 (HPLC-MS):

[0317] 조건 A : Column Acquity UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm , 이동상 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.025\%$ TFA, B: MeCN + 0.025% TFA. 선형 구배로 이루어진 용리 조건 (분/%B): 0/10% B, 0.5/10% B, 3/90% B, 5/90% B, 5.1/10% B. 유량 0.4 ml/분.

[0318] 조건 B : Column macherey-Nagel EC 150/4.6 Nucleosil 100-5 C18 (4.6 x 150 mm) 5 μm , 이동상 : A $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCO_2H , B: MeOH + 0.1 % HCO_2H . 선형 구배로 이루어진 용리 조건 (분/%B): 0/20% B, 2/20% B, 10/100% B, 15/100% B, 15.5/20% B. 유량 0.8 ml/분.

[0319] 조건 C : Column Agilent Zorbax Eclipse Plus C18 (2.1 x 50 mm) 1.8 μm , 이동상: A $\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ HCO_2H , B: MeCN + 0.1% HCO_2H . 선형 구배로 이루어진 용리 조건 (분/%B): 0/10% B, 0.5/10% B, 3/90% B, 4.5/90% B,

4.51/10% B, 6/10% B. 유량 0.4 ml/분.

[0320] 조건 D : Column THERMO Hypersil Hyperprep RP C18 (150 x 4.6mm) 8 μm, 이동상: A H₂O + 0.05% TFA, B: MeCN + 0.05% TFA. 선형 구배로 이루어진 용리 조건 (분/%B): 0/20% B, 8/100% B, 13/100% B. 유량 1 ml/분.

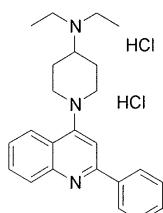
[0321] 조건 E: Column THERMO Aquasil RP C18 (150 x 4.6mm) 5 μm, 이동상: A H₂O + 0.05% TFA, B: MeCN + 0.05% TFA. 선형 구배로 이루어진 용리 조건 (분/%B): 0/0% B, 7/10% B, 19/100% B, 22/100% B. 유량 1 ml/분.

[0322] 조건 F: Column THERMO BetaBasic RP C4 (150 x 4.6mm) 5 μm, 이동상: A H₂O + 0.05% TFA, B: MeCN + 0.05% TFA. 선형 구배로 이루어진 용리 조건 (분/%B): 0/20% B, 8/100% B, 8.10/100% B, 13/100% B. 유량 1 ml/분.

[0323] 조건 G: Column Waters Acquity BEH RP C18 (50 x 2.1mm) 1.7 μm - T = 40°C, 이동상: A H₂O + 0.1% HCO₂H, B: MeCN + 0.1% HCO₂H. 선형 구배로 이루어진 용리 조건 (분/%B): 0/5% B, 4/98% B. 유량 0.4 ml/분.

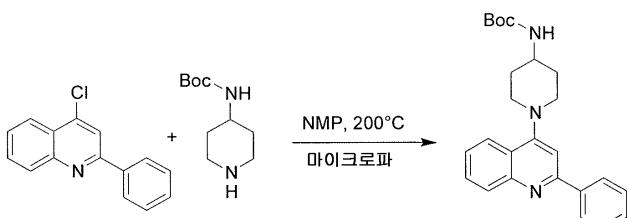
실시예 1:

2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (I-4) 의 제조:



[0326]

I-1/ 2-페닐-4-(4-N-Boc-아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린:



[0328]

[0329] 9 ml 의 무수 N-메틸-2-피롤리돈 (NMP) 중의 0.5 g (2.086 mmol) 의 4-클로로-2-페닐퀴놀린 및 2.089 g (10.43 mmol) 의 4-(N-Boc-아미노)피페리딘의 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 30 분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 1N KOH 수용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 회전식 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ / 에틸 아세테이트 95:5)로 정제하여, 0.286 g (수율 34%)의 2-페닐-4-(4-N-Boc-아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 백색 분말을 수득하였다.

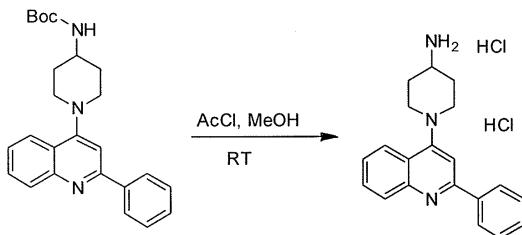
[0330]

HPLC-MS: 조건 D: t_r = 6.56 분, (ES+) C₂₅H₂₉N₃O₂ 이론치 403; 확인치 404 [M + H].

[0331]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0332] I-2/ 2-페닐-4-(4-아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드:



[0333]

[0334]

5.6 ml 의 무수 메탄을 중의 0.28 g (0.693 mmol) 의 2-페닐-4-(4-N-Boc-아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 질소 분위기 하에서 240 μ l 의 아세틸 클로라이드 (3.47 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 30 분 동안 교반한 후, 회전식 증발기에서 농축시켜, 290 mg (정량적 수율) 의 2-페닐-4-(4-아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체를 수득하였다.

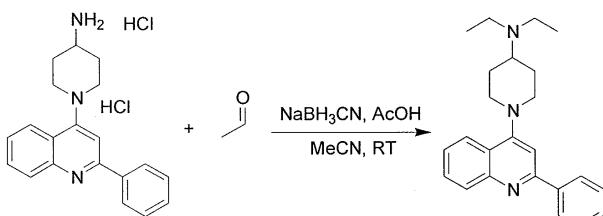
[0335]

HPLC: 조건 D: $t_r = 3.49$ 분, (ES+) $C_{20}H_{21}N_3$ 이론치 303; 확인치 304 [M + H].

[0336]

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

I-3/ 2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (I-3):



[0338]

[0339] 디클로로메탄 중의 0.28 g (0.824 mmol) 의 2-페닐-4-(4-아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드의 용액을 1N NaOH 수용액과 함께 교반하였다. 이어서, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전식 증발기에서 농축시켰다. 잔류물을 무수 아세토니트릴 (2 ml) 중에 용해시키고, 465 μ l (8.238 mmol) 의 아세트알데히드 및 155 mg (2.471 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 질소 분위기 하에서 상기 용액에 연속하여 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 아세트산을 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 1N NaOH 수용액에 첨가하였다. 디클로로메탄으로 추출한 후, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조될 때까지 증발시켜, 313 mg 의 황색 오일을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 결합 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 8:2 로 정제하여, 46 mg 의 백색 고체 부산물을 수득하고, 이어서 디클로로메탄 / 메탄을 9:1 로 정제함) 로 정제하여, 85 mg (수율 28%) 의 2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

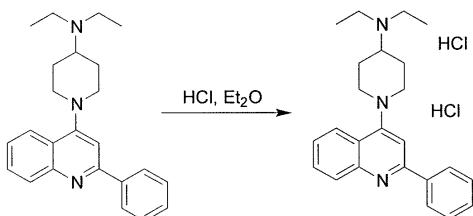
[0340]

HPLC: 조건 E: $t_r = 12.64$ 분, (ES+) $C_{24}H_{29}N_3$ 이론치 359; 확인치 360 [M + H].

[0341]

1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

I-4/ 2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (I-4):



[0343]

[0344] 무수 디클로로메탄 중의 65 mg (0.18 mmol) 의 2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액을 질소 하에서 교반하고; 362 μ l 의 에테르 중의 1N HCl 을 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시켜, 65 mg (수율 83%) 의 2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체를 수득하였다.

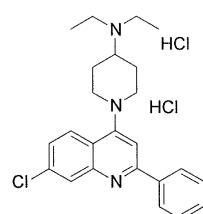
[0345] HPLC: 조건 E: $t_r = 12.77$ 분, (ES+) $C_{24}H_{29}N_3$ 이론치 359; 확인치 360 [$M + H$].

[0346] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

[0347] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O).

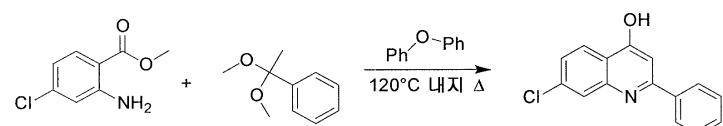
실시예 2:

7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (II-4) 의 제조:



[0350]

[0351] II-1/ 7-클로로-4-히드록시-2-페닐퀴놀린:



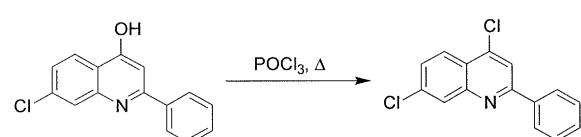
[0352]

[0353] 딘 스탁 (Dean Stark) 장치가 구비된 동근 바닥 플라스크 내에, 2.3 g (12.4 mmol) 의 메틸 2-아미노-4-클로로 벤조에이트 및 8 ml 의 디페닐 에테르를 연속하여 첨가하였다. 아르곤 하에서, 2.2 ml (13.6 mmol) 의 (1,1-디메톡시에틸) 벤젠을 첨가하였다. 혼합물을 약한 물 펌프 진공을 이용하여 120°C에서 1 시간 45 분 동안, 이어서 환류 하에서 96 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 혼합물을 30 ml 의 석유 에테르, 이어서 에테르와 혼합하여, 1.26 g (수율 48%) 의 7-클로로-4-히드록시-2-페닐퀴놀린에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

[0354] HPLC: 조건 D: $t_r = 6.30$ 분, (ES+) $C_{15}H_{10}ClNO$ 이론치 255/257; 확인치 256/258 [$M + H$].

[0355] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

[0356] II-2/ 4,7-디클로로-2-페닐퀴놀린:



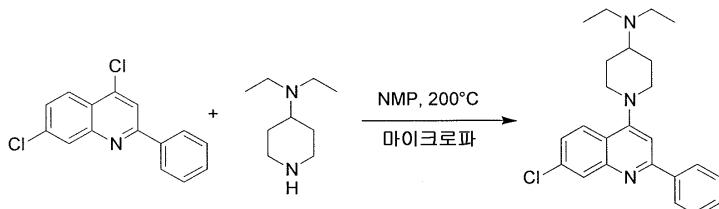
[0357]

[0358] 1.65 g (6.61 mmol) 의 7-클로로-4-히드록시-2-페닐퀴놀린 및 3.7 ml 의 포스포릴 클로라이드의 혼합물을 3 시간 동안 환류 하에서 가열한 후, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 탄산수소나트륨 포화 수용액과 혼합하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전식 증발 기에서 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르로 분쇄하여, 1.53 g 의 황색 고체를 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 98:2)로 정제하여, 874 mg (수율 61%) 의 4,7-디클로로-2-페닐퀴놀린에 해당하는 황색 고체를 수득하였다.

[0359] HPLC: 조건 D: $t_r = 11.71$ 분, (ES+) $C_{15}H_9Cl_2N$ 이론치 273/275; 확인치 274/276 [$M + H$].

[0360] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) .

[0361] II-3/ 7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 (II-3):



[0362]

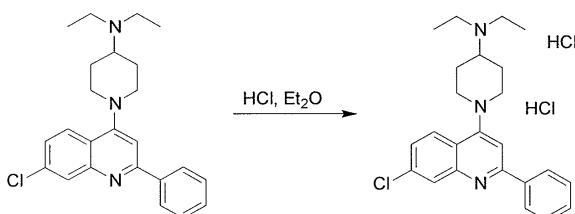
[0363] 마이크로파 바이알 내에, 175 mg (0.64 mmol) 의 4,7-디클로로-2-페닐퀴놀린, 300 mg (1.92 mmol) 의 4-디에틸아미노-페페리딘 및 1.5 ml 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C 에서 30 분 동안 가열하고, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 오일성 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 9:1, 이어서 디클로로메탄, 이어서 디클로로메탄 / 메탄올 98:2) 로 정제하여, 110 mg (수율 44%) 의 7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)-퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0364]

HPLC: 조건 D: $t_r = 4.59$ 분, (ES+) C₂₄H₂₈ClN₃ 이론치 393/395; 확인치 394/396 [M + H].

[0365] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) .

[0366] II-4/ 7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (II-4):



[0367]

[0368] 500 μl 의 무수 디클로로메탄 중의 110 mg (0.28 mmol) 의 7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 560 μl 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 첨가하였다. 백색 고체 침전을 여과하고, 에테르로 분쇄하고, 1 ml 의 순수한 물 중에 용해시키고, 동결 조시켜, 80 mg (수율 61%) 의 7-클로로-2-페닐-4-(4-N,N-디에틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 분말을 수득하였다.

[0369]

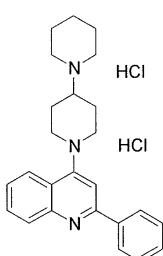
HPLC: 조건 D: $t_r = 4.59$ 분, (ES+) C₂₄H₂₈ClN₃ 이론치 393/395; 확인치 394/396 [M + H].

[0370] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) .

[0371] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O) .

[0372] 실시예 3:

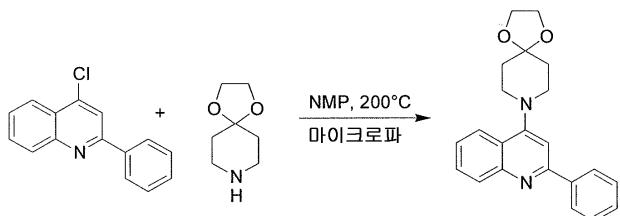
[0373] 2-페닐-4-([1,4']-바이페페리딘-1'-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (III-4) 의 제조:



[0374]

[0375]

III-1/ 2-페닐-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린:



[0376]

[0377]

1.7 g (7.09 mmol) 의 4-클로로-2-페닐퀴놀린, 9.09 ml (70.91 mmol) 의 1,4-디옥사-8-아자스페로[4,8]데칸 및 몇 방울의 NMP 의 혼합물을 마이크로파 오븐 내에서 200°C 에서 30 분 동안 가열하였다. 이어서, 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 회전식 증발기에서 농축시켰다. 수득한 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂ / 에틸 아세테이트 9:1, 이어서 98:2, 이어서 96:4) 로 정제하여, 2.4 g (수율 97%) 의 2-페닐-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

[0378]

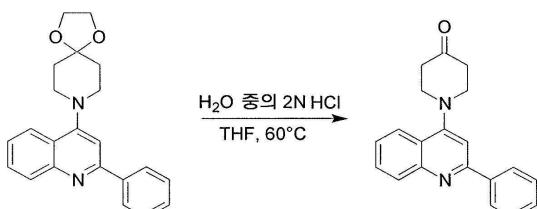
HPLC: 조건 D: $t_r = 6.00$ 분, (ES+) C₂₂H₂₂N₂O₂ 이론치 346; 확인치 347 [M + H].

[0379]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0380]

III-2/ 1-(2-페닐-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-온:



[0381]

[0382]

14 ml 의 무수 테트라하이드로푸란 중의 2.39 g (6.898 mmol) 의 2-페닐-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린의 용액에, 14 ml 의 2N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 60°C 에서 4 시간 30 분 동안 교반한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 염기성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 황색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 99:1, 이어서 98:2) 로 정제하여, 1.09 g (수율 52%) 의 1-(2-페닐-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-온에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

[0383]

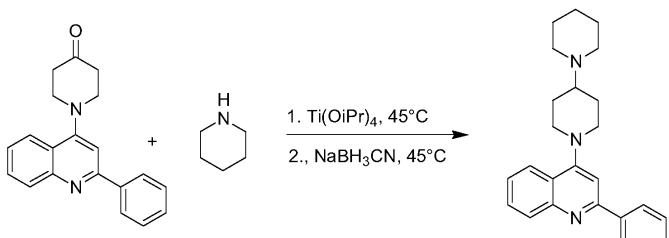
HPLC: 조건 D: $t_r = 5.05$ 분, (ES+) C₂₀H₁₈N₂O 이론치 302; 확인치 303 [M + H].

[0384]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0385]

III-3/ 2-페닐-4-([1,4']-바이피페리딘-1'-일)-퀴놀린 (III-3):



[0386]

[0387]

300 mg (0.99 mmol) 의 1-(2-페닐-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-온에, 147 μ l (1.48 mmol) 의 피페리딘 및 414 μ l (1.39 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 아르곤 하에서 첨가하였다. 혼합물을 45°C 에서 5 시간 동안 교반한 후, 냉각시키고, 2 ml 의 무수 에탄올로 희석하였다. 137 mg (2.18 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드

라이드를 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 4시간 30분 동안, 이어서 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 33ml의 물에 붓고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 450mg의 미정제 백색 화합물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 99:1 (몇 방울의 NH₄OH 포함), 이어서 98:2 (몇 방울의 NH₄OH 포함))로 정제하여, 208mg (수율 56%)의 2-페닐-4-([1,4']-바이페리딘-1'-일)퀴놀린에 해당하는 백색 고체를 수득하였다.

[0388]

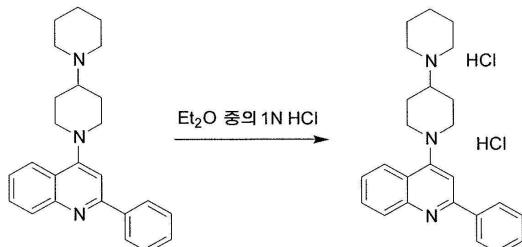
HPLC: 조건 D: $t_r = 2.00$ 분, (ES+) C₂₅H₂₉N₃ 이론치 371; 확인치 372 [M + H].

[0389]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0390]

III-4/ 2-페닐-4-([1,4']-바이페리딘-1'-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (III-4):



[0391]

[0392]

400 μl 의 무수 디클로로메탄 중의 85mg (0.228 mmol)의 2-페닐-4-([1,4']-바이페리딘-1'-일)퀴놀린의 용액에, 458 μl (0.457 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시키고, 에탄올 중에 용해시킨 후, 석유 에테르를 첨가하여 고체 생성물을 침전시켰다. 이를 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결건조시켜, 81mg (수율 90%)의 2-페닐-4-([1,4']-바이페리딘-1'-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0393]

HPLC: 조건 D: $t_r = 4.16$ 분, (ES+) C₂₅H₂₉N₃ 이론치 371; 확인치 372 [M + H].

[0394]

¹H NMR (DMSO 및 DMSO-d₆).

[0395]

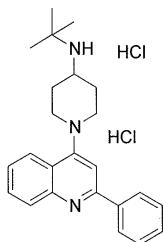
¹H NMR (DMSO 및 DMSO-d₆ + D₂O).

[0396]

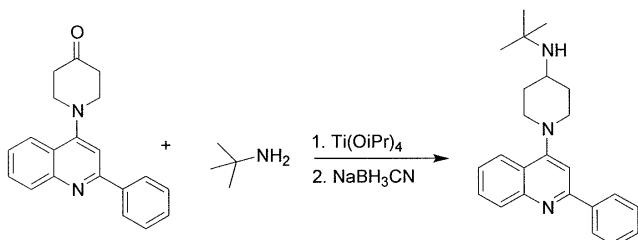
실시예 4:

[0397]

2-페닐-4-(4-N-tert-부틸아미노-페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (IV-2)의 제조:



[0398]

[0399] IV-1/ 2-페닐-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (IV-1):

[0400]

[0401]

380 mg (1.256 mmol)의 1-(2-페닐-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-온 (프로토콜 III-2에 기재된 바와 같이 제조함)에, 198 $\mu\ell$ (1.88 mmol)의 *tert*-부틸아민 및 524 $\mu\ell$ (1.758 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로록시드를 (아르곤 하에서) 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 5시간 30분 동안 교반한 후, 냉각시키고, 3 ml의 무수 에탄올로 희석하였다. 174 mg (2.763 mmol)의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 5시간 동안, 이어서 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 42 ml의 물에 붂고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물 중의 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 440 mg의 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 99:1, 이어서 98:2, 이어서 97:3)로 정제하여, 242 mg (수율 53%)의 2-페닐-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[0402]

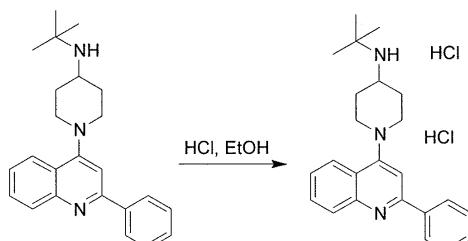
HPLC: 조건 D: $t_r = 4.13$ 분, (ES+) C₂₄H₂₉N₃ 이론치 359; 확인치 360 [M + H].

[0403]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0404]

IV-2/ 2-페닐-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (IV-2):



[0405]

[0406]

500 $\mu\ell$ 의 무수 디클로로메탄 중의 105 mg (0.29 mmol)의 2-페닐-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 584 $\mu\ell$ (0.584 mmol)의 에탄올 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에탄올 중에 용해시켰다. 석유 에테르를 천천히 첨가하여, 미정제 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고, 순수한 물 중에 용해시키고, 수득한 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 112 mg (수율 88%)의 2-페닐-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0407]

HPLC: 조건 D: $t_r = 4.18$ 분, (ES+) C₂₄H₂₉N₃ 이론치 359; 확인치 360 [M + H].

[0408]

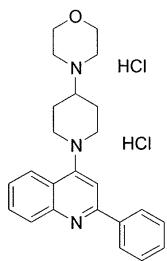
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

[0409]

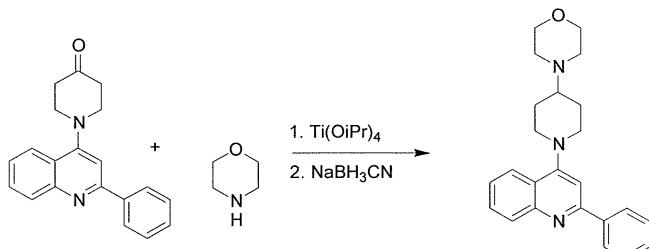
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ + D₂O).

[0410]

실시예 5:

[0411] 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (V-2) 의 제조:

[0412]

[0413] V-1/ 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린 (V-1)

[0414]

[0415]

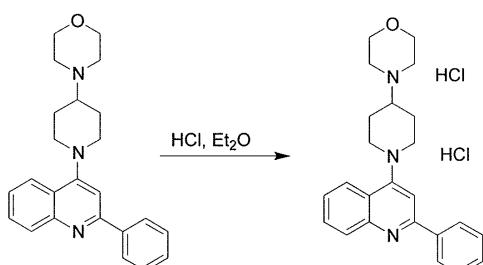
380 mg (1.256 mmol)의 1-(2-페닐-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-온 (프로토콜 III-2에 기재된 바와 같이 제조함)에, 164 μl (1.88 mmol)의 모르폴린 및 524 μl (1.758 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로포록시드를 아르곤 하에서 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 4시간 동안 교반한 후, 냉각시키고, 2.5 ml의 무수 에탄올로 회석하였다. 174 mg (2.763 mmol)의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 4시간 30분 동안, 이어서 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 42 ml의 물에 붓고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, celite[®] 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 519 mg의 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 99:1, 이어서 98:2)로 정제하여, 215 mg의 부산물 함유 백색 고체를 수득하고; 이러한 혼합물을 새로운 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 앤틸 아세테이트 7:3, 이어서 디클로로메탄 / 메탄올 9:1)로 정제하여, 151 mg (수율 32%)의 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[0416]

HPLC: 조건 E: $t_r = 12.22$ 분, (ES+) C₂₄H₂₇N₃O 이론치 373; 확인치 374 [M + H].

[0417]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0418] V-2/ 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린 디히드로클로라이드 (V-2):

[0419]

[0420]

400 μl 의 무수 디클로로메탄 중의 80 mg (0.214 mmol)의 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린의 용액에, 428 μl (0.428 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에탄올 중에 용해시켰다. 석유 에테르를 천천히 첨가하여, 미정제 고체를 침전시키고; 이러한 생성물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 81 mg (수율 85%)의 2-페닐-4-[(4-모르폴린-4-일)피페리딘-1-일]퀴놀린을 수득하였다.

린 디하드로클로라이드에 해당하는 황색 고체를 수득하였다.

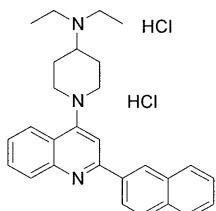
[0421] HPLC: 조건 E: $t_r = 12.37$ 분, (ES+) $C_{24}H_{27}N_3O$ 이론치 373; 확인치 374 [$M + H$].

[0422] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

[0423] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O).

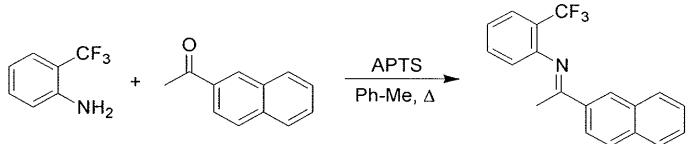
실시예 6:

2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VI-6) 의 제조:



[0426]

[0427] VI-1/ 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(2-나프탈레닐)에틸리덴]-:

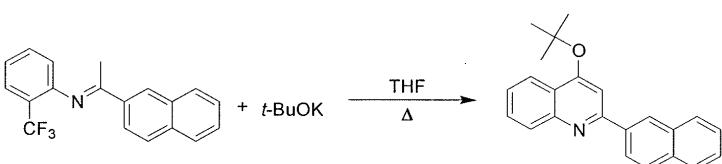


[0428]

[0429] 단 스탕 장치가 구비된 등근 바닥 플라스크 내에, 4 g (24.82 mmol) 의 2-(트리플루오로메틸)-아닐린, 5.49 g (32.26 mmol) 의 2-아세토나프톤, 120 mg 의 *p*-톨루엔су폰산 1수화물 및 120 ml 의 무수 톨루엔을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 15 시간 동안 가열하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 99:1, 이어서 98:2)로 정제하여, 2.65 g 의 황색 결정성 화합물을 수득하였다. 고체를 석유 에테르로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜, 1.44 g (수율 18%)의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(2-나프탈레닐)에틸리덴]-에 해당하는 백색 고체를 수득하였다.

[0430] 1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0431] VI-2/ 2-(2-나프틸)-4-tert-부톡시-퀴놀린:



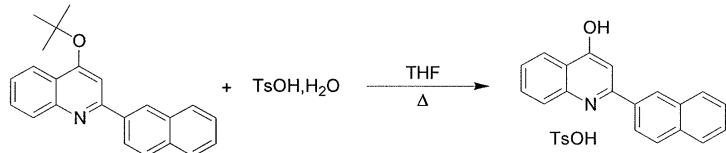
[0432]

[0433] 70 ml 의 무수 THF 중의 1.4 g (4.47 mmol) 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(2-나프탈레닐)에틸리덴]의 용액에, 2.37 g 의 칼륨 *tert*-부틸레이트를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 50 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 두 개의 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.99 g 의 갈색 오일을 수득하였다. 미정제 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 100%)로 정제하여, 1.63 g 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (시클로헥산 / 에틸 아세테이트 99:1, 이어서 98:2)로 다시 정제하여, 0.81 g (수율 55%)의 2-(2-나프틸)-4-*tert*-부ток시-퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0434] HPLC: 조건 D: $t_r = 7.44$ 분, (ES+) $C_{23}H_{21}NO$ 이론치 327; 확인치 328 [$M + H$].

[0435] 1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0436]

VI-3/ 2-(2-나프틸)-4-히드록시-퀴놀린:

[0437]

[0438]

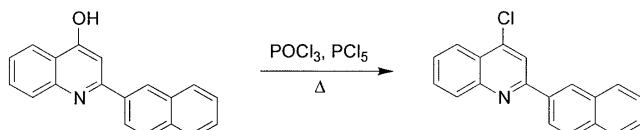
20 ml 의 THF 중의 0.81 g (2.473 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-*tert*-부톡시-퀴놀린의 용액에, 0.706 g 의 p-톨루 엔술폰산 1수화물을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 5 시간 45 분 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 후, 백색 고체 화합물을 여과하고, THF로 세정하고, 건조시키, 0.798 g (수율 72%) 의 2-(2-나프틸)-4-히드록 시-퀴놀린의 *p*-톨루엔су포네이트 염에 해당하는 백색 고체를 회수하였다.

[0439]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.34$ 분, (ES+) $C_{19}H_{13}NO$ 이론치 271; 확인치 272 [M + H].

[0440]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆).

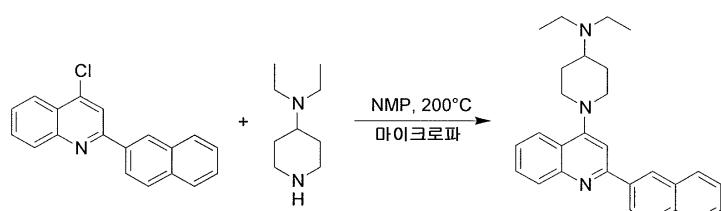
VI-4/ 2-(2-나프틸)-4-클로로-퀴놀린:

[0442]

7.9 ml 의 포스포릴 클로라이드 중의 0.79 g (1.781 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-히드록시-퀴놀린의 혼합물에, 232 mg (1.781 mmol) 의 포스포러스 펜타클로라이드를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에서 1 시간 15 분 동안 환류시키고, 냉각시킨 후 천천히 물에 붓고 (거품발생), 탄산수소나트륨을 주의하여 첨가하였다. 수득한 고체 화합물을 여과하고, 물로 세정하고, 고온의 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 용액을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전식 증발기에서 농축시켜, 461 mg (수율 89%) 의 2-(2-나프틸)-4-클로로-퀴놀린에 해당하는 황색 고체를 수득하였다.

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 11.59$ 분, (ES+) $C_{19}H_{12}ClN$ 이론치 289; 확인치 290 [M + H].

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

VI-5/ 2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VI-5):

[0447]

마이크로파 바이알 내에, 200 mg (0.69 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-클로로-퀴놀린, 323 mg (2.07 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘 및 4 ml 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 30 분 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 258 mg 의 오일성 잔류물을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 98:2, 이어서 97:3)로 정제하여, 200 mg 의 불순한 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 석유 에테르를 첨가하여 고체를 침전시키고, 여과액을 농축시켜, 170 mg 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 97:3)로 다시 정제하여, 79 mg 의 주황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 95:5)로 추가로 정제하여, 56 mg (수율 19%) 의 2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0449]

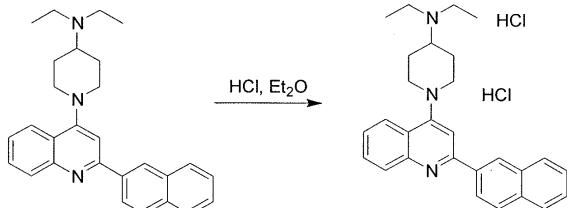
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.91$ 분, (ES+) $C_{28}H_{31}N_3$ 이론치 409; 확인치 410 [M + H].

[0450]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0451]

VI-6/ 2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (VI-6):



[0452]

[0453]

200 $\mu\ell$ 의 무수 디클로로메탄 중의 50 mg (0.122 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)-퀴놀린의 용액에, 244 $\mu\ell$ (0.244 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에탄올 중에 용해시켰다. 석유 에테르를 천천히 첨가하여, 미정제 고체를 침전시키고; 이러한 생성물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 39 mg (수율 67%) 의 2-(2-나프틸)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0454]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.95$ 분, (ES+) $C_{28}H_{31}N_3$ 이론치 409; 확인치 410 [M + H].

[0455]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0456]

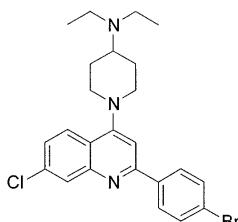
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$).

[0457]

실시예 7:

[0458]

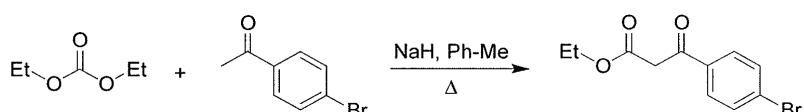
2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VII-4) 의 제조:



[0459]

[0460]

VII-1/ 에틸 3-(4-브로모-페닐)-3-옥소프로파노에이트:



[0461]

[0462]

동근 바닥 플라스크 내에서, 8.04 g (200.96 mmol) 의 NaH 를 시클로헥산으로 3 회 세정하고; 아르곤 하에서, 100 ml 의 무수 톨루엔 및 30.4 ml (251.2 mmol) 의 디에틸 카르보네이트를 연속하여 첨가하였다. 천천히, 10 g (50.24 mmol) 의 4'-브로모아세토페논을 첨가하고, 수득한 혼합물을 환류 하에서 하룻밤 교반하였다. 냉각시킨 후, 25 ml 의 아세트산을 반응 혼합물에 첨가한 후, 100 ml 의 냉수 중의 15 ml 의 농축 HCl 용액을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 탄산수소나트륨 용액으로 처리한 후, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 17.4 g 의 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 진공 하에서 증류하여, 8.07 g (수율 59%) 의 에틸 3-(4-브로모-페닐)-3-옥소프로파노에이트를 수득하였다.

[0463]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 8.03$ 분, (ES+) $C_{11}H_{11}BrO_3$ 이론치 270/272; 확인치 271/273 [M + H].

[0464] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0465] VII-2/ 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-히드록시-퀴놀린:

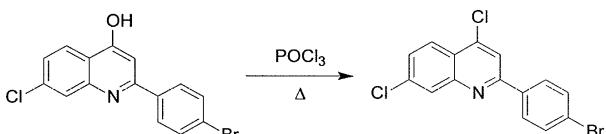


[0466]

[0467] 1 ml 의 툴루엔 중의 1 g (3.69 mmol) 의 에틸 3-(4-브로모-페닐)-3-옥소프로파노에이트, 392 μl (3.69 mmol) 의 3-클로로아닐린 및 35 mg (0.184 mmol) 의 파라-톨루엔술폰산 1수화물의 용액을 환류 하에서 1 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 7.1 ml 의 디페닐 에테르를 첨가한 후, 225°C에서 1 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 시클로헥산을 혼합물에 첨가하여 고체를 침전시키고; 이를 여과하고, 세정하고, 건조시켜, 0.82 g 의 베이지색 화합물을 수득하였다. 이러한 생성물을 디클로로메탄으로 세정하여, 764 mg의 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-히드록시-퀴놀린에 해당하는 불순한 백색 고체를 제공하였다. 이를 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0468] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

VII-3/ 2-(4-브로모-페닐)-4,7-디클로로-퀴놀린:

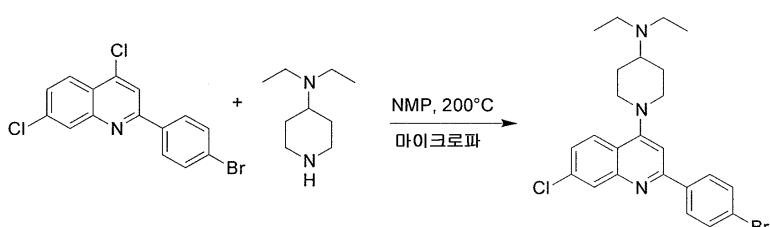


[0470]

[0471] 0.76 g (2.27 mmol) 의 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-히드록시-퀴놀린 및 635 μl 의 포스포릴 클로라이드의 혼합물을 환류 하에서 3 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 용액을 천천히 물에 끊고 (거품발생), 탄산수소나트륨을 주의하여 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전식 증발기에서 농축시켜, 669 mg의 베이지색 고체 생성물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 98:2)로 정제하여, 432 mg의 부산물 함유 백색 고체를 수득하였다. 분취용 TLC로 정제하여, 101 mg (2 단계의 수율 12%)의 2-(4-브로모-페닐)-4,7-디클로로-퀴놀린을 수득하였다.

[0472] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

VII-4/ 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VII-4):



[0474]

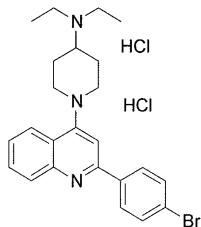
[0475] 마이크로파 바이알 내에, 100 mg (0.283 mmol)의 2-(4-브로모-페닐)-4,7-디클로로-퀴놀린, 132 mg (0.85 mmol)의 4-디에틸아미노-피페리딘 및 2 ml의 NMP를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 30 분 동안 가열하고, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 오일성 잔류물을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 98:2)로 정제하여, 94 mg (수율 74%)의 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0476] HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 5.16$ 분, (ES+) $C_{24}H_{27}BrClN_3$ 이론치 471/473; 확인치 472/474 [M + H].

[0477] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

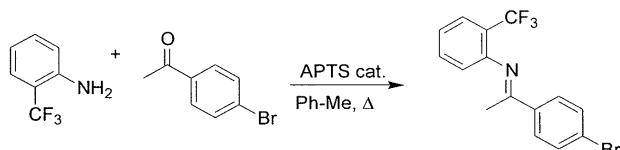
실시예 8:

2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (VIII-6)의 제조:



[0480]

VIII-1/ 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸- N -[1-(4-브로모-페닐)에틸리덴]-:



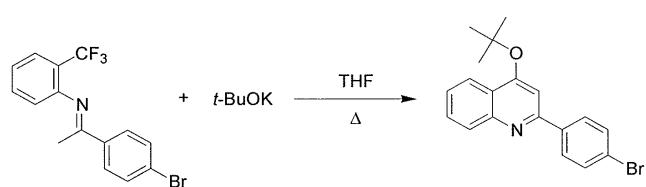
[0482]

던 스택 장치가 구비된 동근 바닥 플라스크 내에, 2.0 g (12.41 mmol) 의 2-(트리플루오로메틸)-아닐린, 3.21 g (16.13 mmol) 의 4'-브로모아세토페논, 60 mg 의 *p*-톨루엔솔폰산 1수화물 및 60 ml 의 무수 톨루엔을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 8 시간 30 분 동안 가열하고, 농축시켜, 5.95 g 의 미정제 잔류물을 수득하였다. 이를 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 50 g 의 실리카 - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 99:1) 로 정제하여, 2.65 g 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 두 번째 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 50 g 의 실리카 - 석유 에테르) 로 정제하여, 1.365 g (수율 32%) 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸- N -[1-(4-브로모-페닐)에틸리덴]-에 해당하는 결정성 황색 오일을 수득하였다.

[0484]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

VIII-2/ 2-(4-브로모-페닐)-4-*tert*-부톡시-퀴놀린:



[0486]

68 ml 의 무수 THF 중의 1.36 g (3.974 mmol) 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸- N -[1-(4-브로모-페닐)에틸리덴]의 용액에, 2.11 g 의 칼륨 *tert*-부틸레이트를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 두 개의 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.36 g 의 주황색 오일을 수득하였다. 미정제 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 98:2) 로 정제하여, 0.744 g (수율 52%) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-*tert*-부톡시-퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

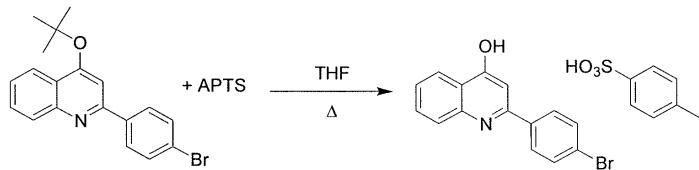
[0488]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 7.08$ 분, (ES+) $C_{19}H_{18}BrNO$ 이론치 355/357; 확인치 356/358 [M + H].

[0489]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0490]

VIII-3/ 2-(4-브로모-페닐)-4-히드록시-퀴놀린:

[0491]

[0492]

19 ml 의 THF 중의 0.74 g (2.077 mmol) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-*tert*-부톡시-퀴놀린의 용액에, 0.593 g 의 *p*-톨루엔суلف산 1수화물을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 4 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 냉각시킨 후, 백색 고체 화합물을 여과하고, THF로 세정하고, 건조시켜, 0.810 g (수율 82%) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-히드록시-퀴놀린의 *p*-톨루엔суلف포네이트 염에 해당하는 회색 고체를 회수하였다.

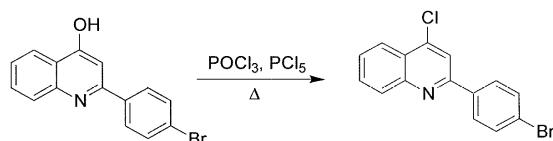
[0493]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.02$ 분, (ES+) $C_{15}H_{10}BrNO$ 이론치 299/301; 확인치 300/302 [$M + H$].

[0494]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0495]

VIII-4/ 2-(4-브로모-페닐)-4-클로로-퀴놀린:

[0496]

[0497]

0.805 g (1.704 mmol) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-히드록시-퀴놀린, 8.05 ml 의 포스포릴 클로라이드 및 355 mg (1.704 mmol) 의 포스포리스 펜타클로라이드의 혼합물을 아르곤 하에서 1 시간 동안 환류시키고, 용액을 냉각시킨 후 천천히 물에 붓고 (거품발생), 탄산수소나트륨을 주의하여 첨가하였다. 수득한 고체 화합물을 여과하고, 물로 세정한 후, 고온의 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 용액을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전식 증발기에서 농축시켜, 576 mg 의 불순한 베이지색 고체를 수득하였다. 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 100%)로 정제하여, 498 mg (수율 91%) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-클로로-퀴놀린에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

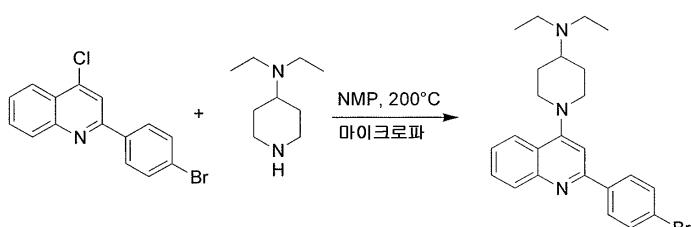
[0498]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 11.62$ 분, (ES+) $C_{15}H_9BrClN$ 이론치 317/319; 확인치 318/320 [$M + H$].

[0499]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0500]

VIII-5/ 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-*N,N*-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VIII-5):

[0501]

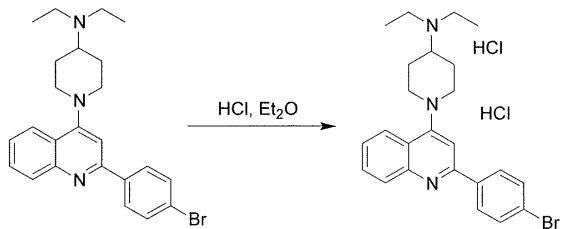
[0502]

마이크로파 바이알 내에, 490 mg (1.537 mmol) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-클로로-퀴놀린, 490 mg (1.537 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘 및 10 ml 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200 °C에서 30 분 동안 가열하고, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 740 mg 의 오일성 갈색 잔류물을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 98:2, 이어서 96:4)로 정제하여, 477 mg (수율 70%) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-*N,N*-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0503] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.60$ 분, (ES+) $C_{24}H_{28}BrN_3$ 이론치 437/439; 확인치 438/440 [$M + H$].

[0504] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0505] VIII-6/ 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)-퀴놀린 디히드로클로라이드 (VIII-6):



[0506]

[0507] 200 μl 의 무수 디클로로메탄 중의 30 mg (0.068 mmol) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 140 μl (0.137 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에탄올 중에 용해시켰다. 석유 에테르를 천천히 첨가하여, 미정제 고체를 침전시켰다. 이러한 생성물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 27 mg (수율 84%) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

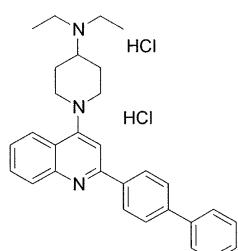
[0508] HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 4.58$ 분, (ES+) $C_{24}H_{28}BrN_3$ 이론치 437/439; 확인치 438/440 [$M + H$].

[0509] 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0510] 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$).

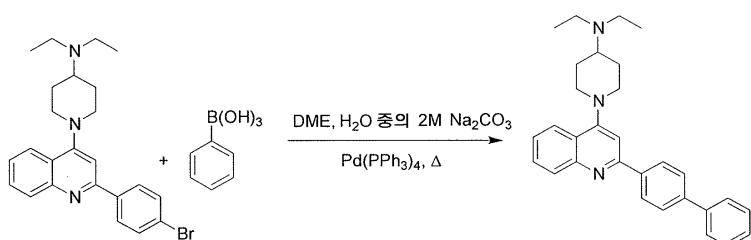
[0511] 실시예 9:

[0512] 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (IX-2)의 제조:



[0513]

[0514] IX-1/ 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (IX-1):



[0515]

[0516] 1 ml 의 1,2-디메톡시에탄에, 252 mg (0.575 mmol) 의 2-(4-브로모-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린, 76 mg (0.627 mmol) 의 페닐보론산, 20 mg (0.017 mmol) 의 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0), 이어서 800 μl (1.059 mmol) 의 2M Na_2CO_3 수용액을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 4 시간 30 분 동안 교반하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 1M Na_2CO_3 수용액 중에 용해시켰다.

두 개의 층을 분리하고, 유기층을 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 404 mg 의

갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 95:5)로 정제하여, 118 mg (수율 48%) 의 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 베이지색 오일을 수득하였다.

[0517]

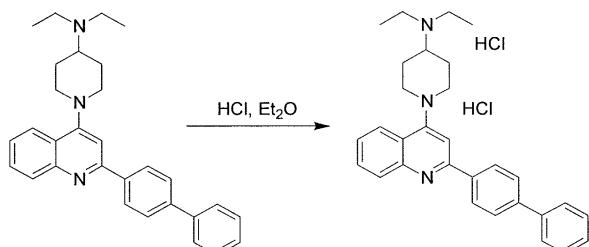
HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 5.26$ 분, (ES+) $C_{30}H_{33}N_3$ 이론치 435; 확인치 436 [M + H].

[0518]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0519]

IX-2/ 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (**IX-2**):



[0520]

500 μ l 의 무수 디클로로메탄 중의 111 mg (0.254 mmol) 의 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 510 μ l (0.509 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다.

용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 석유 에테르를 천천히 첨가하여 미정제 고체를 침전시키고; 이러한 생성물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 86 mg (수율 66%) 의 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체를 수득하였다.

[0522]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.30$ 분, (ES+) $C_{30}H_{33}N_3$ 이론치 435; 확인치 436 [M + H].

[0523]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0524]

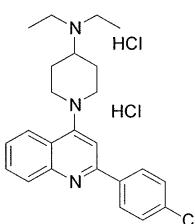
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$).

[0525]

실시예 10:

[0526]

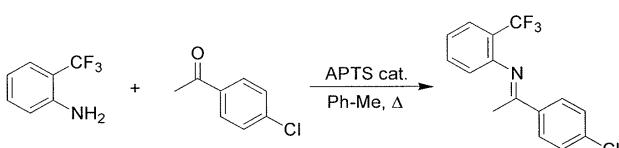
2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (**X-6**) 의 제조:



[0527]

[0528]

X-1/ 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(4-클로로페닐)에틸리텐]-:



[0529]

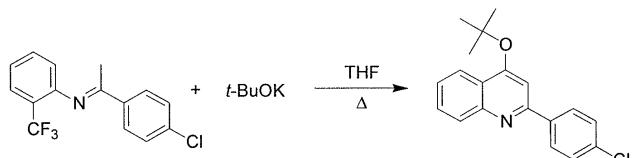
[0530]

던 스택 장치가 구비된 등근 바닥 플라스크 내에, 2.0 g (12.41 mmol) 의 2-(트리플루오로메틸)-아닐린, 2.09 ml (16.13 mmol) 의 4'-클로로아세토페논, 60 mg 의 *p*-톨루엔су폰산 1수화물 및 60 ml 의 무수 톨루엔을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 24 시간 동안 가열하고, 농축시켜, 4.05 g 의 미정제 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Biogate SNAP Cartridge, 150 g) 의 실

리카 - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 98:2)로 정제하여, 0.94 g의 주황색 오일을 수득하였다. 이어서, 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 / 에틸 아세테이트 99:1)로 다시 정제하여, 857 mg(수율 23%)의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(4-클로로페닐)에틸리텐]-에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0531] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0532] X-2/ 2-(4-클로로-페닐)-4-*tert*-부톡시-퀴놀린:



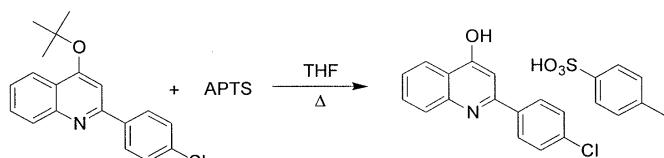
[0533]

[0534] 43 ml의 무수 THF 중의 0.857 g (2.88 mmol)의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(4-클로로페닐)에틸리텐]-의 용액에, 1.53 g (13.53 mmol)의 칼륨 *tert*-부틸레이트를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 40 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 두 개의 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 0.91 g의 주황색 오일을 수득하였다. 미 정제 화합물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 72g의 실리카 - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 99:1)로 정제하여, 249 mg(수율 27%)의 2-(4-클로로-페닐)-4-*tert*-부톡시-퀴놀린에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0535] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.97$ 분, (ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ 이론치 311; 확인치 312 [$\text{M} + \text{H}$].

[0536] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0537] X-3/ 2-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-퀴놀린:



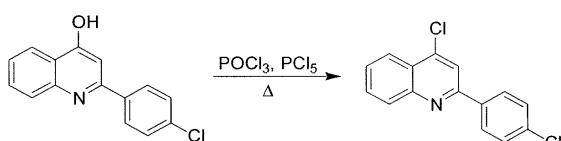
[0538]

[0539] 7 ml의 THF 중의 0.24 g (0.77 mmol)의 2-(4-클로로-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린의 용액에, 0.220 mg (1.154 mmol)의 *p*-톨루엔суfonyl 1수화물을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 5 시간 동안 가열하고, 진공 하에서 농축시켰다. 0.604 g의 미정제 2-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-퀴놀린을 회수하고, 임의의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0540] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.85$ 분, (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClNO}$ 이론치 255; 확인치 256 [$\text{M} + \text{H}$].

[0541] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

[0542] X-4/ 2-(4-클로로-페닐)-4-클로로-퀴놀린:



[0543]

[0544] 0.329 g (0.77 mmol)의 2-(4-클로로-페닐)-4-히드록시-퀴놀린, 3.3 ml의 포스포릴 클로라이드 및 100 mg (0.77 mmol)의 포스포러스 펜타클로라이드의 혼합물을 아르곤 하에서 1 시간 동안 환류시키고, 용액을 냉각시킨 후 천천히 물에 붓고 (거품발생), 탄산수소나트륨을 주의하여 첨가하였다. 수득한 고체 화합물을 여과하고, 물로 세정하고, 고온의 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 용액을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고,

회전식 증발기에서 농축시켜, 506 mg 의 불순한 베이지색 고체 화합물을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 100%) 로 정제하여, 0.203 g (수율 96%) 의 2-(4-클로로-페닐)-4-클로로-퀴놀린에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[0545]

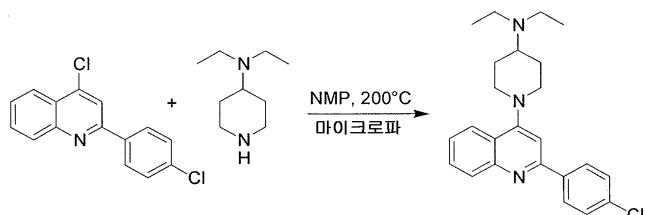
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 11.44$ 분, (ES+) $C_{15}H_{11}Cl_2N$ 이론치 273/275; 확인치 274/276 [$M + H$].

[0546]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0547]

X-5/ 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (X-5):



[0548]

마이크로파 바이알 내에, 200 mg (0.73 mmol) 의 2-(4-클로로-페닐)-4-클로로-퀴놀린, 342 mg (2.19 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘 및 4 mL 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 30 분 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 306 mg 의 오일성 갈색 잔류물을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 99:1, 이어서 99:1 + NH_4OH) 로 정제하여, 180 mg 의 불순한 주황색 오일을 수득하였다. 이어서, 이러한 생성물을 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (12g - 구배: 물 / 메탄올 99:1 → 메탄올 100%) 으로 다시 정제하여, 110 mg (수율 38%) 의 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0550]

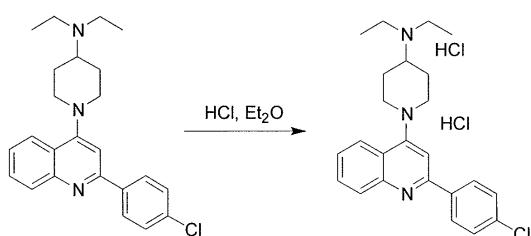
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.43$ 분, (ES+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 이론치 393/395; 확인치 394/396 [$M + H$].

[0551]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0552]

X-6/ 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (X-6):



[0553]

400 μL 의 무수 디클로로메탄 중의 104 mg (0.264 mmol) 의 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 528 μL (0.528 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에탄올 중에서 결정화시켜, 64 mg (수율 56%) 의 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0555]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.52$ 분, (ES+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 이론치 393/395; 확인치 394/396 [$M + H$].

[0556]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0557]

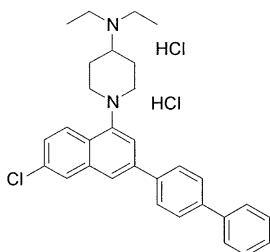
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$).

[0558]

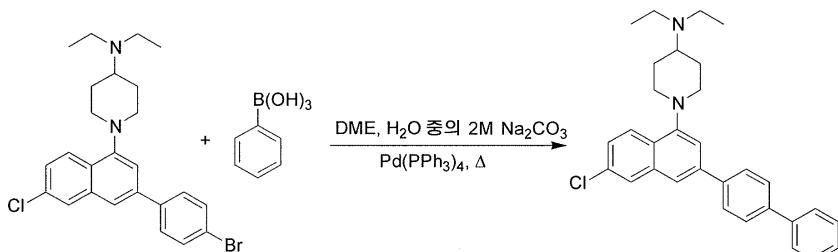
실시예 11:

[0559]

2-(1,1'-바이페닐)-4-일-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XI-2) 의

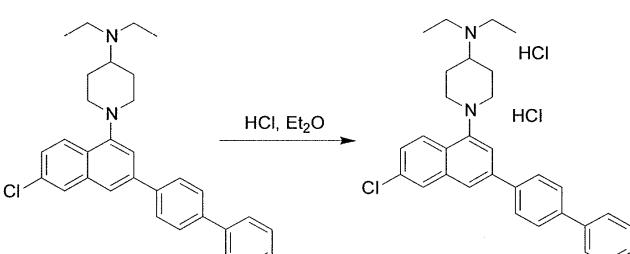
제조:

[0560]

XI-1/ 2-[(1,1'-바이페닐)-4-일]-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XI-1):

[0562]

2 ml 의 1,2-디메톡시에탄에, 85 mg (0.18 mmol) 의 2-(4-브로모-페닐)-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (VII-4, 단락 VII-4 참조), 24 mg (0.197 mmol) 의 페닐보론산, 6 mg (0.0054 mmol) 의 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0), 이어서 252 μ l (0.503 mmol) 의 2M Na_2CO_3 수용액을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 5 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 1M Na_2CO_3 수용액 중에 용해시켰다. 두 개의 층을 분리하고, 유기층을 물로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 185 mg 의 갈색 잔류물을 수득하였다. 이러한 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 25g 의 실리카 - 디클로로메탄 / 메탄올 95:5) 로 정제하여, 33 mg (수율 39%) 의 2-[(1,1'-바이페닐)-4-일]-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0564] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.84$ 분, (ES+) $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{ClN}_2$ 이론치 468/470; 확인치 469/471 [$\text{M} + \text{H}$].[0565] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).XI-2/ 2-[(1,1'-바이페닐)-4-일]-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (XI-2):

[0567]

200 μ l 의 무수 디클로로메탄 중의 32 mg (0.068 mmol) 의 2-[(1,1'-바이페닐)-4-일]-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 137 μ l (0.136 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 14.5 mg (수율 39%) 의 2-(1,1'-바이페닐)-4-일-7-클로로-4-(4-N,N-디에틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체를 수득하였다.

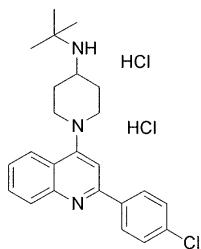
[0569] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.80$ 분, 순도 80% (ES+) $C_{31}H_{33}ClN_2$ 이론치 468/470; 확인치 469/471 [M + H].

[0570] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) + 불순물 (순도 80%).

[0571] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D_2O) + 불순물 (순도 80%).

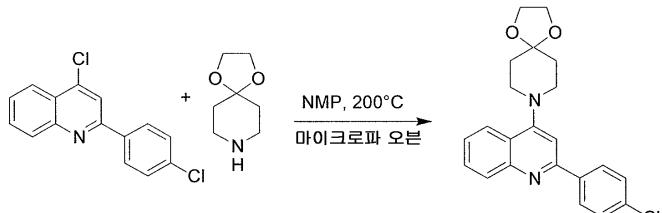
실시예 12:

[0573] 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XII-4)의 제조:



[0574]

XII-1/ 2-(4-클로로-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린:



[0576]

[0577] 마이크로파 바이알 내에, 0.4 g (1.46 mmol)의 2-(4-클로로-페닐)-4-클로로-퀴놀린 (단락 X-4에 기재된 프로토콜에 따라 제조함), 940 μl (7.3 mmol)의 1,4-디옥사-8-아자스페로[4,8]데칸 및 300 μl 의 NMP를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 30 분 동안 가열하고, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.46 g의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 95:5)로 정제하여, 462 mg (수율 83%)의 2-(4-클로로-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린에 해당하는 베이지색 고체를 수득하였다.

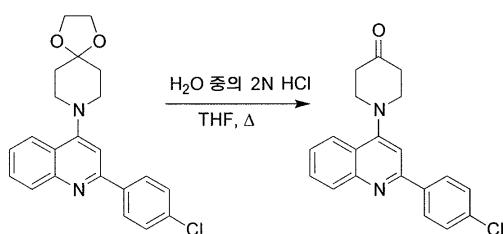
[0578]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.35$ 분, (ES+) $C_{22}H_{21}ClN_2O_2$ 이론치 380/382; 확인치 381/383 [M + H].

[0579]

1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

XII-2/ 2-(4-클로로-페닐)-퀴놀린-4-일)-페페리딘-4-온:



[0581]

[0582] 800 μl 의 무수 테트라히드로푸란 중의 0.4 g (1.05 mmol)의 2-(4-클로로-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린의 용액에, 2.4 ml의 2N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 1시간 30분 동안 교반한 후, 농축시키고, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 염기성 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 299 mg의 황색 고체를 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (31 g - 물 / 메탄올 2:8)로 정제하여, 245 mg (수율 69%)의 2-

(4-클로로-페닐)-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-온에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[0583]

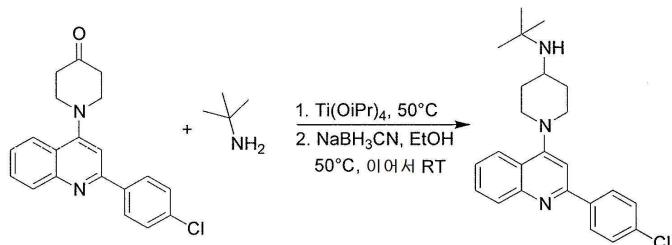
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.43$ 분, (ES+) $C_{20}H_{17}ClN_2O$ 이론치 336/338; 확인치 337/339 [M + H].

[0584]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0585]

XII-3 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XII-3):



[0586]

[0587]

240 mg (0.71 mmol)의 2-(4-클로로-페닐)-퀴놀린-4-일)-피페리딘-4-온에, 112 $\mu\ell$ (1.07 mmol)의 *tert*-부틸아민 및 300 $\mu\ell$ (0.79 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로포록시드를 아르곤 하에서 첨가하였다. 수득한 혼합물을 50°C에서 15 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 2 ml의 무수 에탄올로 희석하고, 99 mg (1.57 mmol)의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 혼합물을 50°C에서 3 시간 30 분 동안, 이어서 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 ml의 물에 뿌고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 287 mg의 잔류물을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 9:1)로 정제하여, 136 mg의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (13 g - 물 / 메탄올 (5%의 트리에틸아민 함유) 3:7)로 정제하여, 78 mg (수율 28%)의 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 투명한 오일을 수득하였다.

[0588]

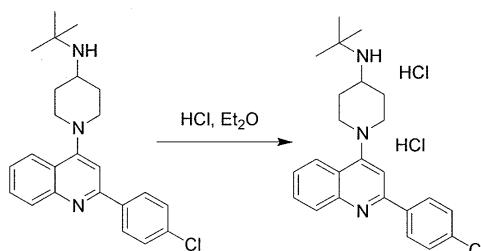
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.67$ 분, (ES+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 이론치 393/395; 확인치 394/396 [M + H].

[0589]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0590]

XII-4 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (XII-4):



[0591]

[0592]

300 $\mu\ell$ 의 무수 디클로로메탄 중의 78 mg (0.2 mmol)의 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 400 $\mu\ell$ (0.4 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 3 회 세정하였다. 미정제 고체를 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 79 mg (수율 86%)의 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0593]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.65$ 분, (ES+) $C_{24}H_{28}ClN_3$ 이론치 393/395; 확인치 394/396 [M + H].

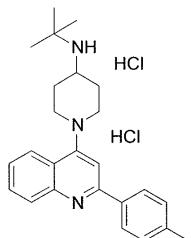
[0594]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0595] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆+ D₂O).

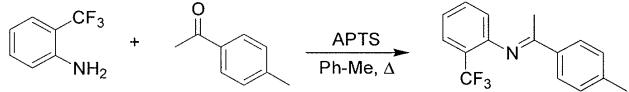
실시예 13:

2-(4-메틸-페닐)-4-(4-*N*-*tert*-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIII-8) 의 제조:



[0598]

XIII-1/ 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-*N*-[1-(4-메틸페닐)에틸리덴]-:



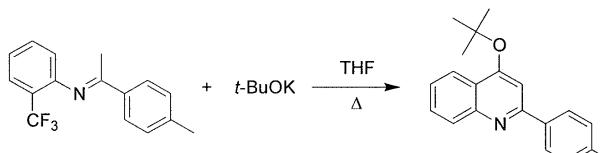
[0600]

던 스탁 장치가 구비된 동근 바닥 플라스크 내에, 15 g (93 mmol) 의 2-(트리플루오로메틸)-아닐린, 16 ml (121 mmol) 의 4'-메틸아세토페논, 500 mg 의 *p*-톨루엔су폰산 1수화물 및 400 ml 의 무수 톨루エン을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 물을 공비 제거하면서 혼합물을 환류 하에서 48 시간 동안 가열하고, 농축시켜, 28 g 의 미정제 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 340 g 의 실리카 - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 99:1) 로 정제하여, 4.05 g 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-*N*-[1-(4-메틸페닐)에틸리덴]-에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0602]

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

XIII-2/ 2-(4-메틸-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린:



[0604]

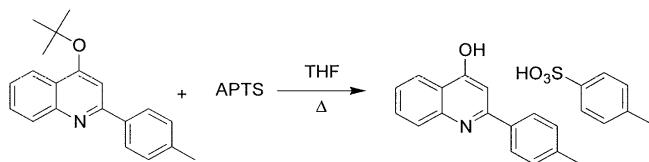
100 ml 의 무수 THF 중의 4.9 g (17.7 mmol) 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-*N*-[1-(4-메틸페닐)에틸리덴]-의 용액에, 9.4 g (83 mmol) 의 칼륨 *tert*-부틸레이트를 아르곤 하에서 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 1 시간 30 분 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 두 개의 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 5 g 의 주황색 오일을 수득하였다. 미정제 화합물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 100 g 의 실리카 - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 99:1) 로 정제하여, 2.39 g (이전 이민 합성 단계 포함 수율 7%) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0606]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.83$ 분, (ES+) C₂₀H₂₁NO 이론치 291; 확인치 292 [M + H].

[0607] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0608]

XIII-3/ 2-(4-메틸-페닐)-4-히드록시-퀴놀린:

[0609]

[0610]

40 ml 의 THF 중의 2.2 g (7.5 mmol) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린의 용액에, 2.15 g (11.3 mmol) 의 *p*-톨루엔술폰산 1수화물을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 17 시간 동안 가열한 후, 진공 하에서 농축시켜, 화합물을 침전시켰다. 침전을 에틸 아세테이트로 세정하여, 2.55 g (수율 83%) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-히드록시-퀴놀린의 *p*-톨루엔술포네이트 염에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

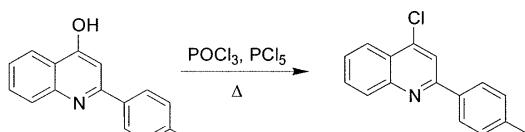
[0611]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.56$ 분, (ES+) $C_{16}H_{13}NO$ 이론치 235; 확인치 236 [M + H].

[0612]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0613]

XIII-4/ 2-(4-메틸-페닐)-4-클로로-퀴놀린:

[0614]

[0615]

2.55 g (6.26 mmol) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-히드록시-퀴놀린, 20 ml 의 포스포릴 클로라이드 및 1.3 g (6.26 mmol) 의 포스포러스 펜타클로라이드의 혼합물을 아르곤 하에서 2 시간 30 분 동안 환류시키고, 용액을 냉각시킨 후 천천히 물에 부었다 (거품발생). 혼합물을 중화시키기 위하여, 탄산수소나트륨, 이어서 1N, 5N 및 10N NaOH 수용액, 이어서 농축 KOH 수용액을 연속하여 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전식 증발기에서 농축시켜, 2.1 g 의 투명한 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (시클로헥산 / 에틸 아세테이트 99:1)로 정제하여, 0.879 g (수율 55%) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-클로로-퀴놀린에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

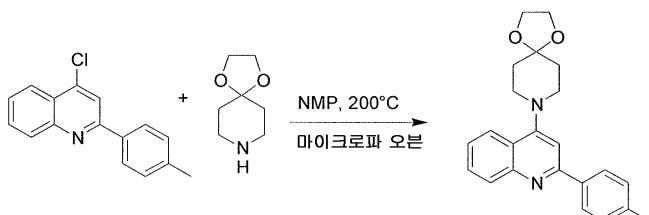
[0616]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 7.64$ 분, (ES+) $C_{16}H_{12}ClN$ 이론치 253/255; 확인치 254/256 [M + H].

[0617]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0618]

XIII-5/ 2-(4-메틸-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린:

[0619]

[0620]

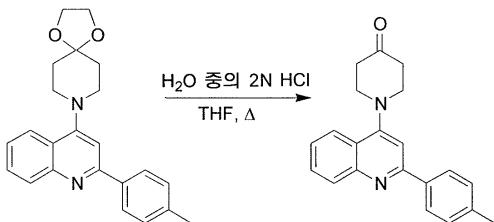
マイ크로파 바이알 내에, 0.4 g (1.58 mmol) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-클로로-퀴놀린, 1 ml (7.88 mmol) 의 1,4-디옥사-8-아자스페로[4,8]데칸 및 500 μ l 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 30 분 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.3 g 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 9:1)로 정제하여, 456 mg (수율 80%) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린에 해당하는 고체화된 오일을 수득하였다.

[0621]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.59$ 분, (ES+) $C_{23}H_{24}N_2O_2$ 이론치 360; 확인치 361 [M + H].

[0622] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0623] XIII-6/ 2-(4-메틸-페닐)-퀴놀린-4-일)-페페리딘-4-온:



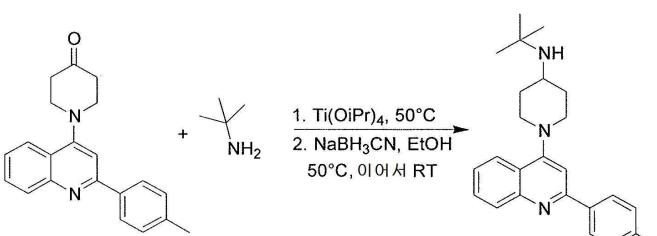
[0624]

[0625] 2 ml 의 무수 테트라하이드로푸란 중의 0.333 g (0.92 mmol) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데크-8-일)퀴놀린의 용액에, 2.1 ml 의 2N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 2 시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 5N NaOH 수용액으로 처리하였다. 염기성 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 279 mg (수율 96%) 의 2-(4-메틸-페닐)-퀴놀린-4-일)-페페리딘-4-온에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

[0626] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.47$ 분, (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ 이론치 316; 확인치 317 [$\text{M} + \text{H}$].

[0627] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0628] XIII-7/ 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 (XIII-7):



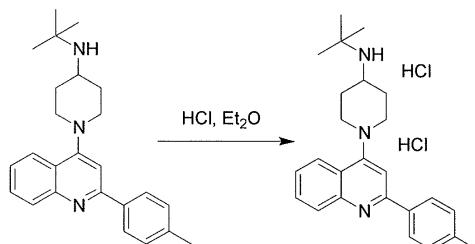
[0629]

[0630] 279 mg (0.88 mmol) 의 2-(4-메틸-페닐)-퀴놀린-4-일)-페페리딘-4-온에, 140 μl (1.32 mmol) 의 *tert*-부틸아민 및 370 μl (0.1.23 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 아르곤 하에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 2 ml 의 무수 에탄올로 희석하였다. 이어서, 122 mg (1.94 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 혼합물을 50°C에서 3 시간 30 분 동안, 이어서 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 37 ml 의 물에 봇고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 251 mg 의 갈색 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 95:5)로 정제하여, 131 mg 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (13 g - 물 / 메탄올 (5%의 트리에틸아민 함유) 3:7)로 정제하여, 112 mg (수율 28%) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-*tert*-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 투명한 오일을 수득하였다.

[0631] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.55$ 분, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 이론치 373; 확인치 374 [$\text{M} + \text{H}$].

[0632] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0633]

XIII-8/ 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (XIII-8):

[0634]

[0635]

500 μl 의 무수 디클로로메탄 중의 112 mg (0.3 mmol) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)-퀴놀린의 용액에, 600 μl (0.6 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 에테르로 3 회 세정하여, 91 mg 의 황색 고체를 수득하였다. 이러한 고체를 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 동결 건조시켜, 84 mg (수율 63%) 의 2-(4-메틸-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)-퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0636]

HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 4.62$ 분, (ES+) $C_{25}H_{31}N_3$ 이론치 373; 확인치 374 [$M + H$].

[0637]

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

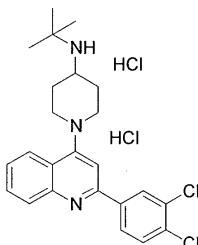
[0638]

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O).

[0639]

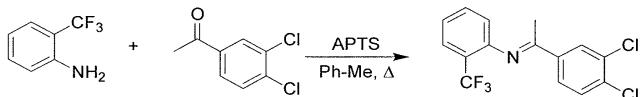
실시예 14:

[0640]

2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)-퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIV-8) 의 제조:

[0641]

[0642]

XIV-1/ 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(3,4-디클로로페닐)에틸리덴]-:

[0643]

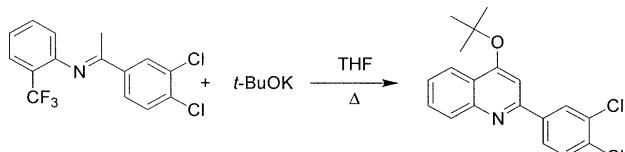
[0644]

던 스택 장치가 구비된 등근 바닥 플라스크 내에, 20 g (124.1 mmol) 의 2-(트리플루오로메틸)-아닐린, 30.5 g (161.33 mmol) 의 3',4'-디클로로아세토페논, 600 mg 의 *p*-톨루엔суلف산 1수화물 및 600 ml 의 무수 톨루エン을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 물을 공비 제거하면서 혼합물을 환류 하에서 24 시간 동안 가열하고, 농축시키, 미정제 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 340 g 의 실리카 - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 99:1)로 정제하여, 14.38 g (수율 34%) 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(3,4-디클로로페닐)에틸리덴]-에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0645]

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0646]

XIV-2/ 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(tert-부톡시)-퀴놀린:

[0647]

[0648]

715 ml 의 무수 THF 중의 14.3 g (43.05 mmol) 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-*N*-[1-(3,4-디클로로페닐)에틸리덴]-의 용액에, 22.9 g (202.4 mmol) 의 칼륨 *tert*-부틸레이트를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 두 개의 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 15.1 g 의 주황색 오일을 수득하였다. 미정제 화합물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 340 g 의 실리카 - 디클로로메탄 100%) 로 정제하여, 10.04 g (수율 67%) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

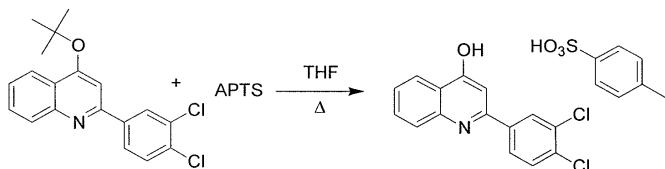
[0649]

HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 6.62$ 분, (ES+) C₁₉H₁₇Cl₂NO 이론치 345/347; 확인치 346/348 [M + H].

[0650]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0651]

XIV-3/ 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-히드록시-퀴놀린:

[0652]

[0653]

250 ml 의 THF 중의 10.04 g (28.99 mmol) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린의 용액에, 8.3 g (43.49 mmol) 의 *p*-톨루엔су阜산 1수화물을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 4 시간 30 분 동안 가열하고; 냉각 시킨 후 수득된 침전 화합물을 여과하고, THF 로 세정하여, 12.1 g (수율 90%) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-히드록시-퀴놀린의 *p*-톨루엔су阜포네이트 염에 해당하는 무색 고체 화합물을 수득하였다.

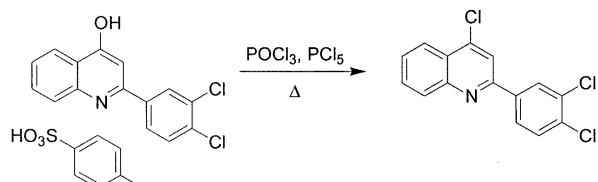
[0654]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.62$ 분, (ES+) C₁₅H₉Cl₂NO 이론치 289/291; 확인치 290/292 [M + H].

[0655]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆).

[0656]

XIV-4/ 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-클로로-퀴놀린:

[0657]

[0658]

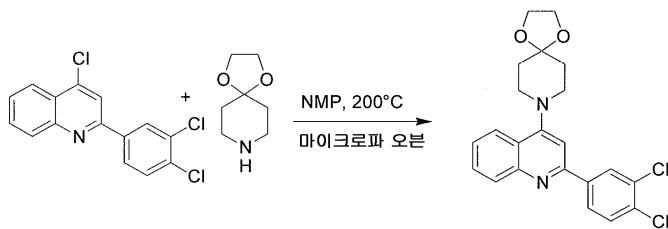
12.1 g (26.17 mmol) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-히드록시-퀴놀린 *p*-톨루엔су阜포네이트 염, 121 ml 의 포스포릴 클로라이드 및 5.45 g (26.17 mmol) 의 포스포리스 펜타클로라이드의 혼합물을 아르곤 하에서 3 시간 동안 환류시켰다. 이어서, 용액을 냉각시킨 후 천천히 1 l 의 물에 부었다 (거품발생). 탄산수소나트륨, 이어서 농축 NaOH 수용액을 연속하여 주의하여 첨가하여, 용액을 중화시켰다. 수득한 고체 화합물을 여과하고, 물로 세정하고, P₂O₅ 상에서 건조시켰다. 8.01 g (정량적 수율) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-클로로-퀴놀린에 해당하는 백색 고체 화합물을 회수하였다.

[0659]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆).

[0660]

XIV-5/ 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린:



[0661]

[0662]

마이크로파 바이알 내에, 1.00 g (3.24 mmol) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-클로로-퀴놀린, 1.25 ml (9.72 mmol) 의 1,4-디옥사-8-아자스페로[4,8]데칸 및 20 ml 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C 에서 30 분 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.54 g 의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 25 g 의 실리카 - 디클로로메탄 100%) 로 정제하여, 1.4 g (순도 92%) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-클로로-퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0663]

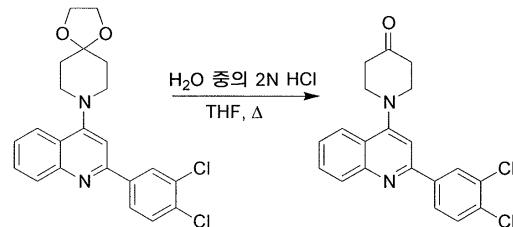
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.96$ 분, (ES+) C₂₂H₂₀Cl₂N₂O₂ 이론치 414/416; 확인치 415 [M + H], 순도 92%.

[0664]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0665]

XIV-6/ 1-[2-(3,4-디클로로-페닐)-퀴놀린-4-일]-피페리딘-4-온:



[0666]

[0667]

2.8 ml 의 무수 테트라히드로푸란 중의 1.4 g (3.37 mmol) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린의 용액에, 8.4 ml 의 2N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 2 시간 30 분 동안 교반한 후, 농축시키고, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 염기성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.34 g 의 황색 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 100%) 로 정제하여, 0.91 g 의 불순한 베이지색 고체를 수득하였다. 부가적으로 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 25 g 의 실리카 - 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 98:2) 로 정제하여, 701 mg (이전 단계 포함 수율 56%) 의 1-[2-(3,4-디클로로-페닐)-퀴놀린-4-일]-피페리딘-4-온에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[0668]

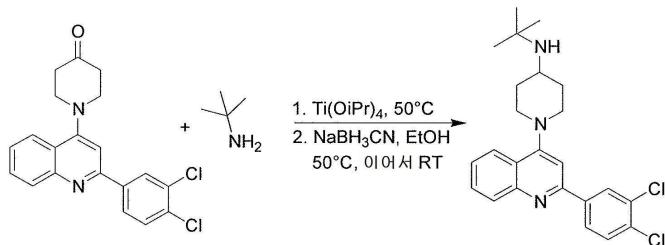
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.06$ 분, (ES+) C₂₀H₁₆Cl₂N₂O 이론치 370/372; 확인치 371/373 [M + H].

[0669]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0670]

XIV-7/ 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XIV-7):



[0671]

[0672]

379 mg (1.02 mmol) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-퀴놀린-4-온에, 161 μl (1.53 mmol) 의 *tert*-부틸아민 및 425 μl (1.428 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로록시드를 아르곤 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C 에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 수득한 혼합물을 냉각시키고, 2 ml 의 무수 에탄올로 회석하고, 0.141 g (2.244 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 50°C 에서 24 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 35 ml 의 물에 붓고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 426 mg 의 주황색 잔류물을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 메탄올 95:5) 로 정제하여, 173 mg (수율 39%) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-*N*-*tert*-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 투명한 오일을 수득하였다.

[0673]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.01$ 분, (ES+) C₂₀H₁₆Cl₂N₂O 이론치 427/429; 확인치 428/430 [M + H].

[0674]

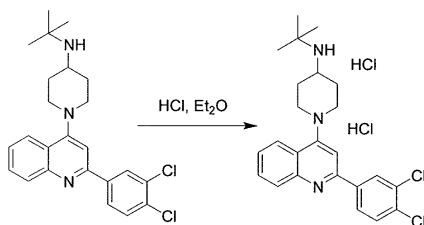
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0675]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

[0676]

XIV-8/ 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-*N*-*tert*-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (XIV-8):



[0677]

2 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 170 mg (0.397 mmol) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-*N*-*tert*-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 794 μl (0.794 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시키고, 잔류물을 디클로로메탄, 이어서 석유 에테르로 분쇄하였다. 화합물을 순수한 물 및 몇 방울의 메탄올 중에 용해시켰다. 수득한 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 160 mg (수율 86%) 의 2-(3,4-디클로로-페닐)-4-(4-*N*-*tert*-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0679]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.08$ 분, (ES+) C₂₀H₁₆Cl₂N₂O 이론치 427/429; 확인치 428/430 [M + H].

[0680]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

[0681]

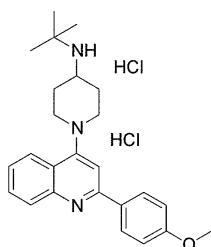
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+ D₂O).

[0682]

실시예 15:

[0683]

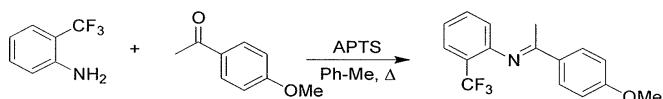
2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-*N*-*tert*-부틸아미노-페페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XV-8):



[0684]

[0685]

XV-1/ 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(4-메톡시페닐)에틸리덴]-:



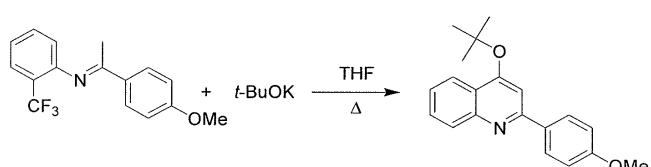
[0686]

딘 스타크 장치가 구비된 동근 바닥 플라스크 내에, 20 g (124.1 mmol)의 2-(트리플루오로메틸)-아닐린, 24 ml (161.3 mmol)의 4'-메톡시아세토페논, 670 mg 의 *p*-톨루엔су폰산 1수화물 및 500 ml 의 무수 톨루엔을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 물을 공비 제거하면서 혼합물을 환류 하에서 18 시간 동안 가열하고, 농축시켜, 40 g 의 미정제 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 340 g 의 실리카 - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 99:1)로 정제하여, 12.82 g (수율 36%)의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(4-메톡시페닐)에틸리덴]-에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0688]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0689]

XV-2/ 2-(4-메톡시-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린:

[0690]

200 ml 의 무수 THF 중의 12.8 g (43.6 mmol) 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-N-[1-(4-메톡시페닐)에틸리덴]-의 용액에, 23 g (205 mmol)의 칼륨 *tert*-부틸레이트를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, 두 개의 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 13 g 의 갈색 오일을 수득하였다. 미정제 화합물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 150 g 의 실리카 - 디클로로메탄 100%)로 정제하여, 3.8 g (수율 28%)의 2-(4-메톡시-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0692]

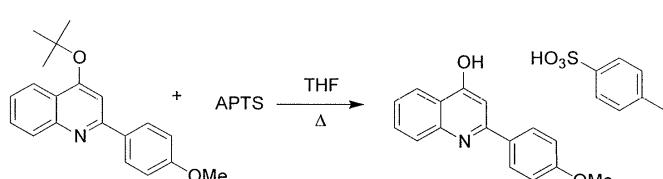
HPLC-MS: 조건 D: *t*_r = 6.75 분, (ES+) C₂₀H₂₁NO₂ 이론치 307; 확인치 308 [M + H].

[0693]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0694]

XV-3/ 2-(4-메톡시-페닐)-4-[[드록시-퀴놀린]-:



[0695]

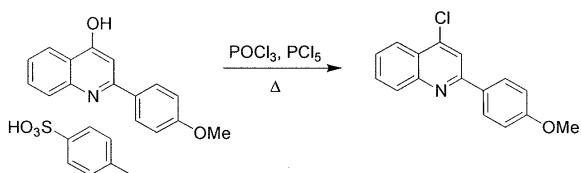
100 ml 의 THF 중의 3.8 g (12.4 mmol)의 2-(4-메톡시-페닐)-4-(*tert*-부톡시)-퀴놀린의 용액에, 3.5 g (12.4 mmol)의 *p*-톨루엔су폰산 1수화물을 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에서 24 시간 동안 가열하였다. 냉각 시킨 후, 침전을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세정하여, 3.06 g (수율 58%)의 2-(4-메톡시-페닐)-4-하이드록시-퀴놀린의 *p*-톨루엔су포네이트 염에 해당하는 베이지색 고체 화합물 (순도 93%) 을 수득하였다.

[0697]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆).

[0698]

XV-4/ 2-(4-메톡시-페닐)-4-클로로-퀴놀린:



[0699]

[0700]

3.06 g (7.23 mmol) 의 2-(4-메톡시-페닐)-4-히드록시-퀴놀린, 30 ml 의 포스포릴 클로라이드 및 1.5 g (7.23 mmol) 의 포스포러스 펜타클로라이드의 혼합물을 아르곤 하에서 2 시간 동안 환류시키고, 용액을 냉각시킨 후 천천히 200 ml 의 물에 부었다 (거품발생). 고체 KOH 를 주의하여 첨가하여, 혼합물을 중화시켰다 (pH 7 - 8). 수득한 고체 화합물을 여과하고, 물로 세정한 후, 디클로로메탄 중에 용해시키고, 용액을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전식 증발기에서 농축시켜, 1.81 g (수율 93%) 의 2-(4-메톡시-페닐)-4-클로로-퀴놀린에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0701]

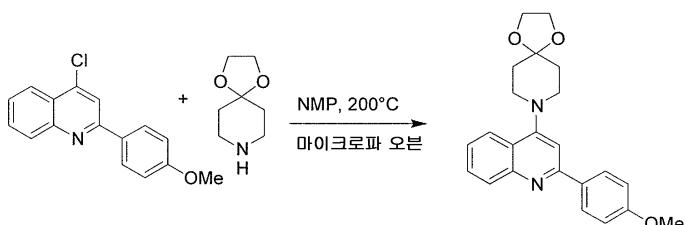
HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 9.23$ 분, (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ 이론치 269; 확인치 270 [M + H], 순도 94%.

[0702]

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0703]

XV-5/ 2-(4-메톡시-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린:



[0704]

[0705]

마이크로파 바이알 내에, 0.6 g (2.22 mmol) 의 2-(4-메톡시-페닐)-4-클로로-퀴놀린, 1.4 ml (11.12 mmol) 의 1,4-디옥사-8-아자스페로[4,8]데칸 및 500 μl 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C 에서 30 분 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.2 g 의 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Biotage SNAP Cartridge, 25g 의 실리카 - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 9:1) 로 정제하여, 0.7 g (수율 83%) 의 2-(4-메톡시-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

[0706]

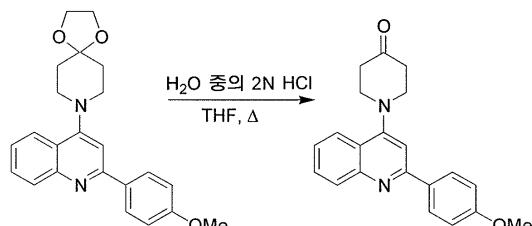
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.30$ 분, (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ 이론치 376; 확인치 377 [M + H], 순도 94%.

[0707]

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0708]

XV-6/ 1-[2-(4-메톡시-페닐)-퀴놀린-4-일]-피페리딘-4-온:



[0709]

[0710]

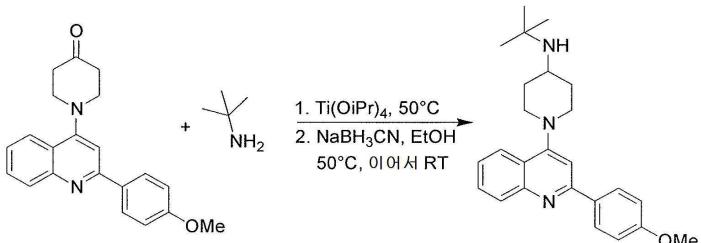
4 ml 의 무수 태트라하이드로푸란 중의 0.7 g (1.86 mmol) 의 2-(4-메톡시-페닐)-4-(1,4-디옥사-8-아자-스페로[4,5]데크-8-일)퀴놀린의 용액에, 4.2 ml 의 2N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 1 시간 30 분 동안 교반한 후, 농축시키고, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 염기성 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 560 mg 의 불순한 황색 고체를 수득하였다.

미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 8:2)로 정제하여, 424 mg (수율 69%)의 1-[2-(4-메톡시-페닐)-퀴놀린-4-일]-피페리딘-4-온에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

[0711] HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 5.30$ 분, (ES+) $C_{21}H_{20}N_2O_2$ 이론치 332; 확인치 333 [M + H], 순도 92%.

[0712] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0713] XV-7/ 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 (XV-7):



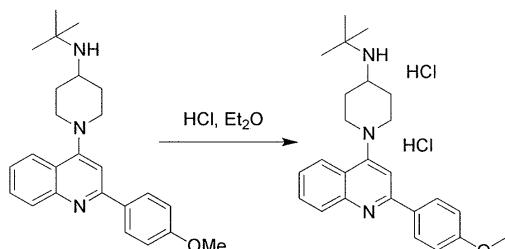
[0714]

[0715] 200 mg (0.6 mmol)의 1-[2-(4-메톡시-페닐)-퀴놀린-4-일]-피페리딘-4-온에, 95 μl (0.9 mmol)의 *tert*-부틸아민 및 251 μl (0.84 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로포록시드를 아르곤 하에서 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 0.5 ml의 무수 에탄올로 희석하고, 83 mg (1.32 mmol)의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 50°C에서 3 시간 30 분 동안, 이어서 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25 ml의 물에 붓고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 227 mg의 잔류물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 7:3)로 정제하여, 125 mg의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (13 g - 물 / 메탄올 (2%의 트리에틸아민 함유) 3:7)로 정제하여, 68 mg (수율 29%)의 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[0716] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.52$ 분, (ES+) $C_{25}H_{31}N_3O$ 이론치 389; 확인치 390 [M + H].

[0717] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0718] XV-8/ 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드 (XV-8):



[0719]

[0720] 400 μl 의 무수 디클로로메탄 중의 67 mg (0.17 mmol)의 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 340 μl (0.34 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 농축시키고, 고체 잔류물을 에테르로 분쇄하여, 79 mg의 황색 고체를 수득하였다. 이러한 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Millipore 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 72 mg (수율 99%)의 2-(4-메톡시-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

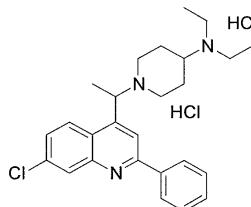
[0721] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.40$ 분, (ES+) $C_{25}H_{31}N_3O$ 이론치 389; 확인치 390 [M + H].

[0722] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) .

[0723] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O) .

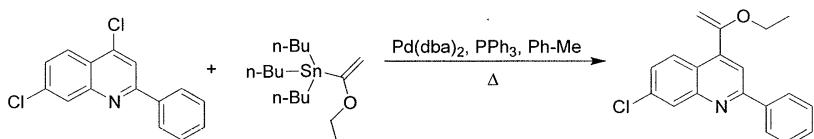
실시예 16:

7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVI-4)
의 제조:



[0726]

[0727] XVI-1/ 7-클로로-4-(1-에톡시-비닐)-2-페닐-퀴놀린



[0728]

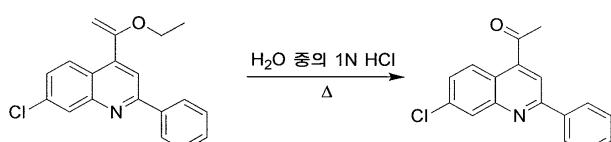
마이크로파 바이알 내에, 0.4 g (1.46 mmol) 의 4,7-디클로로-2-페닐퀴놀린 (단락 II-2 에 기재된 프로토콜에 따라 제조함), 33 mg (0.06 mmol) 의 비스(디벤질리텐아세톤)팔라듐(0), 31 mg (0.12 mmol) 의 트리페닐포스핀 및 4 ml 의 무수 톨루엔을 연속하여 첨가하였다. 용액을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 493 μl (1.46 mmol) 의 에틸 1-(트리부틸스타닐)비닐 에테르를 질소 하에서 첨가하였다. 용액을 130°C에서 3 시간 동안 가열한 후, 8 ml 의 1N HCl 수용액으로 처리하고, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 중화시키고, 에테르로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.15 g 의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유 에테르 / 에틸 아세테이트 98:2)로 정제하여, 255 mg (수율 57%) 의 7-클로로-4-(1-에톡시-비닐)-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 고체화된 무색 오일을 수득하였다.

[0730]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 10.96$ 분, (ES+) C₁₉H₁₆ClNO 이론치 309; 확인치 310 [M + H].

[0731] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) .

XVI-2/ 4-아세틸-7-클로로-2-페닐-퀴놀린



[0733]

5 ml 의 1N HCl 수용액 중의 255 mg (0.82 mmol) 의 7-클로로-4-(1-에톡시-비닐)-2-페닐 퀴놀린의 용액을 환류 하에서 7 시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 중화시켰다. 수성층을 에테르로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 199 mg (수율 86%) 의 4-아세틸-7-클로로-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

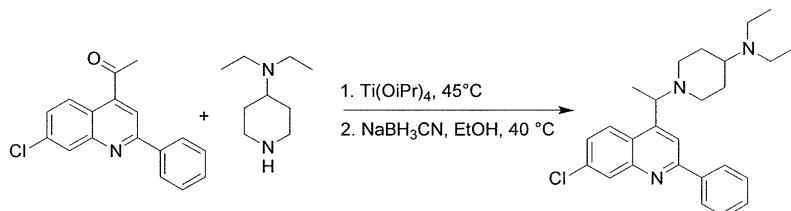
[0735]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 10.18$ 분, (ES+) C₁₇H₁₂ClNO 이론치 281; 확인치 282 [M + H].

[0736] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) .

[0737]

XVI-3/ 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XVI-3):



[0738]

[0739]

199 mg (0.7 mmol) 의 4-아세틸-7-클로로-2-페닐-퀴놀린에, 2 ml 의 디클로로메탄 중의 166 mg (1.06 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 296 μl (0.99 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 4 ml 의 무수 에탄올로 희석하고, 98 mg (1.56 mmol) 의 나트륨 시아노보로 히드라이드를 첨가하고, 수득한 혼합물을 40°C에서 24 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 30 ml 의 물에 붓고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 189 mg 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (31 g - 물 / 아세토니트릴 7:3)로 정제하여, 129 mg 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 에탄올 95:5)로 정제하여, 64 mg (수율 21%)의 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 고체화된 무색 오일을 수득하였다.

[0740]

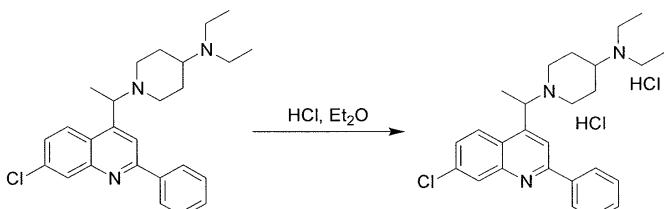
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.80$ 분, (ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3$ 이론치 421/423; 확인치 422/424 [$\text{M} + \text{H}$].

[0741]

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0742]

XVI-4/ 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XVI-4):



[0743]

[0744]

500 μl 의 무수 디클로로메탄 중의 55 mg (0.13 mmol)의 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 400 μl (0.4 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하여, 베이지색 고체를 침전시켰다. 화합물을 여과하고, 에테르로 세정하고, 건조시켜, 68 mg의 백색 고체를 수득하였다. 해당 생성물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 동결 건조시켜, 48.6 mg (수율 75%)의 7-클로로-2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[0745]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.91$ 분, (ES+) $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{ClN}_3$ 이론치 421/423; 확인치 422/424 [$\text{M} + \text{H}$].

[0746]

 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

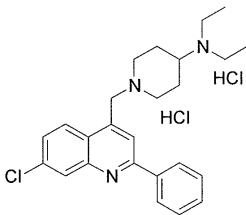
[0747]

 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$).

[0748]

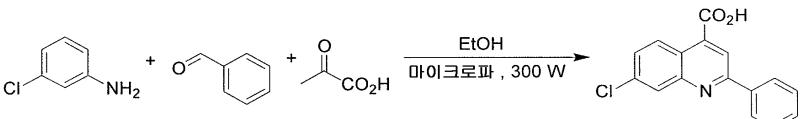
실시예 17:

[0749]

7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVII-6) 의 제조:

[0750]

[0751]

XVII-1/ 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산:

[0752]

[0753]

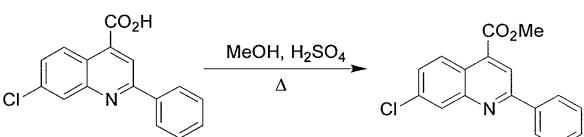
10.5 ml (98.8 mmol)의 3-클로로아닐린, 9.6 ml (94.1 mmol)의 벤즈알데히드 및 50 ml의 무수 에탄올을 5 개의 마이크로파 바이알에 분배하였다. 각각의 바이알에, 1.46 ml의 20 % 피루브산 수용액 (7.3 ml, 103 mmol)이 5 개의 바이알에 대하여 사용됨) 을 첨가하고, 바이알을 마이크로파 오븐 내에서 300 W에서 1 분 동안 처리하였다. 이어서, 모든 혼합물을 취합하여 고체를 여과하였다. 이러한 고체를 에탄올로 세정하고, 500 ml의 디클로로메탄 및 500 ml의 2N NaOH 수용액의 혼합물로 처리하였다. 유기층을 마찬가지로 2N NaOH 수용액으로 추출하였다. 수성층을 농축 수성 HCl로 산성화하고, 여과하여, 9.82 g의 황색 고체를 회수하였다. 이를 디클로로메탄으로 분쇄하고, 여과하고, 건조시켜, 6.9 g(수율 23%)의 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0754]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 9.03$ 분, (ES+) $C_{16}H_{10}ClNO_2$ 이론치 283/285; 확인치 284/286 [M + H], (순도 91%).

[0755]

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

XVII-2/ 메틸 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실레이트:

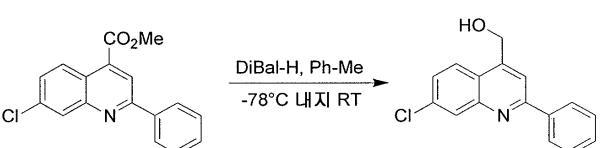
[0757]

[0758]

80 ml의 메탄올 중의 4.9 g (15.3 mmol)의 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산의 용액에, 20 ml의 농축 H₂SO₄을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물로 처리하고, 유기층을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 시켜, 3.67 g (수율 82%)의 메틸 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실레이트에 해당하는 연황색 고체를 수득하였다.

[0759]

1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

XVII-3/ 7-클로로-4-히드록시메틸-2-페닐-퀴놀린:

[0761]

[0762]

150 ml의 디클로로메탄 중의 3.67 g (12.32 mmol)의 메틸 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르복실레이트의 용액에, 질소 하에서 -78°C에서, 12.5 ml (12.32 mmol)의 톨루엔 중의 1M 디이소부틸알루미늄 히드라이드를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 메탄올을 0°C에서 첨가하고,

이어서 70 ml 의 물 중에 용해시킨 25 g (7 당량) 의 칼륨 나트륨 타르트레이트를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 2.09 g (수율 63%) 의 7-클로로-4-히드록시메틸-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0763] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.67$ 분, (ES+) $C_{16}H_{12}ClNO$ 이론치 269/271; 확인치 270/272 [$M + H$], 순도 95 %.

[0764] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0765] XVII-4/ 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르브알데히드:



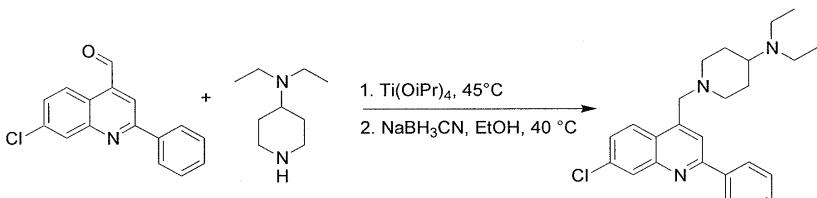
[0766]

50 ml 의 디클로로메탄 중의 1.2 g (4.45 mmol) 의 7-클로로-4-히드록시메틸-2-페닐-퀴놀린의 용액에, 3.87 g (44.5 mmol) 의 MnO_2 를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, celite® 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 회전식 증발기에서 농축시켜, 미정제 잔류물을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 디클로로메탄 100%)로 정제하여, 0.97 g (수율 81%) 의 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르브알데히드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0768] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 10.53$ 분, (ES+) $C_{16}H_{10}ClNO$ 이론치 267/269; 확인치 268/270 [$M + H$], 순도 92 %.

[0769] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0770] XVII-5/ 7-클로로-2-페닐-4-[4-(*N,N*-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 (**XVII-5**):



[0771]

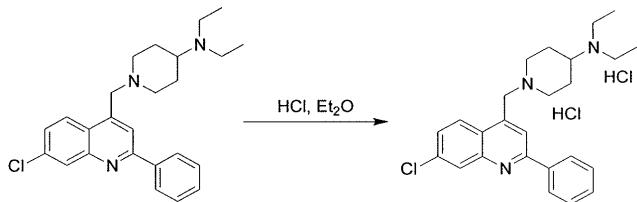
200 mg (0.75 mmol) 의 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르브알데히드, 2 ml 의 디클로로메탄 중의 175 mg (1.12 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 전공 하에서 농축시키고, 311 μ l (1.05 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 5 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 4 ml 의 무수 에탄올로 희석하고, 103 mg (1.64 mmol) 의 나이트로시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 혼합물을 40°C에서 3 시간 동안 가열하고, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 31 ml 의 물에 봇고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 284 mg 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g 툴루엔 / 에틸 아세테이트 95:5 및 1%의 트리에틸아민)로 정제하여, 200 mg 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g 에틸 아세테이트 / 트리에틸아민 99:1)로 정제하여, 47 mg 의 7-클로로-2-페닐-4-[4-(*N,N*-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 (수율 15%)에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0773] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.53$ 분, (ES+) $C_{25}H_{30}ClN_3$ 이론치 407; 확인치 408 [$M + H$], 순도 93 %.

[0774] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0775]

XVII-6/ 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 디히드로클로라이드 (XVII-6):



[0776]

[0777]

100 μl 의 무수 디클로로메탄 중의 47 mg (0.11 mmol) 의 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린의 용액에, 330 μl (0.35 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하여, 베이지색 고체를 침전시켰다. 화합물을 여과하고, 에테르로 세정하고, 건조시켜, 63 mg 의 불순한 황색 고체를 수득하였다. 이를 2 ml 의 고온의 에테르 중에서 분쇄하여, 38 mg 의 베이지색 고체를 회수하였다. 이러한 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 32 mg (수율 58%) 의 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 베이지색 고체를 수득하였다.

[0778]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.17$ 분, (ES+) $C_{25}H_{30}ClN_3$ 이론치 407; 확인치 408 [M + H], 순도 99 %.

[0779]

 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

[0780]

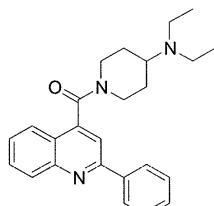
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O).

[0781]

실시예 18:

[0782]

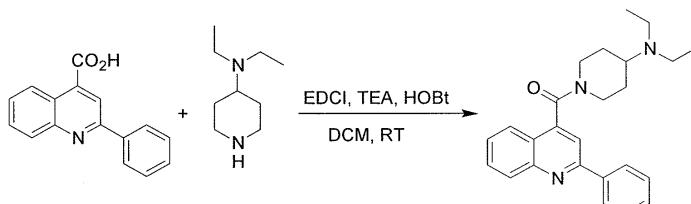
4-[4-(N,N-디에틸아미노)피페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XVIII-2) 의 제조:



[0783]

[0784]

XVIII-1/ 4-[4-(N,N-디에틸아미노)피페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 (XVIII-1):



[0785]

[0786]

10 ml 의 디클로로메탄 중의 500 mg (2 mmol) 의 시판용 2-페닐-4-퀴놀린카르복실산에, 376 mg (2.41 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘, 335 μl (2.41 mmol) 의 트리에틸아민, 462 mg 의 (2.41 mmol) 의 1-에틸-3-(3-디에틸아미노프로필)카르보디이미드 및 325 mg (2.41 mmol) 의 히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.11 g 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g 디클로로메탄, 이어서 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 1:1, 이어서 에틸 아세테이트 100%)로 정제하여, 692 mg 의 불순한 점성의 백색 발포체를 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (100 g - 물 / 메탄올 1:1)로 정제하여, 565 mg 의 여전히 불순한 연황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 용액을 1N HCl 수용액으로 추출하였다. 수성층을 1N NaOH 수용액으로 염기성화하고, 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키

고, 여과하고, 농축시켜, 241 mg (수율 31%) 의 4-[4-(*N,N*-디에틸아미노)페페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 투명한 점성의 고체를 수득하였다.

[0787]

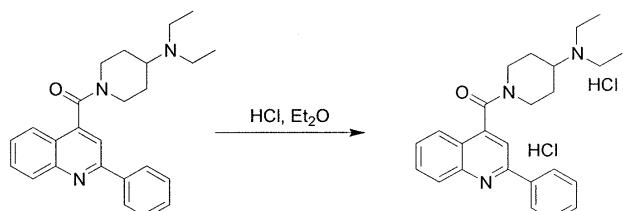
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.24$ 분, (ES+) $C_{25}H_{29}N_3O$ 이론치 387; 확인치 388 [$M + H$], 순도 99 %.

[0788]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0789]

XVIII-2/ 4-[4-(*N,N*-디에틸아미노)페페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 디히드로클로라이드 (**XVIII-2**):



[0790]

5 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 135 mg (0.35 mmol) 의 4-[4-(*N,N*-디에틸아미노)페페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린의 용액에, 질소 하에서, 700 $\mu\ell$ (0.7 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시켜, 164 mg 의 매우 흡습성의 황색 고체를 수득하였다. 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 동결 건조시켜, 130 mg (수율 88%) 의 4-[4-(*N,N*-디에틸아미노)페페리딘-1-일카르보닐]-2-페닐-퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다. 이러한 화합물은 아르곤 하에서 보관해야 한다.

[0792]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.19$ 분, (ES+) $C_{25}H_{29}N_3O$ 이론치 387; 확인치 388 [$M + H$], 순도 99 %.

[0793]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0794]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0795]

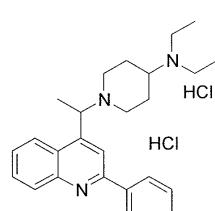
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$).

[0796]

실시예 19:

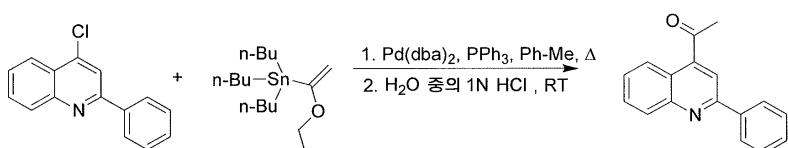
[0797]

2-페닐-4-{1-[4-(*N,N*-디에틸아미노)페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (**XIX-3**) 의 제조:



[0798]

XIX-1/ 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린:



[0800]

마이크로파 바이알 내에, 0.5 g (2.08 mmol) 의 시판용 4-클로로-2-페닐퀴놀린, 48 mg (0.83 mmol) 의 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0), 44 mg (0.166 mmol) 의 트리페닐포스핀 및 5 ml 의 무수 톨루엔을 연속하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 705 $\mu\ell$ (2.08 mmol) 의 에틸 1-(트리부틸스티닐)비닐에테르를 질소 하에서 첨가하였다. 용액을 130°C에서 4 시간 동안 가열한 후, 10 ml 의 1N HCl 수용액으로 처리하고, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 중화시키고, 에테르로 추출하

고, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.2 g 의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g - 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 98:2)로 정제하여, 283 mg (수율 55%) 의 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0802]

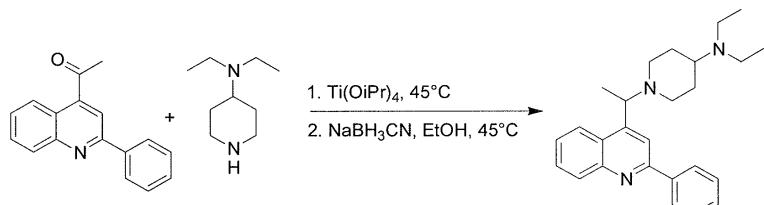
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 8.57$ 분, (ES+) $C_{17}H_{13}NO$ 이론치 247; 확인치 248 [$M + H$], 순도 97 %.

[0803]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0804]

XIX-2/ 2-페닐-4-{1-[4-(*N,N*-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XIX-2):



[0805]

280 mg (1.15 mmol) 의 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린에, 269 mg (1.72 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘, 479 μl (1.61 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 질소 하에서 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 4 ml의 무수 에탄올로 희석하고, 139 mg (2.53 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 용액을 45°C에서 4시간 동안 가열한 후, 실온에서 12시간 동안 교반하였다.

혼합물을 30 ml의 물에 끓고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 398 mg의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄, 이어서 디클로로메탄 / 에탄올 95:5)로 정제하여, 110 mg의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 부가적으로 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (13 g -물 / 메탄올 1:1, 이어서 메탄올 / 트리에틸아민 99:1)로 정제하여, 50 mg의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 클로로포름 중에 용해시키고, 유기층을 몇 방울의 1N NaOH 수용액으로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 33 mg (수율 7%)의 2-페닐-4-{1-[4-(*N,N*-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 투명한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 바로 다음 단계에 사용하였다.

[0807]

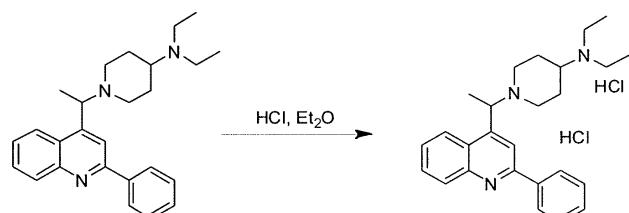
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.75$ 분, (ES+) $C_{26}H_{33}N_3$ 이론치 387; 확인치 388 [$M + H$], 순도 87 %.

[0808]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0809]

XIX-3/ 2-페닐-4-{1-[4-(*N,N*-디에틸아미노)피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XIX-3):



[0810]

1 ml의 무수 디클로로메탄 중의 27 mg (0.07 mmol)의 2-페닐-4-{1-[4-(*N,N*-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 210 μl (0.21 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켜, 37 mg의 황색 고체를 수득하였다. 상기 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 동결 건조시켜, 29 mg (수율 90%)의 2-페닐-4-{1-[4-(*N,N*-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0812]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.85$ 분, (ES+) $C_{26}H_{33}N_3$ 이론치 387; 확인치 388 [$M + H$], 순도 98 %.

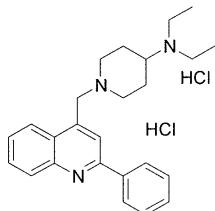
[0813]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

[0814] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O).

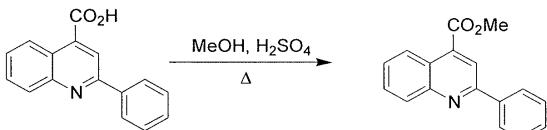
실시예 20:

2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XX-5)의 제조:



[0817]

[0818] XX-1/ 메틸 2-페닐-퀴놀린-4-카르복실레이트:

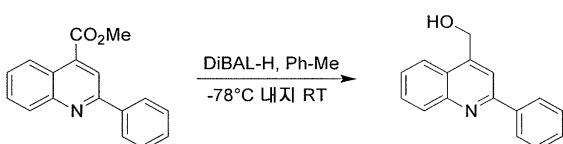


[0819]

[0820] 20 ml의 메탄올 중의 2 g (8 mmol)의 시판용 2-페닐-4-퀴놀린카르복실산의 용액에, 0.5 ml의 농축 H₂SO₄을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 및 물로 처리한 후, 유기층을 NaHCO₃ 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 2.1 g (정량적 수율)의 메틸 2-페닐-퀴놀린-4-카르복실레이트에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0821] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0822] XX-2/ 4-히드록시메틸-2-페닐-퀴놀린:



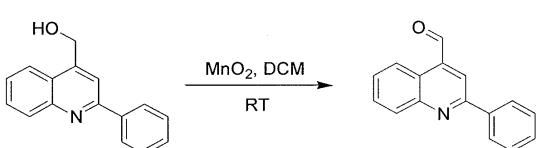
[0823]

[0824] 50 ml의 디클로로메탄 중의 2.1 g (8 mmol)의 메틸 2-페닐-퀴놀린-4-카르복실레이트의 용액에, 12 ml (12 mmol)의 톨루엔 중의 1M 디이소부틸알루미늄 히드라이드를 질소 하에서 -78°C에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 후, 메탄올을 0°C에서 첨가한 후, 50 ml의 물 중에 용해시킨 15 g (7 당량)의 칼륨 나트륨 타르트레이트를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 2.01 g의 4-히드록시메틸-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 황색 오일 (정량적 수율)을 수득하였다.

[0825] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.39$ 분, (ES+) C₁₆H₁₃NO 이론치 235; 확인치 236 [M + H], 순도 95 %.

[0826] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0827] XX-3/ 2-페닐-퀴놀린-4-카르보알데히드:



[0828]

[0829] 50 ml의 디클로로메탄 중의 2.01 g (8.5 mmol)의 4-히드록시메틸-2-페닐-퀴놀린의 용액에, 7.4 g (85 mmol)의 MnO₂를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과

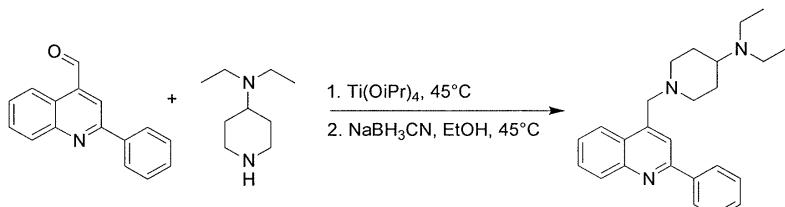
하고, 여과액을 회전식 증발기에서 농축시켜, 1.48 g 의 미정제 잔류물을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50 g - 석유 에테르 100%, 이어서 석유 에테르 / 에틸 아세테이트 9:1) 로 정제하여, 1.4 g 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 부가적으로 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (120 g - 물 / 메탄올 1:1, 이어서 메탄올 100%) 로 정제하여, 835 mg (수율 42%) 의 2-페닐-퀴놀린-4-카르브알데히드에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0830]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0831]

XX-4/ 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 (XX-4):



[0832]

[0833]

400 mg (1.71 mmol) 의 2-페닐-퀴놀린-4-카르브알데히드에, 402 mg (2.57 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘 및 712 μ l (2.39 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 45°C에서 2시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 5 ml의 무수 에탄올로 희석하고, 236 mg (3.76 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 혼합물을 45°C에서 4시간 동안 가열하고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 40 ml의 물에 봇고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, celite ® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 815 mg의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g, 디클로로메탄 100% \rightarrow 디클로로메탄 / 에탄올 9:2)로 정제하여, 202 mg의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 부가적으로 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (31 g - 물 / 메탄올, 물 100% \rightarrow 메탄올 100%)로 정제하여, 161 mg의 여전히 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 물 중의 1N HCl 용액 중에 용해시키고; 수성층을 디클로로메탄으로 세정하고, 1N NaOH 수용액으로 염기성화하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 95 mg (수율 15%)의 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린에 해당하는 투명한 황색 오일을 수득하였다.

[0834]

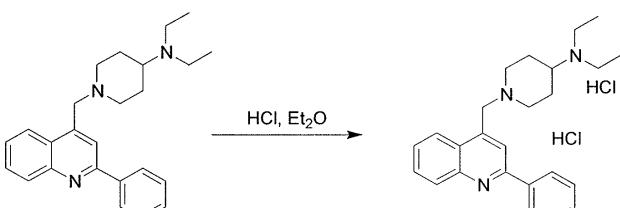
HPLC-MS: 조건 D: t_r = 4.59 분, (ES+) C₂₅H₃₁N₃ 이론치 373; 확인치 374 [M + H], 순도 99 %.

[0835]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0836]

XX-5/ 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 디히드로클로라이드 (XX-5):



[0837]

[0838]

5 ml의 무수 디클로로메탄 중의 73 mg (0.2 mmol)의 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린의 용액에, 600 μ l (0.6 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 농축시켜, 고체 잔류물을 수득하였다. 상기 화합물을 고온의 에테르로 분쇄하고, 건조시켜, 100 mg의 황색 고체를 수득하였다. 이러한 고체를 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Millipore 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 76 mg (수율 85%)의 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일메틸]퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0839]

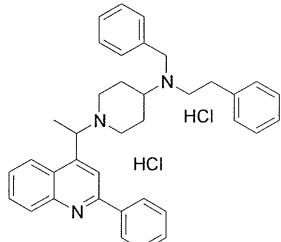
HPLC-MS: 조건 F: t_r = 4.62 분, (ES+) C₂₅H₃₁N₃ 이론치 373; 확인치 374 [M + H], 순도 99 %.

[0840] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

[0841] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O).

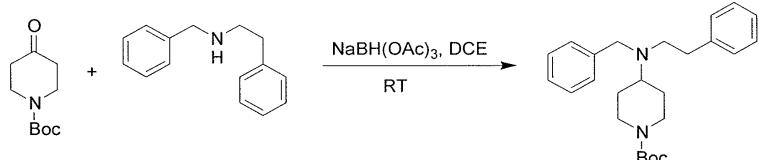
실시예 21:

2-페닐-4-{1-[4-(벤질-(페네틸)-아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXI-4)의 제조:



[0844]

XXI-1/ *N*-*tert*-부틸옥시카르보닐-4-[벤질-(페네틸)아미노]-피페리딘

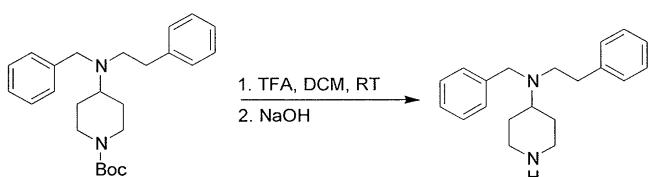


[0846]

[0847] 200 mg (1.0 mmol) 의 *N*-*tert*-부틸옥시카르보닐-4-온에, 253 μl (1.2 mmol) 의 N-벤질-2-페네틸아민, 361 mg (1.7 mmol) 의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 4 ml 의 1,2-디클로로에탄을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 용액을 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 640 mg 의 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g 구배: 디클로로메탄 100% → 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 95:5)로 정제하여, *N*-*tert*-부틸옥시카르보닐-4-[벤질-(페네틸)아미노]-피페리딘에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0848] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

XXI-2/ 4-[벤질-(페네틸)아미노]-피페리딘:



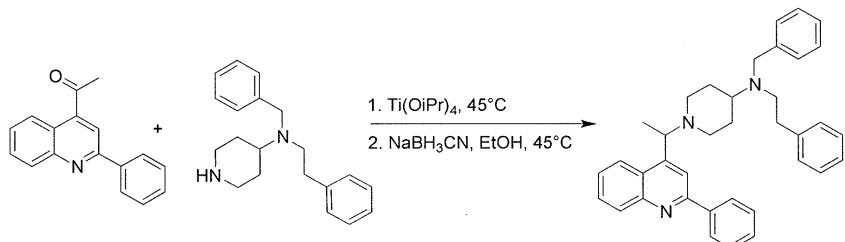
[0850]

[0851] 6.6 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 330 mg (0.836 mmol) 의 *N*-*tert*-부틸옥시카르보닐-4-[벤질-(페네틸)아미노]-피페리딘의 용액에, 642 μl (8.36 mmol) 의 트리플루오로아세트산을 아르곤 하에서 첨가하고, 용액을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 245 mg (수율 99%) 의 4-[벤질-(페네틸)아미노]-피페리딘에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[0852] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0853]

XXI-3/ 2-페닐-4-{1-{4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일}-에트-1-일}퀴놀린 (XXI-3):



[0854]

135 mg (0.545 mmol) 의 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린 (단락 XIX-1 에 기재된 절차에 따라 제조함) 에, 241 mg (0.818 mmol) 의 4-[벤질-(페네틸)아미노]-피페리딘, 227 μl (0.764 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 아르곤 하에서 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 5시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 1.1 ml의 무수 에탄올로 희석하고, 76 mg (1.2 mmol)의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 45°C에서 48시간 동안 가열하였다. 혼합물을 20 ml의 물에 봇고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 465 mg의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 9:1)로 정제하여, 158 mg (수율 55%)의 2-페닐-4-{1-{4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일}-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

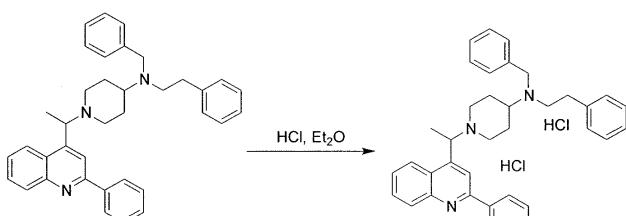
[0856]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.44$ 분, (ES+) C₃₇H₃₉N₃ 이론치 525; 확인치 526 [M + H], 순도 99 %.

[0857]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆):

XXI-4/ 2-페닐-4-{1-{4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일}-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXI-4):



[0859]

5 ml의 무수 디클로로메탄 중의 155 mg (0.29 mmol)의 2-페닐-4-{1-{4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일}-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 885 μl (0.88 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다.

용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켜, 고체 잔류물을 수득하였다. 상기 화합물을 고온의 디클로로메탄으로 분쇄하고, 석유 에테르, 이어서 순수한 물 중에 용해시켰다. 수득한 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 143 mg (수율 81%)의 2-페닐-4-{1-{4-[벤질(페네틸)아미노]-피페리딘-1-일}-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0861]

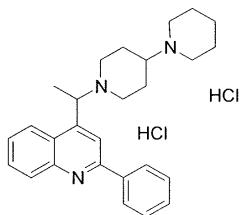
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.39$ 분, (ES+) C₃₇H₃₉N₃ 이론치 525; 확인치 526 [M + H], 순도 98 %.

[0862]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆):¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+ D₂O):

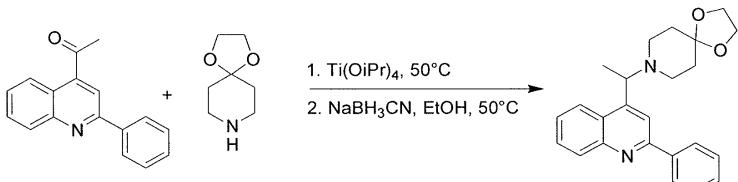
실시예 22:

[0865]

2-페닐-4-{1-[1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXII-4) 의 제조:

[0866]

[0867]

XXII-1/ 2-페닐-4-{1-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데크-8-일)-에트-1-일}퀴놀린

[0868]

[0869]

430 mg (1.738 mmol)의 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린 (단락 XIX-1에 기재된 절차에 따라 제조함) 예, 335 μl (2.6 mmol)의 1,4-디옥사-8-아자스피로[4,8]데칸, 725 μl (2.43 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로포록시드를 아르곤 하에서 첨가하고, 반응 혼합물을 50°C에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 3.5 ml의 무수 에탄올로 희석하고, 240 mg (3.82 mmol)의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 50°C에서 5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 60 ml의 물에 붓고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 770 mg의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 구배: 디클로로메탄 100% → 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 95:5)로 정제하여, 316 mg의 불순한 황색 발포체를 수득하였다. 이러한 화합물을 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 9:1)로 정제하여, 271 mg (수율 41%)의 2-페닐-4-{1-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데크-8-일)-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

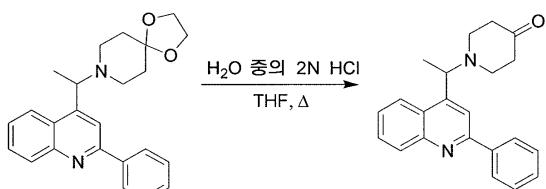
[0870]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.92$ 분, (ES+) $C_{24}H_{26}N_2O_2$ 이론치 374; 확인치 375 [M + H], 순도 99 %.

[0871]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0872]

XXII-2/ 2-페닐-4-{1-(4-옥소-피페리딘-1-일)-에트-1-일}퀴놀린:

[0873]

[0874]

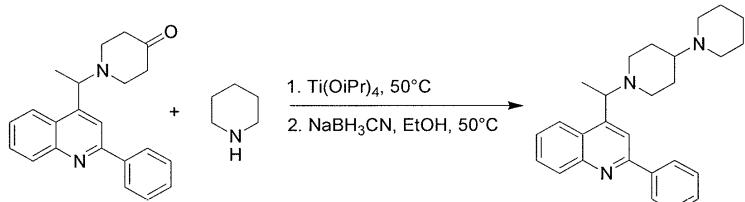
540 μl 의 무수 테트라히드로푸란 중의 270 mg (0.72 mmol)의 2-페닐-4-{1-(1,4-디옥사-8-아자-스피로[4,5]데크-8-일)-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 1.7 ml의 2N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 2시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 염기성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 235 mg (정량적 수율)의 2-페닐-4-{1-(4-옥소-피페리딘-1-일)-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

[0875]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0876]

XXII-3/ 2-페닐-4-{1-[1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXII-3)



[0877]

[0878]

110 mg (0.33 mmol) 의 2-페닐-4-[1-(4-옥소-피페리딘-1-일)-에트-1-일]퀴놀린에, 50 μl (0.5 mmol) 의 피페리딘, 139 μl (0.466 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포록시드를 아르곤 하에서 첨가하고, 혼합물을 $50^{\circ}C$ 에서 5 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 660 μl 의 무수 에탄올로 희석하고, 46 mg (0.732 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 용액을 $50^{\circ}C$ 에서 12 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 12 ml 의 물에 끓고, 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 245 mg 의 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 디클로로메탄 / 메탄올 95:5, 이어서 9:1) 로 정제하여, 87 mg 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5 g - 디클로로메탄 / 메탄올 96:4 및 몇 방울의 NH_4OH) 로 정제하여, 33 mg (수율 24%) 의 2-페닐-4-{1-[1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

[0879]

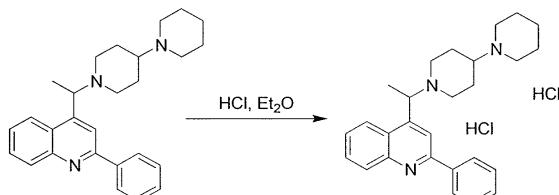
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.85$ 분, (ES+) $C_{27}H_{33}N_3$ 이론치 399; 확인치 400 [$M + H$], 순도 98 %.

[0880]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[0881]

XXII-4/ 2-페닐-4-{1-[1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXII-4):



[0882]

[0883]

1 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 33 mg (0.082 mmol) 의 2-페닐-4-{1-[1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 250 μl (0.248 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시켜, 고체 잔류물을 수득하고, 이를 석유 에테르 및 에테르로 분쇄하였다. 이어서, 잔류물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 23 mg (수율 58%) 의 2-페닐-4-{1-[1,4'-바이피페리딘)-1'-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 주황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0884]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.80$ 분, (ES+) $C_{27}H_{33}N_3$ 이론치 399; 확인치 400 [$M + H$], 순도 >99 %.

[0885]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

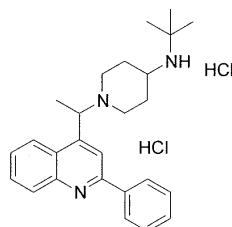
[0886]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6 + D_2O$).

[0887]

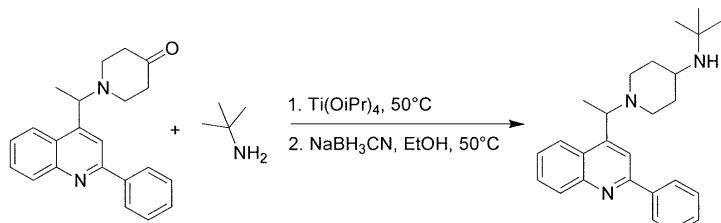
실시예 23:

[0888]

2-페닐-4-{1-[4-N-*tert*-부틸아미노-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIII-2) 의 제조:

[0889]

[0890]

XXIII-1/ 2-페닐-4-{1-[4-N-*tert*-부틸아미노-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 (XXIII-1):

[0891]

[0892]

130 mg (0.393 mmol)의 2-페닐-4-[1-(4-옥소-피페리딘-1-일)-에트-1-일]퀴놀린 (단락 XXII-2 에 기재된 절차에 따라 제조함) 에, 62 μ l (0.59 mmol)의 *tert*-부틸아민, 164 μ l (0.55 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 아르곤 하에서 첨가하고, 혼합물을 50°C에서 6시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 0.8 ml의 무수 에탄올로 회석하고, 55 mg (0.865 mmol)의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하였다. 수득한 용액을 50°C에서 3시간 30분 동안 가열하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 13 ml의 물에 봇고, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 셀리트 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 122 mg의 주황색 오일을 수득하였다.

이러한 미정제 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 구배: 디클로로메탄 100% \rightarrow 디클로로메탄 / 메탄올 9:1)로 정제하여, 57 mg (수율 37%)의 2-페닐-4-{1-[4-N-*tert*-부틸아미노-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

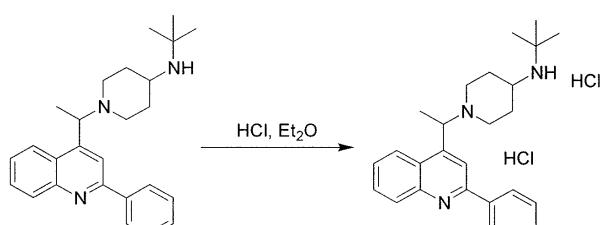
[0893]

HPLC-MS: 조건 D: t_r = 4.93 분, (ES+) C₂₆H₃₃N₃ 이론치 387; 확인치 388 [M + H], 순도 >99 %.

[0894]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0895]

XXIII-2/ 2-페닐-4-{1-[4-N-*tert*-부틸아미노-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 염 (XXIII-2):

[0896]

[0897]

1 ml의 무수 디클로로메탄 중의 53 mg (0.137 mmol)의 2-페닐-4-{1-[4-N-*tert*-부틸아미노-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 410 μ l (0.41 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 농축시켜, 고체 잔류물을 수득하고, 이를 디클로로메탄, 이어서 석유 에테르로 분쇄하였다. 고체 잔류물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 53 mg (85%)의 2-페닐-4-{1-[4-N-*tert*-부틸아미노-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 백색 고체를 수득하였다.

[0898]

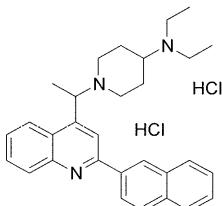
HPLC-MS: 조건 D: t_r = 4.92 분, (ES+) C₂₆H₃₃N₃ 이론치 387; 확인치 388 [M + H], 순도 >99 %.

[0899] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) .

[0900] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 + D₂O) .

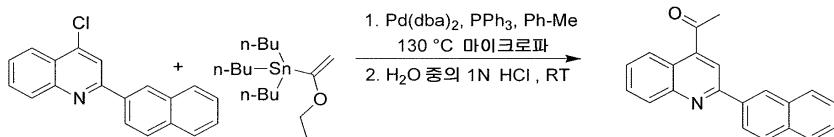
실시예 24:

2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXIV-3)의 제조:



[0903]

[0904] XXIV-1/ 2-(2-나프틸)-4-아세틸-퀴놀린:



[0905]

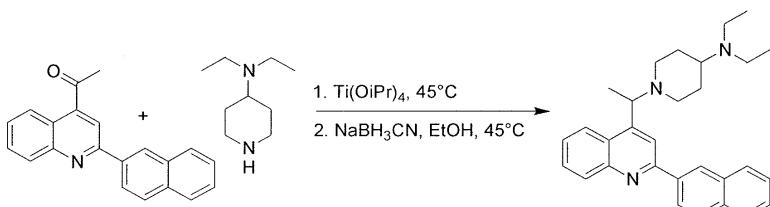
[0906] 마이크로파 바이알 내에, 130 mg (0.45 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-클로로-퀴놀린 (단락 VI-4 에 기재된 프로토콜에 따라 제조함), 10 mg (0.018 mmol) 의 비스(디벤질리텐아세톤)팔라듐(0), 9 mg (0.036 mmol) 의 트리페닐포스핀 및 2 ml 의 무수 툴루엔을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 수득한 용액을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 152 μl (0.45 mmol) 의 에틸 1-(트리부틸스타닐)비닐 에테르를 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 130°C에서 16 시간 동안 가열하고, 5 ml 의 1N HCl 수용액으로 처리하고, 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 294 mg 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 9 ml 의 THF 중에 용해시키고, 9 ml 의 1N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 48 시간 동안 교반하고, 1N NaOH 수용액으로 중화시켰다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 278 mg 의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 시클로헥산 / 에틸 아세테이트 9:1)로 정제하여, 68 mg (수율 51%) 의 2-(2-나프틸)-4-아세틸-퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0907]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 9.77$ 분, (ES+) C₂₁H₁₅NO 이론치 297; 확인치 298 [M + H], 순도 93 %.

[0908] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) .

[0909] XXIV-2/ 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 (XXIV-2):



[0910]

[0911] 65 mg (0.22 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-아세틸-퀴놀린에, 41 mg (0.26 mmol) 의 4-디에틸아미노-피페리딘을 첨가하였다. 질소 하에서, 144 μl (0.484 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 첨가하고, 혼합물을 45°C에서 4 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 1 ml 의 무수 에탄올로 회석하고, 19 mg (0.31 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하였다. 수득한 혼합물을 45°C에서 4 시간 동안 가열

하고, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 ml 의 물에 봇고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 152 mg 의 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 / 에탄올 9:1) 로 정제하여, 34 mg (수율 35%) 의 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[0912]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.20$ 분, (ES+) C₃₀H₃₅N₃ 이론치 437; 확인치 438 [M + H].

[0913]

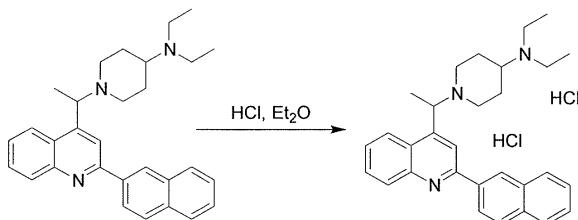
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0914]

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD).

[0915]

XXIV-3/ 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXIV-3):



[0916]

1 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 34 mg (0.077 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 233 μ l (0.233 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시켜, 고체 잔류물을 수득하고, 이를 에테르로 분쇄하였다. 황색 고체 화합물 (32 mg) 을 회수하고, 순수한 물 중에 용해시켰다. 용액을 Millipore 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 21 mg (수율 54%) 의 2-(2-나프틸)-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0918]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.89$ 분, (ES+) C₃₀H₃₅N₃ 이론치 437; 확인치 438 [M + H], 순도 >95%.

[0919]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

[0920]

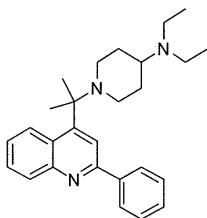
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+ D₂O).

[0921]

실시예 25:

[0922]

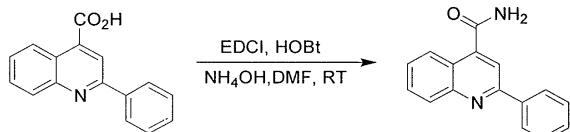
2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-프로판-2-일}퀴놀린 트리플루오로아세테이트 염 (XXV-6) 의 제조:



[0923]

[0924]

XXV-1/ 2-페닐-4-퀴놀린카르복사미드:



[0925]

[0926]

50 ml 의 DMF 중의 5 g (20 mmol) 의 시판용 2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산의 용액에, 3.83 g (20 mmol) 의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 및 2.97 g (22 mmol) 의 히드록시벤조트리아졸을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 25 ml 의 농축 NH₄OH 수용액을 첨가하였다. 실온에서 36 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 회전식 증발기에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 물의 혼합물로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3.42 g 의 2-페닐-퀴놀린-4-카르복사미드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다. 이러한 화합물을 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0927]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

[0928]

XXV-2/ 2-페닐-퀴놀린-4-카르보니트릴:



[0929]

[0930]

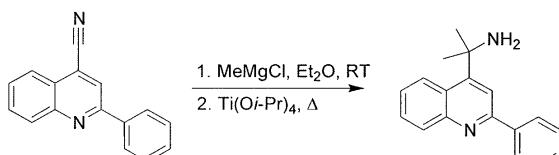
40 ml 의 DMF 중의 3.42 g (13.7 mmol) 의 2-페닐-퀴놀린-4-카르복사미드의 용액에, 6.14 ml 의 티오닐 클로라이드를 아르곤 하에서 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 후, 냉수에 부었다. 침전을 여과하고, 물로 세정하고, 톨루엔 중에 용해시키고, 유기층을 회전식 증발기에서 건조될 때까지 농축시켜, 1.69 g (수율 53%) 의 2-페닐-퀴놀린-4-카르보니트릴에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다. 수득한 화합물을 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0931]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

[0932]

XXV-3/ 2-페닐-4-(2-아미노프로판-2-일)-퀴놀린:



[0933]

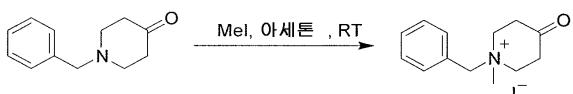
[0934]

30 ml 의 에테르 중의 1.48 g (6.43 mmol) 의 2-페닐-퀴놀린-4-카르보니트릴의 혼탁액에, 6.4 ml (19.3 mmol) 의 메틸 마그네슘 클로라이드 3M 용액을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 이어서, 1.9 ml (6.43 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포록시드를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에서 4 일 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 켄칭하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 및 1N NaOH 수용액 중에 용해시켰다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 0.82 g 의 미정제 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (50 g - 구배: 시클로헥산 / 에틸 아세테이트 9:1 → 에틸 아세테이트 100%)로 정제하여, 152 mg (수율 9%) 의 2-페닐-4-(2-아미노프로판-2-일)-퀴놀린에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0935]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆).

[0936] XXV-4/ N-벤질-4-피페리돈의 메틸 요오다이드 염:

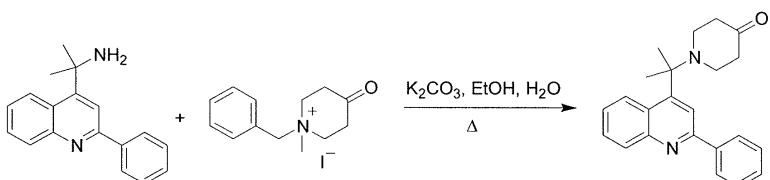


[0937]

[0938]

1 ml 의 아세톤 중의 101 μl (0.57 mmol) 의 N-벤질-4-피페리돈의 용액에, 42 μl (0.68 mmol) 의 메틸 요오다이드를 아르곤 하에서 실온에서 첨가하였다. 침전을 여과하고, 아세톤으로 세정하고, 진공 하에서 건조시켰다. N-벤질-4-피페리돈의 메틸 요오다이드 염에 해당하는 백색 고체 (189 mg) 를 추가 정제 없이 바로 다음 단계에 사용하였다.

[0939] XXV-5/ 2-페닐-4-[2-(4-옥소-피페리딘-1-일)프로판-2-일]퀴놀린:



[0940]

[0941]

1 ml 의 무수 에탄올 중의 150 mg (0.57 mmol) 의 2-페닐-4-(2-아미노프로판-2-일)-퀴놀린의 용액에, 8 mg (0.057 mmol) 의 K_2CO_3 , 이어서 0.5 ml 의 물 중의 189 mg (0.57 mmol) 의 N-벤질-4-피페리돈의 메틸 요오다이드 염의 용액을 연속하여 첨가하였다. 이러한 혼합물을 환류 하에서 3 시간 동안 가열하고, 에틸 아세테이트 및 물 중에 용해시켰다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 280 mg 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 구배: 시클로헥산 / 에틸 아세테이트 9:1 → 5:5) 로 정제하여, 83 mg (수율 13%) 의 2-페닐-4-[2-(4-옥소-피페리딘-1-일)프로판-2-일]퀴놀린에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0942]

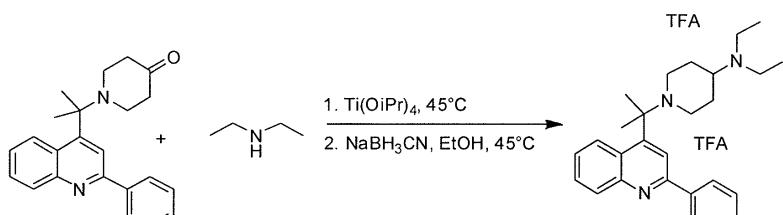
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.36$ 분, (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ 이론치 344; 확인치 345 [$\text{M} + \text{H}$].

[0943]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0944]

XXV-6/ 2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-프로판-2-일}퀴놀린 트리플루오로아세테이트 염 (XXV-6):



[0945]

[0946]

20 mg (0.06 mmol) 의 2-페닐-4-[2-(4-옥소-피페리딘-1-일)프로판-2-일]퀴놀린에, 0.5 ml (큰 과량) 의 디에틸 아민 및 39 μl (0.132 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포록시드를 첨가하고, 수득한 혼합물을 45°C 에서 4 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 0.5 ml 의 무수 에탄올로 희석하고, 5.28 mg (0.084 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하였다. 용액을 45°C 에서 4 시간 동안 가열한 후, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 10 ml 의 물에 붓고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 22 mg 의 갈색 고체를 수득하였다. 이러한 미정제 화합물을 세미 분취용 HPLC-MS 로 정제하여, 2.2 mg 의 2-페닐-4-{2-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-프로판-2-일}퀴놀린의 트리플루오로아세테이트 염에 해당하는 황색 오일 (수율 5%) 을 회수하였다.

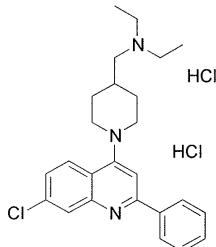
[0947]

HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 5.19$ 분, (ES+) $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3$ 이론치 401; 확인치 402 [$\text{M} + \text{H}$], 순도 96 %.

[0948] ^1H NMR (300 MHz, D_2O).

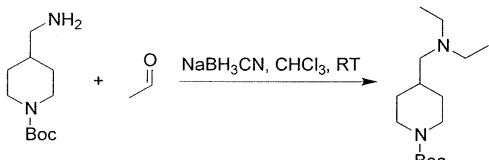
실시예 26:

[0950] 7-클로로-2-페닐-4-[4-(*N,N*-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]-퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVI-4)의 제조:



[0951]

[0952] XXVI-1/ *N-tert*-부틸옥시카르보닐-4-(*N,N*-디에틸아미노메틸)피페리딘:



[0953]

[0954] 5 ml의 무수 클로로포름 중의 0.5 g (2.33 mmol)의 *N-tert*-부틸옥시카르보닐-4-(아미노메틸)피페리딘의 용액에, 1.32 ml (23.3 mmol)의 아세트알데하이드 및 440 mg (7 mmol)의 나트륨 시아노보로히드라이드를 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 40 분 동안 교반한 후, 아세트산으로 중화시키고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 농축시켰다. 잔류물을 2N NaOH 수용액 중에 용해시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 779 mg의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g - 구배: 디클로로메탄 100% \rightarrow 디클로로메탄 / 메탄올 + 1% NH_4OH , 9:1)로 정제하여, 236 mg (수율 37%)의 *N-tert*-부틸옥시카르보닐-4-(*N,N*-디에틸아미노메틸)피페리딘에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

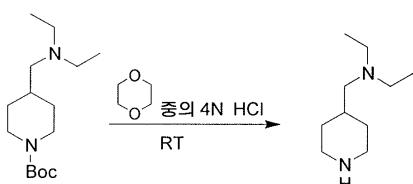
[0955]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.89$ 분, (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ 이론치 270; 확인치 271 [$\text{M} + \text{H}$].

[0956]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[0957] XXVI-2/ 4-(*N,N*-디에틸아미노메틸)피페리딘:



[0958]

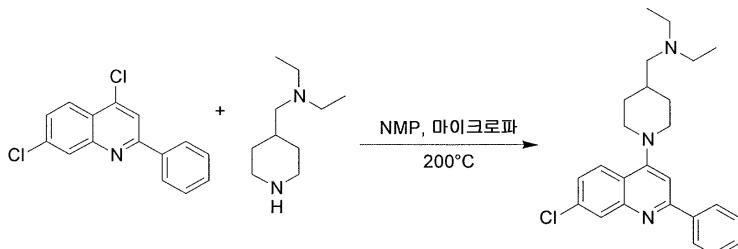
[0959] 2 ml의 디옥сан 중의 4M HCl 용액 중의 230 mg (0.85 mmol)의 *N-tert*-부틸옥시카르보닐-4-(*N,N*-디에틸아미노메틸)피페리딘의 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 농축시키고, 1N NaOH 수용액 및 디클로로메탄의 혼합물 중에 용해시켰다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 153 mg의 4-(*N,N*-디에틸아미노메틸)피페리딘에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

[0960]

^1H NMR (300 MHz CDCl_3).

[0961]

XXVI-3/ 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 (XXVI-3):



[0962]

[0963]

마이크로파 바이알 내에, 80 mg (0.3 mmol) 의 4,7-디클로로-2-페닐퀴놀린 (단락 II-2 에 기재된 프로토콜에 따라 수득함), 153 mg (0.9 mmol) 의 4-(N,N-디에틸아미노메틸)-1-피페리딘 및 1 ml 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C 에서 1 시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 672 mg 의 오일성 잔류물을 수득하였다. 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g - 구배: 디클로로메탄 100% → 디클로로메탄 / 메탄올 9:1) 로 정제하여, 139 mg 의 불순한 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 1N NaOH 수용액 중에 용해시키고, 수성층을 틀루엔으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 28 mg (수율 23%) 의 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린에 해당하는 연갈색 오일을 수득하였다.

[0964]

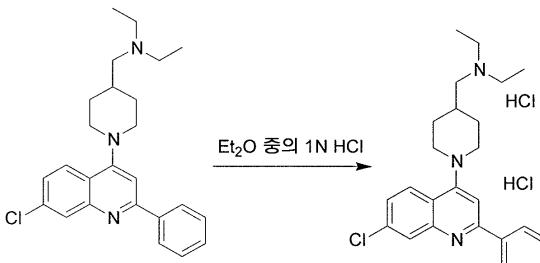
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.75$ 분, (ES+) C₂₅H₃₀ClN₃ 이론치 407; 확인치 408 [M + H], 순도 98%.

[0965]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[0966]

XXVI-4/ 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXVI-4):



[0967]

[0968]

2 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 25 mg (0.061 mmol) 의 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린의 용액에, 122 μ l (0.122 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 이러한 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시켜, 고체 잔류물을 수득하고, 이를 에테르로 분쇄하였다.

24 mg 의 황색 고체 화합물을 회수하고, 순수한 물 중에 용해시켰다. 용액을 Millipore 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜, 20 mg (수율 74%) 의 7-클로로-2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다.

[0969]

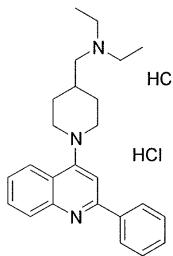
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.70$ 분, (ES+) C₂₅H₃₀ClN₃ 이론치 407; 확인치 408 [M + H], 순도 >99%.

[0970]

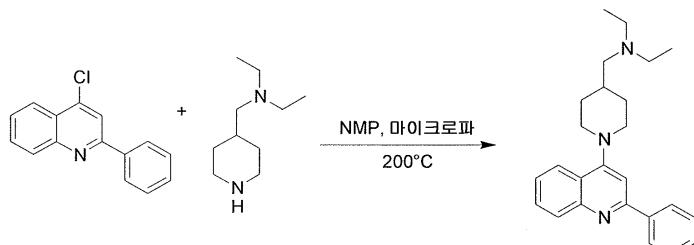
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ 및 DMSO-d₆ + D₂O).

[0971]

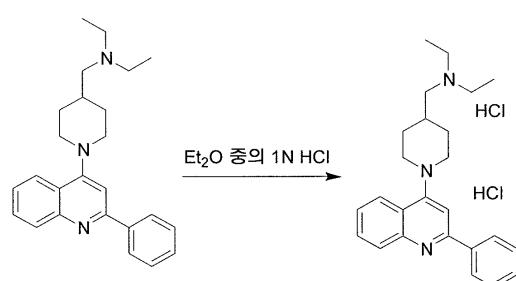
실시예 27:

[0972] 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVII-2) 의 제조:

[0973]

[0974] XXVII-1/ 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 (XXVII-1):

[0975]

[0976] 마이크로파 바이알 내에, 211 mg (0.88 mmol) 의 시판용 4-클로로-2-페닐퀴놀린, 450 mg (2.64 mmol) 의 4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘 및 2 ml 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C 에서 1 시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.02 g 의 갈색 오일성 잔류물을 수득하였다. 미 정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g - 디클로로메탄 100%, 이어서 에틸 아세테이트 100%) 로 정제하여, 586 mg 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 1N NaOH 수용액 중에 용해시키고, 혼합물을 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 170 mg (수율 52%) 의 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.[0977] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.35$ 분, (ES+) C₂₅H₃₁N₃ 이론치 373; 확인치 374 [M + H], 순도 97%.[0978] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).[0979] XXVII-2/ 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 디히드로클로라이드 염 (XXVII-2):

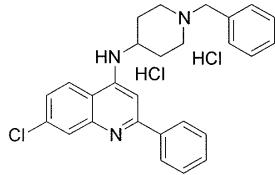
[0980]

[0981] 5 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 160 mg (0.428 mmol) 의 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린의 용액에, 857 μ l (0.857 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시켜, 황색 고체를 수득하고, 이를 에테르로 분쇄하였다. 고체 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, Millipore 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜, 150 mg (수율 79%) 의 2-페닐-4-[4-(N,N-디에틸아미노메틸)-피페리딘-1-일]퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 제공하였다.[0982] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.33$ 분, (ES+) C₂₅H₃₁N₃ 이론치 373; 확인치 374 [M + H], 순도 >99%.

[0983] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 및 DMSO- d_6 + D₂O).

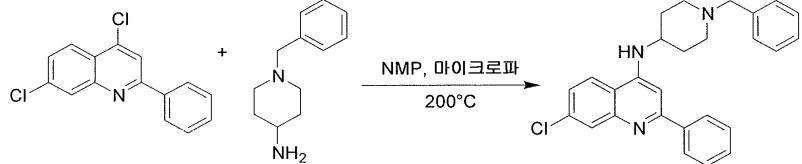
실시예 28:

[0985] 7-클로로-2-페닐-4-[(*N*-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXVIII-2)의 제조:



[0986]

[0987] XXVIII-1/ 7-클로로-2-페닐-4-[(*N*-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXVIII-1):



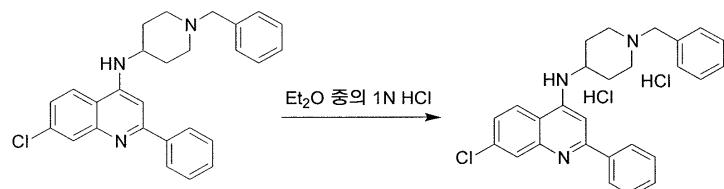
[0988]

[0989] 마이크로파 바이알 내에, 370 mg (1.35 mmol) 의 4,7-디클로로-2-페닐퀴놀린 (단락 II-2 에 기재된 프로토콜에 따라 수득함), 2.8 ml (13.5 mmol) 의 1-벤질-4-아미노피페리딘 및 0.5 ml 의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C 에서 1 시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3.4 g 의 오일성 잔류물을 제공하였다. 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 구배: 디클로로메탄 100% → 디클로로메탄 / 에탄올 95:5) 로 정제하여, 599 mg 의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (31g - 구배: 물 / 메탄올 7:3 → 메탄올 100%) 로 정제하여, 갈색 고체 화합물을 수득하고, 이를 석유 에테르로 분쇄하여, 239 mg (수율 41%) 의 7-클로로-2-페닐-4-[(*N*-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

[0990] HPLC-MS: 조건 D: t_r = 5.33 분, (ES+) C₂₇H₂₆ClN₃ 이론치 427/429; 확인치 428/430 [M + H], 순도 96%.

[0991] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

[0992] XXVIII-2/ 7-클로로-2-페닐-4-[(*N*-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXVIII-2):



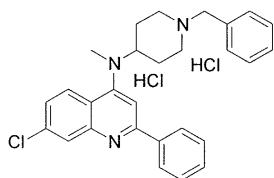
[0993]

[0994] 0.3 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 120 mg (0.28 mmol) 의 7-클로로-2-페닐-4-[(*N*-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린의 용액에, 600 μl (0.56 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 여과하여, 황색 고체를 회수하고, 이를 에테르로 분쇄하였다. 이러한 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, Millipore 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜, 63 mg (수율 45%) 의 7-클로로-2-페닐-4-[(*N*-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

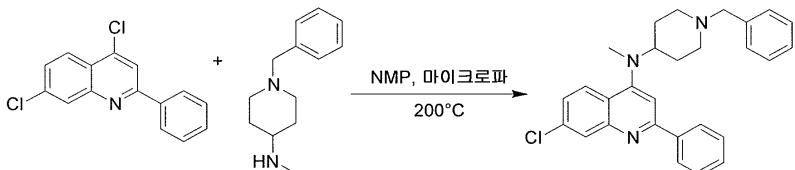
[0995] HPLC-MS: 조건 D: t_r = 5.23 분, (ES+) C₂₇H₂₆ClN₃ 이론치 427/429; 확인치 428/430 [M + H], 순도 >95%.

[0996] ^1H NMR (DMSO- d_6 및 DMSO- d_6 + D₂O).

실시예 29:

[0998] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXIX-2) 의 제조:

[0999]

[1000] XXIX-1/ 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXIX-1):

[1001]

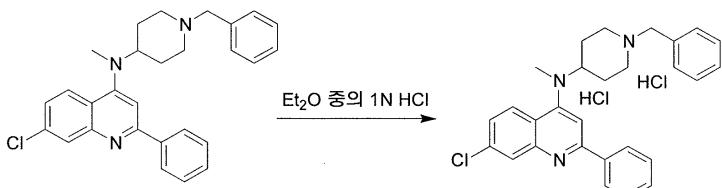
[1002] 마이크로파 바이알 내에, 300 mg (1.1 mmol)의 4,7-디클로로-2-페닐퀴놀린 (단락 II-2에 기재된 프로토콜에 따라 제조함), 1.12 g (5.5 mmol)의 1-벤질-4-(N-메틸-아미노)피페리딘 및 1 ml의 NMP를 연속하여 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 7시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.9 g의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 틀루엔 / 틸 아세테이트 9:1 + 1% 트리에틸아민)로 정제하여, 606 mg의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 약간 변형된 상기 조건에 따라 (10 g의 실리카겔 - 틀루엔 / 에틸 아세테이트 95:5, 트리에틸아민 불포함) 정제하여, 318 mg의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (31g - 물 / 메탄올 1:1 + 1% 트리에틸아민)를 사용하여 새로 정제하여, 186 mg (수율 38%)의 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[1003]

HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 5.03$ 분, (ES+) C₂₈H₂₈C1N₃ 이론치 441/443; 확인치 442/444 [M + H], 순도 >99%.

[1004]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[1005] XXIX-2/ 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXIX-2):

[1006]

[1007] 0.5 ml의 무수 디클로로메탄 중의 162 mg (0.37 mmol)의 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린의 용액에, 730 μl (0.73 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과하여, 185 mg의 황색 고체를 회수하고, 이를 에테르로 분쇄하였다. 상기 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, Millipore 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜, 154 mg (수율 88%)의 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-벤질피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

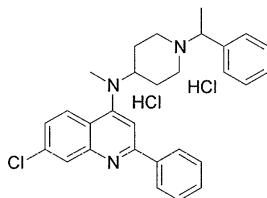
[1008]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.09$ 분, (ES+) C₂₈H₂₈C1N₃ 이론치 441/443; 확인치 442/444 [M + H], 순도 98%.

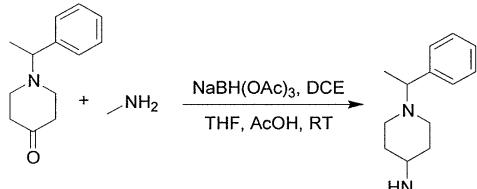
[1009]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆ 및 DMSO-d₆ + D₂O).

[1010] 실시예 30:[1011] 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXX-3) 의 제조:

조:

[1012]

XXX-1/ 1-(1-페닐에틸)-4-(N-메틸아미노)-피페리딘:

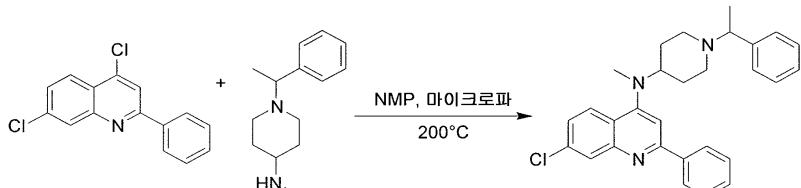
[1014]

20 ml의 1,2-디클로로에탄 중의 4.3 g (21.15 mmol)의 1-(1-페닐에틸)-피페리딘-4-온의 용액에, 10.6 ml (21.15 mmol)의 THF 중의 2M 메틸아민 용액, 1.26 ml의 아세트산 및 4.5 g (21.16 mmol)의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드를 질소 하에서 연속하여 첨가하였다. 수득한 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기 용액을 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 4 g의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (100 g 디클로로메탄 / 메탄올 + 1%의 트리에틸아민, 9:1)로 정제하여, 2.56 g (수율 55%)의 1-(1-페닐에틸)-4-(N-메틸아미노)-피페리딘에 해당하는 갈색 오일을 수득하였다.

[1016]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 2.46$ 분, (ES+) C₁₄H₂₂N₂ 이론치 218; 확인치 219 [M + H].

[1017]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃).XXX-2/ 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXX-2):

[1019]

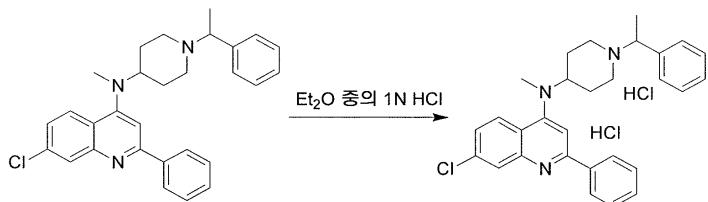
マイ크로파 바이알 내에, 250 mg (0.92 mmol)의 4,7-디클로로-2-페닐퀴놀린 (단락 II-2에 기재된 프로토콜에 따라 제조함), 1 g (4.58 mmol)의 1-(1-페닐에틸)-4-(N-메틸아미노)-피페리딘 및 0.5 ml의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 수득한 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 8 시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.29 g의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 9:1)로 정제하여, 424 mg의 불순한 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (31g - 물 / 메탄올 1:1, 이어서 물 / 메탄올 + 1% 트리에틸아민, 1:9)로 정제하여, 182 mg의 오일 및 고체의 혼합물을 수득하였다. 이러한 혼합물을 1N NaOH 수용액 중에 용해시키고, 수성층을 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 176 mg의 황색 오일을 수득하고, 이를 석유 에테르로 분쇄하여, 페이스트성 고체를 침전시켰다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5 g - 석유 에테르, 이어서 디클로로메탄 / 에탄올 9:1)를 사용하여 새로 정제하여, 145 mg (수율 35%)의 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[1021]

HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 5.19$ 분, (ES+) C₂₉H₃₀ClN₃ 이론치 455/457; 확인치 456/458 [M + H].

[1022] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[1023] XXX-3/ 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXX-3):



[1024]

[1025]

0.5 mL의 무수 디클로로메탄 중의 145 mg (0.32 mmol)의 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린의 용액에, 640 μl (0.64 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 30 분 동안 교반하고, 여과하여, 131 mg의 황색 고체를 회수하고, 이를 에테르로 분쇄하였다. 고체 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, Millipore 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜, 117.2 mg (수율 75%)의 7-클로로-2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 디히드로클로로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[1026]

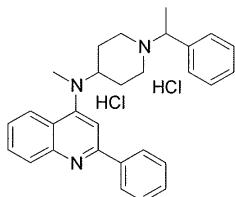
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.17$ 분, (ES+) $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_3$ 이론치 455/457; 확인치 456/458 [$\text{M} + \text{H}$].

[1027]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 및 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$).

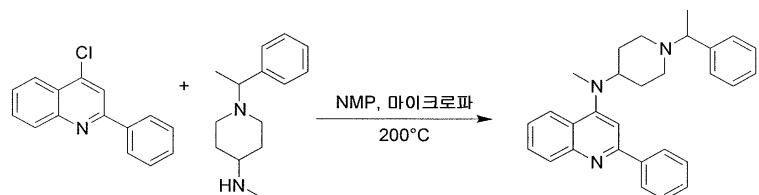
[1028] 실시예 31:

2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 히드로클로로라이드 염 (XXXI-2)의 제조:



[1030]

XXXI-1/ 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 (XXXI-1):



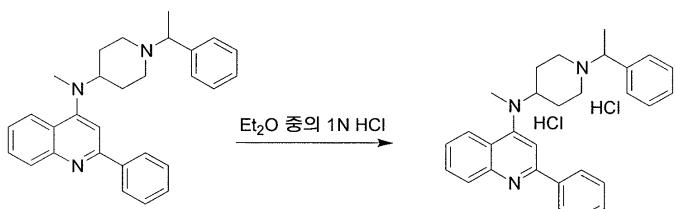
[1032]

[1033] 마이크로파 바이알 내에, 200 mg (0.83 mmol)의 4-클로로-2-페닐퀴놀린, 911 mg (4.17 mmol)의 1-(1-페닐에틸)-4-(N-메틸아미노)-피페리딘 및 0.5 mL의 NMP 를 연속하여 첨가하였다. 수득한 용액을 마이크로파 오븐 내에서 200°C에서 8 시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 처리하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.14 g의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 디클로로메탄 / 아세톤 + 0.5% 트리에틸아민, 99:1)로 정제하여, 180 mg의 백색 오일을 제공하였다. 이러한 생성물을 1N NaOH 수용액 중에 용해시키고, 수성층을 톨루엔으로 추출하였다. 유기층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 123 mg (수율 35%)의 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.94$ 분, (ES+) $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3$ 이론치 421; 확인치 422 [$\text{M} + \text{H}$], 순도 97%.

[1035] ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD).

[1036] XXXI-2/ 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXXI-2):



[1037]

[1038] 0.5 mL의 무수 디클로로메탄 중의 123 mg (0.29 mmol)의 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린의 용액에, 580 μl (0.58 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 30 분 동안 교반하고, 고체를 여과하고, 에테르로 분쇄하여, 122 mg의 베이지색 고체를 수득하였다. 고체 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, Millipore 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜, 113 mg (수율 78%)의 2-페닐-4-[N-메틸-N-(N-1-페닐에틸-피페리딘-4-일)-아미노]퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 제공하였다.

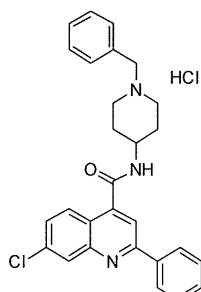
[1039]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.93$ 분, (ES+) C₂₉H₃₁N₃ 이론치 421; 확인치 422 [M + H], 순도 98%.

[1040] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ 및 DMSO-*d*₆ + D₂O).

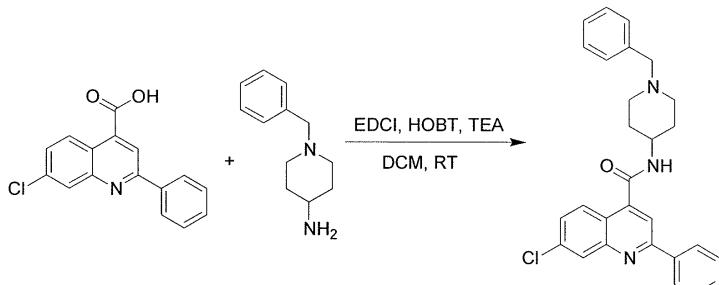
[1041] 실시예 32:

N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (XXXII-2)의 제조:



[1043]

[1044] XXXII-1/ N-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 (XXXII-1):



[1045]

[1046] 5 mL의 무수 디클로로메탄 중의 205 mg (0.722 mmol)의 7-클로로-2-퀴놀린카르복실산 (단락 XVII-1에 기재된 프로토콜에 따라 제조함)의 용액에, 152 μl (1.084 mmol)의 트리에틸아민, 166 mg의 (0.867 mmol)의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 및 117 mg (0.867 mmol)의 히드록시벤조트리아졸을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 176 μl (0.867 mmol)의 1-벤질-4-아미노피페리딘을 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄으로 흡석하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 0.93 g의 베이지색 고체 생성물을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 디클로로메탄 / 에틸 아세테이

트 8:2)로 정제하여, 223 mg (수율 67%)의 *N*-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[1047]

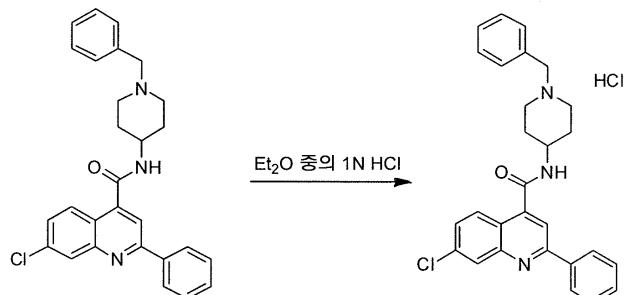
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 7.14$ 분, (ES+) $C_{28}H_{26}ClN_3O$ 이론치 455; 확인치 456 [$M + H$], 순도 97%.

[1048]

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

[1049]

XXXII-2/ *N*-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 (XXXII-2):



[1050]

0.5 ml의 무수 디클로로메탄 중의 144 mg (0.316 mmol)의 *N*-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드의 용액에, 632 μ l (0.63 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 침전을 여과하고, 디클로로메탄으로 분쇄하였다. 140 mg의 황색 고체 생성물을 회수하고, 순수한 물 중에 용해시켰다. 수득한 용액을 Millipore 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜, 129 mg (수율 77%)의 *N*-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 제공하였다.

[1052]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 7.18$ 분, (ES+) $C_{28}H_{26}ClN_3O$ 이론치 455; 확인치 456 [$M + H$], 순도 99%.

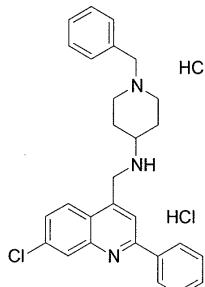
[1053]

1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 및 DMSO- d_6 + D₂O).

실시예 33:

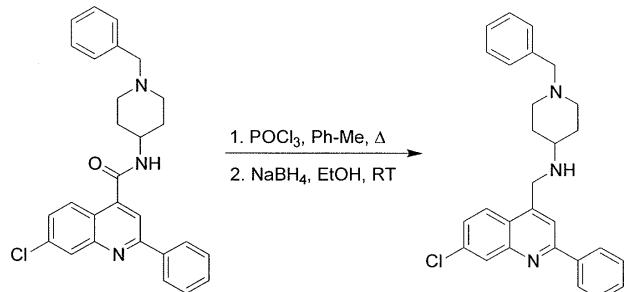
[1054]

7-클로로-2-페닐-4-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXIII-2)의 제조:



[1055]

XXXIII-1/ 7-클로로-2-페닐-4-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 (XXXIII-1):



[1056]

6 ml의 무수 톨루エン 중의 116 mg (0.254 mmol)의 *N*-(1-벤질피페리딘-4-일)-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복

[1057]

[1058]

[1059]

사미드 (단락 XXXII-1에 기재된 프로토콜에 따라 제조함)의 용액에, 48 μl (0.508 mmol)의 포스포릴 클로라이드를 아르곤 하에서 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 52시간 동안 가열한 후, 냉각시키고, 6 ml의 에탄올 및 39 mg (1.017 mmol)의 나트륨 보로히드라이드를 첨가하였다. 이러한 수득 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반한 후, 물로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 물로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 162 mg의 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 디클로로메탄 / 메탄올 98:2, 이어서 96:4)로 정제하여, 42 mg의 황색 오일을 수득하고, 이를 에테르로 분쇄하여, 18 mg (수율 28%)의 7-클로로-2-페닐-4-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린에 해당하는 고체화된 오일을 수득하였다.

[1060]

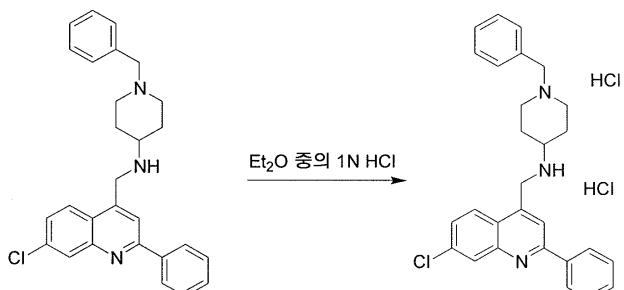
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.89$ 분, (ES+) $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 이론치 441; 확인치 442 [M + H], 순도 > 95 %.

[1061]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[1062]

XXXIII-2/ 7-클로로-2-페닐-4-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXXIII-2):



[1063]

0.5 ml의 무수 디클로로메탄 중의 24 mg (0.054 mmol)의 7-클로로-2-페닐-4-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린의 용액에, 204 μl (0.2 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 수득한 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 농축시켰다. 잔류물을 고온의 애탠올 중에 용해시킨 후, 에테르를 첨가하여, 고체 화합물을 침전시켰다. 이러한 생성물을 여과하고, 순수한 물 중에 용해시킨 후, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜, 12 mg (수율 40%)의 7-클로로-2-페닐-4-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노메틸]퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

[1065]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.84$ 분, (ES+) $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 이론치 441; 확인치 442 [M + H], 순도 97%.

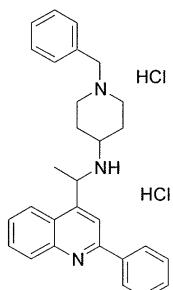
[1066]

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6 및 $\text{DMSO-d}_6 + \text{D}_2\text{O}$).

실시예 34:

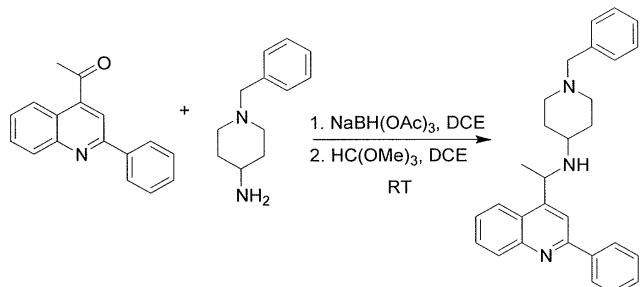
[1068]

2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXIV-2)의 제조:



[1069]

[1070]

XXXIV-1/ 2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 (XXXIV-1):

[1071]

[1072]

262 mg (1.06 mmol) 의 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린 (단락 XIX-1 에 기재된 바와 같이 제조함) 에, 260 μ l (1.27 mmol) 의 1-벤질-4-아미노피페리딘, 382 mg (1.8 mmol) 의 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 5 ml 의 1,2-디클로로에탄을 질소 하에서 첨가하였다. 실온에서 12 시간 동안 교반한 후, 반응이 완결되지 않았기 때문에; 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드 및 트리메틸 오르토포르메이트 (각각 1 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 유기층을 탄산수소나트륨 포화 용액으로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 505 mg의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g - 디클로로메탄 / 메탄올 95:5)로 정제하여, 182 mg의 불순한 오일을 제공하고, 이를 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 툴루엔 / 에틸 아세테이트 95:5 + 1% 트리에틸아민)로 정제하여, 90 mg의 불순물 함유 황색 오일을 수득하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5 g - 에틸 아세테이트 100%)로 새로 정제하여, 37 mg (수율 8%)의 2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 무색 오일을 수득하였다.

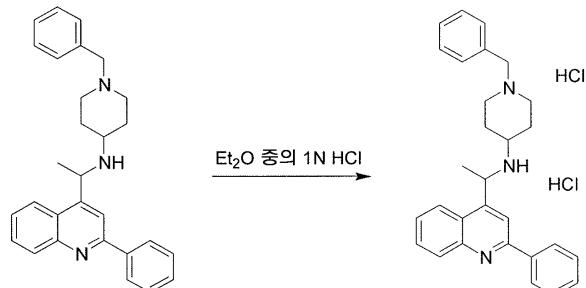
[1073]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.15$ 분, (ES+) $C_{29}H_{31}N_3$ 이론치 421; 확인치 422 [M + H], 순도 99%.

[1074]

 1H NMR (300 MHz, CD₃OD).

[1075]

XXXIV-2/ 2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXXIV-2):

[1076]

[1077]

300 μ l의 무수 디클로로메탄 중의 37 mg (0.09 mmol)의 2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 260 μ l (0.26 mmol)의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하여, 침전을 형성시켰다. 고체를 여과하고, 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 25.5 mg (수율 59%)의 2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

[1078]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.18$ 분, (ES+) $C_{29}H_{31}N_3$ 이론치 421; 확인치 422 [M + H], 순도 99%.

[1079]

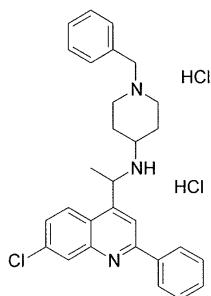
 1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆ 및 DMSO-*d*₆ + D₂O).

[1080]

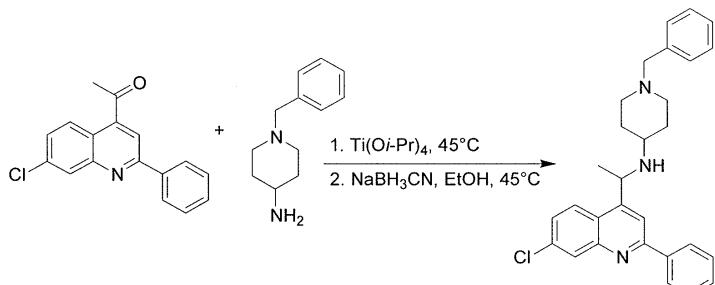
실시예 35:

[1081]

7-클로로-2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XXXV-2)의 제조:



[1082]

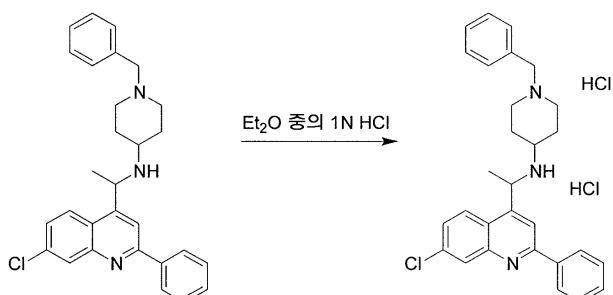
XXXV-1/ 7-클로로-2-페닐-4-{1-[*N*-(벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 (XXXV-1):

[1084]

133 mg (0.47 mmol) 의 4-아세틸-7-클로로-2-페닐-퀴놀린 (단락 XVI-2 에 기재된 프로토콜에 따라 제조함) 에, 2 ml 의 디클로로메탄 중의 144 μ l (0.71 mmol) 의 1-벤질-4-아미노피페리딘의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 197 μ l (0.66 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 아르곤 하에서 첨가하였다.

혼합물을 45°C 에서 4 시간 30 분 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 2 ml 의 무수 에탄올로 희석하고, 65 mg (1.04 mmol) 의 나트륨 시아노보로하이드라이드를 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 45°C 에서 4 시간 동안 가열한 후, 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20 ml 의 물에 봇고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 375 mg 의 갈색 오일을 수득하였다.

이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트 / 에탄올 95.5:0.5) 로 정제하여, 140 mg 의 불순한 갈색 오일을 수득하고, 이를 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (Biotage 9 g - 에틸 아세테이트 100%) 로 정제하였다. 불순물을 함유한 새로운 황색 오일 (65 mg) 을 회수하고, 이를 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (4 g - 물 / 메탄올 + 10% 트리에틸아민, 25:75) 로 정제하였다. 7-클로로-2-페닐-4-{1-[*N*-(벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 2 개의 분획: 15 mg (순도 91% - LCMS M+1=456/458) 및 16 mg (순도 88% - LCMS M+1=456/458) 을 회수하고, 이를 취합하여, 다음 단계에서 처리하였다.

[1086] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.09$ 분, (ES+) C₂₉H₃₀ClN₃ 이론치 455/457; 확인치 456/458 [M + H].[1087] ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD).XXXV-2/ 7-클로로-2-페닐-4-{1-[*N*-(벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XXXV-2):

[1089]

[1090]

0.1 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 30 mg (0.07 mmol) 의 7-클로로-2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 200 μ l (0.2 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다.

용액을 실온에서 1 시간 30 분 동안 교반하여, 침전을 형성시켰다. 침전을 여과하고, 에테르로 세정하고, 순수한 물 중에 용해시키고 용액을 Nalgene 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조 시켜, 23 mg (수율 66%) 의 7-클로로-2-페닐-4-{1-[*(N*-벤질-피페리딘-4-일)아미노]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로 클로라이드에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

[1091]

HPLC-MS: 조건 D: t_r = 6.16 분, (ES+) $C_{29}H_{30}ClN_3$ 이론치 455/457; 확인치 456/458 [M + H], 순도 97%.

[1092]

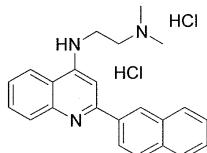
1 H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 및 DMSO- d_6 + D_2O).

[1093]

실시예 36:

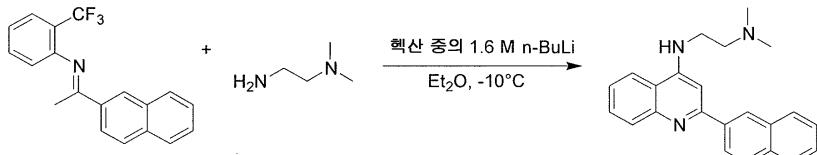
[1094]

*N*¹,*N*¹-디메틸-*N*²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVI-2) 의 제조:



[1095]

XXXVI-1/ *N*¹,*N*¹-디메틸-*N*²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 (XXXVI-1):



[1097]

29 ml 의 무수 에테르 중의 1.65 ml (15.19 mmol) 의 *N*¹,*N*¹-디메틸에틸렌디아민의 용액에, 9.49 ml (15.19 mmol) 의 헥산 중의 1.6 M n-부틸리튬 용액을 질소 하에서 -10 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10 °C에서 20 분 동안 교반하고, 9 ml 의 무수 에테르 중의 0.952 g (3.04 mmol) 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸-*N*-(1-(2-나프탈렌닐)에틸리덴)-(단락 VI-1 에 기재된 프로토콜에 따라 제조함)의 용액을 첨가하였다. -10 °C에서 45 분 동안 교반한 후, 혼합물을 냉수로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.01 g 의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (시클로헥산 / 에탄올 / 트리에틸아민 9:0.5:0.5)로 정제하여, 368 mg (수율 35%) 의 *N*¹,*N*¹-디메틸-*N*²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

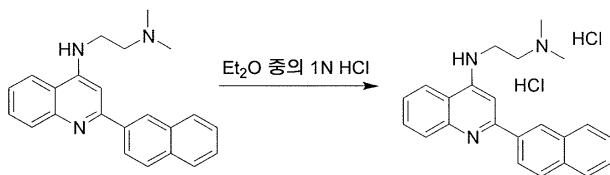
[1099]

HPLC-MS: 조건 D: t_r = 4.30 분, (ES+) $C_{23}H_{23}N_3$ 이론치 341; 확인치 342 [M + H].

[1100]

1 H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

XXXVI-2/ *N*¹,*N*¹-디메틸-*N*²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 디히드로클로라이드 염 (XXXVI-2):



[1102]

0.5 ml 의 무수 디클로로메탄 및 1 ml 의 무수 에테르의 혼합물 중의 52 mg (0.152 mmol) 의 *N*¹,*N*¹-디메틸-*N*²-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민의 용액에, 1 ml 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨

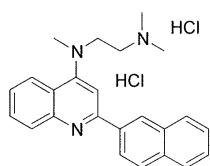
가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 30 분 동안 교반하여, 갈색 침전을 형성시키고, 이를 여과하고, 에테르로 세정하여, 63 mg (정량적 수율) 의 N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 디히드로클로라이드에 해당하는 갈색 고체 화합물을 수득하였다.

[1104] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.62$ 분, (ES+) $C_{23}H_{23}N_3$ 이론치 341; 확인치 342 [M + H], 순도 99%.

[1105] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 및 DMSO- d_6 + D_2O).

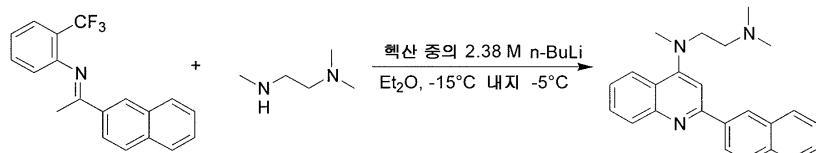
실시예 37:

[1106] N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVII-2)의 제조:



[1108]

[1109] XXXVII-1/ N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 (XXXVII-1):



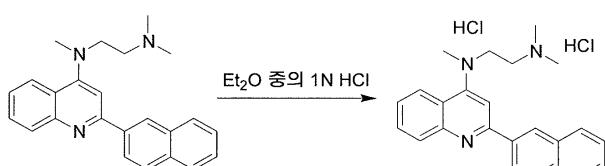
[1110]

[1111] 20 ml 의 무수 에테르 중의 1.14 ml (9.08 mmol) 의 N^1,N^1,N^2 -트리메틸에틸렌디아민의 용액에, 3.81 ml (9.08 mmol) 의 헥산 중의 2.38 M n-부틸리튬 용액을 아르곤 하에서 -15 °C 에서 첨가하였다. 혼합물을 -15 °C 에서 15 분 동안 교반하고, 10 ml 의 무수 에테르 중의 0.712 g (2.27 mmol) 의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸- N -(1-(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에틸리덴)- (단락 VI-1 에 기재된 프로토콜에 따라 제조함) 의 용액을 첨가하였다. -15 °C 내지 -5°C 에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 냉수로 켄칭하고, 에테르로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (31 g - 구배: 아세토니트릴 / 물 3:7 → 7:3) 로 정제하여, 101 mg (수율 12%) 의 N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[1112] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.66$ 분, (ES+) $C_{24}H_{25}N_3$ 이론치 355; 확인치 356 [M + H].

[1113] 1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[1114] XXXVII-2/ N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVII-2):



[1115]

[1116] 2 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 95 mg (0.267 mmol) 의 N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민의 용액에, 610 μ l 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하여, 점착성 침전을 수득하였다. 이러한 침전을 에테르로 분쇄하고, 황색 고체를 여과하고, 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과하고, 동결 건조시켜,

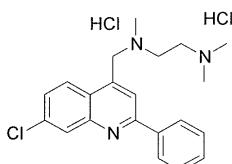
52 mg (수율 45%) 의 N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-나프탈렌-2-일-퀴놀린-4-일)-에탄-1,2-디아민 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다.

[1117] HPLC-MS: 조건 F: $t_r = 4.77$ 분, (ES+) $C_{24}H_{25}N_3$ 이론치 355; 확인치 356 [M + H], 순도 98%.

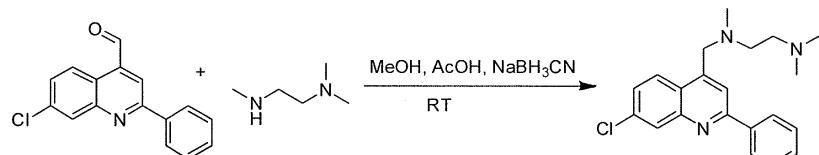
[1118] 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

실시예 38:

[1120] N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXVIII-2)의 제조:



[1121] XXXVIII-1 / N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 (XXXVIII-1):

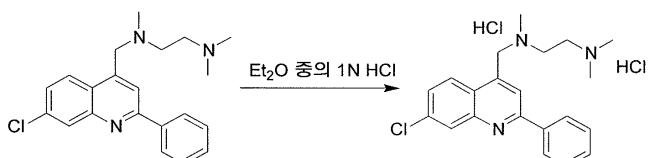


[1123] [1124] 10 ml 의 무수 메탄올 중의 200 mg (0.75 mmol) 의 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르보알데하이드 (단락 XVII-4에 기재된 프로토콜에 따라 수득함)의 용액에, 104 μ l (0.82 mmol) 의 N^1,N^1,N^2 -트리메틸에틸렌디아민 및 3 방울의 아세트산을 첨가하였다. 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 57 mg (0.9 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 혼합물을 질소 하에서 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30 ml 의 물 (10%의 탄산수소나트륨 함유)에 끓고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 262 mg의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g - 구배: 디클로로메탄 100% \rightarrow 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 9:1)로 정제하여, 144 mg의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 석유 에테르, 이어서 클로로포름 / 메탄올 9:1, 이어서 메탄올 / 트리에틸아민 99:1로 용리)로 정제하여, 108 mg의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (5.5 g - 구배: 물 / 메탄올 1:1 \rightarrow 0:1)로 새로 정제하여, 63 mg (수율 24%)의 N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민에 해당하는 연황색 오일을 수득하였다.

[1125] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.07$ 분, (ES+) $C_{21}H_{24}ClN_3$ 이론치 353; 확인치 354 [M + H], 순도 98%.

[1126] 1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[1127] XXXVIII-2 / N^1,N^1,N^2 -트리메틸- N^2 -(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 디히드로클로라이드 염 (XXXVIII-2):



[1128] 4 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 60 mg (0.17 mmol) 의

[1129] 4 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 60 mg (0.17 mmol) 의

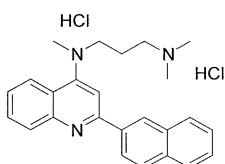
N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민의 용액에, 340 μl 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시켜, 잔류 물을 수득하고, 이를 에테르로 분쇄하였다. 황색 고체를 여과하고, 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 65 mg 의 연황색 고체 화합물을 수득하였다. 이러한 생성물을 에탄올 중에 용해시키고, 용액을 석유 에테르로 처리하여, 40 mg (수율 55%) 의 N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -(2-페닐-7-클로로-퀴놀린-4-일메틸)-에탄-1,2-디아민 디히드로클로라이드에 해당하는 백색 고체 화합물을 침전시켰다.

[1130] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 6.14$ 분, (ES+) $C_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ 이론치 353; 확인치 354 [$\text{M} + \text{H}$], 순도 >95%.

[1131] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 및 D_2O).

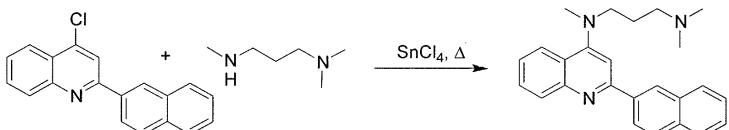
[1132] 실시예 39:

[1133] N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]-프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XXXIX-2):



[1134]

[1135] XXXIX-1/ N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]-프로판-1,3-디아민 (XXXIX-1):



[1136]

[1137] 185 mg (0.638 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-클로로-퀴놀린 (단락 VI-4 에 기재된 프로토콜에 따라 수득함) 및 3.1 g (26.81 mmol) 의 N^1,N^1,N^3 -트리메틸프로판-1,3-디아민의 혼합물에, 150 μl (1.277 mmol) 의 염화주석(IV) 을 아르곤 하에서 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 14 시간 동안 가열한 후, 1N NaOH 수용액으로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 물로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 545 mg 의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 구배: 디클로로메탄 / 메탄올 98:2 \rightarrow 97:3) 로 정제하여, 125 mg 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 석유 에테르로 분쇄하여, 109 mg (수율 46%) 의 N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]-프로판-1,3-디아민에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.

[1138] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.78$ 분, (ES+) $C_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3$ 이론치 369; 확인치 370 [$\text{M} + \text{H}$], 순도 94%.

[1139] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[1140] XXXIX-2/ N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]-프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드 (XXXIX-2):



[1141]

[1142] 4 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 95 mg (0.26 mmol) 의 N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일]-프로판-1,3-디아민의 용액에, 526 μl 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실

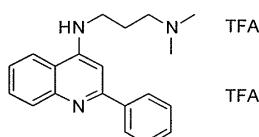
온에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시켜, 잔류물을 수득하였다. 이러한 잔류물을 에탄올 중에 용해시키고, 석유 에테르를 용액에 첨가하여, 황색 고체 생성물을 침전시켰다. 이러한 고체 생성물을 여과하고, 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 84 mg의 불순한 황색 고체를 수득하였다. 이러한 화합물을 디클로로메탄으로 분쇄하고, 여과에 의해 회수한 고체 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, 동결 건조시켜, 62 mg(수율 53%)의 N^1,N^1,N^3 -트리메틸- N^3 -(2-(나프탈렌-2-일)-퀴놀린-4-일)-프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[1143] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.75$ 분, (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3$ 이론치 369; 확인치 370 [$\text{M} + \text{H}$], 순도 89% UV - 99% DEDL.

[1144] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ 및 $\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$).

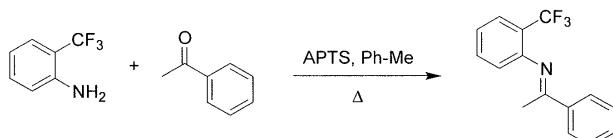
[1145] 실시예 40:

[1146] N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 트리플루오로아세테이트 염 (XL-2)의 제조:



[1147]

[1148] XL-1/ 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸- N -(1-페닐에틸리덴)-:

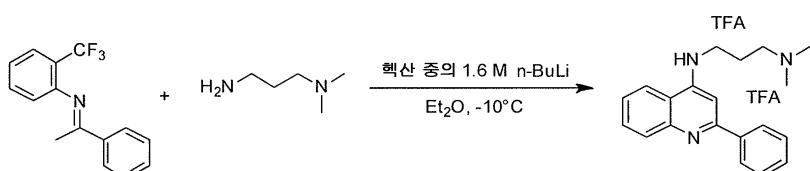


[1149]

[1150] 딘 스택 장치가 구비된 동근 바닥 플라스크 내에, 5 g (31.03 mmol)의 2-트리플루오로메틸-아닐린, 4.85 g (40.34 mmol)의 아세토페논, 150 mg의 *p*-톨루엔су폰산 1수화물 및 150 ml의 무수 톨루エン을 질소 하에서 연속하여 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 14 시간 동안 가열하고, 농축시켜, 5.95 g의 미정제 잔류물을 수득하였다. 이를 벌브-벌브 Kugelrohr 장치를 이용한 증류에 의해 정제하여, 2.34 g(수율 28%)의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸- N -(1-페닐에틸리덴)-에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[1151] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

[1152] XL-2/ N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 트리플루오로아세테이트 염 (XL-2):



[1153]

[1154] 93 ml의 무수 에테르 중의 5.6 ml (44.4 mmol)의 N^1,N^1 -디메틸프로판-1,3-디아민의 용액에, 28 ml (44.4 mmol)의 헥산 중의 1.6 M n-부틸리튬 용액을 질소 하에서 -10°C 에서 첨가하였다. 혼합물을 -10°C 에서 2 시간 동안 교반하고, 17 ml의 무수 에테르 중의 2.34 g (8.88 mmol)의 벤젠아민, 2-트리플루오로메틸- N -(1-페닐에틸리덴)-의 용액을 첨가하였다. -10°C 에서 1 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 냉수로 켄칭하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 물로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 3.14 g의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (150 g - 시클로헥산 / 에탄올 / 트리에틸아민 9:0.5:0.5)로 정제하여, 적은 분획의 (79.5 mg)의 불순한 황색 오일을 회수하였다. 이러한 화합물을 세미 분취용 HPLC로 정제하여, 32 mg(수율 1%)의 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-

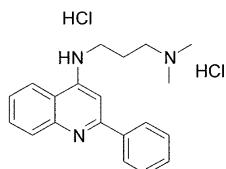
1,3-디아민의 트리플루오로 아세테이트 염에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[1155] HPLC-MS: 조건 E: $t_r = 12.54$ 분, (ES+) $C_{20}H_{23}N_3$ 이론치 305; 확인치 306 [$M + H$], 순도 >99%.

[1156] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, $DMSO-d_6$ 및 $DMSO-d_6 + D_2O$).

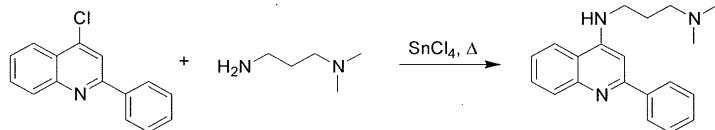
실시예 41:

[1158] N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XL-2)의 제조:



[1159]

[1160] XL-1/ N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 (XL-1):



[1162] 500 mg (2.09 mmol)의 4-클로로-2-페닐퀴놀린 및 11 ml (87.8 mmol)의 N^1,N^1 -디메틸프로판-1,3-디아민의 혼합물에, 99 μ l (0.84 mmol)의 염화주석(IV)를 아르곤 하에서 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에서 28 시간 동안 가열하였다. 반응이 완결되지 않았기 때문에, 99 μ l의 염화주석(IV)을 또 첨가하고, 반응 혼합물을 환류 하에서 3 일 동안 가열하였다. 반응을 100 ml의 물로 켄칭하고, 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 잔류물을 제공하고, 이를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 구배: 디클로로메탄 / 메탄올 98:2 \rightarrow 95:5 (+ 1% NH_4OH))로 정제하여, 553 mg (수율 86%)의 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[1163] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 3.90$ 분, (ES+) $C_{20}H_{23}N_3$ 이론치 305; 확인치 306 [$M + H$], 순도 97%.

[1164] 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[1165] XL-2/ N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드 염 (XL-2):



[1166]

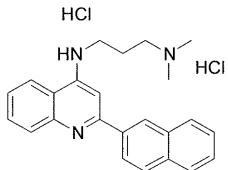
[1167] 20 ml의 무수 디클로로메탄 중의 515 mg (1.687 mmol)의 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민의 용액에, 3.4 ml의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시켜, 잔류물을 수득하고, 이를 디클로로메탄으로 분쇄하였다. 황색 고체를 여과하고, 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 559 mg (수율 87%)의 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -(2-페닐퀴놀린-4-일)프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

[1168] HPLC-MS: 조건 E: $t_r = 12.37$ 분, (ES+) $C_{20}H_{23}N_3$ 이론치 305; 확인치 306 [$M + H$], 순도 97%.

[1169] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 및 DMSO- d_6 + D₂O).

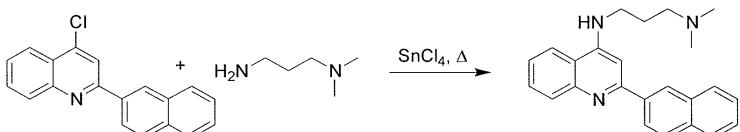
실시예 42:

[1171] N^1,N^1 -디메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLII-2) 의 제조:



[1172]

[1173] XLII-1/ N^1,N^1 -디메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민 (XLII-1):



[1174]

[1175] 109 mg (0.38 mmol) 의 2-(2-나프틸)-4-클로로-퀴놀린 (단락 VI-4 에 기재된 프로토콜에 따라 수득함) 및 2 ml (15.9 mmol) 의 N^1,N^1 -디메틸프로판-1,3-디아민의 혼합물에, 18 μl (0.15 mmol) 의 염화주석(IV) 을 아르곤 하에서 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 환류 하에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응이 완결되지 않았기 때문에, 40 μl 의 염화주석(IV) 을 또 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 환류 하에서 8 시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응을 20 ml 의 물로 켄칭하고, 해당 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 조합한 유기층을 물로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 잔류물을 수득하였다. 이러한 잔류물을 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (17g - 구배: 아세토니트릴 / 물 2:8 \rightarrow 100% 물) 로 정제하여, 39 mg (수율 28%) 의 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[1176]

HPLC-MS: 조건 D: t_r = 4.65 분, (ES+) C₂₄H₂₅N₃ 이론치 355; 확인치 356 [M + H], 순도 98%.

[1177]

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃).

[1178] XLII-2/ N^1,N^1 -디메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드 염 (XLII-2):



[1179]

[1180] 1 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 39 mg (0.11 mmol) 의 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민의 용액에, 230 μl 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 침전을 여과하고, 디클로로메탄으로 세정하였다. 이어서, 황색 고체 생성물을 에테르로 분쇄하여, 17 mg (수율 36%) 의 N^1,N^1 -디메틸- N^3 -[2-(나프탈렌-2-일)퀴놀린-4-일]프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 제공하였다.

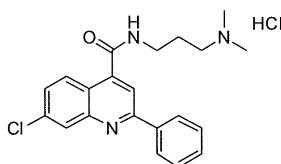
[1181]

HPLC-MS: 조건 D: t_r = 4.79 분, (ES+) C₂₄H₂₅N₃ 이론치 355; 확인치 356 [M + H], 순도 97%.

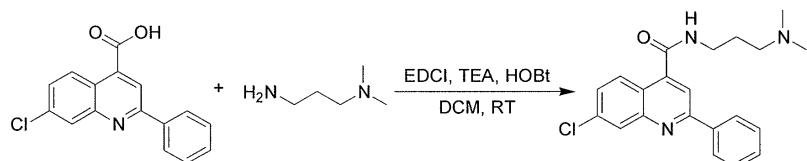
[1182]

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 및 DMSO- d_6 + D₂O).

실시예 43:

[1184] *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 염 (XLIII-2) 의 제조:

[1185]

XLIII-1/ *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 (XLIII-1):

[1187]

10 ml의 무수 디클로로메탄 중의 375 mg (1.321 mmol)의 7-클로로-2-페닐퀴놀린카르복실산 (단락 XVII-1에 기재된 프로토콜에 따라 제조함)의 용액에, 297 μ l (1.98 mmol)의 트리에틸아민, 304 mg의 (1.585 mmol)의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 및 214 mg (1.585 mmol)의 히드록시벤조트리아졸을 아르곤 하에서 연속하여 첨가하였다. 실온에서 30 분 동안 교반한 후, 199 μ l (1.585 mmol)의 *N,N*-디메틸프로판-1,3-디아민을 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반한 후, 디클로로메탄으로 회석하였다.

유기층을 물로 세정하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 762 mg의 페이스트성 황색 고체 생성물을 수득하였다. 이러한 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 구배: 디클로로메탄 / 메탄올 96:4 \rightarrow 9:1)로 정제하여, 310 mg의 황색 발포체를 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (20 g - 구배: 디클로로메탄 / 메탄올 95:5 \rightarrow 9:1)로 정제하여, 190 mg (수율 39%)의 *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드에 해당하는 베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

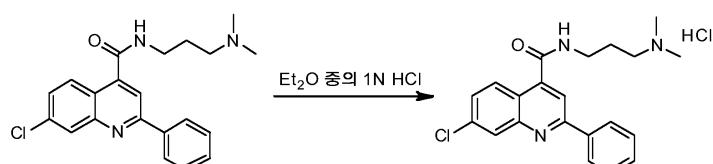
[1189]

HPLC-MS: 조건 D: t_r = 6.26 분, (ES+) $C_{21}H_{22}ClN_3O$ 이론치 367; 확인치 368 [M + H], 순도 98%.

[1190]

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$).

[1191]

XLIII-2/ *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드 (XLIII-2):

[1192]

0.5 ml의 무수 디클로로메탄 중의 20 mg (0.054 mmol)의 *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드의 용액에, 107 μ l의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시켜, 잔류물을 수득하고, 이를 에테르로 분쇄하였다. 황색 고체 생성물을 여과하고, 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μ m PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 21 mg (수율 87%)의 *N*-[3-(디메틸아미노)프로필]-7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드 히드로클로라이드에 해당하는 연베이지색 고체 화합물을 수득하였다.

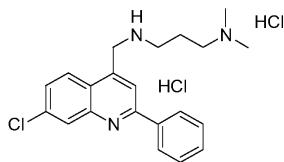
[1194]

HPLC-MS: 조건 D: t_r = 6.37 분, (ES+) $C_{21}H_{22}ClN_3O$ 이론치 367; 확인치 368 [M + H], 순도 >99%.

[1195]

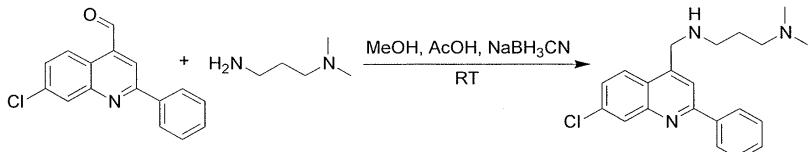
1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$).

실시예 44:

[1197] *N¹,N¹-디메틸-N³-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민 히드로클로라이드 염 (XLIV-2) 의 제조:*

[1198]

[1199]

XLIV-1/ *N¹,N¹-디메틸-N³-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민 (XLIV-1):*

[1200]

[1201]

10 ml 의 무수 메탄을 중의 200 mg (0.75 mmol) 의 7-클로로-2-페닐-퀴놀린-4-카르보알데히드 (단락 XVII-4 에 기재된 프로토콜에 따라 제조함) 의 용액에, 104 μl (0.82 mmol) 의 *N¹,N¹-디메틸프로판-1,3-디아민 및 3 방울의 아세트산을 첨가하였다. 실온에서 5 시간 동안 교반한 후, 57 mg (0.9 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 혼합물을 아르곤 하에서 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30 ml 의 물 (10% 의 탄산수소나트륨 함유)에 부은 후, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세정하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 280 mg 의 갈색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10 g - 구배: 디클로로메탄 100% \rightarrow 디클로로메탄 / 에틸 아세테이트 95:5)로 정제하여, 193 mg 의 불순한 주황색 오일을 수득하였다. 이러한 생성물을 부가적으로 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (5 g - 구배: 디클로로메탄 / 메탄올 95:5 \rightarrow 9:1, 이어서 디클로로메탄 / 메탄올 + 1% NH_4OH , 9:1)로 정제하여, 127 mg (수율 48%) 의 *N¹,N¹-디메틸-N³-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민*에 해당하는 주황색 오일을 수득하였다.*

[1202]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.19$ 분, (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ 이론치 353; 확인치 354 [$\text{M} + \text{H}$], 순도 >95%.

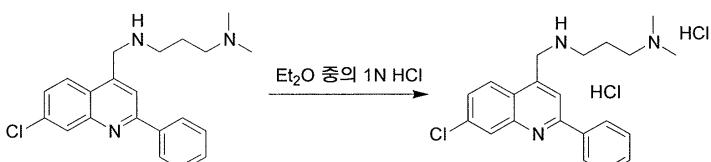
[1203]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[1204]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$).

[1205]

XLIV-2/ *N¹,N¹-디메틸-N³-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민 디히드로클로라이드 (XLIV-2):*

[1206]

[1207]

5 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 112 mg (0.316 mmol) 의 *N¹,N¹-디메틸-N³-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민*의 용액에, 950 μl 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 아르곤 하에서 첨가하였다. 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시켜, 고체 화합물을 수득하였다. 이를 에탄올 중에서의 결정화로 정제한 후, 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 Nalgene 0.2 μm PTFE 시린지 필터 상에서 여과한 후, 동결 건조시켜, 78 mg (수율 53%) 의 *N¹,N¹-디메틸-N³-(7-클로로-2-페닐퀴놀린-4-일메틸)-프로판-1,3-디아민* 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 제공하였다.

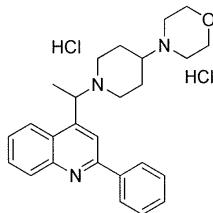
[1208]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 5.45$ 분, (ES^+) $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_3$ 이론치 353; 확인치 354 [$\text{M} + \text{H}$], 순도 >99%.

[1209] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 및 DMSO- d_6 + D₂O).

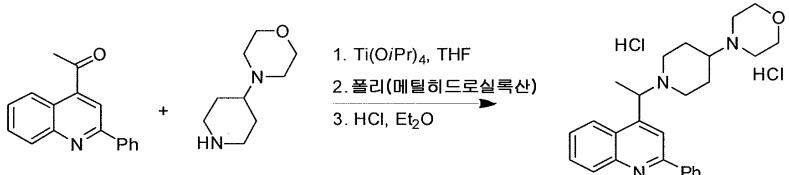
실시예 45:

[1211] 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XLV-1):



[1212]

[1213] XLV-1/ 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XLV-1):



[1214]

[1215] 20 mL의 THF 중의 400 mg (1.61 mmol)의 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린 (예를 들어 단락 XIX-1에 기재된 프로토콜에 따라 제조함)의 용액에, 293 mg (1.61 mmol)의 4-모르폴리노피페리딘 및 0.63 mL (2.1 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 아르곤 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 6 mL의 THF 중의 0.183 mL (3.22 mmol)의 폴리(메틸 히드로실록산)의 용액을 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC [MeOH: CHCl_3 (1:9), 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린 Rf-0.95, 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 (유리 염기) Rf-0.5]로 모니터링한 후, 반응을 30 mL의 3N NaOH 수용액으로 주의하여 켄칭하고 (초기에 격렬한 기체 발생이 일어남), 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 수성층을 AcOEt (2 x 30 mL)로 추출하고, 조합한 유기층을 염수 (30 mL)로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (MeOH : CHCl_3 (0.5:9.5)를 사용)로 정제하여, 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 (유리 염기)을 용리하였다. 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 (유리 염기)을 디에틸 에테르로 희석하고, 용액을 10 mL의 디에틸 에테르 중의 HCl로 5 °C에서 처리하였다. 이어서, 수득한 용액을 1시간 동안 교반하여, 백색 고체 화합물을 침전시켰다. 고체 화합물을 여과해내고, 헥산으로 세정하여, 2-페닐-4-{1-[4-(모르폴리노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (180 mg, 2 단계에 걸친 수율 24%)를 회백색 고체로서 제공하였다.

[1216]

HPLC: 조건 A: t_r = 1.90 분, 순도 > 99%, $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ 이론치 401; 확인치 402 [M+H].

[1217]

HPLC: 조건 C: t_r = 1.50 분, 순도 > 99%, $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}$ 이론치 401.2467; 확인치 402.2542 [M+H].

[1218]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 11.91 (bs, 1H), 11.21 (bs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (m, 3H), 8.22 (m, 1H), 7.89 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.32 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.58 (m, 3H), 5.50 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.87 (d, 3H, J = 6.8 Hz).

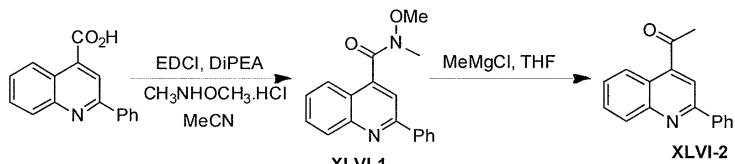
[1219]

^{13}C NMR (100 MHz, D₂O) 154.99, 151.15, 138.96, 135.46, 133.15, 130.63, 130.35, 129.59, 128.90, 125.50, 123.70, 121.64, 120.38, 63.59, 59.66, 49.83, 49.64, 49.02, 23.53, 17.18.

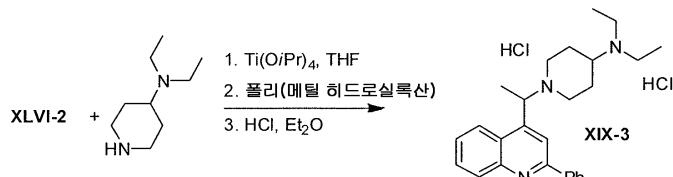
[1220]

실시예 46:

[1221] 원 포트 (one pot) 엔아민 합성-환원 절차에 따른 2-페닐-4-{1-[4-(*N,N*-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIX-3)의 제조:

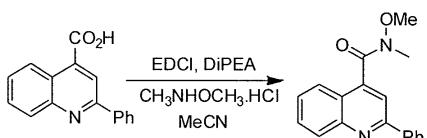


[1222]



[1223]

[1224]

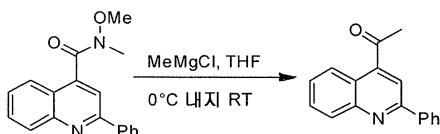
XLVI-1/ N-메톡시-N-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드:

[1225]

[1226]

50 ml 의 아세토니트릴 중의 2.00 g (8.0 mmol) 의 2-페닐퀴놀린-4-카르복실산의 용액에, 1.17 g (12 mmol) 의 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드, 2.30 g (12 mmol) 의 EDCl·HCl, 2.1 mL (12 mmol) 의 DiPEA 를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 용매를 진공 하에서 증발시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 용액을 50 mL 의 1N HCl 수용액 및 50 mL 의 1N NaOH 수용액으로 세정하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜, 1.5 g (미정제 생성물) 의 N-메톡시-N-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드를 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[1227]

XLVI-2/ 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린:

[1228]

[1229]

30 mL 의 THF 중의 1.5 g (5.13 mmol) 의 미정제 N-메톡시-N-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드의 용액에, 메틸 마그네슘 클로라이드 (THF 중의 3 M 용액, 5 mL, 15 mmol) 를 0°C 에서 천천히 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC [AcOEt/Hexane (2:8), 카르복사미드 Rf-0.1, 케톤 Rf-0.7] 로 모니터링한 후, 반응 혼합물을 50% 수성 AcOH (20 mL) 로 켄칭하고, 50 mL 의 물로 희석한 후, 2 x 50 mL 의 AcOEt 로 추출하였다. 조합한 유기층을 50 mL 의 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (AcOEt/헥산 2:8) 로 정제하여, 1 g (수율 50%) 의 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다.

[1230]

 R_f 0.7 (석유 에테르/AcOEt 8:2)

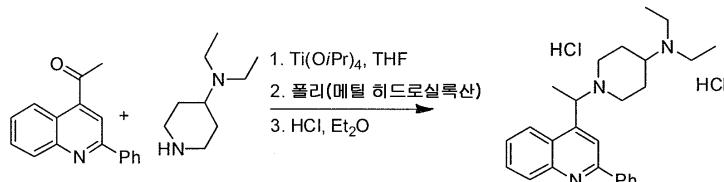
[1231]

HPLC: 조건 A: t_r = 3.28 분, 순도 > 98%, (ES+) C₁₇H₁₄NO 이론치 247; 확인치 248 [M + H].

[1232]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.42 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.19–8.16 (m, 3 H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (td, 1H, J = 8.2 Hz, J' = 1.2 Hz), 7.59–7.49 (m, 4H), 2.82 (s, 3H).

[1233]

XLVI-3/ 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (**XIX-3**):

[1234]

[1235]

20 mL의 THF 중의 400 mg (1.61 mmol)의 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린의 용액에, 252 mg (1.61 mmol)의 4-디에틸 아미노피페리딘, 0.63 mL (2.1 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 6 mL의 THF 중의 0.183 mL (3.22 mmol)의 폴리-(메틸 히드로실록산)의 용액을 첨가하고, 수득한 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결을 TLC [MeOH/CHCl₃ (1:9), 메틸 케톤 Rf-0.95, **XIX-2** (**XIX-3** 유리 염기 형태) Rf-0.2]로 모니터링한 후, 반응을 30 mL의 3N NaOH 수용액으로 주의하여 켄칭하고 (초기에 격렬한 기체 발생이 일어남), 수득한 혼합물을 20 분 동안 교반하였다. 이어서, 수성층을 2 x 30 mL의 AcOEt로 추출하고, 조합한 유기층을 30 mL의 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제 잔류물을 플레이시 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/CHCl₃ 1:9)로 정제하여, **XIX-2** (**XIX-3** 유리 염기 형태)를 용리하였다. **XIX-2** (**XIX-3** 유리 염기 형태)를 디에틸 에테르로 회석하고, 용액을 10 mL의 디에틸 에테르 중의 HCl로 5°C에서 처리하였다. 이어서, 용액을 1 시간 동안 교반하여, 백색 고체 화합물을 침전시켰다. 고체를 여과해내고, 헥산으로 세정하여, 170 mg (3 단계에 걸친 수율 23%)의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 회백색 고체를 수득하였다.

[1236]

HPLC: 조건 A: $t_r = 1.95$ 분, 순도 > 98%, C₂₆H₃₃N₃ 이론치 387; 확인치 388 [M+H].

[1237]

HPLC: 조건 C: $t_r = 1.43$ 분, 순도 > 98%, C₂₆H₃₃N₃ 이론치 387.2674; 확인치 388.2748 [M+H].

[1238]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 11.86 (bs, 1H), 10.01 (bs, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.43 (m, 3H), 8.17 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.87 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.71 (t, 1H, J = 7.6 Hz), 7.55 (m, 3H), 5.44 (m, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.31-3.01 (m, 7H), 2.65 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 1.22 (m, 6H).

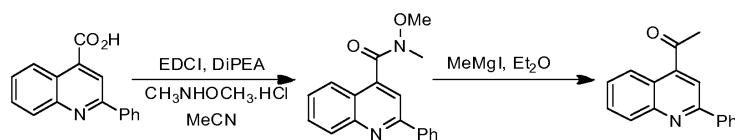
[1239]

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): 157.04, 154.85, 140.65, 137.04, 134.91, 132.35, 132.05, 131.52, 131.11, 127.62, 126.51, 123.22, 62.05, 57.91, 53.04, 51.8, 47.26, 25.25, 24.86, 19.44, 10.93.

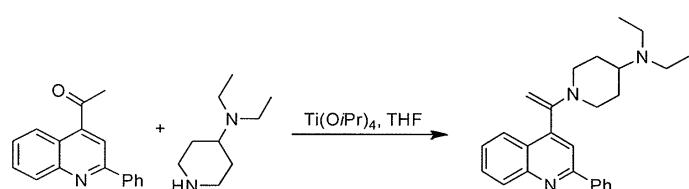
[1240]

실시예 47:

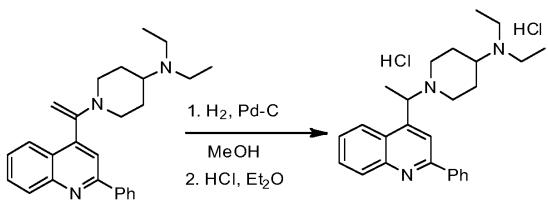
[1241]

에아민 중간체 합성, 뒤이은 촉매화 환원에 따른 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (**XIX-3**) 의 제조:

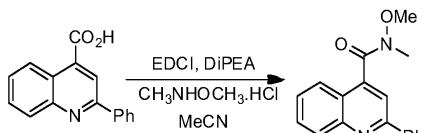
[1242]



[1243]



[1244]

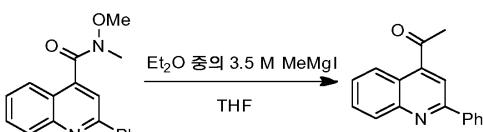
[1245] XVII-1/ *N*-메톡시-*N*-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드:

[1246]

[1247] 125 mL의 아세토니트릴 중의 5.0 g (20.0 mmol)의 2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산의 용액에, 실온에서 2.9 g (30 mmol)의 *N*,*O*-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드, 5.80 g (30 mmol)의 EDCI·HCl을 첨가하고, 7.8 mL (30 mmol)의 DiPEA를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 혼합물을 250 mL의 DCM으로 희석하고, 125 mL의 1N HCl 수용액 및 125 mL의 1N NaOH 수용액으로 세정하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜, 5.8 g (미정제 생성물)의 *N*-메톡시-*N*-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드에 해당하는 황색빛 밸포체를 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[1248] HPLC : 조건 B: $t_r = 11.77$ 분, 순도 > 85%

[1249] XVII-2/ 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린:



[1250]

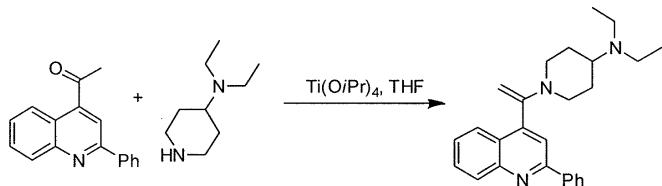
[1251] 76 mL의 THF 중의 3.8 g (13 mmol)의 *N*-메톡시-*N*-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드의 용액에, 메틸 마그네슘 요오다이드 5 mL (52.5 mmol, Et_2O 중의 3.5 M 용액)를 $-10^\circ C$ 에서 20 분 동안 천천히 첨가하였다 (발열 + 7 °C). 이어서, 수득한 반응 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응을 50 mL의 50% AcOH 수용액으로 켄칭하고, 120 mL의 물로 희석하고, 2 x 125 mL의 AcOEt로 추출하였다. 조합한 유기층을 100 mL의 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜, 4.4 g의 황색 고체를 수득하였다. 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (구배 용리: 석유 에테르/AcOEt 95:5 → 90:10)로 정제하여, 2.7 g (2 단계에 걸친 수율 84%)의 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 연황색 고체를 수득하였다.

[1252] R_f 0.4 (석유 에테르-AcOEt 8/2).[1253] HPLC : 조건 B: $t_r = 12.65$ 분, 순도 > 99%.

[1254] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 8.42 (dd, 1H, $J = 8.5$ Hz, $J' = 5$ Hz), 8.23 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.18 (d, 2H, $J = 6.7$ Hz), 8.06 (s, 1H), 7.77 (td, 1H, $J = 8.3$ Hz, $J' = 1.3$ Hz), 7.56 (m, 4H), 2.81 (s, 3H).

[1255]

XLVII-3/ 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-비닐}퀴놀린:



[1256]

[1257]

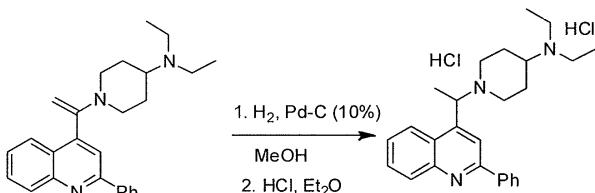
135 mL의 THF 중의 2.7 g (10.92 mmol)의 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린의 용액에, 1.9 mL (10.92 mmol)의 4-디에틸아미노피페리딘, 4.2 mL (14.2 mmol)의 타타늄 (IV) 이소프로포시드를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응을 200 mL의 3N NaOH 수용액으로 주의하여 켄칭하였다 (초기에 격렬한 기체 발생이 일어남). 수성층을 3 x 200 mL의 AcOEt로 추출하고, 조합한 유기층을 100 mL의 염수로 세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜, 3.8 g (미정제; 수율 90%)의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-비닐}퀴놀린에 해당하는 황색빛 오일을 수득하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[1258]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 대표적인 엔아민 양성자를 갖는 미정제 생성물 8.43-8.38 (m, 1H), 8.23-8.16 (m, 3H), 7.86 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 4H), 4.41 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.32 (bd, 1H, $J = 12Hz$), 2.63-2.51 (m, 8H), 1.74 (m, 2H), 1.60-1.43 (m, 2H), 1.07-0.90 (m, 6H).

[1259]

XLVII-4/ 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리дин-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XIX-3)



[1260]

[1261]

25 mL의 MeOH 중의 1.9 g (4.90 mmol)의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-비닐}퀴놀린의 용액에, 190 mg의 Pd/C 10 % (습윤성)를 첨가한 후, 실온 및 대기압 하에서 2 시간 동안 수소를 버블링하였다. 반응 혼합물을 Celite® 패드를 통해 여과해내고, 케이크를 MeOH로 세정하였다. 여과액을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시켜, 2.3 g의 황색빛 오일을 수득하였다. 미정제 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (구배 용액: $CHCl_3/MeOH$ 100:0 → 85:15)로 정제하여, 1.13 g의 황색빛 오일을 수득하였다. 정제된 생성물을 Et_2O 중에 용해시키고, 25 mL의 Et_2O 중의 HCl 용액을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 2 시간 동안 교반하여, 고체 생성물을 침전시켰다. 이러한 고체 생성물을 여과해내고, 에테르로 세정하여, 1.2 g (2 단계에 걸친 수율 53%)의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[1262]

R_f 0.37 ($CHCl_3/MeOH$ 9/1).

[1263]

HPLC: 조건 B: $t_r = 10.09$ 분, 순도 > 99%.

[1264]

HPLC: 조건 C: $t_r = 1.60$ 분, 순도 > 99%, $C_{26}H_{33}N_3$ 이론치 387.2674; 확인치 388.2749 [$M+H$].

[1265]

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): 12.62 & 12.26 (bs, 1H), 11.07 & 10.89 (bs, 1H), 10.68 (bs, 1H), 9.31 & 9.14 (s, 1H), 8.84 & 8.52 (m, 3H), 8.38 (d, 1H, $J = 8.3Hz$), 7.94 (t, 1H, $J = 7.3Hz$), 7.77 (t, 1H, $J = 7.5Hz$), 7.60 (m, 3H), 5.70 & 5.54 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.10 (m, 5H), 2.59 (d, 1H, $J = 12.3Hz$), 2.41 (d, 1H, $J = 11.8Hz$), 2.25 (d, 1H, $J = 10.8Hz$), 2.09 (d, 1H, $J = 12Hz$), 1.88 & 1.82 (d, 3H, $J = 6Hz$), 1.27 (m, 6H).

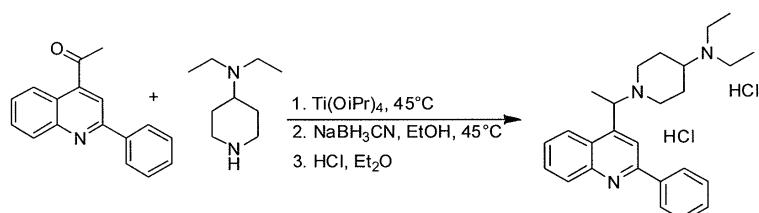
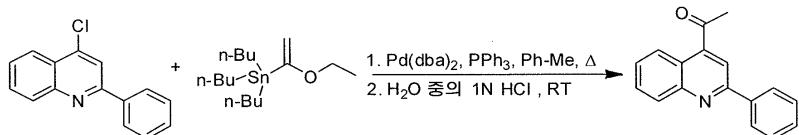
[1266]

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): 156.93, 154.83, 140.61, 136.86, 134.91, 132.09, 132.07, 131.29, 131.05,

127.50, 126.03, 123.10, 61.93, 57.72, 51.73, 51.32, 46.94, 24.92, 24.68, 19.01, 10.58.

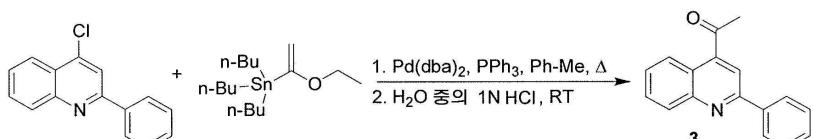
[1267] 실시예 48:

[1268] 에아민 중간체의 스틸 (Still) 커플링 및 수소화물 환원에 따른 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XIX-3) 의 제조:



[1269]

[1270] XLVIII-1/ 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린:



[1271]

[1272] 마이크로파 바이알 내에, 0.5 g (2.08 mmol) 의 4-클로로-2-페닐퀴놀린, 48 mg (0.83 mmol) 의 비스-(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0), 44 mg (0.166 mmol) 의 트리페닐포스핀 및 5 ml 의 무수 톨루엔을 연속하여 첨가하였다.

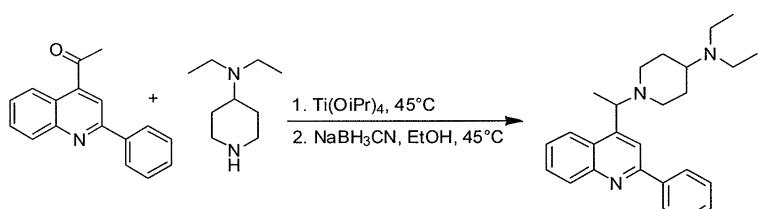
용액을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 705 μ l (2.08 mmol) 의 에틸 1-(트리부틸스타닐)비닐 에테르를 질소 하에서 첨가하였다. 수득한 반응 혼합물을 130°C에서 4 시간 동안 가열한 후, 10 ml 의 1N HCl 수용액으로 처리하고, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 수득한 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 중화시키고, 에테르로 추출하고, 조합한 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 1.2 g 의 갈색 오일을 수득하였다.

이러한 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (25 g - 석유 에테르/에틸 아세테이트 98:2)로 정제하여, 283 mg (수율 55%) 의 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 황색 고체 화합물을 수득하였다.

[1273] HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 8.57$ 분, (ES+) C₁₇H₁₃NO 이론치 247; 확인치 248 [M + H], 순도 97 %.

[1274] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

[1275] XLVIII-2/ 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 (XIX-2):



[1276]

[1277] 280 mg (1.15 mmol) 의 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린에, 269 mg (1.72 mmol) 의 4-디에틸아미노피페리딘, 479 μ l (1.61 mmol) 의 티타늄 (IV) 이소프로포시드를 질소 하에서 첨가하고, 반응 혼합물을 45°C에서 2 시간 동안 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 4 ml 의 무수 에탄올로 회석하고, 139 mg (2.53 mmol) 의 나트륨 시아노보로히드라이드를 첨가하고, 수득한 용액을 45°C에서 4 시간 동안 가열한 후, 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30 ml 의 물에 붓고, 실온에서 1 시간 동안 교반하고, celite® 패드를 통해 여과하고, 여과액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고,

여과하고, 농축시켜, 398 mg 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄, 이어서 디클로로메탄/에탄올 95:5) 로 정제하여, 110 mg 의 불순한 황색 오일을 수득하였다. 이러한 화합물을 부가적으로 실리카 C18 역상 컬럼 Biotage (13 g - 물/메탄올 1:1, 이어서 메탄올/트리에틸아민 99:1) 로 정제하여, 50 mg 의 황색 오일을 수득하였다. 이러한 오일을 클로로포름 중에 용해시키고, 유기층을 몇 방울의 1N NaOH 수용액으로 세정한 후, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 33 mg (수율 7%) 의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린에 해당하는 투명한 황색 오일을 수득하였다.

[1279]

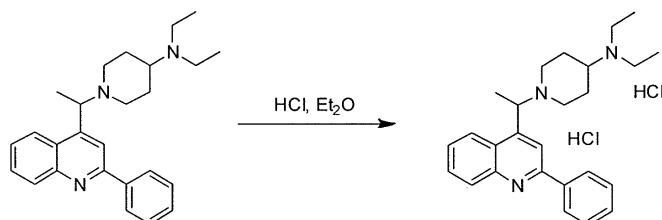
HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.75$ 분, (ES+) C₂₆H₃₃N₃ 이론치 387; 확인치 388 [M + H], 순도 87 %.

[1280]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

[1281]

XLVIII-3/ 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (**XIX-3**):



[1282]

[1283]

1 ml 의 무수 디클로로메탄 중의 27 mg (0.07 mmol) 의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 210 μ l (0.21 mmol) 의 에테르 중의 1N HCl 용액을 질소 하에서 첨가하였다. 수득한 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 농축시켜, 37 mg 의 황색 고체를 수득하였다. 화합물을 순수한 물 중에 용해시키고, 용액을 동결 건조시켜, 29 mg (수율 90%) 의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 연황색 고체 화합물을 수득하였다.

[1284]

HPLC-MS: 조건 D: $t_r = 4.85$ 분, (ES+) C₂₆H₃₃N₃ 이론치 387; 확인치 388 [M + H], 순도 98 %.

[1285]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆).

[1286]

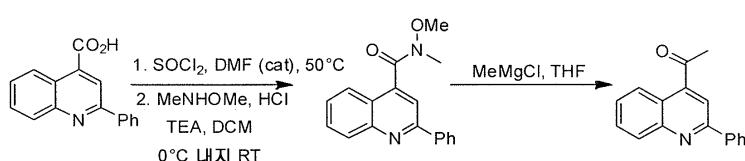
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O).

[1287]

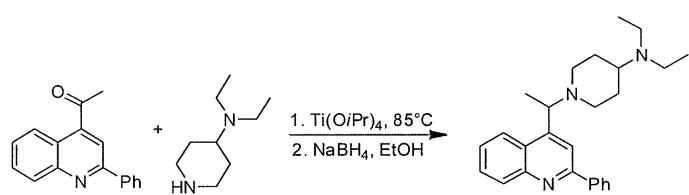
실시예 49:

[1288]

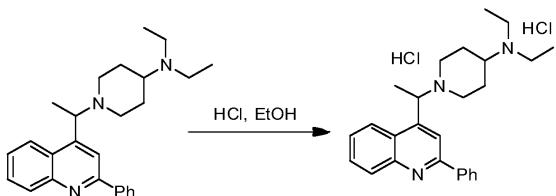
원 포트 환원성 아민화/수소화물 환원에 따른 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-페페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 히드로클로라이드 염 (**XIX-3**) 의 제조:



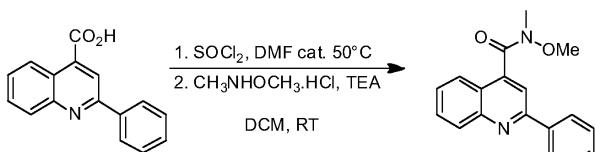
[1289]



[1290]



XLIX-1/ N-메톡시-N-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드:

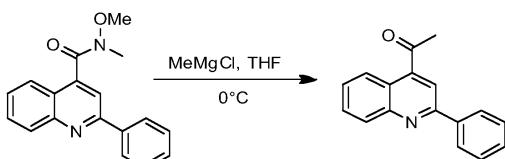


[1293]

[1294] 300 ml (4.135 mol)의 티오닐 클로라이드 중의 60.0 g (241 mmol)의 2-페닐-퀴놀린-4-카르복실산의 용액에, 촉매량의 *N,N*-디메틸포름아미드 (5 방울)를 실온에서 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 50°C 까지 가온시키고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응의 완결 후, 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 300 ml의 DCM 중에 혼탁시키고, 건조될 때까지 농축시키고, 진공 하에서 건조시켜, 76 g의 2-페닐퀴놀린-4-카르보닐 클로라이드에 해당하는 황색 고체를 수득하였다. 잔류물을 1200 ml의 DCM 중에 용해시키고, 35.20 g (360.9 mmol)의 와인렙 (Weinreb) 아민 히드로클로라이드를 0°C에서 분할하여 첨가하고, 125 ml (896.8 mmol)의 TEA를 45 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응을 5-15°C의 60.0 ml의 물의 첨가에 의해 켄칭하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜, 70.6 g (수율 = 97%)의 *N*-메톡시-*N*-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드에 해당하는 황색 고체를 수득하였다. 이러한 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[1295] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

XLIX-2/ 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린:



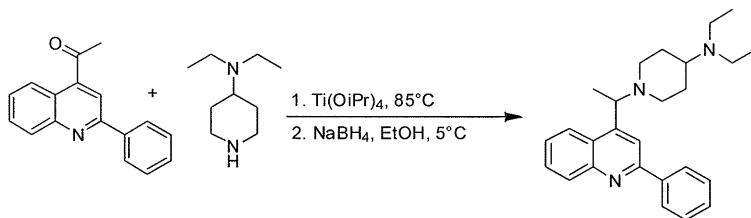
[1297]

[1298] 800 ml의 THF 중의 70.6 g (241.5 mmol)의 *N*-메톡시-*N*-메틸-2-페닐퀴놀린-4-카르복사미드의 용액에, THF 160 mL 중의 3.0 M 메틸 마그네슘 클로라이드 용액 (480 mmol)을 0°C에서 천천히 첨가하였다. 이어서, 수득한 반응 혼합물을 0-5°C에서 2.5 시간 동안 교반하였다. 반응을 0°C에서, 60 ml의 NH₄Cl 포화 수용액, 50 ml의 물 및 1000 ml의 EtOAc (pH = 9)를 주의하여 첨가함으로써 켄칭하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 물, 이어서 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다. 미정제 잔류물을 실리카겔 상의 케이크 (용리액: 시클로헥산/AcOEt 90:10)로 정제하여, 51.5 g (수율 85 %)의 4-아세틸-2-페닐-퀴놀린에 해당하는 황색 고체를 수득하였다.

[1299] HPLC-MS: 조건 G: *t*_r = 2.76 분, (ES+) C₁₇H₁₃NO 이론치 247; 확인치 248 [M + H], 순도 99.1 %.

[1300] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

[1301]

XLIX-3/ 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리디닐]-에트-1-일}퀴놀린 (XIX-2):

[1302]

[1303]

15.60 g (63.08 mmol)의 4-아세틸-2-페닐 퀴놀린에, 9.82 g (62.84 mmol)의 4-디에틸아미노피페리딘 및 37.0 mL (125.0 mmol)의 티타늄 (IV) 이소프로포록시드를 적가하였다. 수득한 반응 혼합물을 85°C 까지 가온시키고, 3 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 0~5 °C 까지 냉각시키고, 320 mL의 EtOH로 회석하고, 7.49 g (198.0 mmol)의 나트륨 보로히드라이드를 5~15°C에서 주의하여 분할하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 밤새 교반하였다. 이어서, 반응을 100 mL의 MeOH로 주의하여 켄칭하고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 400 mL의 EtOAc 및 400 mL의 NaHCO₃ 포화 수용액 중에 재용해시켰다. 혼합물을 15 분 동안 교반한 후, celite® 패드를 통해 여과하였다. 케이크를 EtOAc로 세정하고, 수성층을 EtOAc로 추출하였다. 조합한 유기층을 염수로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켰다.

[1304]

미정제 생성물을 실리카겔 상의 케이크 (구배 용리: 시클로헥산/EtOAc 90:10 → 70:30:5 + 0.5% v/v TEA)로 정제하여, 18.81 g (수율 77%)의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-비닐}퀴놀린에 해당하는 황색 오일을 수득하였다.

[1305]

HPLC-MS: 조건 G: $t_r = 1.74$ 분, (ES+) C₁₇H₁₃NO 이론치 247; 확인치 248 [M + H], 순도 99.7 %.

[1306]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

[1307]

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃).

[1308]

XLIX-4/ 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드 (XIX-3):

[1309]

[1310]

100 mL의 Et₂O 중의 9.68 g (24.98 mmol)의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린의 용액에, 68 mL의 Et₂O 중의 2.2 M HCl 용액을 0°C에서 적가하였다. 수득한 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하여, 백색 고체를 침전시켰다. 수득한 고체 생성물을 여과해내고, Et₂O로 세정하고, 고진공 하에서 건조시켜, 7.37 g (수율 64.1 %)의 2-페닐-4-{1-[4-(N,N-디에틸아미노)-피페리딘-1-일]-에트-1-일}퀴놀린 디히드로클로라이드에 해당하는 백색 고체 화합물을 수득하였다.

[1311]

HPLC-MS: 조건 G: $t_r = 1.74$ 분, (ES+) C₂₆H₃₃N₃ 이론치 387; 확인치 388 [M + H], 순도 >99 %.

[1312]

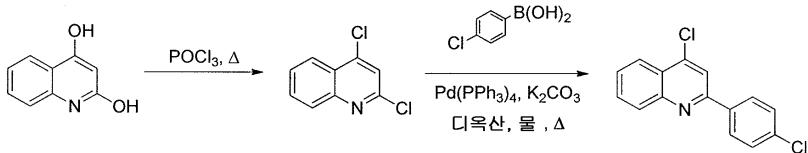
¹H NMR (400 MHz, D₂O).

[1313]

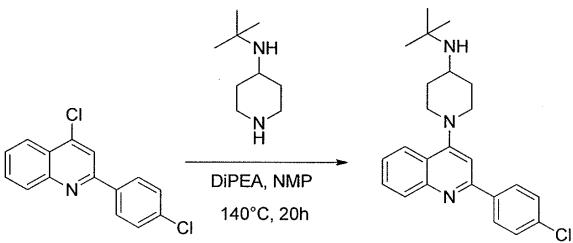
실시예 50:

[1314]

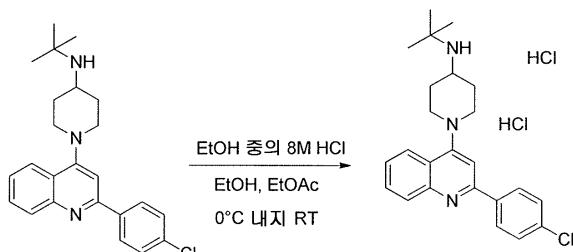
수렴 합성을 사용한 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 히드로클로라이드 염 (XII-4)의 제조:



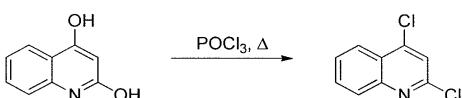
[1315]



[1316]



[1317]

L-1/ 2,4-디클로로퀴놀린:

[1319]

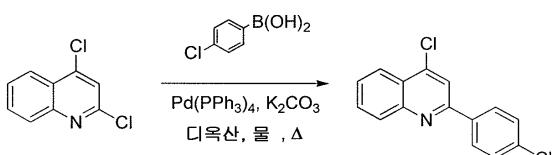
[1320] 250 mL의 포스포릴 클로라이드 중의 50.0 g (0.310 mol)의 퀴놀린-2,4-디올의 용액을 가온시켜 환류시키고, 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 500 mL의 톨루엔과 함께 2 회 동시증발시켰다. 잔류물을 500 mL의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 500 mL의 물로 0 °C에서 주의하여 가수분해하였다. 수성층을 500 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 500 mL의 물로 세정하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜, 57.0 g (93%)의 2,4-디클로로퀴놀린에 해당하는 갈색 고체를 수득하였다. 이러한 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계로 이동시켰다.

[1321]

HPLC-MS: 조건 H: $t_r = 2.71$ 분, (ES+) C₉H₅Cl₂N 이론치 197; 확인치 198 [M + H]⁺, 순도 94.6 %.

[1322]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃).

L-2/ 4-클로로-2-(4-클로로페닐)-퀴놀린:

[1324]

[1325] 350 mL의 1,4-디옥산 중의 28.8 g (145 mmol)의 2,4-디클로로퀴놀린 및 25.0 g (160 mmol)의 4-클로로페닐보론산의 용액에, 실온에서, 120 mL의 5.4 M K₂CO₃ 수용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소를 이용하여 20 분 동안 털기하였다. 이어서, 8.4 g (7.3 mmol)의 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐을 첨가하고, 혼합물을 가온시켜 환류시키고, 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 350 mL의 5% NaCl 수용액에 부었다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 조합한 유기층을 물로

세정하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜, 49.6 g 의 미정제 생성물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (시클로헥산/EtOAc 98:2) 로 정제하여, 40.5 g 의 4-클로로-2-(4-클로로페닐)퀴놀린 및 2,4-비스(4-클로로페닐)퀴놀린의 혼합물에 해당하는 회백색 고체를 수득하였다 (260 nm 에서 UPLC 분석에 따른 72.7% 의 4-클로로-2-(4-클로로페닐)퀴놀린). 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1326]

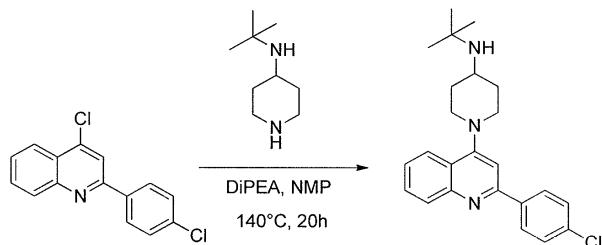
HPLC-MS: 조건 H: $t_r = 4.05$ 분, (ES+) $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}$ 이론치 273; 확인치 274 [M + H], 순도 72.7 %.

[1327]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[1328]

L-3/ 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린:



[1329]

100 mL 의 NMP 중의 20.7 g 의 4-클로로-2-(4-클로로페닐)퀴놀린 및 4-비스(4-클로로페닐)퀴놀린 및 14.2 g (90.6 mmol) 의 4-(tert-부틸아미노)피페리딘의 상기 혼합물의 용액에, 실온에서, 9.6 mL (113 mmol) 의 DIPEA 를 적가하였다. 반응 혼합물을 140 °C 까지 가온시키고, 20 시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각시킨 후, 400 mL 의 1 M NaOH 수용액 및 200 mL 의 에틸 아세테이트을 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 증발시켜, 34.3 g 의 미정제 생성물을 수득하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 95:5 → 90:10) 로 정제하여, 30% w/w 의 잔류 NMP 로 오염된 예상된 생성물 함유하는 갈색 오일로서의 16.6 g 의 첫 번째 분획, 및 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 백색 고체로서의 5.6 g (2,4-디클로로퀴놀린에서부터 19%) 의 두 번째 분획을 수득하였다. 첫 번째 분획을 DCM-iPr₂O 의 혼합물 중에서 분쇄하고, 여과해내고, 진공 하에서 건조시켜, 5.2 g (2,4-디클로로퀴놀린으로부터의 수율 18%) 의 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린에 해당하는 백색 고체를 수득하였다.

[1331]

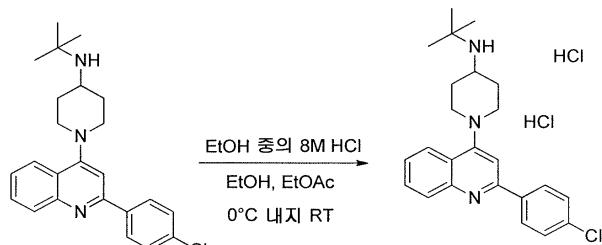
HPLC-MS: 조건 G: $t_r = 1.38$ 분, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 이론치 393; 확인치 394 [M + H], 순도 94.8 %.

[1332]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3).

[1333]

L-4/ 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린 디히드로클로라이드:



[1334]

150 mL 의 에탄올 및 50 mL 의 에틸 아세테이트 중의 9.78 g (24.8 mmol) 의 2-(4-클로로-페닐)-4-(4-N-tert-부틸아미노-피페리딘-1-일)퀴놀린의 용액에, 0 °C 에서, 7.8 mL (62.4 mmol) 의 에탄올 중의 8.0 M HCl 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C 에서 30 분 동안 및 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 침전을 여과하고, 에탄올로 세정하고, 고진공 하에서 건조시켜, 8.8 g (수율 76%) 의 tert-부틸-[1-[2-(4-클로로페닐)-퀴놀린-4-일]-피페리딘-4-일]-아민 디히드로클로라이드를 연황색 고체로서 수득하였다.

[1336]

HPLC-MS: 조건 G: $t_r = 1.22$ 분, (ES+) $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{ClN}_3$ 이론치 393; 확인치 394 [M + H], 순도 99.8 %.

[1337] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6).

실시예 51: 10 μM 에서, A-375, HCT-116 및 MOLM-14 세포주에서의 세포 증식 검정

[1339] 인간 흑색종 세포주 A375 및 결장 암종 세포주 HCT-116 을 10 % 소태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 (Penicillin-Streptomycin) 이 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (Dulbecco's modified Eagle's medium) 중에서 배양하였다. 인간 백혈병 세포주 MOLM-14 를 10% 소태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 알파 최소 필수 배지 (Minimum Essential Medium Alpha Medium) 중에서 배양하였다. 모든 세포주를 37°C, 5% CO_2 에서 유지시켰다.

[1340] 간략하게, 부착 세포, A375 및 HCT-116 세포를 각각 96-웰 플레이트 상에 웰 당 90 μL 의 배지 중 웰 당 800 또는 5,000 개의 세포로 플레이팅하고, 검정 전 밤새 성장시켰다.

[1341] 혼탁액 중에서 성장 중인 MOLM-14 세포주에 대하여, 30,000 개의 세포를 검정 직전에 96-웰 플레이트 상에 플레이팅하였다.

[1342] 화합물을 각각의 웰에 상이한 농도로 첨가하고, 세포 배양액을 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 비히클 (DMSO 또는 H_2O) 을 대조군으로서 사용하고, 모든 화합물을 일정한 % 의 비히클 중에서 시험하였다. 부착 세포에 대하여 CellTiter 96[®] Aquous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) 를 사용하고, 세포 혼탁액에 대하여 [Vichai *et al.* (Vichai, V. and Kirtikara, K. Nat. Protoc. 2006 (1) 1112-1116)] 에 기재된 술포로다민 B 비색 검정 (Sulforhodamine B colorimetric assay) 을 사용하여, 세포 결과를 측정하였다. Infinite F200 Pro 또는 Sunrise TECAN 플레이트 판독기를 사용하여 흡광도를 측정하였다.

[1343] 각각의 실험에서, 각각의 접수는 세포 배양액에서의 2중 검정의 평균을 나타낸다.

[1344]

10 μM 농도의 시험된 화합물에 대한 결과가 하기 표 1에 제시되어 있다.

표 1: A-375, HCT-116 및 MOLM-14 AML 세포주에 대하여 10 μM 에서 관찰된 세포 생존력

표 1

| 엔트리 | ID | 구조 | 10 μM 에서의 세포 생존력 ^a | | |
|-----|-------|----|--|---------|---------|
| | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| 1 | I-3 | | - | - | + |
| 2 | I-4 | | - | - | + |
| 3 | II-4 | | ++++ | +++ | + |
| 4 | III-4 | | - | - | + |
| 5 | IV-2 | | ++ | + | +++ |

[1345]

표 1 (계속)

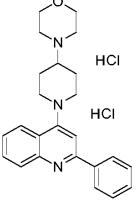
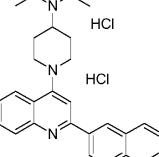
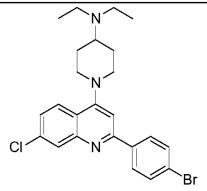
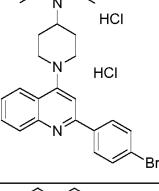
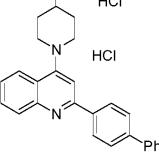
| 엔트리 | ID | 구조 | 10 μM에서의 세포 생존력 ^a | | |
|-----|--------|---|------------------------------|----------|---------|
| | | | HCT-A375 | MOLM-116 | MOLM-14 |
| 6 | V-2 |  | - | - | + |
| 7 | VI-6 |  | ++++ | ++++ | ++++ |
| 8 | VII-4 |  | ND | ND | ND |
| 9 | VIII-6 |  | ++++ | ++++ | +++ |
| 10 | IX-2 |  | ++++ | ++++ | ++++ |

표 1 (계속)

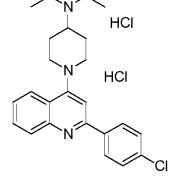
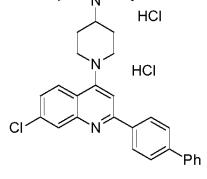
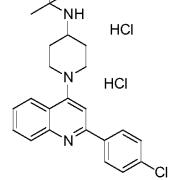
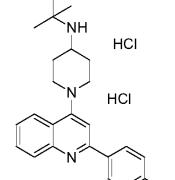
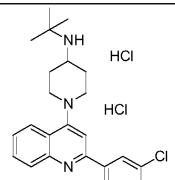
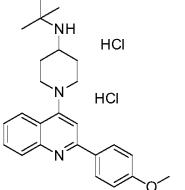
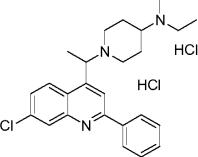
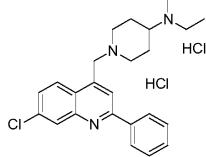
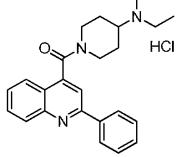
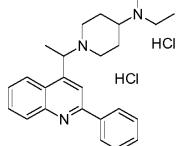
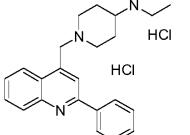
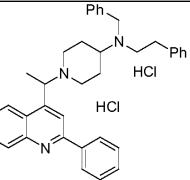
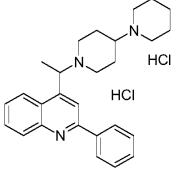
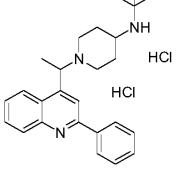
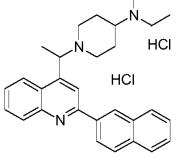
| 엔트리 | ID | 구조 | 10 μM에서의 세포 생존력 * | | |
|-----|--------|---|-------------------|---------|---------|
| | | | HCT-A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| 11 | X-6 |  | ++++ | ++++ | ++ |
| 12 | XI-2 |  | ND | ND | ND |
| 13 | XII-4 |  | ++++ | ++++ | ++++ |
| 14 | XIII-8 |  | ++++ | ++++ | ++++ |
| 15 | XIV-8 |  | ++++ | ++++ | ++++ |

표 1 (계속)

| 엔트리 | ID | 구조 | 10 μM에서의 세포 생존력 ^a | | |
|-----|---------|---|------------------------------|-----------------|-------------|
| | | | HCT-A375 116 | HCT-MOLM- 14 | MOLM- 14 |
| 16 | XV-8 |  | +++ | - | ++++ |
| 17 | XVI-4 |  | ++++ | ++++ | ++++ |
| 18 | XVII-6 |  | ++++ | ++++ | ++++ |
| 19 | XVIII-2 |  | - | - | - |
| 20 | XIX-3 |  | ++++ | +++ | +++ |

[1348]

표 1 (계속)

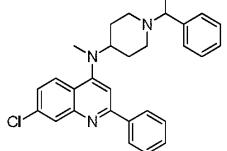
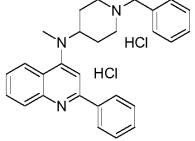
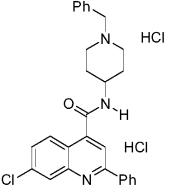
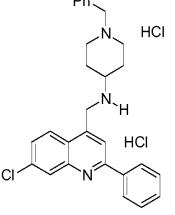
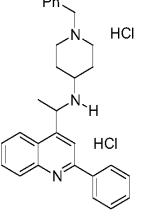
| 엔트리 | ID | 구조 | 10 μM에서의 세포 생존력 ^a | | |
|-----|---------|---|------------------------------|---------|---------|
| | | | HCT-A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| 21 | XX-5 |  | + | - | ++ |
| 22 | XXI-4 |  | - | - | - |
| 23 | XXII-4 |  | ND | ND | ND |
| 24 | XXIII-2 |  | ++++ | +++ | ++++ |
| 25 | XXIV-3 |  | ++++ | ++++ | ++++ |

[1349]

표 1 (계속)

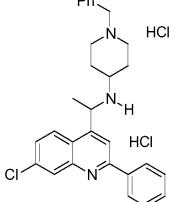
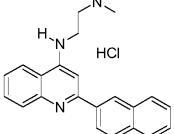
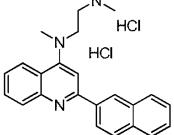
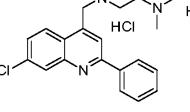
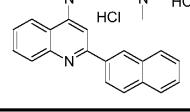
[1350]

표 1 (계속)

| 엔트리 | ID | 구조 | 10 μM에서의 세포 생존력 ^a | | | |
|-----|----------|---|------------------------------|-------------|-------------|--|
| | | | A375 116 | HCT- 116 | MOLM- 14 | |
| 31 | XXX-2 |  | - | - | + | |
| 32 | XXXI-2 |  | - | - | - | |
| 33 | XXXII-2 |  | - | - | ++ | |
| 34 | XXXIII-2 |  | ++ | +++ | ++ | |
| 35 | XXXIV-2 |  | ++++ | +++ | ++ | |

[1351]

표 1 (계속)

| 엔트리 | ID | 구조 | 10 μM에서의 세포 생존력 ^a | | |
|-----|-----------|---|------------------------------|---------|---------|
| | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| 36 | XXXV-2 |  | - | - | - |
| 37 | XXXVI-2 |  | ND | ND | ND |
| 38 | XXXVII-2 |  | ++ | - | ++ |
| 39 | XXXVIII-2 |  | ++++ | ++++ | ++ |
| 40 | XXXIX-2 |  | ++++ | ++++ | ++++ |

[1352]

표 1 (계속)

| 엔트리 | ID | 구조 | 10 μM에서의 세포 생존력 ^a | | |
|-----|---------|----|------------------------------|-------------|------|
| | | | HCT-A375 116 | MOLM- 14 | |
| 41 | XL-2 | | ++++ | +++ | ++++ |
| 42 | XLI-2 | | ++++ | +++ | ++++ |
| 43 | XLI-2 | | ++++ | ++++ | ++++ |
| 44 | XLIII-2 | | ++++ | - | + |
| 45 | XLIV-2 | | ++++ | ++++ | ++++ |
| 46 | XLV-1 | | ND | ND | ND |

[1353]

[1354]

실시예 52: A-375, HCT-116 및 MOLM-14 세포주에서의 세포 증식 검정의 구조 활성 상관관계

일반식 (I') 의 화합물:

| ID | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 세포 생존력 ^a | | |
|--------|---|----------------|---|-------------------------------|---------------------|---------|---------|
| | | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| I-3 | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | - | - | + |
| I-4 | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | - | - | + |
| II-4 | H | 7-Cl | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | +++ | + |
| III-4 | H | H | -(CH ₂) ₅ - | - | - | - | + |
| IV-2 | H | H | C(CH ₃) ₃ | H | ++ | + | +++ |
| V-2 | H | H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | - | - | - | + |
| VI-6 |  | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | ++++ | ++++ |
| VII-4 | 4-Br | 7-Cl | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ND | ND | ND |
| VIII-6 | 4-Br | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | +++ | +++ |
| IX-2 | 4-C ₆ H ₅ | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | ++++ | ++++ |
| X-6 | 4-Cl | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | ++++ | ++ |
| XI-2 | 4-C ₆ H ₅ | 7-Cl | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ND | ND | ND |
| XII-4 | 4-Cl | H | C(CH ₃) ₃ | H | ++++ | ++++ | ++++ |
| XIII-8 | 4-CH ₃ | H | C(CH ₃) ₃ | H | ++++ | ++++ | ++++ |
| XIV-8 | 3,4-Cl ₂ | H | C(CH ₃) ₃ | H | ++++ | ++++ | ++++ |
| XV-8 | 4-OCH ₃ | H | C(CH ₃) ₃ | H | +++ | - | ++++ |

(a): 10 μM 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %. ND: 측정되지 않음.

일반식 (I') 의 화합물:

| ID | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 세포 생존력 ^a | | |
|---------|----------------|----------------|----------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|---------|---------|
| | | | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| XXVI-4 | H | H | 7-Cl | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | - | - | - |
| XXVII-2 | H | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | +++ | - | ++ |

(a): 10 μM 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %

[1355]

일반식 (I'') 의 화합물:

| ID | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | 세포 생존력 ^a | | |
|---------|------------------------|----|------|---|-------------------------------------|---------------------|---------|---------|
| | | | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| XVI-4 | CH ₃ | H | 7-Cl | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | ++++ | ++++ |
| XVII-6 | H | H | 7-Cl | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | ++++ | ++++ |
| XVIII-2 | =O | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | - | - | - |
| XIX-3 | CH ₃ | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | +++ | +++ |
| XX-5 | H | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | + | - | ++ |
| XXI-4 | CH ₃ | H | H | CH ₂ -Ph | (CH ₂) ₂ -Ph | - | - | - |
| XXII-4 | CH ₃ | H | H | -(CH ₂) ₅ - | | ND | ND | ND |
| XXIII-2 | CH ₃ | H | H | C(CH ₃) ₃ | H | ++++ | +++ | ++++ |
| XXIV-3 | CH ₃ | | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ++++ | ++++ | ++++ |
| XXV-6 | Gem CH ₃ | H | H | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | ND | ND | ND |
| XLV-1 | CH ₃ | H | H | -(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ - | | ND | ND | ND |

(a): 10 μM 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %

[1357]

일반식 (I'') 의 화합물:

| ID | R2 | R3 | R4 | R5 | R6 | 세포 생존력 ^a | | |
|----------|----|------|-----------------|-------------------------------|-----------------|---------------------|---------|---------|
| | | | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| XXVIII-2 | H | 7-Cl | H | C ₆ H ₅ | H | ++++ | ++++ | ++++ |
| XXIX-2 | H | 7-Cl | H | C ₆ H ₅ | CH ₃ | - | - | - |
| XXX-2 | H | 7-Cl | CH ₃ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | - | - | + |
| XXXI-2 | H | H | CH ₃ | C ₆ H ₅ | CH ₃ | - | - | - |

(a): 10 μM 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %

[1358]

일반식 (I'') 의 화합물:

| ID | R_1 | R_2 | R_3 | R_6 | 세포 생존력 ^a | | |
|----------|-----------------|-------|-------|-------|---------------------|---------|---------|
| | | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| XXXII-2 | =O | H | 7-Cl | H | - | - | ++ |
| XXXIII-2 | H | H | 7-Cl | H | ++ | +++ | ++ |
| XXXIV-2 | CH ₃ | H | H | H | ++++ | +++ | ++ |
| XXXV-2 | CH ₃ | H | 7-Cl | H | - | - | - |

(a): 10 μM 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %

일반식 (I''') 의 화합물:

| ID | R_2 | R_3 | R_6 | 세포 생존력 ^a | | |
|----------|-------|-------|-----------------|---------------------|---------|---------|
| | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| XXXVI-2 | 2-나프틸 | H | H | ND | ND | ND |
| XXXVII-2 | 2-나프틸 | H | CH ₃ | ++ | - | ++ |

(a): 10 μM 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %

일반식 (I''') 의 화합물:

| ID | R_1 | R_2 | R_3 | R_6 | 세포 생존력 ^a | | |
|-----------|-------|-------|-------|-----------------|---------------------|---------|---------|
| | | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| XXXVIII-2 | H | H | 7-Cl | CH ₃ | ++++ | ++++ | ++ |

(a): 10 μM 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %

일반식 (I'') 의 화합물:

| ID | R_2 | R_3 | R_6 | 세포 생존력 ^a | | |
|---------|-------|-------|-----------------|---------------------|---------|---------|
| | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| XXXIX-2 | 2-나프틸 | H | CH ₃ | ++++ | ++++ | ++++ |
| XLI-2 | H | H | H | ++++ | +++ | ++++ |
| XLI-2 | 2-나프틸 | H | H | ++++ | ++++ | ++++ |

(a): 10 μ M 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %

일반식 (I'') 의 화합물:

| ID | R_1 | R_2 | R_3 | R_6 | 세포 생존력 ^a | | |
|---------|-------|-------|-------|-------|---------------------|---------|---------|
| | | | | | A375 | HCT-116 | MOLM-14 |
| XLIII-2 | =O | H | 7-Cl | H | ++++ | - | + |
| XLIV-2 | H | H | 7-Cl | H | ++++ | ++++ | ++++ |

(a): 10 μ M 의 투여 후 남아있는 세포 생존력 %

“-”는 세포 생존력 > 80 를 나타냄“+”는 세포 생존력 $60 > \% < 80$ 를 나타냄“++”는 세포 생존력 $40 > \% < 60$ 를 나타냄“+++”는 세포 생존력 $20 > \% < 40$ 를 나타냄“++++”는 세포 생존력 $% < 20$ 를 나타냄

ND: 측정되지 않음

[1363]

[1364]

실시예 53: 암 세포주 A-375, HCT-116, MOLM-14, HepG2, MV4-11, KG-1, SK-MEL-28, SK-MEL-5, Colo205 및 HT-29 에서의 화합물의 EC₅₀ 측정.

[1365]

인간 흑색종 세포주 A375, 결장 암종 세포주 HCT-116, 간세포 암종 세포주 HepG2 를 10 % 소태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에서 배양하였다.

[1366]

인간 흑색종 세포주 SK-MEL-28 및 SK-MEL-5 를 최소 필수 배지 (Minimum Essential Medium) 중에서 배양하였다. 결장 암종 세포주 HT-29 및 Colo205 를 각각 Mc Coy's 및 RPMI 배지 중에서 배양하였다.

인간 백혈병 세포주 MV4-11 및 KG-1 을 이스코브 변형 둘베코 배지 (Iscove's Modified Dulbecco's Media) 중에서 배양하였다. 인간 백혈병 세포주 MOLM-14 를 10% 소태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 알파 최소 필수 배지 중에서 배양하였다.

[1367]

MV4-11 세포주에는 20 % 소태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신을 보충한 것을 제외하고는, 모든 배양 배지에 10 % 소태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신을 보충하였다. 모든 세포주를 37°C, 5% CO₂ 에서 유지시켰다.

[1368] 간략하게, 부착 세포, A375, HCT-116, HepG2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, HT-29 및 Colo205 세포를 각각 96-웰 플레이트 상에 웰 당 90 μ L의 배지 중 웰 당 800, 5,000, 7,000, 2,500, 3,000-5,000, 5,000 또는 5,000 개의 세포로 플레이팅하고, 검정 전 밤새 성장시켰다. 혼탁액 중에서 성장 중인 MV4-11 및 KG-1 세포에 대하여, 40,000-60,000 개의 세포를 검정 직전에 96-웰 플레이트 상에 플레이팅하였다. 혼탁액 중에서 성장 중인 MOLM-14 세포주에 대하여, 30,000 개의 세포를 검정 직전에 96-웰 플레이트 상에 플레이팅하였다.

[1369] 세포 성장 측정은 실시예 51에 기재된 바와 동일하였다.

[1370] 실험 데이터를 컴퓨터 프로그램, Graphpad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA)을 사용하여 분석하고, EC₅₀ 값을 비히클 처리된 세포 배양액에서 수득된 신호의 50%로 흡광도 값을 감소시키는데 요구되는 화합물의 용량으로서 측정하였고, 이는 (*)로 표시된 EC₅₀ 값 ($n > 2$ 인 경우)을 제외하고는 2회 이상의 독립적인 실험의 평균이었다.

표 2: 암 세포주 A-375, HCT-116, MOLM-14 및 HepG2에서의 페닐퀴놀린 유도체의 EC₅₀ (μ M) 측정.

| ID | EC ₅₀ (μ M) | | | |
|----------|-----------------------------|---------|---------|-------|
| | A-375 | HCT-116 | MOLM-14 | HepG2 |
| XIX-3 | 9 | 12 | 11 | 22 |
| XII-4 | 5 | ND | 3 | ND |
| XIV-8 | 6 | 5 | 5 | ND |
| XXIV-3 | 3 | 4 | 4 | 11 |
| XIII-8 | 6 | 8 | 3 | 17 |
| XXVIII-2 | 9 | 12 | 10 | 26 |
| XXXIII-2 | 9 | 13 | 9 | 16 |
| XL-2 | 3 | 5 | 3 | 17 |
| XLII-2 | 3 | 11 | 4 | 19 |
| XLI-1 | 2 | 4 | 3 | 10 |
| II-3 | 3 | 4 | 5 | 8 |
| XLIV-1 | 4 | 6 | 6 | 10 |
| XVI-4 | 4 | 6 | 6 | 13 |
| XVII-6 | 3 | 4 | 5 | 8 |
| VI-5 | 4 | 6 | 5 | 11 |
| IX-2 | 3 | 4 | 4 | 13 |
| XXIII-2 | 8 | 11 | 6 | 18 |
| XV-8 | 10 | 17 | 3 | 27 |

[1371]

표 3: 암 세포주 MV4-11, KG-1, SK-MEL-28, SK-MEL-5, Colo205 및 HT-29에서의 페닐퀴놀린 유도체의 EC₅₀ (μ M) 측정

| ID | EC ₅₀ (μ M) | | | | | |
|----------|-----------------------------|------|-----------|----------|---------|-------|
| | MV4-11 | KG-1 | SK-MEL-28 | SK-MEL-5 | Colo205 | HT-29 |
| XIX-3 | 9 | 14 | 6 | 6 | ND | 18 |
| XII-4 | 2 | 4 | 3 | 5 | ND | ND |
| XIV-8 | 4 | 4 | 4 | 6 | ND | ND |
| XXIV-3 | 3 | 4 | 3 | 3 | 5 | 7 |
| XIII-8 | 2 | 9 | 5 | 7 | 8* | 16* |
| XXVIII-2 | 5 | 10 | 7 | 9 | 9* | 13* |
| XXXIII-2 | 5 | 8 | 6 | 6 | 9 | 14 |

[1372]

[1373] 실시예 54: 환자 유래 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포주로부터의 세포 성장 억제 검정 (EC₅₀)

[1374] 환자 유래 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포를 인간을 대상으로 하는 의학 연구에 대한 Institut Paoli Calmette (IPC) 임상 시험 심사위원회 승인 및 헬싱키 (Helsinki) 선언의 엄격한 준수 하에서 서면 사전 동의 후 수득하였다.

[1375] 환자 유래 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포주를 10% v/v 소태아 혈청 (FBS), 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI-1640 배지 중에서 배양하고, 37°C, 5% CO₂에서 유지시켰다. 10,000 개의 세포를 검정 직전에 96-웰 플레이트 상에 풀레이팅하였다.

[1376] 각각의 화합물을 상이한 농도 (6 개 농도의 조합)로 각각의 웰에 첨가하고, 세포 배양액을 48 시간 동안 인큐베이션하였다. 비히클 (H₂O)을 대조군으로서 사용하고, 모든 화합물을 일정한 %의 비히클 중에서 시험하였다. Centro (Berthold, France) 플레이트 판독기를 사용하여, 제조업자 (Promega, Ref G7571 Madison, WI, USA)의 지침에 따라, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 검정을 사용하여 세포 결과를 측정하였다.

[1377] 각각의 실험에서, 각각의 점수는 세포 배양액에서의 3종 검정의 평균을 나타낸다.

[1378] 실험 데이터를 컴퓨터 프로그램, Graphpad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA)을 사용하여 분석하고, EC₅₀ 값을 비히클 처리된 세포 배양액에서 수득된 신호의 50%로 흡광도 값을 감소시키는데 요구되는 화합물의 용량으로서 측정하였다.

표 4: 환자 유래 급성 골수성 백혈병 (AML) 세포주로부터의 세포 성장 억제 검정 (EC₅₀, μM)

| 환자 유래 세포 | 아형 ^a | 이종이식 가능성 | 화합물, EC ₅₀ (μM) ^b | | | | | |
|--------------------|-----------------|----------|---|-------|-------|-------|--------|--------|
| | | | AraC | XIX-3 | XII-4 | XIV-8 | XXIV-3 | XIII-8 |
| 환자 3 | Tri8 | + | 44 | 8 | 5 | 8 | 2 | 15 |
| 환자 8 | FLT3 - | + | 51 | 21 | 21 | 25 | 10 | 27 |
| 환자 9 | FLT3 + | - | 21 | 18 | >40 | 40 | 17 | 22 |
| 환자 10 | Inv 3 | + | 36 | 28 | 25 | 20 | 13 | 35 |
| 환자 12 | 5 & 7 | - | >40 | 16 | >40 | >40 | 11 | 21 |
| 환자 13 | MLL | - | 3 | 16 | 27 | >40 | 8 | 25 |
| 환자 16 | Inv 3 | + | 11 | 22 | 19 | 17 | 6 | 24 |
| PBMC 건강한 자발적 기증자 1 | | | 13 | ND | 43 | 31 | 8 | 42 |
| PBMC 건강한 자발적 기증자 2 | | | ND | 21 | 15 | 14 | 7 | 16 |

^a: Vardiman, J. W. et al. Blood 2009 (114) 937-951

^b: 각각의 점수는 세포 배양액에서의 3 종 검정의 평균을 나타냄

ND: 측정되지 않음

[1379] 실시예 55: 10 μM 의 화합물 XIX-3 을 이용하여 관찰된 세포 성장 %로서의 NCI-60 결과

[1380] [1381] 암 스크리닝 패널의 인간 종양 세포주를 5% 소태아 혈청 및 2 mM L-글루타민이 함유된 RPMI 1640 배지 중에서 성장시켰다. 전형적인 스크리닝 실험을 위하여, 세포를 각각의 세포주의 분열 시간 (doubling time)에 따라, 96 웰 마이크로티터 (microtiter) 플레이트에 100 μL 중 5,000 내지 40,000 세포/웰 범위의 플레이팅 밀도로 접종하였다. 세포 접종 후, 마이크로티터 플레이트를 실험 약물의 첨가 전, 37°C, 5% CO₂, 95% 공기 및 100 % 상대 습도에서 24 시간 동안 인큐베이션하였다.

[1382] 24 시간 후, 각각의 세포주의 2 개의 플레이트를 제자리에서 TCA로 고정하여, 약물 첨가 시간 (Tz)에서의 각각의 세포주에 대한 세포 모집단의 측정치를 나타내었다. 실험 약물을 목적하는 최종 최대 시험 농도의 400 배로 디메틸 솔록시드 중에 용해시키고, 사용 전 동결시켜 보관하였다. 약물 첨가 시간에, 동결 농축액의 분취액을 해동하고, 50 μg/ml 젠타마이신 (gentamicin) 함유 완전 배지를 이용하여 목적하는 최종 최대 시험 농도의 2 배로 희석하였다. 추가로 4 배, 10 배 또는 1/2 로그 단계적 희석액을 제조하여, 총 5 개의 약물 농도 및 대조군을 제공하였다. 이러한 상이한 약물 희석액의 100 μL 분취액을 이미 100 μL 의 배지를 함유하고 있는 적합한 마이크로티터 웰에 첨가하여, 요구되는 최종 약물농도를 수득하였다.

[1383] 약물 첨가 후, 플레이트를 37°C, 5 % CO₂, 95 % 공기, 및 100 % 상대 습도에서, 추가 48 시간 동안 인큐베이션

하였다. 부착 세포에 대하여, 냉각된 TCA 의 첨가에 의해 검정을 종결하였다. 50 μl 의 냉각된 50 % (w/v) TCA (최종 농도, 10 % TCA) 의 조심스러운 첨가에 의해 세포를 제자리에서 고정시키고, 4°C 에서 60 분 동안 인큐베이션하였다. 상청액을 제거하고, 플레이트를 수돗물로 5 회 세정하고, 공기 건조시켰다. 1 % 아세트산 중의 0.4 % (w/v) 의 솔포로다민 B (Sulforhodamine B) (SRB) 용액 (100 μl) 을 각각의 웰에 첨가하고, 플레이트를 실온에서 10 분 동안 인큐베이션하였다. 염색 후, 결합되지 않은 염료를 1 % 아세트산으로 5 회 세정하여 제거하고, 플레이트를 공기 건조시켰다. 이어서, 결합된 염색물을 10 mM 트리즈마 염기 (trizma base) 를 이용하여 용해시키고, 515 nm 의 파장에서 자동화 플레이트 판독기 상에서 흡광도를 판독하였다. 50 μl 의 80 % TCA (최종 농도, 16 % TCA) 의 조심스러운 첨가에 의해 웰의 바닥에 위치한 세포를 고정함으로써 검정을 종결한 것을 제외하고는, 혼탁액 세포에 대하여 동일한 방법을 사용하였다. 7 개의 흡광도 측정치 [영점 시간 (Tz), 대조군 성장 (C), 및 5 개 농도 수준의 약물의 존재 하에서의 시험 성장 (Ti)] 를 사용하여, 각각의 약물 농도 수준에서의 % 성장을 계산하였다.

[1384]

% 성장 억제를 하기와 같이 계산하였다:

[1385]

$$\text{Ti} >= \text{Tz} \text{ 인 농도의 경우, } [(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 \quad (1)$$

[1386]

$$\text{Ti} < \text{Tz} \text{ 인 농도인 경우, } [(Ti - Tz) / Tz] \times 100 \quad (2)$$

[1387]

3 가지의 용량 반응 매개변수를 각각의 실험 제제에 대하여 계산하였다.

[1388]

50 % 의 성장 억제 (GI_{50}) 를 하기로부터 계산하였다:

[1389]

$$[(Ti - Tz) / (C - Tz)] \times 100 = 50 \quad (3)$$

[1390]

이는, 약물 인큐베이션 중 대조군 세포에서의 순수한 단백질 증가 (SRB 염색에 의해 측정됨) 의 50% 감소를 야기하는 약물 농도임.

[1391]

총 성장 억제 (TGI) 를 야기하는 약물 농도를 하기로부터 계산하였다:

[1392]

$$Ti = Tz \quad (4)$$

[1393]

처리 후 세포의 순 손실을 나타내는, LC_{50} (시작시와 비교하여, 약물 치료의 종결시 측정된 단백질의 50% 감소를 야기하는 약물 농도) 을 하기로부터 계산하였다:

[1394]

$$[(Ti - Tz) / Tz] \times 100 = -50 \quad (5)$$

[1395]

활성 수준에 도달한 경우에는, 상기 3 가지의 매개변수 각각에 대하여 값을 계산하였지만; 효과에 도달하지 못하거나 이를 초과한 경우에는, 매개변수에 대한 값을 시험된 최대 또는 최소 농도보다 크거나 작은 것으로서 표현하였다.

[1396]

참고문헌: Shoemaker, R. H. Nature Reviews. Cancer 2006 (6) 813-823.

표 5: NCI-60 암 세포주에 대하여, 10 μM 의 화합물 XIX-3 을 이용하여 관찰된 세포 성장 %
로서 수득된 결과.

| 암 | 세포주 | 10μM 에서의 성장 % |
|----------|------------|---------------|
| 백혈병 | CCRF-CEM | ++ |
| | HL-60 | ++ |
| | K-562 | X |
| | MOLT-4 | ++++ |
| | RPMI-8226 | ++++ |
| | SR | X |
| 비-소세포 폐암 | A549/ATCC | + |
| | HOP-62 | - |
| | HOP-92 | ++ |
| | NCI-H226 | - |
| | NCI-H23 | - |
| | NCI-H322M | + |
| | NCI-H460 | + |
| | NCI-H522 | +++ |
| 결장 | COLO205 | xxx |
| | HCC-2998 | ++ |
| | HCT-116 | ++ |
| | HCT-15 | ++++ |
| | HT29 | ++++ |
| | KM12 | ++ |
| | SW-620 | ++ |
| CNS | SF-268 | + |
| | SF-295 | - |
| | SF-539 | ++ |
| | SNB-19 | - |
| | SNB-75 | +++ |
| | U251 | +++ |
| 흑색종 | LOX IMVI | ++ |
| | MALME-3M | xx |
| | M14 | xxx |
| | MDA-MB-435 | ++++ |
| | SK-MEL-2 | ++ |
| | SK-MEL-28 | xxx |
| | SK-MEL-5 | xxxxx |
| | UACC-257 | xxx |
| | UACC-62 | xxxx |

[1397]

| | | |
|-----|-----------------|-----|
| 난소 | IGROVI | ++ |
| | OVCAR-3 | + |
| | OVCAR-4 | ++ |
| | OVCAR-5 | + |
| | OVCAR-8 | + |
| | NCI/ADR-RES | + |
| | SK-OV3 | - |
| 신장 | 786-0 | ++ |
| | A498 | ++ |
| | ACHN | + |
| | CAKI-1 | + |
| | SN12C | + |
| | TK-10 | - |
| | UO-31 | ++ |
| 전립선 | PC-3 | + |
| | DU-145 | - |
| 유방 | MCF7 | ++ |
| | MDA-MB-231/ATCC | ++ |
| | HS 578T | + |
| | BT-549 | + |
| | T-47D | ++ |
| | MDA-MB-468 | +++ |

"-" 는 세포 성장 % > 80 를 나타냄

"+" 는 세포 성장 60 > % < 80 를 나타냄

"++" 는 세포 성장 40 > % < 60 를 나타냄

"+++" 는 세포 성장 20 > % < 40 를 나타냄

"++++" 는 세포 성장 % < 20 를 나타냄

ND: 측정되지 않음

"x" 는 세포 성장 0 > % > -20 를 나타냄

"xx" 는 세포 성장 -20 > % < -40 를 나타냄

"xxx" 는 세포 성장 -40 > % < -60 를 나타냄

"xxxx" 는 세포 성장 -60 > % < -80 를 나타냄

"xxxxx" 는 세포 성장 % < -80 를 나타냄

ND: 측정되지 않음

[1398]

[1399]

실시예 56: 화합물 XIX-3 을 이용하여 수득된 GI₅₀, TGI 및 LC₅₀ 로서의 NCI-60 결과

[1400]

화합물 XIX-3에 대한 일반 검정 절차는 실시예 55에 기재된 바와 동일하였다.

표 6: NCI-60 암 세포주에 대하여, 화합물 XIX-3을 이용하여 수득된 GI₅₀, TGI 및 LC₅₀.

| 암 | 세포주 | GI ₅₀ (μ M) | TGI (μ M) | LC ₅₀ (μ M) |
|----------|------------|-----------------------------|----------------|-----------------------------|
| 백혈병 | CCRF-CEM | 9 | 25 | 62 |
| | HL-60 | 17 | 33 | 66 |
| | K-562 | 2 | 5 | 15 |
| | MOLT-4 | 4 | 15 | 49 |
| | RPMI-8226 | 2 | 5 | 26 |
| | SR | 3 | 7 | 49 |
| 비-소세포 폐암 | A549/ATCC | 15 | 31 | 63 |
| | HOP-62 | 9 | 22 | 52 |
| | HOP-92 | 3 | 17 | 47 |
| | NCI-H226 | 19 | 38 | 74 |
| | NCI-H23 | >100 | >100 | >100 |
| | NCI-H322M | 11 | 24 | 52 |
| | NCI-H460 | 7 | 22 | 54 |
| | NCI-H522 | 15 | 32 | 66 |
| | COLO205 | 2 | 4 | 7 |
| 결장 | HCC-2998 | 4 | 13 | 44 |
| | HCT-116 | 5 | 19 | 51 |
| | HCT-15 | 3 | 14 | 47 |
| | HT29 | 2 | 7 | 32 |
| | KM12 | 10 | 22 | 50 |
| | SW-620 | 4 | 17 | 45 |
| CNS | SF-268 | 10 | 24 | 55 |
| | SF-295 | 4 | 15 | 48 |
| | SF-539 | 11 | 23 | 50 |
| | SNB-19 | 13 | 28 | 59 |
| | SNB-75 | 12 | 26 | 55 |
| | U251 | 6 | 20 | 49 |
| 흑색종 | LOX IMVI | 4 | 15 | 44 |
| | MALME-3M | 2 | 4 | 7 |
| | M14 | 2 | 4 | 8 |
| | MDA-MB-435 | 2 | 5 | 14 |
| | SK-MEL-2 | 3 | 7 | 27 |
| | SK-MEL-28 | 2 | 3 | 6 |
| | SK-MEL-5 | 2 | 3 | 6 |
| | UACC-257 | 2 | 4 | 8 |
| | UACC-62 | ND | ND | ND |
| 난소 | IGROVI | 5 | 21 | 63 |

[1401]

| | | | | |
|-----|-----------------|----|----|-----|
| | OVCAR-3 | 14 | 28 | 55 |
| | OVCAR-4 | 11 | 24 | 52 |
| | OVCAR-5 | 13 | 28 | 58 |
| | OVCAR-8 | 14 | 30 | 62 |
| | NCI/ADR-RES | 12 | 26 | 56 |
| | SK-OV3 | 17 | 31 | 59 |
| 신장 | 786-0 | 8 | 23 | 54 |
| | A498 | 5 | 20 | 54 |
| | ACHN | 11 | 23 | 50 |
| | CAKI-1 | 13 | 28 | 58 |
| | SN12C | 12 | 26 | 26 |
| | TK-10 | 13 | 26 | 26 |
| | UO-31 | 8 | 22 | 22 |
| | RXF393 | 4 | 17 | 17 |
| | PC-3 | ND | ND | ND |
| 전립선 | DU-145 | 14 | 28 | 54 |
| | MCF7 | 8 | 22 | 56 |
| | MDA-MB-231/ATCC | 3 | 14 | 47 |
| | HS 578T | 11 | 35 | 100 |
| | BT-549 | 13 | 27 | 56 |
| | T-47D | 5 | 19 | 52 |
| | MDA-MB-468 | 3 | 10 | 38 |

ND: 측정되지 않음

[1402]

실시예 57: 인간 암 세포주에 대항하는 화합물 XIX-3의 활성 프로파일

[1404]

· 세포주 BxPC-3, Capan-1, Capan-2, MiaPaCa-2, Panc-1 세포

MiaPaCa-2, Panc-1 세포를 10% 소태아 혈청 (FBS) 이 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) (Gibco) 중에서 성장시키고, BxPC-3, Capan-1, Capan-2 세포를 10% FBS 이 보충된 Roswell Park Memorial Institute 1640 (RPMI 1640) (Gibco) 중에서 성장시켰다. 켐시타빈 (Gemzar) 을 Lilly France S.A.S (Suresnes, France) 사에서 구입하였다. (3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드, MTT) 을 Sigma-Aldrich 사에서 구입하였다.

BxPC-3, MiaPaCa-2, Panc-1 세포를 96-웰 플레이트 내에 각각 웰 당 10, 000, 10, 000, 15, 000 개의 세포로 씨딩하고, Capan-1 및 Capan-2 세포를 웰 당 20, 000 개의 세포로 씨딩하고, 밤새 부착시켰다. 이어서, 배양 배지를 제거하고, 대조군으로서는 새로운 배지만으로 또는 각종 농도의 상이한 화합물을 함유한 새로운 배지로 대체하였다. 용량-의존 검정에서, 세포를 0.1 μ M 내지 100 μ M 범위 농도의 화합물 XIX-3로 처리하고, 새로운 배지만으로 배양된 세포를 대조군으로서 사용하였다. 48 시간 처리 후, 남아있는 생존 세포의 수를 (3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드, MTT) 비색 검정으로 측정하였다 (Sigma Aldrich 프로토콜 및 [Riss T. L.. et al. Cell Viability Assays in Assay Guidance Manual 2013 pp1.] 참조). 모든 실험을 2종으로 수행하고, 2 회 독립적으로 반복하였다.

[1407]

· 세포주 LNCaP, SkBr3, HepG2, U937, NB4, KG-1, Kasumi, SKM-1, HL60 및 MOLM-14

인간 유방 암 세포주 SkBr3 및 인간 전이성 전립선 암종 세포주 LnCAP 를 10 % 소태아 혈청 (FBS) 및 0.1% 나트륨 피루베이트가 보충된 둘베코 변형 이글 배지 (DMEM) 중에서 배양하였다. 인간 골수성 세포주 U937 및 NB4 를 10% 소태아 혈청 (FBS, Eurobio S39130-0808) 이 보충된 RPMI 배지 1640 1X (Gibco 21875-034) 중에서 유지시키고, Kasumi 및 SKM-1 을 20% 소태아 혈청 (FBS, Eurobio S39130-0808) 이 보충된 RPMI 배지 1640 1X (Gibco 21875-034) 중에서 유지시키고, HL60 을 20% 소태아 혈청 (FBS, Eurobio S39130-0808) 이 보충된 이스코브 변형 둘베코 배지 1X (IMDM, Gibco 21890) 중에서 유지시키고, 세포주를 10% FBS 이 보충된 MEM 알파 배지 (Gibco 22561-021) 중에서, 37°C, 5% CO₂ 에서 유지시켰다. FLUostar optima 발광측정기 (BMG Labtech, Ortenberg, Germany) 를 사용하여, 제조업자 (Promega, Ref G7571 Madison, WI, USA) 의 지침에 따라, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 검정을 사용하여 세포 결과를 측정하였다.

[1409]

간략하게, 부착 세포에 대하여, 10⁴ 개의 세포를 96-웰 플레이트 (투명한 바닥을 가진 백색) (3610, Corning Costar) 상에 웰 당 100 μ L 의 배지 중에 플레이팅하고, 검정 전 밤새 성장시켰다. 혼탁액 중에서 성장하

고 있는 세포에 대하여, 10^4 개의 세포를 검정 직전에 96-웰 플레이트 상에 플레이팅하였다. 화합물을 상이한 농도 ($0.1 \mu\text{M}$ 내지 $100 \mu\text{M}$ 의 범위)로 각각의 웰에 첨가하고, 세포 배양액을 48 시간 동안 인큐베이션하였다.

비히클 (DMSO)을 대조군으로서 사용하고, 모든 화합물을 일정한 %의 DMSO (1%) 중에서 시험하였다.

$50 \mu\text{L}$ 의 CellTiter GLO 첨가 후, Centro 발광측정기 (Berthold)를 사용하여 발광을 측정하였다. EC_{50}

값을 비처리된 세포 배양액에서 수득된 신호의 50%로 발광 값을 감소시키는데 요구되는 화합물의 용량으로서 측정하였다. 모든 실험을 2중으로 수행하고, 2 회 독립적으로 반복하였다.

[1410] · U87-MG 세포주

인간 교아종 세포주 U87-MG를 10% 소태아 혈청 (GIBCO, 10500-056) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신 (GIBCO, 15140-122) 이 보충된 최소 필수 배지 (Life Invitrogen, 31095029) 중에서 배양하였다. 세포 배양용으로 사용되는 플레이크 및 플레이트를 $25 \mu\text{g/mL}$ 폴리-D-리신 (Sigma, P7280)으로 코팅하였다.

CellTiter 96[®] Aquous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Ref G3580)으로, 제조업자의 지침에 따라. 테트라졸륨 화합물 (3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-5-[3-카르복시메톡시페닐]-2-[4-술포페닐]-2H 테트라졸륨, 분자 내염 [MTS])을 사용하여 세포 결과를 측정하였다.

5000 개의 세포를 96-웰 플레이트 상에 웰 당 $100 \mu\text{L}$ 의 배지 중에 플레이팅하고, 검정 전 밤새 성장시켰다. 화합물을 각각의 웰에 상이한 농도로 첨가하고, 세포 배양액을 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 대조군 화합물은 화합물 재현탁용으로 사용되는 희석액 (H_2O) 이었다. $20 \mu\text{L}$ 의 CellTiter 96[®] Aquous One Solution 첨가 후, 492 nm 에서의 흡광도를 마이크로플레이트 판독기 Sunrise (Tecan)을 사용하여 측정하였다. EC_{50} 값을 비처리된 세포 배양액에서 수득된 신호의 50%로 발광 값을 감소시키는데 요구되는 화합물의 용량으로서 측정하였다. 각각의 실험에서, 각각의 데이터 점수는 세포 배양액에서의 3중 검정의 평균을 나타낸다. 실험 데이터를 컴퓨터 프로그램, Graphpad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA)를 사용하여 분석하였다.

표 7: 암 세포주 LNCaP, SkBr3, HepG2, HT29, B16F10, U87-MG에서의 화합물 XIX-3의 EC_{50} (μM) 측정

| 세포주 | LNCaP (μM) ^{a, c} | SkBr3 (μM) ^{a, c} | HepG2 (μM) ^{a, c} | HT29 (μM) ^{a, c} | B16F10 (μM) ^{a, c} | U87-MG (μM) ^{b, c, e} |
|-------|--|--|--|---|---|--|
| 암 유형 | 전립선 | 유방 | 간 | 결장 | 흑색종 | 신경교종 |
| XIX-3 | 25 | 20 | 22 ^f | 18 ^f | 10 | 26 |
| 젠티타빈 | 0.04 | 0.2 | 0.02 | 0.2 | ND | ND |
| HCQ | 25 | 20 | 20 | 20 | 20 | 55 |
| 독소루비신 | ND | ND | ND | ND | 0.2 | ND |

^a EC_{50} 세포 생존력을 Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability assay (Promega, Ref G7571)를 이용하여 평가함.

^b EC_{50} 세포 생존력을 Cell Titer 96 Aquous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Ref G3581)를 이용하여 평가함.

^c 세포 생존력을 72 시간 동안 평가함, ^d 세포 생존력을 48 시간 동안 평가함.

^e 독립적인 3중 검정의 7 개의 평균, ND: 측정되지 않음,^f 실시예 53 으로부터의 데이터.

표 8: 암 세포주 BxPC-3, Capan-1, Capan-2, MIA-PaCa-2, Panc-1에서의 화합물 XIX-3의 EC₅₀ (μM) 측정

| 세포주 | BxPC-3 (μM) ^{a, d} | Capan-1 (μM) ^{a, d} | Capan-2 (μM) ^{a, d} | MIA PaCa-2 (μM) ^{a, d} | Panc-1 (μM) ^{a, d} |
|-------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| 암 유형 | 췌장 | 췌장 | 췌장 | 췌장 | 췌장 |
| XIX-3 | 33 | 27 | 32 | 34 | 34 |
| 제시타빈 | 0.02 | ND | ND | ND | ND |
| HCQ | 53 | 41 | 47 | 47 | 57 |

^a EC₅₀ 세포 생존력을 Cell Titer-Glo luminescent Cell Viability assay (Promega, Ref G7571)를 이용하여 평가함.

^b EC₅₀ 세포 생존력을 Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Ref G3581)를 이용하여 평가함.

^c 세포 생존력을 72 시간 동안 평가함, ^d 세포 생존력을 48 시간 동안 평가함.

ND: 측정되지 않음.

[1415]

표 9: 암 세포주 MOLM-14, U937, KG-1, Kasumi-1, HL60, NB4, SKM-1에서의 화합물 XIX-3의 EC₅₀ (μM) 측정

| 세포주 | MOLM-14 (μM) ^{a, c} | U937 (μM) ^{a, c} | KG-1 (μM) ^{a, c} | Kasumi-1 (μM) ^{a, c} | HL60 (μM) ^{a, c} | NB4 (μM) ^{a, c} | SKM-1 (μM) ^{a, c} |
|-------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 암 유형 | 백혈병 | 백혈병 | 백혈병 | 백혈병 | 백혈병 | 백혈병 | 백혈병 |
| XIX-3 | 11 ^f | 35 | 14 ^f | 30 | 40 | 37 | 30 |
| HCQ | 50 | 60 | 60 | 20 | 40 | 57 | 70 |
| 시타라빈 | 3 | 0.03 | 0.15 | 0.15 | 2 | 0.02 | 2 |

^a EC₅₀ 세포 생존력을 Cell Titer-Glo luminescent Cell Viability assay (Promega, Ref G7571)를 이용하여 평가함.

^b EC₅₀ 세포 생존력을 Cell Titer 96 Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega, Ref G3581)를 이용하여 평가함.

^c 세포 생존력을 72 시간 동안 평가함, ^d 세포 생존력을 48 시간 동안 평가함.

ND: 측정되지 않음,^f 실시예 53 으로부터의 데이터

[1416]

실시예 58: HT29 세포 (인간 결장 선암 세포주)에서 표준 화학치료법 제제와의 시너지 효과를 입증하는 XIX-3 예비 결과 - 도 1 참조

항암 약물을 HT92 세포주에서 이들의 EC₅₀ 근처에서 시험하였다. 화합물 XIX-3에 대한 일반 검정 절차는 실시예 53에 기재된 바와 동일하였다.

시너지 효과에 대한 조합 데이터 분석

로에베 가산성 모델 (Loewe additivity model): 실험 데이터를 CalcuSyn (Biosoft, Stapleford, UK), Chou 및 Talalay 방법 기반의 컴퓨터 프로그램을 사용하여 분석하였다. 간략하게, 각각의 약물 또는 약물 조합에 대한 용량-효과 곡선을 CalcuSyn 을 이용하여 중앙값-유효 플롯으로 변환하였다. 이어서, 각각의 실험 조합에 대한 조합 지수 (CI) 값을 하기 방정식을 기반으로 계산하였다:

$$CI = \sum_{i=1}^n \frac{d_i}{D_i} \quad (6)$$

여기서, n=2 (2 가지 화합물의 조합) 인 경우:

D1 및 D2 는 각각의 약물이 단독으로 사용되는 경우, x 효과를 갖는 약물 1 및 약물 2 의 용량이고,

[1421]

[1422]

[1423]

[1424] d1 및 d2 는 약물 1 및 약물 2 가 조합으로 사용되는 경우, 동일한 x 효과를 갖는 약물 1 및 약물 2 의 용량임.

표 10: 약물 조합 연구에서의 CI 값의 설명

| CI 범위 | 설명 |
|-------------|-----------|
| 0.10 – 0.30 | 강한 시너지작용 |
| 0.30 – 0.70 | 시너지작용 |
| 0.70 – 0.85 | 약화된 시너지작용 |
| 0.85 – 0.90 | 약한 시너지작용 |
| 0.90 – 1.10 | 거의 가산효과 |
| 1.10 – 1.20 | 약한 길항작용 |
| 1.20 – 1.40 | 약화된 길항작용 |

Chou, T. C. Cancer Research 2010 (70) 440–446.

표 11: HT-29 세포주에서의 조합 연구를 위한 화합물 XIX-3 관련 약물 (실시예 58)

| 엔트리 | 표준 화학요법제 | 억제제 유형 |
|-----|-------------|--|
| 1 | HCQ | 리소좀 분열제 |
| 2 | 타목시펜 | 에스트로겐 수용체 길항제 |
| 3 | 보르테조미브 | 프로테아좀 |
| 4 | 메트포르민 | 물질대사 |
| 5 | S78454 | HDAC |
| 6 | SAHA | HDAC 1, 3 |
| 7 | MK-2206 | AKT 1, 2 및 3 |
| 8 | CI-1040 | MEK 1, 2 |
| 9 | BX-912 | PDK 1 |
| 10 | BKM-120 | p110 |
| 11 | 라파티니브 | 티로신 키나아제 억제제 (HER2/neu EGFR 경로) |
| 12 | 사라카티니브 | Src T이로신 키나아제 억제제 (C-Yes, Fyn, Lyn, Blk, Fgr, Lck) |
| 13 | 수니티니브 | 티로신 키나아제 억제제 (VEGFR, PDGFR, Kit, Fit3) |
| 14 | 독소루비신 | 유전자독성 |
| 15 | 다우노루비신 | 유전자독성 |
| 16 | 점시타빈 | 대사길항물질 |

[1426]

[1427] 실시예 59: 흑색종 SK-MEL-28 세포주에서의 XIX-3 및 젤보라프의 조합에 의한 시너지적 성장 억제 연구 - 도 2 참조

[1428] 인간 흑색종 세포주 SK-MEL-28 을 10% 소태아 혈청 및 1% 폐니실린-스트렙토마이신이 보충된 최소 필수 배지 (MEM) 중에서 배양하고, 37°C, 5% CO₂ 에서 유지시켰다.

[1429] SK-MEL-28 세포를 96-웰 플레이트 상에 웰 당 90 μL 의 배지 중 웰 당 2,500 개의 세포로 플레이팅하고, 검정 전 밤새 성장시켰다. XIX-3 및 젤보라프 (BRAF V600E 돌연변이-양성 전이성 흑색종 치료에 사용되는 화합물) 를, 각각의 웰에 상이한 농도 (5 개 농도의 XIX-3 및 6 개 농도의 젤보라프의 조합) 로 첨가하고, 세포 배양액을 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 비히클 (H₂O) 을 대조군으로서 사용하고, 모든 화합물을 일정한 % 의 비히클 중에서 시험하였다. CellTiter 95[®] Aquous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) 및 TECAN Sunrise 플레이트 판독기를 사용하여 세포 결과를 측정하였다.

[1430] 각각의 실험에서, 각각의 점수는 세포 배양액에서의 3중 검정의 평균을 나타낸다.

[1431] 약물-약물 조합의 효과를 블리스 독립 모델 ([Prichard M. N. and Shipman C. Jr. Antivir. Res. 1990 (14)

181-205]; [Prichard, M. L. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 (37) 540-545])로 평가하였다. 이론적인 가산 효과를 하기 방정식에 의한 각각의 화합물의 용량-반응 곡선으로부터 계산하였다:

[1432] $Z = X + Y (1 - X) \quad (7)$

[1433] 식 중:

[1434] - Z는 약물 X 및 Y의 조합에 의해 생성된 총 억제를 나타내고,

[1435] - X 및 Y는 각각 약물 X 및 Y 단독에 의해 생성된 억제를 나타냄.

[1436] 실질적인 실험적 표면에서 이론적인 가산적 표면을 감하여 수평면을 수득하며, 상기 수평면은 조합이 가산 효과를 나타내는 경우 0점 면 (zero plane)과 일치한다. 0점 면 위 +20% 초과에 있는 표면은 조합의 시너지 효과를 나타내고, 0점 면 아래 -20% 미만의 표면은 길항 효과를 나타내며, -20% 내지 +20% 사이는 가산 효과를 나타낸다.

[1437] 실시예 60: 흑색종 A-375 세포주에서의 XIX-3 및 젤보라프의 조합에 의한 시너지적 성장 억제 연구 - 도 3 참조

[1438] 인간 흑색종 세포주 A375를 10% 소태아 혈청 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 둘베코 변형 이글 배지 중에서 배양하고, 37°C, 5% CO₂에서 유지시켰다.

[1439] A375 세포를 96-웰 플레이트 상에 웰 당 90 μL의 배지 중 웰 당 800 개의 세포로 플레이팅하고, 검정 전 밤새 성장시켰다. XIX-3 및 젤보라프 (BRAF V600E 돌연변이-양성 전이성 흑색종의 치료에 사용되는 화합물)를, 각각의 웰에 상이한 농도 (5 개 농도의 XIX-3 및 6 개 농도의 젤보라프의 조합)로 첨가하고, 세포 배양액을 72시간 동안 인큐베이션하였다. 비히클 (H₂O)을 대조군으로서 사용하고, 모든 화합물을 일정한 %의 비히클 중에서 시험하였다. CellTiter 96[®] Aquous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega) 및 TECAN Sunrise 플레이트 판독기를 사용하여 세포 결과를 측정하였다.

[1440] 각각의 실험에서, 각각의 점수는 세포 배양액에서의 3중 검정의 평균을 나타낸다.

[1441] 약물-약물 조합의 효과를 블리스 독립 모델 ([Prichard M. N. and Shipman C. Jr. *Antivir. Res.* 1990 (14) 181-205]; [Prichard, M. L. et al. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 (37) 540-545])로 평가하였다. 이론적인 가산 효과를 하기 방정식에 의한 각각의 화합물의 용량-반응 곡선으로부터 계산하였다:

[1442] $Z = X + Y (1 - X) \quad (7)$

[1443] 식 중:

[1444] - Z는 약물 X 및 Y의 조합에 의해 생성된 총 억제를 나타내고,

[1445] - X 및 Y는 각각 약물 X 및 Y 단독에 의해 생성된 억제를 나타냄.

[1446] 실질적인 실험적 표면에서 이론적인 가산적 표면을 감하여 수평면을 수득하며, 상기 수평면은 조합이 가산 효과를 나타내는 경우 0점 면과 일치한다. 0점 면 위 +20% 초과에 있는 표면은 조합의 시너지 효과를 나타내고, 0점 면 아래 -20% 미만의 표면은 길항 효과를 나타내며, -20% 내지 +20% 사이는 가산 효과를 나타낸다.

[1447] 실시예 61: 10 μM의 화합물 XII-4 이용한 성장 억제로서의 NCI-60 결과

[1448]

일반 검정 절차는 화합물 XIX-3에 대하여 실시예 55에 기재된 바와 동일하였다.

표 12: 각종 암 세포주에 대하여, 10 μM의 화합물 XII-4를 이용하여 관찰된 성장 %로서 수득된 결과.

| 암 | 세포주 | 10 μM에서의 성장 % |
|----------|------------|---------------|
| 백혈병 | CCRF-CEM | +++ |
| | K-562 | x |
| | MOLT-4 | ++ |
| | SR | ++++ |
| 비-소세포 폐암 | A549/ATCC | ++ |
| | HOP-62 | + |
| | HOP-92 | ++ |
| | NCI-H226 | - |
| | NCI-H23 | - |
| | NCI-H322M | ++ |
| | NCI-H460 | ++ |
| | NCI-H522 | + |
| 결장 | COLO205 | xxxx |
| | HCC-2998 | ++++ |
| | HCT-116 | +++ |
| | HCT-15 | ++++ |
| | HT29 | x |
| | KM12 | + |
| | SW-620 | ++++ |
| CNS | SF-268 | + |
| | SF-295 | - |
| | SF-539 | ++ |
| | SNB-19 | - |
| | SNB-75 | ++ |
| | U251 | ++ |
| 흑색종 | LOX IMVI | ++++ |
| | MALME-3M | xxx |
| | M14 | xxxx |
| | MDA-MB-435 | ++++ |
| | SK-MEL-2 | - |
| | SK-MEL-28 | xxxx |
| | SK-MEL-5 | ++++ |
| | UACC-257 | xxx |
| 난소 | UACC-62 | xxxxx |
| | IGROV1 | ++ |
| | OVCAR-3 | - |

[1449]

| | | |
|----|-----------------|-----|
| | OVCAR-5 | ++ |
| | OVCAR-8 | - |
| | NCI/ADR-RES | + |
| | SK-OV3 | - |
| 신장 | 786-0 | ++ |
| | A498 | +++ |
| | ACHN | + |
| | CAKI-1 | +++ |
| | RXF393 | +++ |
| | SN12C | ++ |
| | TK-10 | - |
| | UO-31 | +++ |
| | PC-3 | +++ |
| | DU-145 | - |
| 유방 | MCF7 | ++ |
| | MDA-MB-231/ATCC | xx |
| | HS 578T | + |
| | BT-549 | - |
| | T-47D | ++ |
| | MDA-MB-468 | xx |

“-”는 세포 성장 % > 80 를 나타냄

“+”는 세포 성장 60 > % < 80 를 나타냄

“++”는 세포 성장 40 > % < 60 를 나타냄

“+++”는 세포 성장 20 > % < 40 를 나타냄

“++++”는 세포 성장 0 > % < 20 를 나타냄

ND: 측정되지 않음

“x”는 세포 성장 0 < % >-20 를 나타냄

“xx”는 세포 성장 -20 < % > -40 를 나타냄

“xxx”는 세포 성장 -40 < % > -60 를 나타냄

“xxxx”는 세포 성장 -60 < % > -80 를 나타냄

“xxxxx”는 세포 성장 % < -80 를 나타냄

[1450]

[1451]

실시예 62: 인간 백혈병 MOLM-14 세포주에서의 XXIV-3 및 시타라빈의 조합에 의한 시너지적 성장 억제 연구 - 도 4 참조

[1452]

인간 백혈병 세포주 MOLM-14 를 10% 소태아 혈청 (FBS) 및 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 알파 최소 필수 배지 (MEM-a) 중에서 배양하고, 37°C, 5% CO₂ 에서 유지시켰다. 180 μL 의 MEM 5% FBS 1% P/S 중의 30,000 개의 세포를 검정 직전에 96-웰 플레이트 상에 플레이팅하였다.

[1453]

화합물을 각각의 웰에 상이한 농도 (5 개 농도의 XXIV-3 및 6 개 농도의 시타라빈의 조합) 로 첨가하고, 세포 배양액을 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 비히클 (H₂O) 을 대조군으로서 사용하고, 모든 화합물을 일정한 % 의 비히클 중에서 시험하였다. Infinite F200 Pro TECAN 플레이트 판독기를 사용하여, 제조업자 (Promega, Ref G7571 Madison, WI, USA) 의 지침에 따라, CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 검정을 사용하여 세포 결과를 측정하였다.

[1454]

각각의 실험에서, 각각의 접수는 세포 배양액에서의 3중 검정의 평균을 나타낸다.

[1455]

약물-약물 조합의 효과를 블리스 독립 모델 ([Prichard M. N. and Shipman C. Jr. Antivir. Res. 1990 (14) 181-205]; [Prichard, M. L. et al. Antimicrob Agents Chemother 1993 (37) 540-545]) 로 평가하였다. 이론적인 가산 효과를 하기 방정식에 의한 각각의 화합물의 용량-반응 곡선으로부터 계산하였다:

[1456]

$$Z = X + Y (1 - X) \quad (7)$$

[1457]

식 중:

[1458]

- Z 는 약물 X 및 Y 의 조합에 의해 생성된 총 억제를 나타내고,

[1459]

- X 및 Y 는 각각 약물 X 및 Y 단독에 의해 생성된 억제를 나타냄.

[1460]

실질적인 실험적 표면에서 이론적인 가산적 표면을 감하여 수평면을 수득하며, 상기 수평면은 조합이 가산 효과를 나타내는 경우 0점 면과 일치한다. 0점 면 위 +20% 초과에 있는 표면은 조합의 시너지 효과를 나타내고, 0점 면 아래 -20% 미만의 표면은 길항 효과를 나타내며, -20% 내지 +20% 사이는 가산 효과를 나타낸다.

[1461] **실시예 63: MOLM-14 세포주에서의 ALDH+ 구획 분석**

[1462] MOLM-14 세포주를 10% v/v 소태아 혈청 (FBS), 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI-1640 배지 중에서 배양하고, 37°C, 5% CO₂에서 유지시켰다. 10,000 개의 세포를 검정 직전에 96-웰 플레이트 상에 플레이팅하였다.

[1463] 각각의 화합물을 각각의 웰에 상이한 농도 (6 개 농도의 조합)로 첨가하고, 세포 배양액을 48 시간 동안 인큐베이션하였다. 비히클 (H₂O)을 대조군으로서 사용하고, 모든 화합물을 일정한 %의 비히클 중에서 시험하였다. Centro (Berthold, France) 플레이트 판독기를 사용하여, 제조업자 (Promega, Ref G7571 Madison, WI, USA)의 지침에 따라, CellTiter-Glo 빛광 세포 생존력 검정을 사용하여 세포 결과를 측정하였다.

[1464] 각각의 실험에서, 각각의 점수는 세포 배양액에서의 3중 검정의 평균을 나타낸다.

[1465] 실험 데이터를 컴퓨터 프로그램, Graphpad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA)을 사용하여 분석하고, EC₅₀ 값을 비히클 처리된 세포 배양액에서 수득된 신호의 50%로 흡광도 값을 감소시키는데 요구되는 화합물의 용량으로서 측정하였다.

[1466] 알데하이드 탈수소효소 (ALDH) 구획 및 높은 활성 수준의 알데하이드 탈수소효소 활성 (ALDH+) 분석을 사용하여, 종양 개시 세포 (암 줄기 세포, CSC) 모집단을 검출하였다. Aldefluor™ 키트 검정 (StemCell Technologies)으로, MOLM-14 급성 골수성 백혈병 세포주 모집단에서의 CSC 세포에 대한 약물 활성을 평가하였다. Aldefluor™ 키트 검정을 제조업자의 지침에 따라 사용하였다. 간략하게, MOLM-14 세포주를 10% v/v 소태아 혈청 (FBS), 1% 페니실린-스트렙토마이신이 보충된 RPMI-1640 배지 중에서 배양하고, 37°C, 5% CO₂에서 유지시켰다. 상기 검정에 5.10⁵ 개의 세포를 사용하였다. 각각의 화합물을 상이한 농도 (표 13 및 14 참조)로 첨가하고, 세포 배양액을 72 시간 동안 인큐베이션하였다. 비히클 (H₂O)을 대조군으로서 사용하고, 모든 화합물을 일정한 %의 비히클 중에서 시험하였다. 세포 배양액으로부터 수득한 세포를 Bodipy™-아미노아세트알데하이드 (BAAA), 형광 ALDH 알데하이드 기질을 함유한 Aldefluor™ 완충액 검정을 이용하여 37°C에서 45 분 동안 인큐베이션하였다. ALDH는 세포 내에 보유된 형광 기질 BAAA를 Bodipy™-아미노아세트산 (BAA)으로 전환시킨다. 기질 생성물 ALDH 의존 전환된 BAA의 세포로부터 활성 유출을 방지하지 위한 활성 유출 억제제가 Adelfluor™ 검정 완충액 중에 존재한다. 형광 신호는 세포 내 ALDH 활성과 직접적으로 비례하며, 이는 유동 세포 분석법으로 측정한다. 배경 형광 수준을 측정하기 위하여, 음성 대조군을 사용하였다. 이를 위하여, 4-(N,N-디에틸아미노)-벤즈알데하이드 (DEAB)를 선택적 ALDH 억제제로서 사용하였다. LIVE/DEAD® Fixable Far Red Dead Cell Stain Kit (Invitrogen)를 사용하여, 생존 세포 계수를 수행하였다. 실험 데이터를 컴퓨터 프로그램, Graphpad Prism (GraphPad Software, Inc. La Jolla, CA)을 사용하여 분석하고, EC₅₀ 값을 비히클 처리된 세포 배양액에서 수득된 신호의 50%로 흡광도 값을 감소시키는데 요구되는 화합물의 용량으로서 측정하였다.

표 13: 화합물 XIII-8 및 XIX-3 존재 하, MOLM-14 세포주의 성장 억제 검정 (EC₅₀, μM)^a

| | 시타라빈 | XIII-8 | XIX-3 |
|------------------------------------|------|--------|-------|
| EC ₅₀ (μM) ^b | 1 | 6 | 22 |

^a: 실시예 63에 기재된 방법으로부터 수득된 EC₅₀

^b: 각각의 점수는 세포 배양액에서의 3중 검정의 평균을 나타냄

[1467]

표 14: Aldefluor™ 키트 검정을 사용하여 화합물 XIX-3에 의한 MOLM-14 세포주에서의 ALDH 모집단 감소

| 비히클 H ₂ O | 시타라빈 | | XIX-3 | | | | |
|----------------------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|----|
| | 1 μM | 3 μM | 5 μM | 10 μM | 20 μM | 40 μM | |
| Aldefluor™ 양성 CSC (대조군의 %) | 100 | 130 | 116 | 86 | 66 | 42 | 25 |

[1468]

[1469] 화합물 XIX-3 은 MOLM-14 세포주에서의 Aldefluor™ 검정에서 CSC 의 비율을 용량 의존 방식으로 감소시킨 반면, 시타라빈은 이의 EC₅₀ 3 배에서 조차도 CSC 에 대항하는 활성을 나타내지 않았다.

표 15: Aldefluor™ 키트 검정을 사용하여 화합물 XIII-8에 의한 MOLM-14 세포주에서의 ALDH 모집단 감소

| | 비히클 H ₂ O | 시타라빈 | | XIII-8 | | | |
|----------------------------------|-------------------------|------|------|--------|-------|-------|-------|
| | | 1 μM | 3 μM | 5 μM | 10 μM | 20 μM | 40 μM |
| Aldefluor™ 양성 CSC (대조군의 %) | 100 | 130 | 116 | 84 | 83 | 58 | 23 |

[1470] [1471] 화합물 XIII-8 은 MOLM-14 세포주에서의 Aldefluor™ 검정에서 CSC 의 비율을 용량 의존 방식으로 감소시킨 반면, 시타라빈은 이의 EC₅₀ 3 배에서 조차도 CSC 에 대항하는 활성을 나타내지 않았다.

실시예 64: XIX-2로 닦된 나노입자의 제조 - 도 5 참조

[1472] [1473] 나노입자를 간단한 에멀젼 기법으로 제조할 수 있었다. 간략하게, 세포 표적화를 위한 PLGA 및/또는 PLGA-PEG 또는 PLGA 유래 공중합체를 바람직하게는 유기 용매, 비제한적으로: 디클로로메탄, 에틸 아세테이트 (에멀젼 제제용 물과 혼합되지 않는 유기 용매) 중에 용해시켰다. 활성 화합물을, 단독으로 또는 기타 약물(들) 및 제형 첨가제(들)과 조합으로, 상기 용액에 첨가하였다 (분말 형태로 또는 유기 용액 중). 수용액 (예를 들어 1 % 나트륨 콜레이트, 2 % 폴리비닐 알코올) 을 첨가한 후, 수득한 혼합물을 15-30 초 동안 초음파처리하였다 (70 W, 2-5 ml). 수득한 에멀젼을 교반 하에서 수용액 (예를 들어 나트륨 콜레이트 0.3 %)에 적가하고, 용매를 증발시키기 위하여 수득한 혼합물을 37°C에서 교반하였다.

[1474] [1475] 나노입자를 나노석출법 (nanoprecipitation method) (계면 증착 기법)에 따라 동일하게 제조할 수 있었다. 이를 위하여, 활성 화합물을, 단독으로 또는 다른 약물(들)과의 조합으로, 교반 하에서 세포 표적화를 위한 PLGA 및/또는 PLGA-PEG 또는 PLGA 유래 공중합체의 유기 용액 (바람직하게는, 비제한적으로, 아세톤) 중에 용해시켰다. 수득한 유기 용액을 수용액에 천천히 첨가하고 (예를 들어 시린지 펌프 사용), 유기 용매를 증발시켜 제거하였다.

비(非)캡슐화된 약물을 크기 베제 크로마토그래피에 의해 용액으로부터 제거할 수 있었다. 나노입자 및 유리 약물(들)을 함유한 용액을 여과한 후 (예를 들어 기공 크기 1.2 μm), 4°C에서 초원심분리하였다. 이어서, 수득된 나노입자를 초순수 중에 현탁시키고, 진공 동결건조시키고, Co⁶⁰ 조사에 의해 멸균시킬 수 있었다.

[1476] 기타 문헌 (예를 들어 [Kumar, K. et al. J. Controlled Release 2013 (171) pp 208-215] 및 [Danhier, F. et al. Int. J. Pharm. 2010 (392) pp 20-28] 참조)에 기재된 일반 절차에 따라, 화합물 XIX-2의 나노입자 PLGA-PLGAPEG (70/30, w/w) 제형을 제조하였다. 간략하게, XIX-2로 닦된 PLGA (L:G 50:50, Mw 7,000-17,000, 산 말단화됨) 및 PLGA-PEG (L:G 50:50, 15 %의 PEG, PLGA Mw 28,000; PEG Mw 5,000) 나노입자를 0/W 에멀젼-용매 증발 기법으로 제조하였다. 35 mg의 PLGA 중합체 및 15 mg의 PLGA-PEG 중합체를 1 ml의 디클로로메탄 중의 XIX-2 용액 (10 mg/ml) 중에 용해시키고, 볼텍싱하여, 균일한 PLGA-PLGAPEG 용액을 수득하였다. 이어서, 2 ml의 1% 나트륨 콜레이트 수용액을 첨가하고, 수득한 2상 시스템을 70 W에서 15 초 동안 초음파처리하였다 (Branson sonifier, USA). 이러한 에멀젼을 37°C에서 100 ml의 1% 나트륨 콜레이트 수용액에 적가하고, 600 rpm에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 나노입자 현탁액을 증류수 중에서 10,000 t·min⁻¹ 및 4 °C에서 60 분 동안 원심분리 (Avanti-JE centrifuge, Beckman coulter, USA)에 의해 2 회 세정하였다. 상청액을 수집하여 XIX-2의 캡슐화 효율을 평가하였다. 제형의 제조 중 XIX-2의 첨가를 제외하고는, 동일한 절차를 이용하여 빈 (empty) 나노입자를 제조하였다. 입자를 추가 사용 전까지, +4°C에서 용액 중에 보관하거나, 또는 동결 건조시키고 (Labconco, USA), 4 °C에서 보관할 수 있다.

[1477] 입자 크기, 다분산도 및 제타 전위 평가: PLGA-PLGAPEG:XIX-2 나노입자의 입자 크기 및 다분산도 지수 (PDI)를 동적 광 산란에 의해 측정하고, 제타 전위를 제타 전위 분석기 (NanoSizer Zeta Series, Malvern Instruments, Malvern, UK)를 사용하여 측정하였다.

[1478] 캡슐화 효율을 PLGA-PLGAPEG 나노입자 중 캡슐화된 XIX-2의 양으로 추정하였다. 상청액을 사용하여, 비캡슐화된 XIX-2를 측정하였다. 나노입자를 1 ml의 이동상 중에 용해시켜, 캡슐화된 XIX-2를 평가하였다.

다이오드 어레이 검출기 및 다중 파장 검출기가 장착된 HPLC 시스템 (Waters Breeze) 을 상청액 및 나노입자 중의 XIX-2 를 정량화하는데 사용하였다. 사용된 컬럼은 EC 125/4 Nucleodur 100-5 C18 ec (Macherey-Nagel, DE) 였다. 일련의 희석액 중의 샘플 ($25 \mu\text{L}$) 을 A: $\text{H}_2\text{O}-0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$, B: $\text{MeCN}-0.1\% \text{HCO}_2\text{H}$ 으로 이루 어진 이동상을 이용하여 용리하였다. 용리 조건은 선형 구배로 이루어졌다; (분/%B): 0/10% B, 0.5/10% B, 2.5/90% B, 4.0/90% B. 유량 $1 \text{ mL}/\text{분}$. 검출은 257 nm 에서 이루어졌고, XIX-2 의 체류 시간은 3.1 분이었다.

[1479] 검정내 및 검정간 측정치에 대한 변동 계수 (CV) 는 5% 이내였다. XIX-2 의 캡슐화 효율은 [사용된 XIX-2 - 비캡슐화된 XIX-2]/사용된 XIX-2] $\times 100$ 으로 제시되며, XIX-2 회수율을 계산하였다.

표 16: 도 5 에 기재된 PLGA-PLGAPEG 나노입자에서의 XIX-2 의 캡슐화 효율

| 화합물 | 나노입자 분산액 중 XIX-2 의 농도 | 캡슐화 효율 ^a | 로딩 ^b |
|-------|--------------------------|---------------------|-----------------|
| XIX-2 | 3.21 mM | 9.4% | 2.5% |

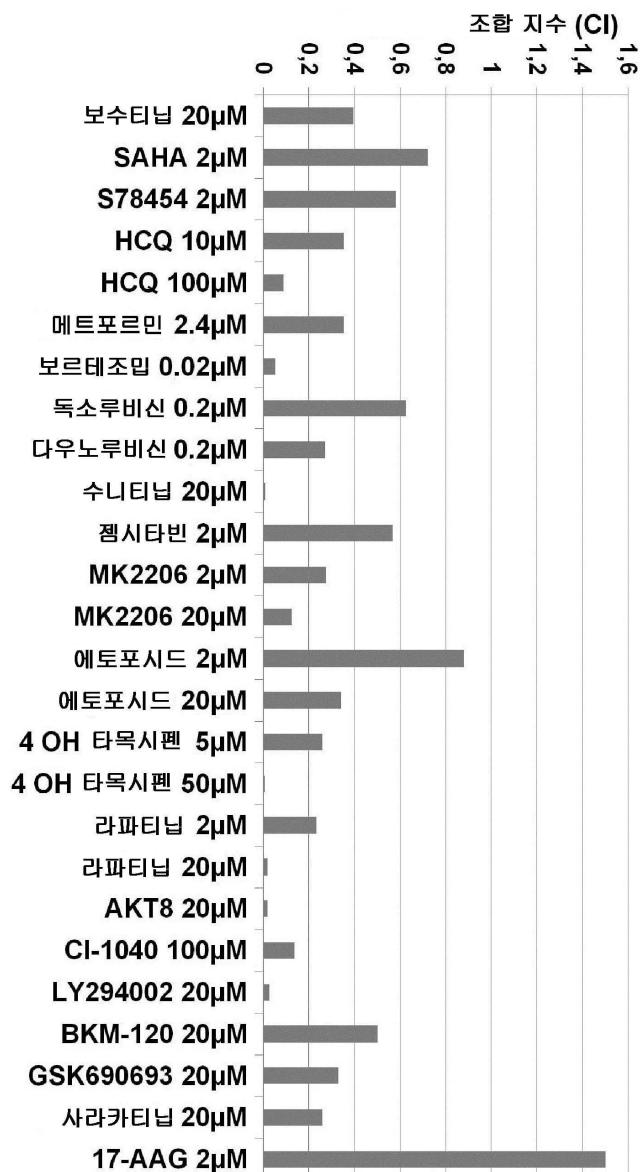
^a: [사용된 XIX-2 - 비캡슐화된 XIX-2]/사용된 XIX-2] $\times 100$

^b: [캡슐화된 XIX-2/사용된 PLGA-PLGAPEG] $\times 100$

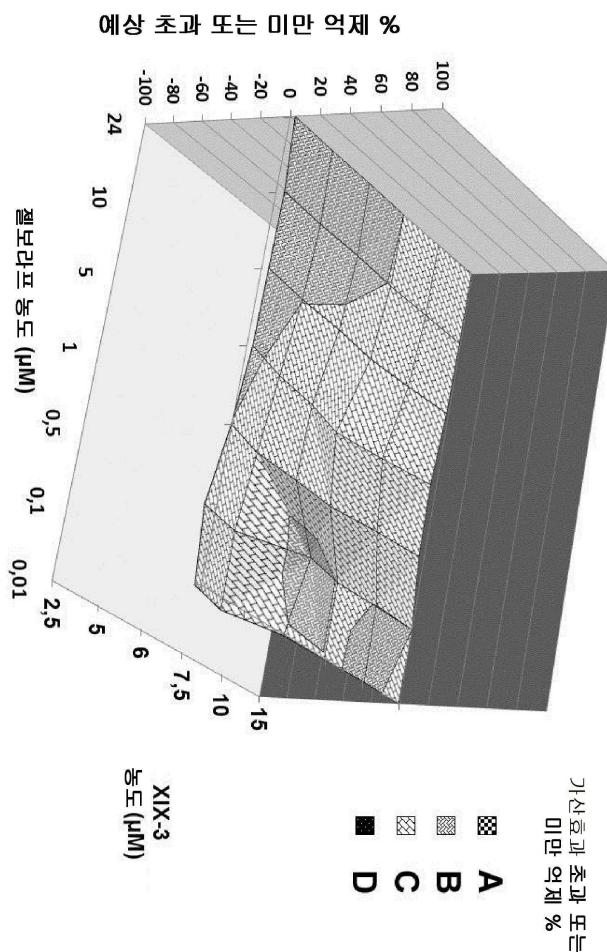
[1480] [1481] 실시예 65: 화합물 XII-3, XII-4, XIX-2, XIX-3, XXIV-2, XXIV-3, XLV-1 의 ^1H NMR 스펙트럼 (도 6 - 17 참조)

도면

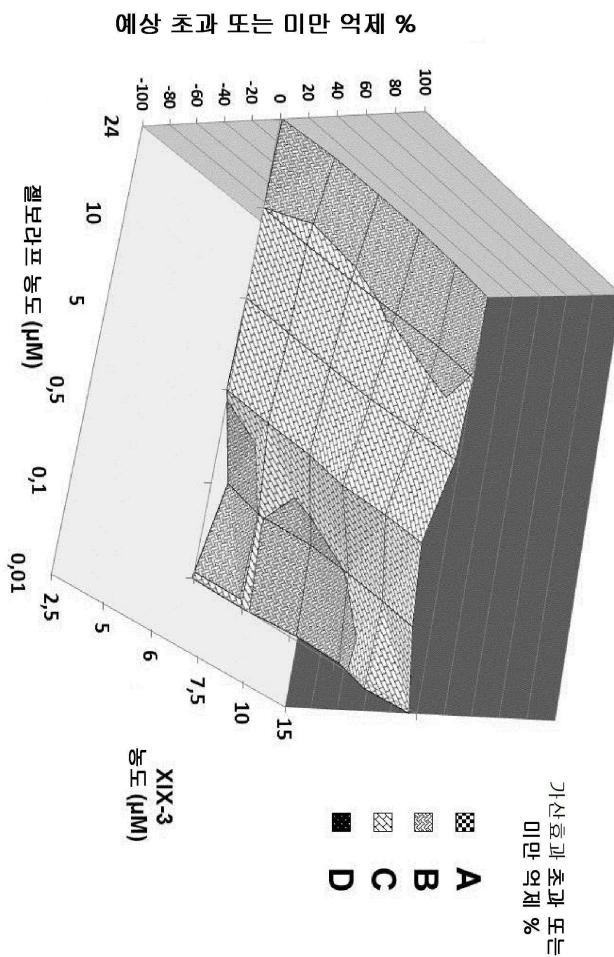
도면1



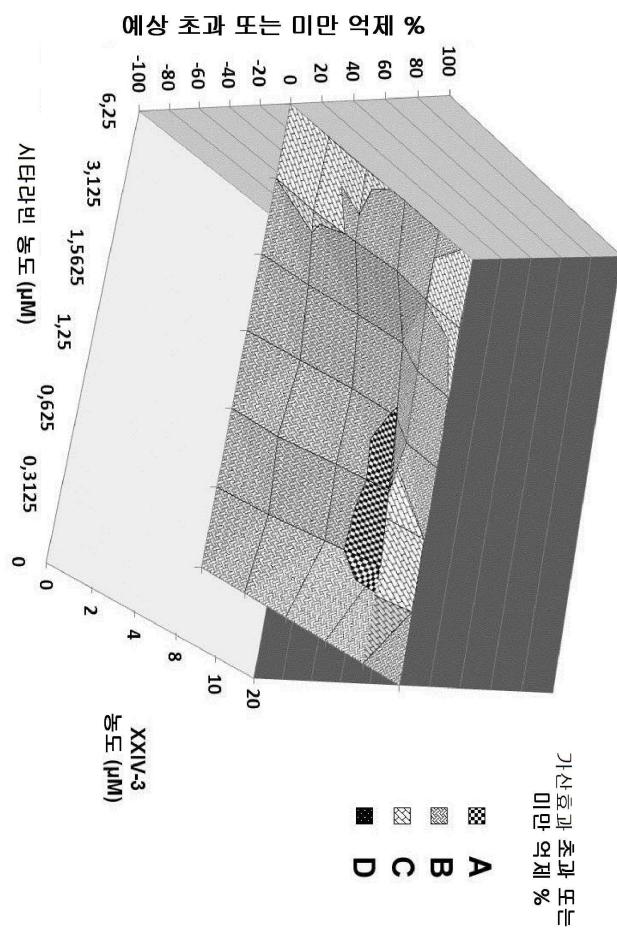
도면2



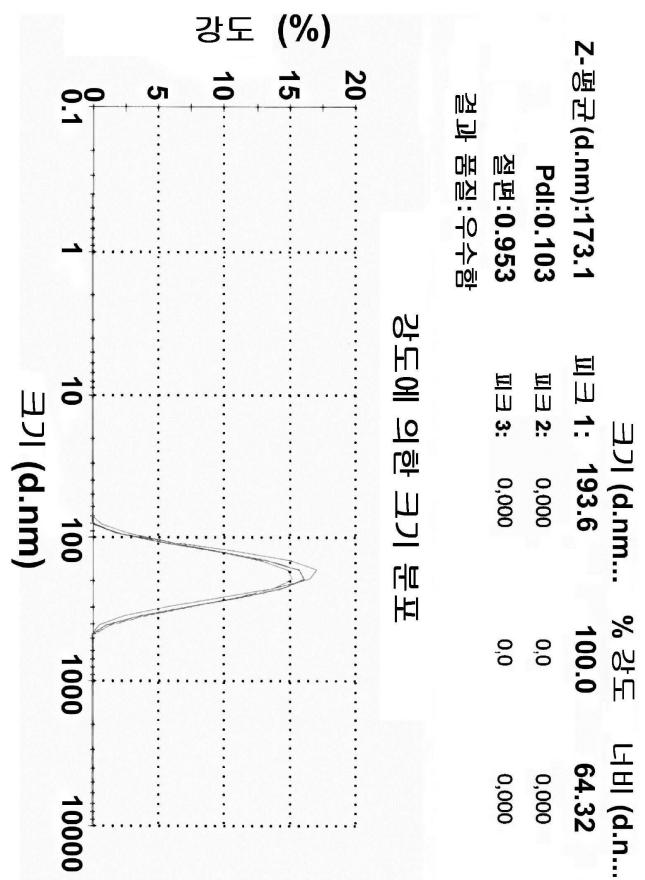
도면3



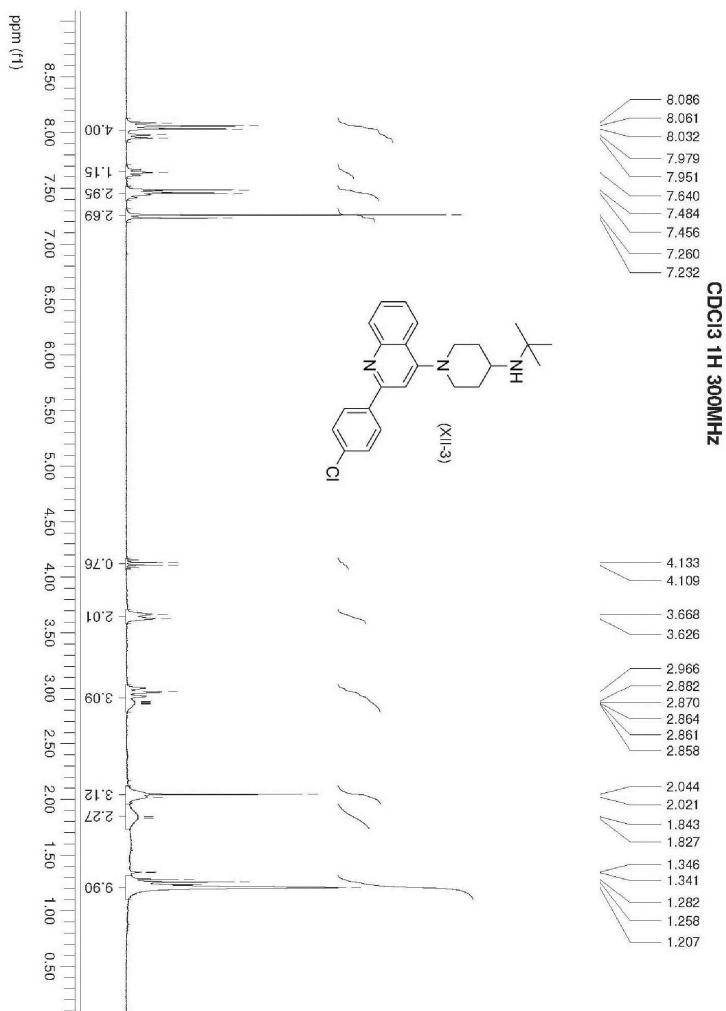
도면4



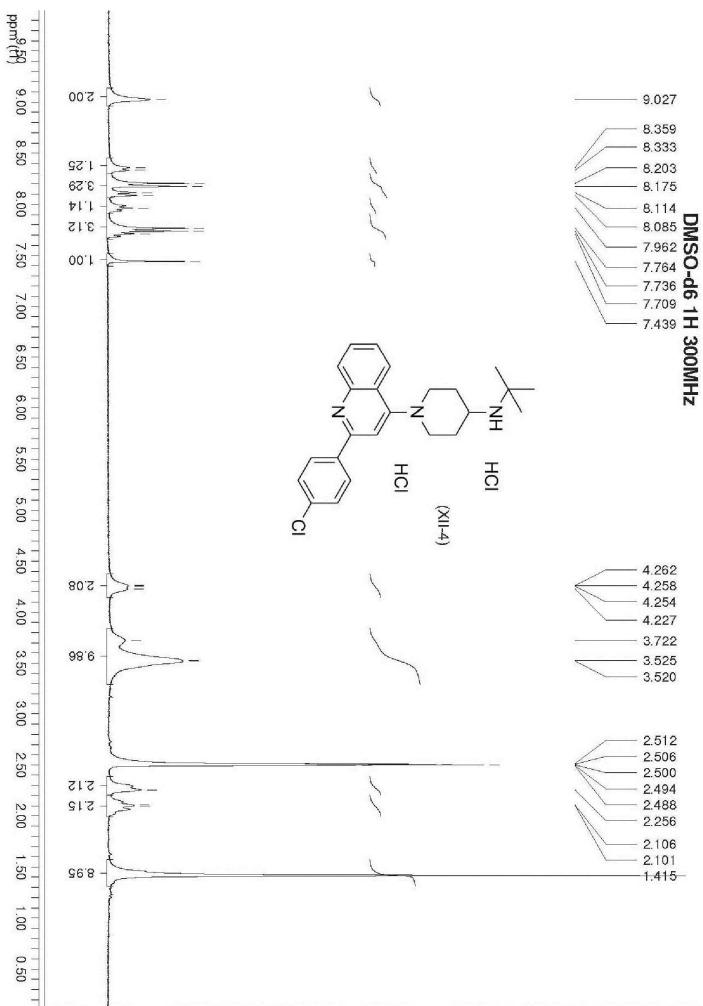
도면5



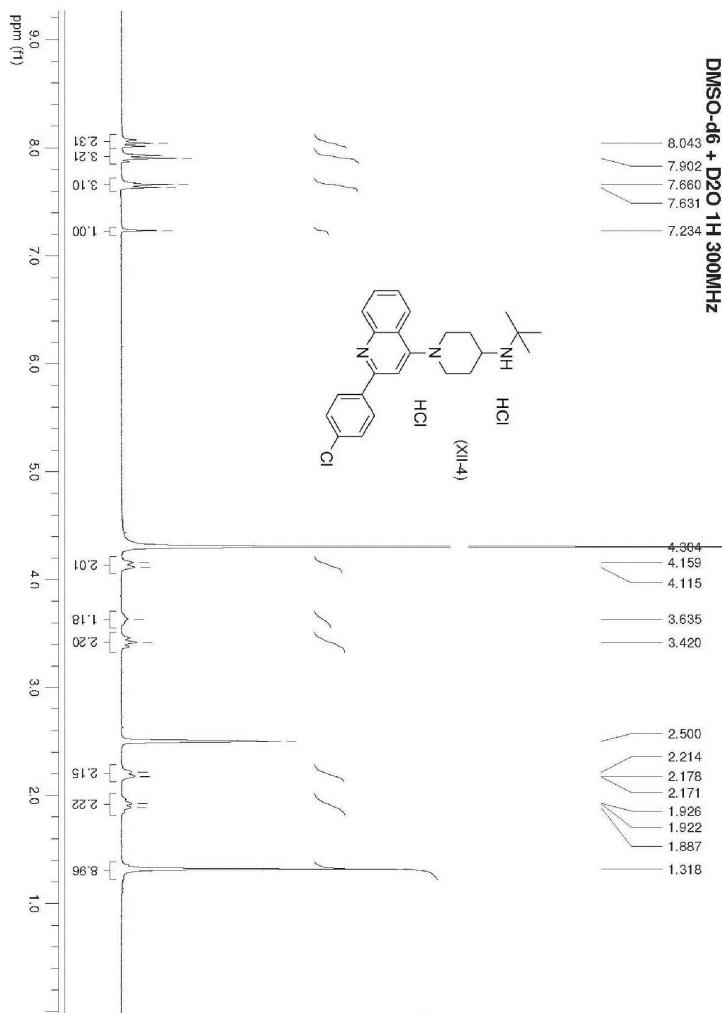
도면 9



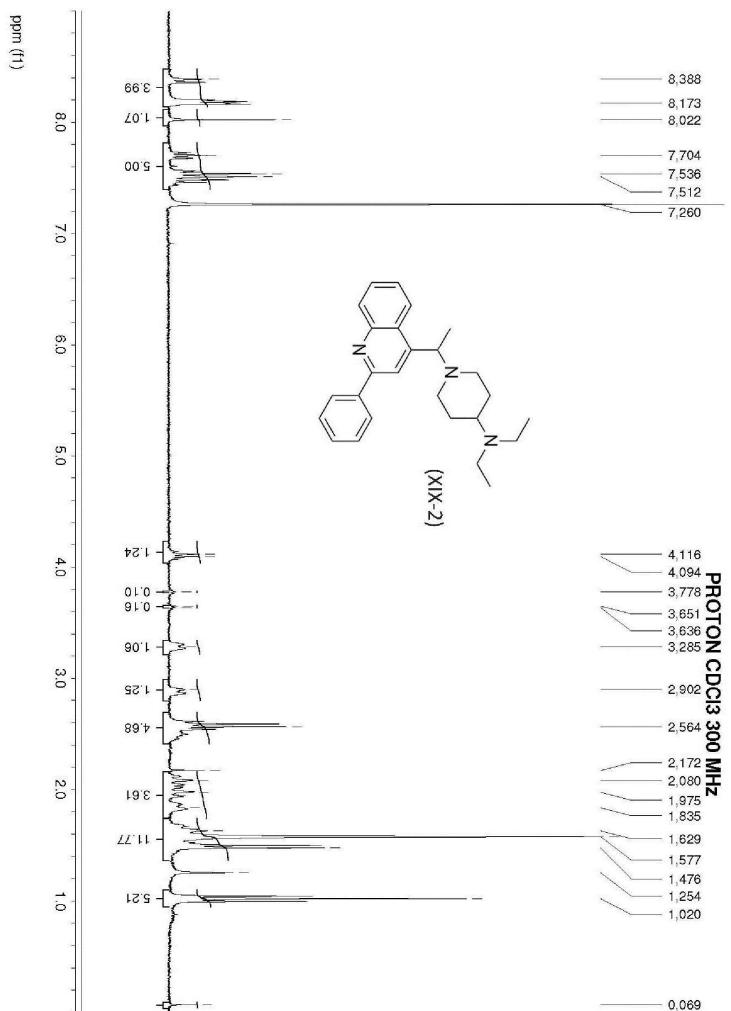
도면7



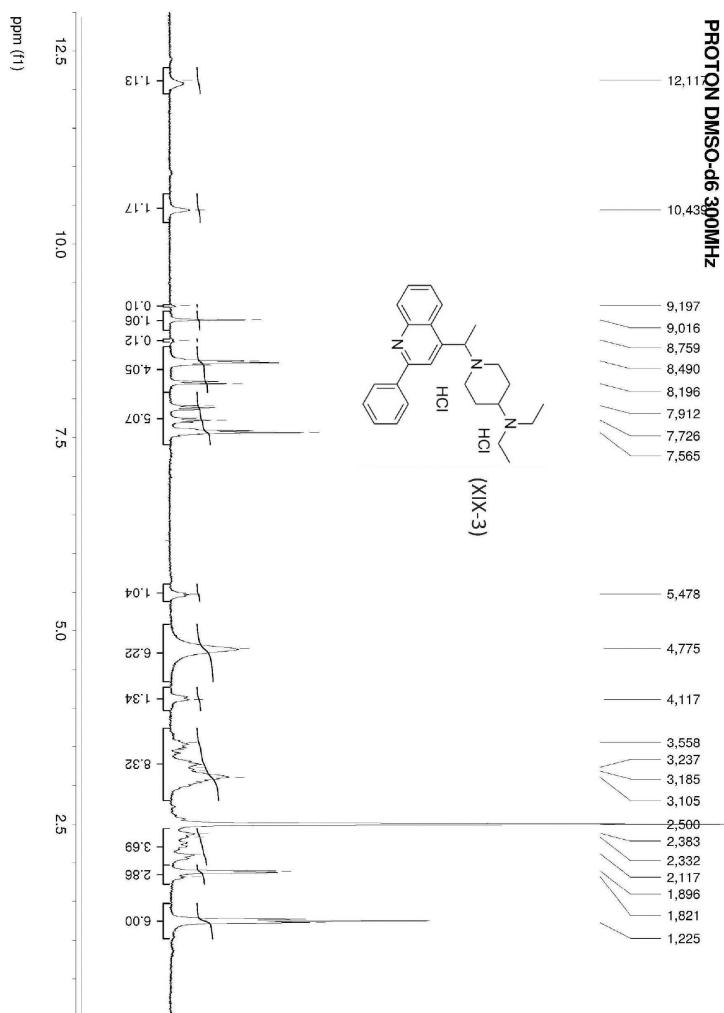
도면8



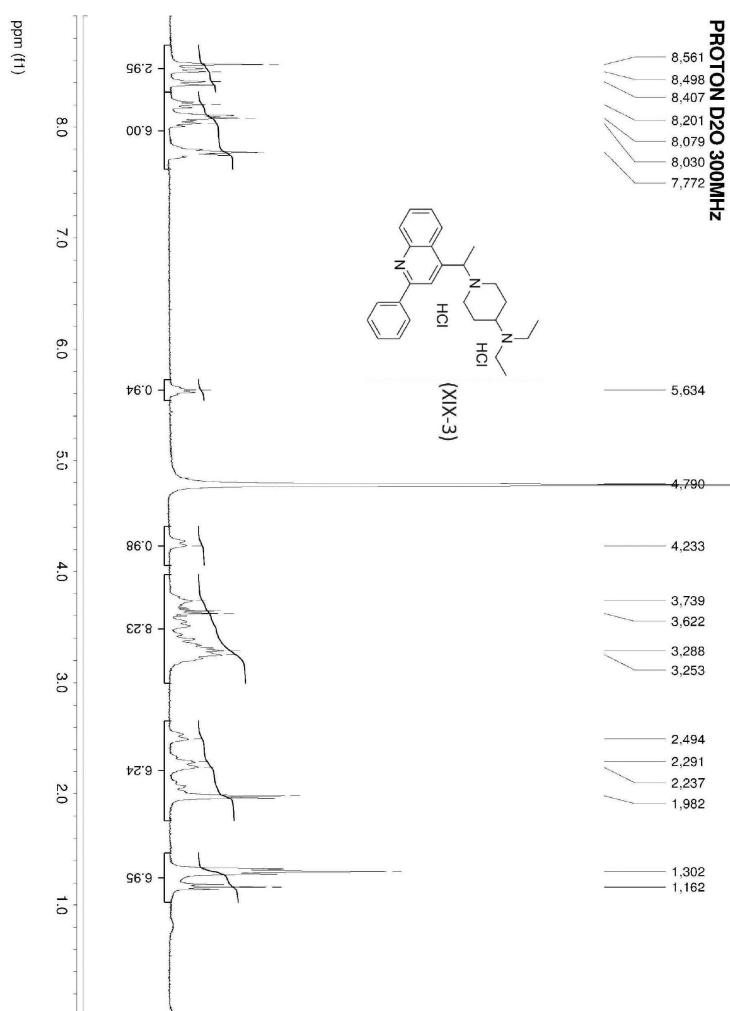
도면9



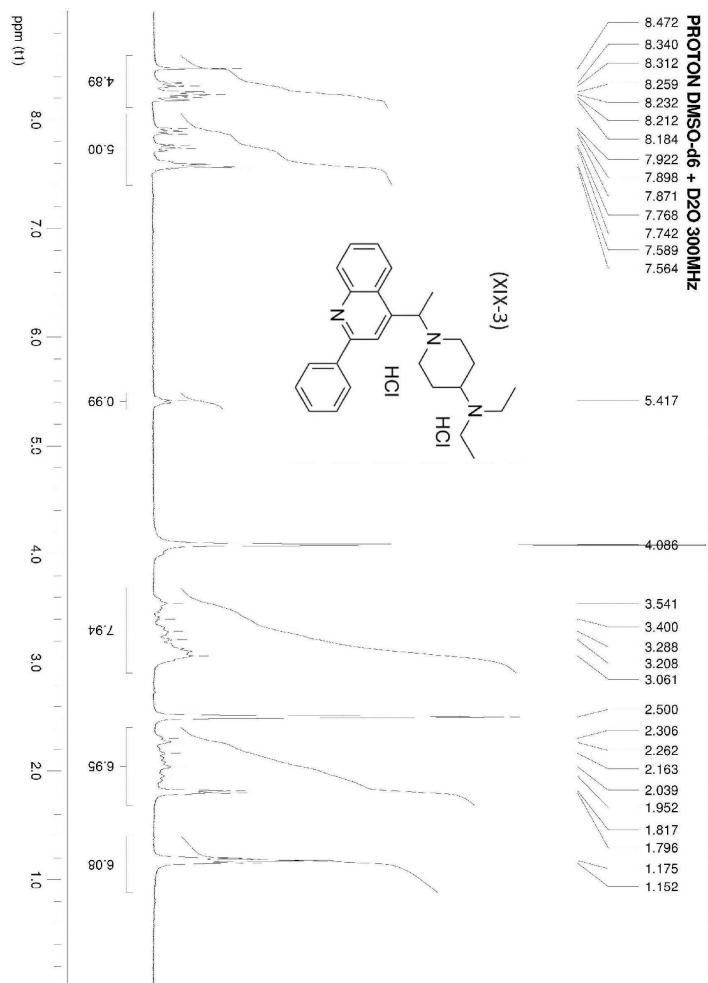
도면10



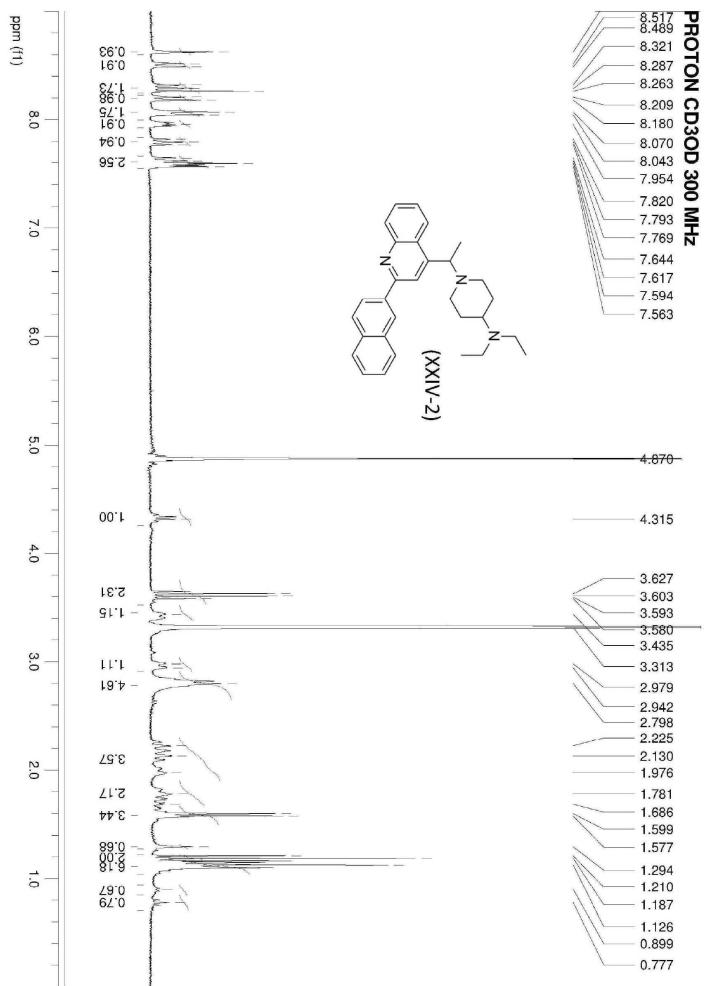
도면11



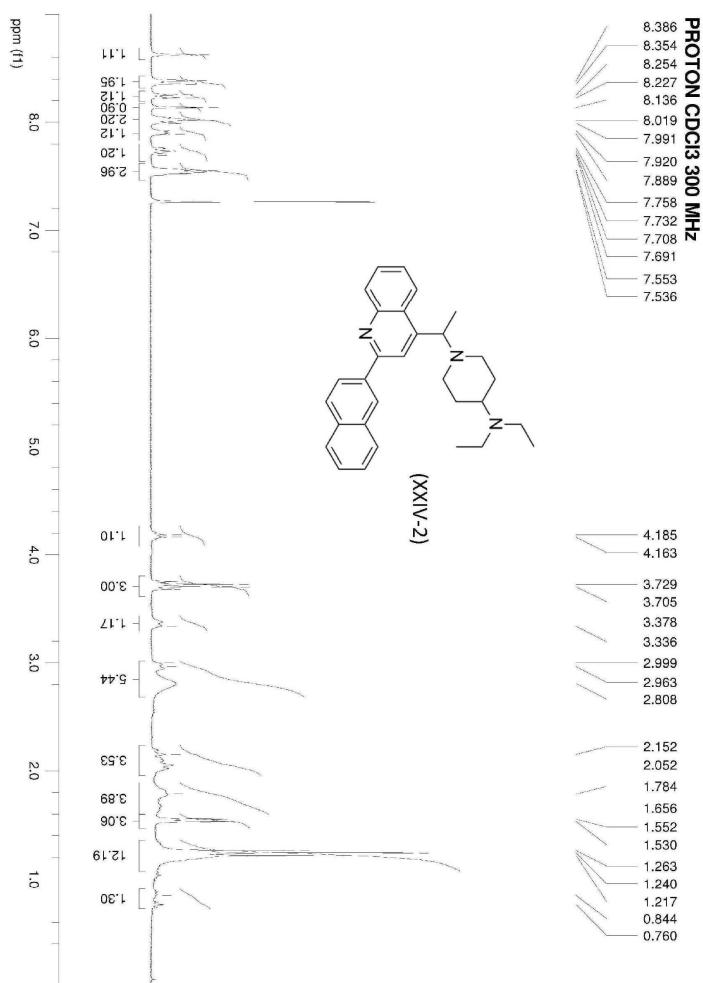
도면12



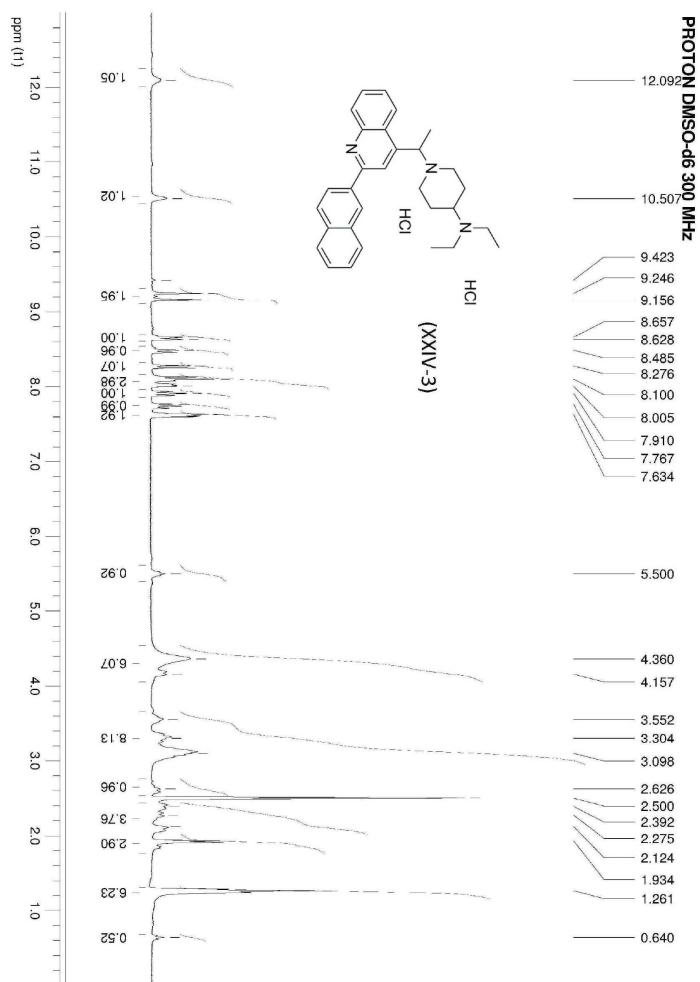
도면13



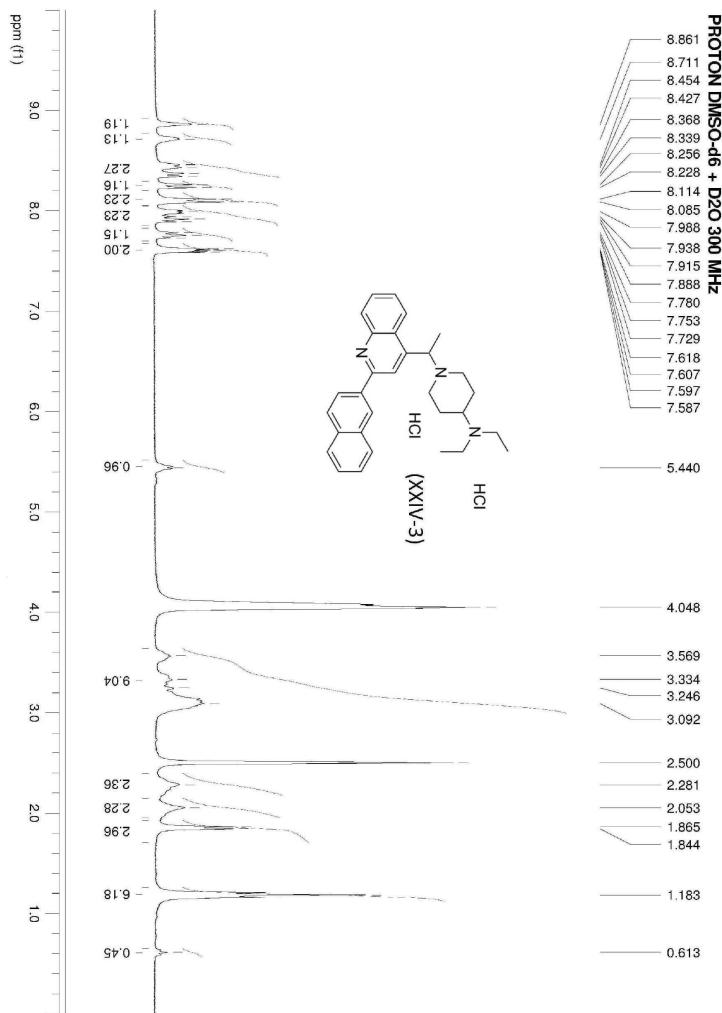
도면14



도면15



도면16



도면17

