(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0144096
(43) 공개일자 2024년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 215/233 (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07C 225/22 (2006.01) *C07C 255/56* (2006.01)
C07C 255/57 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 215/233 (2013.01)
A61K 31/47 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7017817
(22) 출원일자(국제) 2022년11월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/129034
(87) 국제공개번호 WO 2023/078252
국제공개일자 2023년05월11일
(30) 우선권주장
63/274,596 2021년11월02일 미국(US)
63/347,671 2022년06월01일 미국(US)

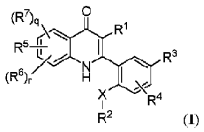
(71) 출원인
플레어 테라퓨틱스 인크.
미국 02142 매사추세츠 케임브릿지 퍼스트 스트리트 215 스위트 440
(72) 발명자
다이, 단메이
중국 200131 상하이 와이가오차오 프리 트레이드 존 델린 로드 90 우시 에스티에이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
젱, 보
중국 200131 상하이 와이가오차오 프리 트레이드 존 델린 로드 90 우시 에스티에이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **PPARG 역 효능제 및 그의 용도**

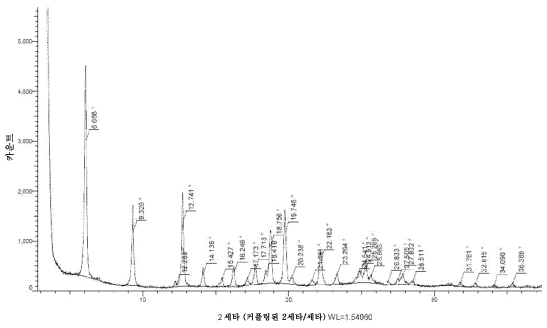
(57) 요 약

PPARG와 연관된 다양한 상태를 치료하는 데 유용한 하기 화학식 (I)의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 조성물이 제공된다.



(I)

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/4709 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07C 225/22 (2013.01)
C07C 255/56 (2013.01)
C07C 255/57 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

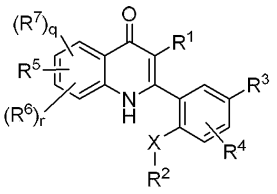
(72) 발명자
왕, 페이
중국 200131 상하이 와이가오차오 프리 트레이드 존 델린 로드 90 우시 에스티에이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
콩, 리칭
중국 200131 상하이 와이가오차오 프리 트레이드 존 델린 로드 90 우시 에스티에이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
후앙, 야오후이
중국 200131 상하이 와이가오차오 프리 트레이드 존 델린 로드 90 우시 에스티에이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
리, 루냔
중국 200131 상하이 와이가오차오 프리 트레이드 존 델린 로드 90 우시 에스티에이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
왕, 샤오양
중국 200131 상하이 와이가오차오 프리 트레이드 존 델린 로드 90 우시 에스티에이 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
웨이드, 피터
미국 07080 뉴저지 사우쓰 플레인필드 해들리 로드 3001 스위트 1 제이-스타 리써치, 인크.
윌슨, 조나단, 이.
미국 02474 매사추세츠 알링턴 코티지 애비뉴 6
오디아, 제임스, 이.
미국 60618 일리노이 시카고 엔. 벨 애비뉴 3425
스터키, 제이콥, 아이.
미국 01701 매사추세츠 프레이밍햄 클라우데트 서클 2
마이클 제이. 가이어
미국 02142 매사추세츠 케임브릿지 퍼스트 스트리트 215 스위트 440
마크 이. 스콧
미국 02142 매사추세츠 케임브릿지 퍼스트 스트리트 215 스위트 440

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 갖는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서

R^1은 수소, 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 히드록실이고;

X는 S, SO, SO_2 또는 -SONH이고;

R^2는 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 할로(C_1-C_4)알킬이고;

R^3은 시아노 또는 니트로이고;

R^4는 수소, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 히드록실이고;

R^5는 할로, 할로(C_1-C_4)알킬 또는 시아노이고;

R^6은 할로, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 시아노이고;

R^7은 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알콕시, $-(C_1-C_4)$알킬OR^a, $-(C_1-C_4)$알킬$C(O)R^a$, $-(C_1-C_4)$알킬$C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-(C_1-C_4)$알킬$C(O)NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-(C_1-C_4)$알킬NR^aR^b, $-C(O)NR^aSO_3H$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(S)OR^b$, $-NR^cC(O)NR^aR^b$, $-NR^cC(S)NR^aR^b$, $-NR^cS(O)_2NR^aR^b$, $-C(S)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)R^a$, $-C(S)OR^a$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(S)R^b$, $-SR^a$, 페닐, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 및 5- 내지 7-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 상기 페닐, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 및 5- 내지 7-원 헤테로아릴은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

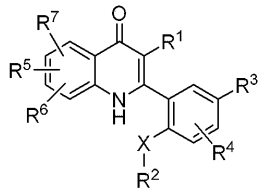
R^8은 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 니트로, 옥소, 시아노, $-(C_1-C_4)$알킬OR^d, $-(C_1-C_4)$알킬$C(O)R^d$, $-(C_1-C_4)$알킬$C(O)OR^d$, $-C(O)NR^dR^e$, $-(C_1-C_4)$알킬$C(O)NR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^dR^e$, $-(C_1-C_4)$알킬NR^dR^e, $-C(O)NR^dSO_3H$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, $-NR^dC(S)OR^e$, $-NR^fC(O)NR^dR^e$, $-NR^fC(S)NR^dR^e$, $-NR^fS(O)_2NR^dR^e$, $-C(S)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)R^d$, $-C(S)OR^d$, $-C(S)NR^dR^e$, $-NR^dC(S)R^e$ 및 $-SR^d$로부터 선택되고;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e 및 R^f는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

q 및 r은 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

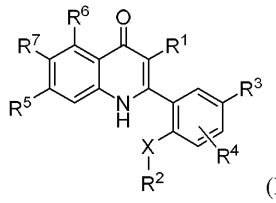
청구항 2

제1항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 3

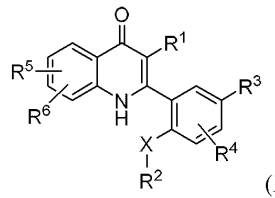
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 화학식 II^a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(**II^a**)

청구항 4

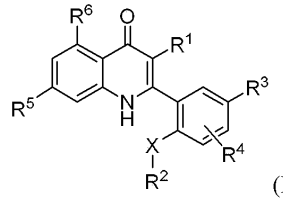
제1항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(**III**)

청구항 5

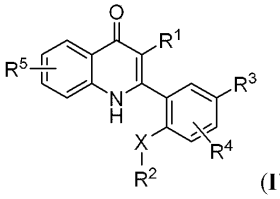
제1항 또는 제4항에 있어서, 하기 화학식 III^a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(**III^a**)

청구항 6

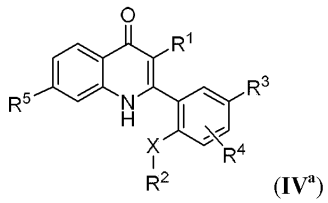
제1항에 있어서, 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



(**IV**)

청구항 7

제1항 또는 제6항에 있어서, 하기 화학식 IV^a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



($\mathbf{IV^a}$)

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^1이 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^3이 시아노인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 할로 또는 시아노인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 할로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 클로로 또는 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^6이 할로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 15

제1항 내지 제5항 및 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^6이 플루오로 또는 클로로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 16

제1항 내지 제5항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^6이 플루오로인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^4가 수소인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제3항 및 제8항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^7이 할로, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, -(C_1-C_4)알킬OR^a, -$C(O)NR^aR^b$, 페닐, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 및 5- 내지 7-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 상기 페닐, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 및 5- 내지 7-원 헤테로아릴은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제3항 및 제8항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^7이 할로, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, -(C_1-C_4)알킬OR^a, -$C(O)NR^aR^b$, 페닐, 피리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 피라졸릴 및 옥세타닐이고, 여기서 각각의 상기 페닐, 피리디닐, 피라졸릴, 피롤리디닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐 및 옥세타닐은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제3항 및 제8항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, R^7이 피라졸릴, 피리디닐 또는 피페라지닐이고, 이들 각각은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환된 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 21

제1항 내지 제3항 및 제8항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R^7이 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환된 피라졸릴인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 22

제1항 내지 제3항 및 제8항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 옥소 및 시아노로부터 선택되는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 23

제1항 내지 제3항 및 제8항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 할로(C_1-C_4)알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 24

제1항 내지 제3항 및 제8항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R^8이 (C_1-C_4)알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 할로(C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 CH_3, CH_2CH_3, CF_3CH_2, CF_3, $CH(CH_3)_2$ 또는 $CH_2CH(CH_3)_2$인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 (C_1-C_4)알킬인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 28

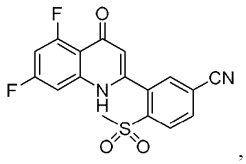
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R^2가 CH_3인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

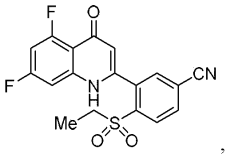
청구항 29

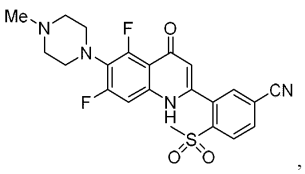
제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, X가 SO_2인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

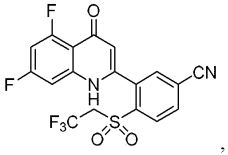
청구항 30

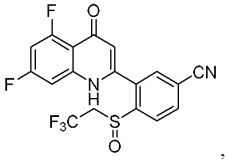
제1항에 있어서, 하기 구조 화학식의 화합물:

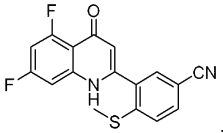

,

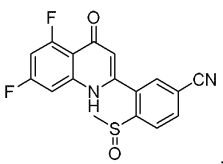

,

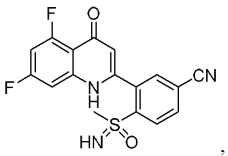

,

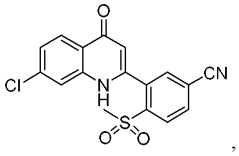

,

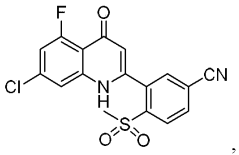

,

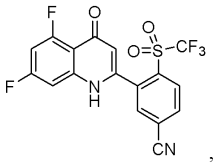

,

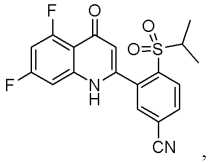

,

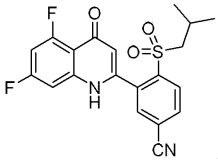

,

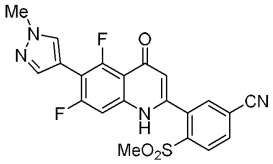

,


,


,


,


, 또는



또는 상기 중 임의의 것의 제약상 허용되는 염.

청구항 31

3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A.

청구항 32

제31항에 있어서, 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° 및 19.8° 로부터 선택된 2Θ 각도에서의 적어도 3개의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 형태 A.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° 및 19.8° 로부터 선택된 2Θ 각도에서의 적어도 4개의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 형태 A.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° 및 19.8° 로부터 선택된 2Θ 각도에서의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 형태 A.

청구항 35

제31항 또는 제32항에 있어서, 6.1° , 9.3° 및 12.7° 로부터 선택된 2Θ 각도에서의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 형태 A.

청구항 36

제31항 또는 제32항에 있어서, 6.1° , 9.3° , 12.7° 및 19.8° 로부터 선택된 2Θ 각도에서의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 결정질 형태 A.

청구항 37

제31항 또는 제32항에 있어서, 6.1° , 9.3° , 12.7° , 17.7° , 18.8° , 19.8° 및 22.2° 로부터 선택된 2Θ 각도에서의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 것인 결정질 형태 A.

청구항 38

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제31항 내지 제37항 중 어느 한 항의 결정질 형태; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 39

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 제31항 내지 제38항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 PPARG의 억제에 반응성인 암을 치료하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 암이 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 신암, 방광암, 고환암, 요로상피암, 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암 및 조혈암으로부터 선택되는 것인 방법.

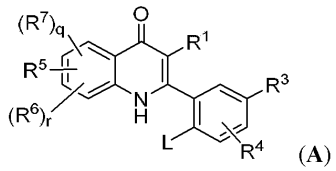
청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 암이 방광암인 방법.

청구항 42

제1항의 화학식 I을 갖는 화합물을 제조하는 방법으로서,

하기 화학식 A의 화합물을



(A)

(여기서 L은 이탈기임)

XR^2의 상응하는 황 친핵체와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 형성하는 것을 포함하는 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 화학식 A의 화합물을 구리 촉매의 존재 하에 황 친핵체와 반응시키는 것인 방법.

청구항 44

제43항에 있어서, 구리 촉매가 CuI인 방법.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 A의 화합물을 구리 리간드의 존재 하에 황 친핵체와 반응시키는 것인 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 구리 리간드가 프롤린인 방법.

청구항 47

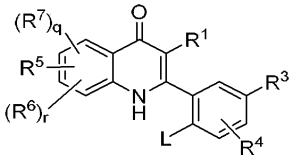
제42항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, q 및 r이 각각 0인 방법.

청구항 48

제42항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, L이 클로로인 방법.

청구항 49

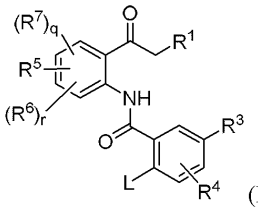
하기 화학식 A를 갖는 화합물을 제조하는 방법으로서,



(**A**)

(여기서 L은 이탈기이고, 나머지 가변기는 제1항에서 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같음)

하기 화학식 B를 갖는 화합물을



(**B**)

염기와 반응시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 50

제49항에 있어서, 염기가 무기 염기인 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 염기가 LiOtBu인 방법.

청구항 52

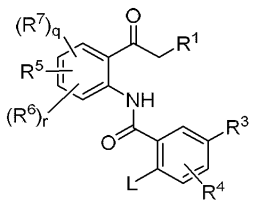
제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, q 및 r이 각각 0인 방법.

청구항 53

제49항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, L이 클로로인 방법.

청구항 54

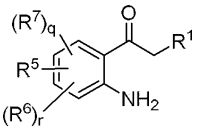
하기 화학식 B를 갖는 화합물을 제조하는 방법으로서,



(**B**)

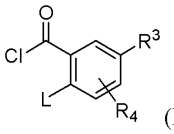
(여기서 L은 이탈기이고, 나머지 가변기는 제1항에서 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같음)

하기 화학식 C를 갖는 화합물을



(**C**)

하기 화학식 D를 갖는 화합물과 반응시키는 것을 포함하는 방법.



(**D**)

청구항 55

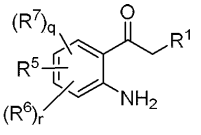
제54항에 있어서, q 및 r이 각각 0인 방법.

청구항 56

제54항 또는 제55항에 있어서, L이 클로로인 방법.

청구항 57

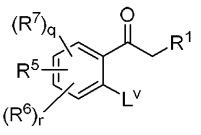
하기 화학식 C를 갖는 화합물을 제조하는 방법으로서,



(**C**)

(여기서 가변기는 제1항에서 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같음)

하기 화학식 E를 갖는 화합물을



(**E**)

(여기서 L^V는 이탈기임)

암모니아 이온과 반응시켜 화학식 C를 갖는 화합물을 형성하는 것을 포함하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 암모늄 이온의 공급원이 수산화암모늄인 방법.

청구항 59

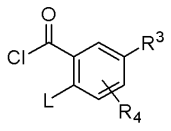
제57항 또는 제58항에 있어서, q 및 r이 각각 0인 방법.

청구항 60

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, L^V가 플루오로인 방법.

청구항 61

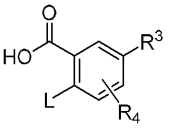
하기 화학식 D를 갖는 화합물을 제조하는 방법으로서,



(**D**)

(여기서 L은 이탈기이고, 나머지 가변기는 제1항에서 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같음)

하기 화학식 F를 갖는 화합물을



(**F**)

염소화제와 반응시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 62

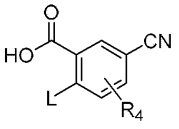
제61항에 있어서, L이 클로로인 방법.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 염소화제가 티오닐 클로라이드인 방법.

청구항 64

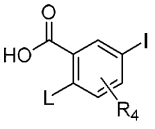
하기 화학식 G를 갖는 화합물을 제조하는 방법으로서,



(**G**)

(여기서 L은 이탈기이고, R^4는 제1항에서 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같음)

하기 화학식 H를 갖는 화합물을



(**H**)

팔라듐 촉매와 반응시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 팔라듐 촉매가 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)인 방법.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서, 팔라듐 커플링 리간드의 첨가를 추가로 포함하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 팔라듐 커플링 리간드가 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄인 방법.

청구항 68

제42항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e 및 R^f가 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같거나 또는 그의 조합인 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 제30항의 화합물로부터 선택되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2021년 11월 2일에 출원된 미국 가출원 번호 63/274,596 및 2022년 6월 1일에 출원된 미국 가출원 번호 63/347,671을 우선권 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

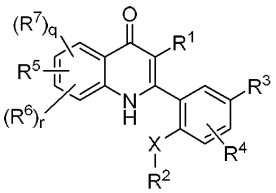
[0003] PPAR감마 (PPARG)는 레티노이드 X 수용체 (RXR)와의 편성 이종이량체로서 기능하는 유형 II 리간드-의존성 핵 호르몬 수용체 (PPAR 핵 수용체 서브패밀리에 속함)이다. PPARG는 지방 조직, 결장, 대식세포, 및 요로상피의 내강 층에서 우세하게 발현된다. PPARG는 지방세포 분화, 지방산 저장 및 글루코스 대사를 조절하는 기능을 하는 지방생성의 마스터 조절제로서 공지되어 있다. PPARG는 또한 대식세포의 대사 및 염증에서 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌으며, 여기서 이는 IL4에 의해 유도되고 글루타민 대사를 제어한다. 정상 요로상피에서, PPARG는 그의 항상성 및 재생에 중요하다.

[0004] 암에서의 PPARG의 역할은 원래 여포성 갑상선 암종에서의 PAX8-PPARG 염색체 재배열을 확인한 게놈 연구로부터 추론되었다. 보다 최근에, PPARG는 요로상피암의 내강 하위유형에서 과다-발현되고 유전자 변경되는 것으로 밝혀졌다. 이는 PPARG 효능제의 장기간 사용이 요로상피암의 발생률 증가와 연관된다는 보고와 일치한다. 대부분의 요로상피암은 비-근육-침습성 요로상피암 (NMIUC, 70%), 근육-침습성 요로상피암 (MIUC, 25%) 또는 전이성 요로상피암 (MUC, 5%)으로 분류되는 요로상피 암종이다. MIUC는 통상적으로 신생 진단되지만, 결국 진행되는 NMIUC 사례의 10 내지 20%에서도 발생할 수 있다. MIUC는 국부 질환을 갖는 환자의 경우 60% 및 원격 전이를 갖는 환자의 경우 10% 미만의 5년 생존율과 연관된, 불균질하고 공격적인 질환이다. NMIUC 및 MIUC의 분자적 이해는 분자 하위유형과 요로상피 분화 사이의 연관성을 포함하여 유의하게 개선되었다. MIUC의 여러 분자 부류가 제안되었으며, 그에 의해 활성화된 PPARG 서명은 내강 하위유형에서 두드러지게 특색화된다. 1차 치료는 화학요법-부적격 또는 2차에서 여러 옵션을 갖는 화학요법이지만, 치료 옵션은 전체 생존율이 불량하여 제한적이다.

[0005] 암, 예컨대 NMIUC, MIUC 및 MUC, 및 관련 상태를 치료하기 위한 효과적인 PPARG 조정제를 개발할 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0006] 하기 화학식 I을 갖는 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염 및 조성물이 본원에 제공된다:



(I)

[0007]

[0008] 여기서 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, q 및 r은 본원에 기재된 바와 같다. 한 측면에서, 개시된 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 PPARG를 (예를 들어, 효능제, 예컨대 역 효능제로서) 조정하고, 다양한 치료 용도에서, 예컨대 예를 들어 암을 치료하는 데 유용하다. 따라서, PPARG의 억제에 반응성인 질환을 치료하기 위한 그의 용도가 포함된다.

[0009] 화학식 I의 개시된 화합물 및 화합물의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 그의 제조 방

법이 또한 포함된다.

도면의 간단한 설명

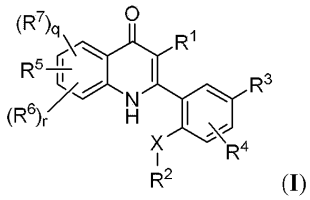
[0010] 도 1은 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A에 대한 x선 분말 회절 패턴 (XRPD)을 도시한다.

도 2는 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 형태 A에 대한 시차 주사 열량측정 (DSC) 온도기록도를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0011] 1. 화합물의 일반적 설명

[0012] 제1 실시양태에서, 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공된다:

[0013] 

(I)

[0014] 여기서

[0015] R^1은 수소, 할로, (C_1-C_4)알킬 또는 히드록실이고;

[0016] X는 S, SO, SO_2 또는 -SONH이고;

[0017] R^2는 (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 할로(C_1-C_4)알킬이고;

[0018] R^3은 시아노 또는 니트로이고;

[0019] R^4는 수소, 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시 또는 히드록실이고;

[0020] R^5는 할로, 할로(C_1-C_4)알킬 또는 시아노이고;

[0021] R^6은 할로, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬 또는 시아노이고;

[0022] R^7은 할로, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알콕시, -(C_1-C_4)알킬OR^a, -(C_1-C_4)알킬$C(O)R^a$, -(C_1-C_4)알킬$C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, -(C_1-C_4)알킬$C(O)NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^aR^b$, -(C_1-C_4)알킬NR^aR^b, $-C(O)NR^aSO_3H$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(S)OR^b$, $-NR^cC(O)N^aR^b$, $-NR^cC(S)NR^aR^b$, $-NR^cS(O)_2NR^aR^b$, $-C(S)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)R^a$, $-C(S)OR^a$, $-C(S)NR^aR^b$, $-NR^aC(S)R^b$, $-SR^a$, 페닐, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 및 5- 내지 7-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 상기 페닐, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 및 5- 내지 7-원 헤테로아릴은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0023] R^8은 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 니트로, 옥소, 시아노, -(C_1-C_4)알킬OR^d, -(C_1-C_4)알킬$C(O)R^d$, -(C_1-C_4)알킬$C(O)OR^d$, $-C(O)NR^dR^e$, -(C_1-C_4)알킬$C(O)NR^dR^e$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-NR^dR^e$, -(C_1-C_4)알킬NR^dR^e, $-C(O)NR^dSO_3H$, $-NR^dC(O)R^e$, $-NR^dC(O)OR^e$, $-NR^dC(S)OR^e$, $-NR^fC(O)N^dR^e$, $-NR^fC(S)NR^dR^e$, $-NR^fS(O)_2NR^dR^e$, $-C(S)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)R^d$, $-C(S)OR^d$, $-C(S)NR^dR^e$, $-NR^dC(S)R^e$ 및 $-SR^d$로부터 선택되고;

[0024] R^a, R^b, R^c, R^d, R^e 및 R^f는 각각 독립적으로 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

[0025] q 및 r은 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[0026] 2. 정의

[0027] 다중 부착 지점을 가질 수 있는 화학적 기를 기재하는 데 관련되어 사용되는 경우, 하이픈 (-)은 그가 정의되는 가변기에 대한 그 기의 부착 지점을 나타낸다. 예를 들어, $-NR^bC(O)OR^c$ 및 $-NR^bC(S)OR^c$는 이 기에 대한 부착 지점이 질소 원자 상에 존재함을 의미한다.

[0028] 용어 "할로" 및 "할로겐"은 플루오린 (플루오로, -F), 염소 (클로로, -Cl), 브로민 (브로모, -Br) 및 아이오딘 (아이오도, -I)으로부터 선택된 원자를 지칭한다.

[0029] 용어 "알킬"은 단독으로 또는 보다 큰 모이어티, 예컨대 "할로알킬" 등의 일부로서 사용되는 경우에 포화 직쇄 또는 분지형 1가 탄화수소 라디칼을 의미한다.

[0030] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 의미하고, -O-알킬에 의해 나타내어진다. 예를 들어, "(C_1-C_4)알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시 및 부톡시를 포함한다.

[0031] 용어 "할로알킬"은 모노, 폴리 및 퍼할로알킬 기를 포함하며, 여기서 할로겐은 독립적으로 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘으로부터 선택된다.

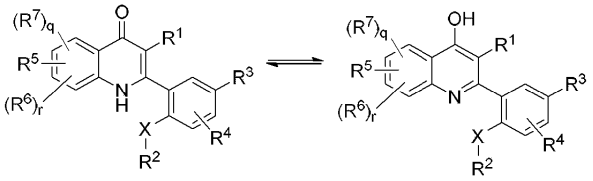
[0032] "할로알콕시"는 산소 원자를 통해 또 다른 모이어티에 부착된 할로알킬 기, 예컨대 예를 들어 $-OCHF_2$ 또는 $-OCF_3$이다.

[0033] 용어 옥소는 기 =O를 의미한다.

[0034] 단독으로 또는 보다 큰 모이어티의 일부로서 사용된 용어 "5- 내지 7-원 헤테로아릴"은 N, O 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 7-원 방향족 라디칼을 지칭한다. 모노시클릭 헤테로아릴은, 예를 들어 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아지닐, 테트라지닐, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 등을 포함한다. 헤테로아릴 기 상의 임의적인 치환기는 임의의 치환가능한 위치 상에 존재할 수 있고, 예를 들어 헤테로아릴이 부착되는 위치를 포함한다.

[0035] 용어 "4- 내지 6-원 헤테로시클릴"은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리를 의미한다. 헤테로시클릴 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 모노시클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 라디칼의 예는 비제한적으로 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 옥세타닐, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 디히드로푸라닐, 디히드로피라닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐 및 테트라히드로피리미디닐을 포함한다. 헤테로시클릴 기 상의 임의적인 치환기는 임의의 치환가능한 위치 상에 존재할 수 있고, 예를 들어 헤테로시클릴이 부착되는 위치를 포함한다.

[0036] 개시된 화합물은 하나 이상의 호변이성질체 형태, 예컨대 하기 형태로 존재할 수 있고, 이는 본원에 포함된다.



[0037]

[0038] 본원에 사용된 "결정질"은 원자의 위치에 장범위 원자 규칙이 존재하는 화합물의 고체 형태를 지칭한다. 고체의 결정질 성질은, 예를 들어 X선 분말 회절 패턴의 검사에 의해 확인될 수 있다.

[0039] 달리 명시되지 않는 한, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 단일 결정질 형태이며, 이는 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴이 단일 결정 또는 각각의 결정이 동일한 결정 형태 (즉, 형태 A)를 갖는 복수의 결정으로서 존재함

을 의미한다.

[0040] 본원에 기재된 결정질 형태에 대한 X선 분말 회절 패턴의 2-세타 값은 기기마다 및 또한 온도 변동, 샘플 변위, 및 내부 표준의 존재 또는 부재와 같은 인자로 인한 배치 변동 및 샘플 제조에서의 변동에 따라 약간 달라질 수 있다. 따라서, 달리 정의되지 않는 한, 본원에 언급된 XRPD 패턴 / 할당은 절대적인 것으로 해석되어서는 안되며, ± 0.2도로 달라질 수 있다. 이러한 가변성은 결정 형태의 명백한 확인을 방해하지 않으면서 상기 인자를 설명할 것임이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 제공된 2-세타 값은 Cu Kα1 방사선을 사용하여 획득되었다.

[0041] 예를 들어, 본원에서 DSC 피크에 대한 온도 값은 기기마다 및 또한 샘플 제조에서의 변동, 배치 변동 및 환경 요인에 따라 약간 달라질 수 있다. 따라서, 달리 정의되지 않는 한, 본원에 언급된 온도 값은 절대적인 것으로 해석되지 않아야 하고, ± 5도 또는 ± 2도로 달라질 수 있다.

[0042] 정의된 도면과 "실질적으로 동일한 XRPD 패턴" 또는 "실질적으로 유사한 X선 분말 회절 패턴"은 비교 목적의 경우, 나타낸 피크의 적어도 90%가 존재함을 의미한다. 비교 목적을 위해, 나타낸 것들로부터 피크 강도에서의 일부 가변성, 예컨대 ± 0.2도가 허용됨이 추가로 이해되어야 한다.

[0043] 용어 "대상체" 및 "환자"는 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 치료를 필요로 하는 포유동물, 예를 들어 반려동물 (예를 들어, 개, 고양이 등), 가축 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등) 및 실험 동물 (예를 들어, 래트, 마우스, 기니 피그 등)을 의미한다. 전형적으로, 대상체는 치료를 필요로 하는 인간이다.

[0044] 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성의 감소를 포함한다.

[0045] 본원에 사용된 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 그의 1종 이상의 증상을 역전시키거나, 완화시키거나, 그의 발병을 지연시키거나, 또는 그의 진행을 억제하는 것을 지칭한다. 일부 측면에서, 치료는 1종 이상의 증상이 발생한 후에, 즉 치유적 치료로 투여될 수 있다. 다른 측면에서, 치료는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 발병 전에 (예를 들어, 증상의 병력에 비추어 및/또는 특정한 유기체 또는 다른 감수성 인자에 대한 노출에 비추어) 감수성 개체에게 투여될 수 있으며, 즉 이는 예방적 치료이다. 치료는 또한 증상이 해결된 후에, 예를 들어 그의 재발을 지연시키기 위해 계속될 수 있다.

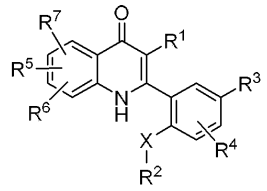
[0046] 용어 "제약상 허용되는 담체"는 그와 함께 제제화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 아주반트 또는 비히클을 지칭한다. 본원에 기재된 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0047] 의약에 사용하는 경우, 본원에 기재된 화합물의 염은 비-독성 "제약상 허용되는 염"을 지칭한다. 제약상 허용되는 염 형태는 제약상 허용되는 산성/음이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 적합한 제약상 허용되는 산 부가염은, 예를 들어 무기 산 (예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 질산 및 황산) 및 유기 산 (예컨대 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 메탄술폰산 및 p-톨루엔술폰산)의 염을 포함한다. 카르복실산과 같은 산성 기를 갖는 본 발명의 교시의 화합물은 제약상 허용되는 염기(들)와 제약상 허용되는 염을 형성할 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 염기성 염은 예를 들어 암모늄 염, 알칼리 금속 염 (예컨대 나트륨 및 칼륨 염) 및 알칼리 토금속 염 (예컨대 마그네슘 및 칼슘 염)을 포함한다. 4급 암모늄 기를 갖는 화합물은 또한 반대음이온, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 아세테이트, 퍼클로레이트 등을 함유한다. 이러한 염의 다른 예는 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 술페이트, 메탄술포네이트, 니트레이트, 벤조에이트 및 글루탐산과 같은 아미노산과의 염을 포함한다.

[0048] 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 대상체의 목적하는 또는 유익한 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 투여량을 도출하는 본원에 기재된 화합물의 양을 지칭한다.

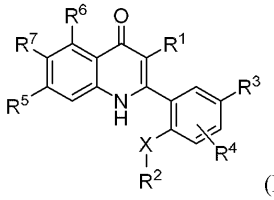
[0049] 3. 화합물

[0050] 제2 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



[0051]

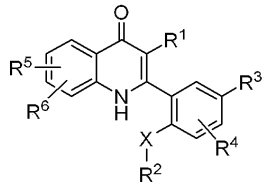
[0052] 여기서 가변기는 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다. 대안적으로, 제2 실시양태의 일부로서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 II^a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



($\mathbf{II^a}$)

[0053]

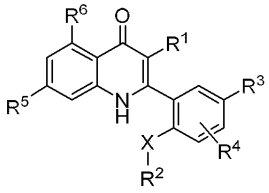
[0054] 여기서 가변기는 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제2 실시양태의 일부로서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



(**III**)

[0055]

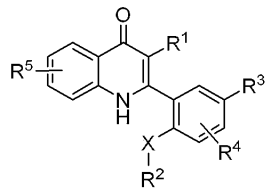
[0056] 여기서 가변기는 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제2 실시양태의 일부로서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 III^a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



($\mathbf{III^a}$)

[0057]

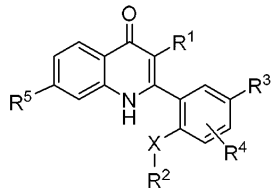
[0058] 여기서 가변기는 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제2 실시양태의 일부로서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IV의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:



(**IV**)

[0059]

[0060] 여기서 가변기는 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제2 실시양태의 일부로서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 IV^a의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

[0061] 

(IV[a])

[0062] 여기서 가변기는 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0063] 제3 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^1은 수소이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0064] 제4 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^3은 시아노이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 실시양태에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0065] 제5 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^4는 수소이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 또는 제4 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0066] 제6 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^5는 할로 또는 시아노이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3, 제4 또는 제5 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 대안적으로, 제6 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^5는 할로이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3, 제4 또는 제5 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제6 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^5는 클로로 또는 플루오로이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3, 제4 또는 제5 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제6 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^5는 플루오로이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3, 제4 또는 제5 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0067] 제7 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^6은 할로이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제6 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 대안적으로, 제7 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^6은 플루오로 또는 클로로이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제6 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제7 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^6은 플루오로이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제6 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0068] 제8 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^7은 할로, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, -(C_1-C_4)알킬OR^a, -$C(O)NR^aR^b$, 페닐, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 및 5- 내지 7-원 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 상기 페닐, 4- 내지 6-원 헤테로시클릴 및 5- 내지 7-원 헤테로아릴은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제7 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 대안적으로, 제8 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^7은 할로, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, -(C_1-C_4)알킬OR^a, -$C(O)NR^aR^b$, 페닐, 피리디닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 피라졸릴 및 옥세타닐이고, 여기서 각각의 상기 페닐, 피리디닐, 피라졸릴, 피롤리디닐, 피페라지닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐 및 옥세타닐은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제7 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제8 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의

R^7은 할로, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, -(C_1-C_4)알킬OR^a, -C(O)NR^aR^b, 페닐, 피리디닐, 피라졸릴 및 옥세타닐이고, 여기서 각각의 상기 페닐, 피리디닐, 피라졸릴 및 옥세타닐은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제7 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제8 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^7은 피라졸릴, 피리디닐 또는 피페라지닐이고, 이들 각각은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환되고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제7 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제8 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^7은 R^8로부터 선택된 1 내지 3개의 기로 임의로 및 독립적으로 치환된 피라졸릴이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제7 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0069] 제9 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^8은 할로, (C_1-C_4)알킬, 할로(C_1-C_4)알킬, (C_1-C_4)알콕시, 할로(C_1-C_4)알콕시, 옥소 및 시아노로부터 선택되고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제8 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 대안적으로, 제9 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^8은 할로(C_1-C_4)알킬이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제8 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제9 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^8은 (C_1-C_4)알킬이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제8 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0070] 제10 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^2는 할로(C_1-C_4)알킬 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제9 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 대안적으로, 제10 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^2는 (C_1-C_4)알킬이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제9 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제10 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^2는 CH_3, CH_2CH_3, CF_3CH_2, CF_3, $CH(CH_3)_2$ 또는 $CH_2CH(CH_3)_2$이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제9 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다. 또 다른 대안에서, 제10 실시양태의 일부로서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 R^2는 CH_3이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제9 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0071] 제11 실시양태에서, 화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염에서의 X는 SO_2이고, 여기서 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제3 내지 제10 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0072] 화학식 I 및 II를 갖는 화합물은 실시예에 추가로 개시되어 있고, 본 개시내용에 포함된다. 그의 제약상 허용되는 염 뿐만 아니라 중성 형태가 포함된다. 특정 측면에서, 본원에 개시된 화합물 상의 1개 이상의 수소 원자는 중수소에 의해 대체될 수 있다.

[0073] 4. 결정질 형태

[0074] 또한, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A가 본원에 제공된다. 또한, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다. 추가로, PPARG의 억제에 반응성인 질환을 치료하기 위한 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A의 용도가 제공된다.

[0075] 한 측면에서, 6.1° , 9.3° , 12.7° , 18.8° 및 19.8° 로부터 선택된 2Θ 각도에서의 적어도 3개의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 하는 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A가 본원에 제공된다. 대안적으로, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술

포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3°, 12.7°, 18.8° 및 19.8°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 적어도 4개의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3°, 12.7°, 18.8° 및 19.8°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3° 및 12.7°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3°, 12.7° 및 19.8°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3°, 12.7°, 17.7°, 18.8°, 19.8° 및 22.2°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 적어도 3개의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3°, 12.7°, 17.7°, 18.8°, 19.8° 및 22.2°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 적어도 4개의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3°, 12.7°, 17.7°, 18.8°, 19.8° 및 22.2°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 적어도 5개의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3°, 12.7°, 17.7°, 18.8°, 19.8° 및 22.2°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 적어도 6개의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 6.1°, 9.3°, 12.7°, 17.7°, 18.8°, 19.8° 및 22.2°로부터 선택된 2Θ 각도에서의 x선 분말 회절 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 표 1의 피크들로부터 선택된 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개의 피크를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 도 1과 실질적으로 유사한 XRPD를 특징으로 한다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 304℃ (개시 온도)에서 흡열을 갖는 시차 주사 열량측정 (DSC)을 특징으로 하며, 여기서 결정질 형태는 또한 상기 기재된 것들 중 임의의 것으로부터 선택된 2Θ 각도에서의 XRPD 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 대안에서, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 결정질 형태 A는 도 2와 실질적으로 유사한 시차 주사 열량측정 (DSC)을 특징으로 하며, 여기서 결정질 형태 1은 또한 상기 기재된 것들 중 임의의 것으로부터 선택된 2Θ 각도에서의 XRPD 피크를 포함할 수 있다.

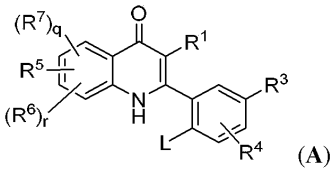
[0076] 표 1

위치 (2θ)	상대 강도 (%)
6.09	100.0
9.33	39.6
12.29	1.1
12.74	47.1
14.14	8.9
15.43	4.7
16.25	9.8
17.17	4.1
17.71	10.3
18.420	6.7
18.76	27.2
19.75	37.3
20.24	4.7
21.60	2.9
22.18	17.6
23.29	6.0
24.64	2.6
24.91	6.0
25.29	8.7
25.66	4.2
26.83	2.2
27.51	3.0
27.83	5.8
28.51	1.6
31.78	2.2
32.82	1.8
34.09	1.4
35.37	2.1

[0077]

[0078] 6. 일반적 방법

[0079] 한 측면에서, 제12 실시양태의 일부로서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 A의 화합물을

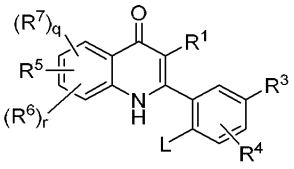


(A)

[0080]

[0081] (여기서 L은 이탈기이고, 나머지 가변기는 화학식 I의 화합물 또는 제3 내지 제9 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같음) XR^2의 상응하는 황 친핵체와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 형성하는 것을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다. 일부 측면에서, 제12 실시양태에서 이탈기는 할로겐 이탈기, 예컨대 클로로이다. 일부 측면에서, 제12 실시양태의 일부로서, 화학식 A의 화합물을 구리 촉매, 예컨대 예를 들어, 구리(I) 촉매 (예를 들어 CuI) 또는 구리(II) 촉매 (예를 들어, Cu_2O, $Cu(OAc)_2$, CuBr, CuCl 등)의 존재 하에 황 친핵체와 반응시킨다. 일부 측면에서, 제12 실시양태의 일부로서, 화학식 A의 화합물을 구리 리간드, 예컨대 예를 들어 유기 염기 (예를 들어, 프롤린, 퀴놀론-8-올, 히드록시프롤린, N-Me 글리신 및 디메틸 글리신)의 존재 하에 황 친핵체와 반응시킨다. 일부 측면에서, 제12 실시양태에서 q 및 r은 각각 0이다. 일부 측면에서, 제12 실시양태에서 XR^2는 $^-S(O)_2(C_1\text{-}C_4)$알킬, 예컨대 $^-S(O)_2CH_3$이다. 일부 측면에서, 제12 실시양태의 일부로서, 화학식 A의 화합물을 유기 용매, 예컨대 극성 비양성자성 용매 (예를 들어, DMSO, DMF, NMP 및 DMA)의 존재 하에 황 친핵체와 반응시킨다. 일부 측면에서, 제12 실시양태의 일부로서, 화학식 A의 화합물을 염기, 예컨대 K_3PO_4, K_2CO_3, $NaHCO_3$, K_2HPO_4, Na_2CO_3, Na_3PO_4, Li_3PO_4, KOtBu 및 KHMDS의 존재 하에 황 친핵체와 반응시킨다. 일부 측면에서, 제12 실시양태에서의 화학식 I의 화합물은 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴이다. 일부 측면에서, 제12 실시양태에서의 화학식 I의 화합물은 본원에 규정된 XRPD 피크 중 1개 이상에 의해 규정된 바와 같은 결정질 형태 A 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴이다.

[0082] 한 측면에서, 제13 실시양태의 일부로서, 하기 화학식 A를 갖는 화합물을 제조하는 방법이 제공되며,

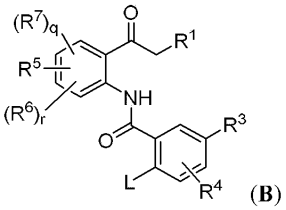


(A)

[0083]

[0084] (여기서 L은 이탈기이고, 나머지 가변기는 화학식 I의 화합물 또는 제3 내지 제9 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같음)

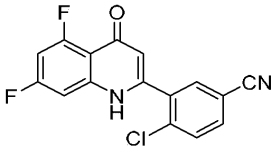
[0085] 상기 방법은 하기 화학식 B를 갖는 화합물을



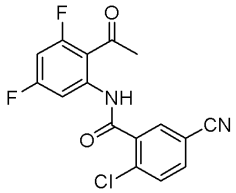
(B)

[0086]

[0087] 염기와 반응시키는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 제11 실시양태에서의 염기는 무기 염기, 예컨대 LiOtBu, LiOH, NaOH, KOH 및 CsOH·H_2O이다. 일부 측면에서, 제11 실시양태의 화학식 B를 갖는 화합물을 유기 용매, 예컨대 극성 비양성자성 용매, 예컨대 THF, 2-MeTHF, CPME, 디옥산 및 NMP의 존재 하에 염기와 반응시킨다. 일부 측면에서, 제11 실시양태에서의 염기는 LiOtBu이다. 일부 측면에서, 제13 실시양태에서의 이탈기는 할로겐 이탈기, 예컨대 클로로이다. 일부 측면에서, 제13 실시양태에서 q 및 r은 각각 0이다. 일부 측면에서, 제13 실시양태에서의 화학식 A의 화합물은

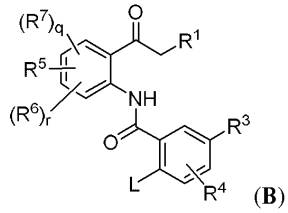


이다.



[0088] 일부 측면에서, 제13 실시양태에서 화학식 B의 화합물은 이다.

[0089] 한 측면에서, 제14 실시양태의 일부로서, 화학식 B를 갖는 화합물을 제조하는 방법이 제공되며,

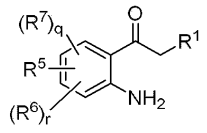


(B)

[0090]

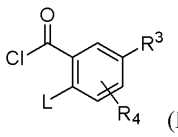
[0091] (여기서 L은 이탈기, 예컨대 할로겐 이탈기 (예를 들어, 클로로)이고, 나머지 가변기는 화학식 I의 화합물 또는 제3 내지 제9 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같음)

[0092] 상기 방법은 하기 화학식 C를 갖는 화합물을

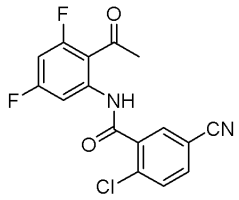
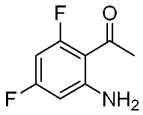
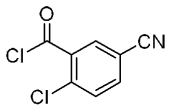


[0093] (C)

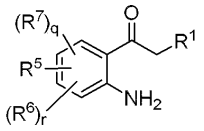
[0094] 하기 화학식 D를 갖는 화합물과 반응시키는 것을 포함한다.



[0095] (D)

[0096] 일부 측면에서, q 및 r은 제14 실시양태에서 각각 0이다. 일부 측면에서, 제14 실시양태에서 화학식 B의 화합물은  이다. 일부 측면에서, 제14 실시양태에서 화학식 C의 화합물은  이다. 일부 측면에서, 제14 실시양태에서 화학식 D의 화합물은  이고, 여기서 L은 상기 정의된 바와 같다.

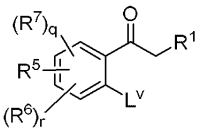
[0097] 한 측면에서, 제15 실시양태의 일부로서, 화학식 C를 갖는 화합물을 제조하는 방법이 제공되며,



[0098] (C)

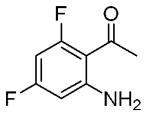
[0099] (여기서 나머지 가변기는 화학식 I의 화합물 또는 제3, 제6, 제7 또는 제8 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같음)

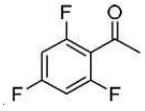
[0100] 상기 방법은 하기 화학식 E를 갖는 화합물을



[0101] (E)

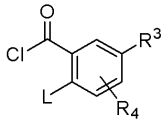
[0102] (여기서 L^V는 이탈기, 예컨대 할로겐 (예를 들어, 플루오로)임)

[0103] 암모니아 이온, 예컨대 수산화암모늄과 반응시켜 화학식 C를 갖는 화합물을 형성하는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 화학식 E를 갖는 화합물은 유기 용매, 예컨대 극성 비양성자성 또는 극성 양성자성 용매, 예컨대 THF, 2-MeTHF, IPA, 톨루엔, 아세토니트릴, DMP, NMP, CPME 및 MTBE의 존재 하에 암모니아 이온, 예컨대 수산화암모늄과 반응한다. 일부 측면에서, 화학식 E를 갖는 화합물은 2-MeTHF의 존재 하에 암모니아 이온, 예컨대 수산화암모늄과 반응한다. 일부 측면에서, 제15 실시양태에서 q 및 r은 각각 0이다. 일부 측면에서, 제15 실시양태에서 화학식 C의 화합물은  이다. 일부 측면에서, 제15 실시양태에서 화학식 E의 화합물은



이다.

[0104] 한 측면에서, 제16 실시양태의 일부로서, 하기 화학식 D를 갖는 화합물을 제조하는 방법이 제공되며,

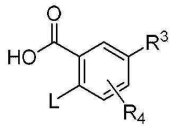


(**D**)

[0105]

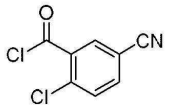
[0106] (여기서 L은 이탈기, 예컨대 할로겐 이탈기 (예를 들어, 클로로)이고, 나머지 가변기는 화학식 I 또는 제4 또는 제5 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같음)

[0107] 상기 방법은 하기 화학식 F를 갖는 화합물을

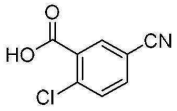


(**F**)

[0108]

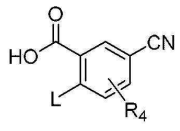
[0109] 염소화제, 예컨대 예를 들어 티오닐 클로라이드와 반응시키는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 제16 실시양태에서 화학식 D의 화합물은 

이다. 일부 측면에서, 제16 실시양태에서 화학식 F의 화합물은



이다.

[0110] 한 측면에서, 제17 실시양태의 일부로서, 화학식 G를 갖는 화합물을 제조하는 방법이 제공되며,



(**G**)

[0111]

[0112] (여기서 L은 이탈기, 예컨대 할로겐 이탈기 (예를 들어, 클로로)이고, R^4는 화학식 I 또는 제4 또는 제5 실시양태 중 어느 하나에 대해 상기 기재된 바와 같음)

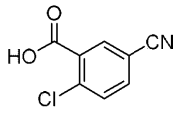
[0113] 상기 방법은 하기 화학식 H를 갖는 화합물을

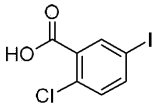
(**H**)

[0114]

[0115] 팔라듐 촉매, 예컨대 예를 들어 $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$와 반응시키는 것을 포함한다. 일부 측면에서, 제17 실시양태의 일부로서, 방법은 팔라듐 커플링 리간드, 예컨대 예를 들어 dppb, tBu_3HBF_4, dppp, Ph_3P, XantPhos, dppf, AmgenPHOS, DPEPhos, RuPHOS, R-BINAP, $(o\text{-}tol)_3P$, S-PHOS, X-Phos, tBu-XPhos 및 $Ph_2\text{-}CH_2CH_2\text{-}(2\text{-}Pyr)$)의 첨가를 추가로 포함한다.

[0116] 용매: DMAc, tBuOH, DMAc/물 및 tBuOH/물. 일부 측면에서, 제17 실시양태에서 화학식 G의 화합물은



이다. 일부 측면에서, 제17 실시양태에서 화학식 H의 화합물은  이다.

[0117] 다른 제조 방법은 실시예 섹션에 개시되어 있고, 본 발명의 일부로서 포함된다.

[0118] 6. 용도, 제제화 및 투여

[0119] 본원에 기재된 화합물 및 조성물은 일반적으로 PPARG의 활성을 조절하는 데 유용하다. 일부 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 제약상 허용되는 염 및 제약 조성물은 PPARG 활성을 억제한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 염은 PPARG의 효능제이다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 염은 PPARG의 효능제이다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 염은 PPARG의 역 효능제이다. 한 측면에서, "역-효능제"는 효능제와 동일한 수용체 결합 부위 (예를 들어, 핵 수용체, 예컨대 PPARG의 결합 부위)에 결합하고, 효능제의 효과를 길항할 뿐만 아니라, 또한 자발적 수용체 신호전달 (존재하는 경우)을 억제함으로써 반대 효과를 발휘하는 작용제를 지칭한다.

[0120] 일부 측면에서, 본원에 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 염은 PPARG 활성의 변경 (돌연변이, 증폭 또는 과다발현) 또는 RXRA 활성화 돌연변이로부터 생성된 PPARG 기능의 활성화된 상태를 극복한다. 일부 측면에서, 본원에 개시된 화합물 및 제약상 허용되는 염은 억제 상태 (NCOR1 동원)를 이전에 개시된 PPARG 조정제, 예컨대 선행 역 효능제보다 더 높은 정도로 증가시킨다. 이러한 결과는 심지어 돌연변이체의 경우에서도 발생한다. 예를 들어, 예시 섹션의 HT1197에서의 PPARG 표적 유전자의 NCOR1 동원 및 억제를 정성적으로 평가하는 표를 참조한다.

[0121] 일부 측면에서, 본원에 기재된 화합물 및 제약 조성물은 PPARG 기능과 연관된 장애를 치료하는 데 유용하다. 따라서, PPARG 기능과 연관된 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, PPARG 기능과 연관된 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0122] PPARG 기능과 연관된 장애를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물의 용도가 또한 제공된다. 또한, PPARG와 연관된 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 기재된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 개시된 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0123] 한 측면에서, PPARG와 연관된 장애는 암이다. 일부 측면에서, 암은 상향조절된 퍼옥시솜 증식자-활성화 수용체 (PPAR) 신호전달 경로와 연관된다. 일부 측면에서, 상향조절된 PPAR 신호전달 경로는 우로플라킨 1A (UPK1A), 우로플라킨 IB (UPK1B), 우로플라킨 (UPK2), 케라틴 20 (KRT20), GATA 결합 단백질 3 (GAT A3), 핵 수용체 코리프레서 1 (NCOR1), 핵 수용체 코리프레서 2 (NCOR2), 지방산 결합 단백질 4 (FABP4), 포크헤드 박스 A1 (FOXA1), CD36 분자 (CD36), 아실-CoA 옥시다제 1 (ACOX1), 3-히드록시-3-메틸글루타릴-CoA 신타제 2 (HMGCS2), 아실-CoA 신테타제 장쇄 패밀리 구성원 5 (ACSL5), 아라키도네이트 5-리폭시게나제 (ALOX5), 아실-CoA 신테타제 장쇄 패밀리 구성원 1 (ACSL1) 및 안지오포이에틴 유사 4 (ANGPTL4)로부터 선택된 하나 이상의 유전자의 증가된 발현과 연관된다.

[0124] 일부 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 및 제약 조성물에 의해 치료되는 암은 유방암, 췌장암, 난소암, 전립선암, 신암, 방광암, 고환암, 요로상피암 (예를 들어, 비-근육-침습성 요로상피암, 근육-침습성 요로상피암, 전이성 요로상피암), 피부암, 흑색종, 결장암, 신장암, 뇌암 및 조혈암 (예를 들어, 림프종, 다발성 골수종 및 백혈병)으로부터 선택된다. 한 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 및 제약 조성물에 의해 치료되는 암은 요로상피암, 예컨대 비-근육-침습성 요로상피암, 근육-침습성 요로상피암 및 전이성 요로상피암이다.

[0125] 암 이외의 다른 용도가 고려되고, 예를 들어 대사 질환 (예를 들어, 골다공증, 구루병, 관절증, 비만, 제I형 및 제II형 당뇨병), 지질 대사 장애, 췌장염, 글루코스 대사 장애, 당뇨병성 신경병증, 당뇨병성 합병증, 고요산혈증, 골다공증, 구루병, 관절증 염증성 질환 (예를 들어, 염증성 피부 질환, 예컨대 건선, 아토피성 피부염, 습진, 심상성 여드름, 다른 피부염 및 소양증), 폐 장애 (예를 들어, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환), 자가면역 질환, 신경변성 질환 (예를 들어, 다발성 경화증, 알츠하이머병 및 파킨슨병), 심혈관 질환 (예를 들어, 아테롬성 동맥경화증, 정맥 및 동맥 폐쇄성 질환으로부터 선택됨), 침습적 절차 후의 재협착, 심근병증, 심근 섬유증, 울

혈성 심부전, 신생물성 질환 및 신질환에서의 혈관신생 및 신생혈관화를 포함한다.

[0126] 특정 측면에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제제화된다. 본원에 기재된 제약 조성물은 경구로, 비경구로, 흡입 스프레이에 의해, 국소로, 직장으로, 비강으로, 협측으로, 질로 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "비경구"는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활막내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구로, 복강내로 또는 정맥내로 투여된다. 본원에 기재된 제약 조성물의 멸균 주사가능한 형태는 수성 또는 유질 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제제화될 수 있다.

[0127] 일부 측면에서, 제약 조성물은 경구로 투여된다.

[0128] 임의의 특정한 환자에 대한 구체적 투여량 및 치료 요법은 사용되는 구체적 화합물의 활성, 연령, 체중, 전반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배출 속도, 약물 조합물 및 치료 의사의 판단 및 치료될 특정한 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다. 조성물 중 본원에 기재된 화합물의 양은 또한 제약 조성물 중 특정한 화합물에 따라 달라질 것이다.

[0129] 예시

[0130] 화학적 합성

[0131] 하기 대표적인 실시예는 본 개시내용을 예시하는 것을 돕도록 의도되며, 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지도 않고, 그로 해석되어서는 안된다.

[0132] 달리 나타내지 않는 한, 사용된 일반적 출발 물질은 상업적 공급원으로부터 입수하거나 또는 다른 실시예에서 제조하였다.

[0133] DSC는 메틀러 톨레도 DSC^{3+}를 사용하여 수행하였다. 샘플 (1-5 mg)을 핀홀을 갖는 40 μL 기밀 알루미늄 팬에서 직접 칭량하고, 하기 파라미터에 따라 분석하였다:

방법	경사
샘플 크기	3-5 mg
가열 속도	10.0 °C/분
온도 범위	30 내지 300 °C
방법 기체	N_2, 60.00 mL/분

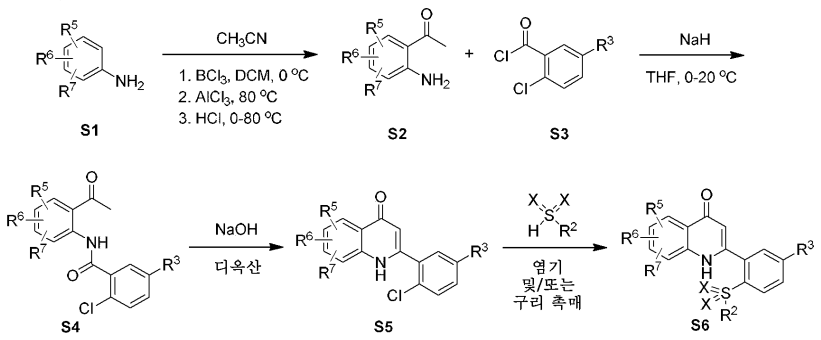
[0134]

[0135] XRPD 샘플을 구리 방사선 (Cu Kα, λ = 1.54060 Å)을 사용하는 브루커(Bruker) D8 어드밴스(ADVANCE) X선 회절계를 사용하여 분석하였다. 발생기를 40 KV의 전압 및 40 mA의 암페어수에서 작동시켰다. 0.02° 의 스텝 크기, 10° /분의 스캐닝 속도 및 15 rpm의 샘플 회전 속도로 4 내지 40° 의 스캐닝 범위로 데이터를 수집하였다.

[0136] 화합물의 제조

[0137] 본원에 청구된 화합물은 하기 반응식에 요약된 절차에 따라 제조하였다.

반응식 1.

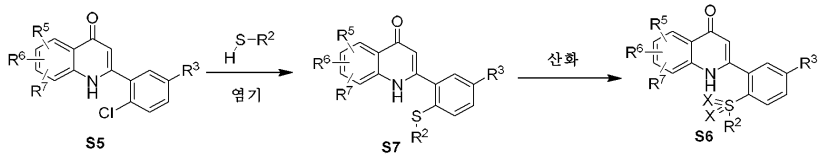


[0138]

[0139] S6과 같은 퀴놀론은 반응식 1에 제시된 일반적 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 S2의 화합물은 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 아세토니트릴, 삼염화붕소, 삼염화알루미늄 및 HCl로 처리하여 아닐린 S1로부터 제조될 수 있다. 아세틸아닐린 S2를 아실 클로라이드 S3으로 처리하여 화학식 S4의 중간체를 수득한다.

이어서 S5와 같은 퀴놀론은 S4를 승온에서 유기 용매, 예컨대 디옥산 중에서 히드록시드 염기로 처리하여 제조될 수 있다. 이어서 S5 상의 클로라이드를 황-기재 친핵체로 대체하여 SNAr 반응 또는 구리 촉매작용을 통해 S6을 제공할 수 있다. 아실 클로라이드 S3은 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 중에서 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드로 처리하여 상응하는 산으로부터 제조될 수 있다.

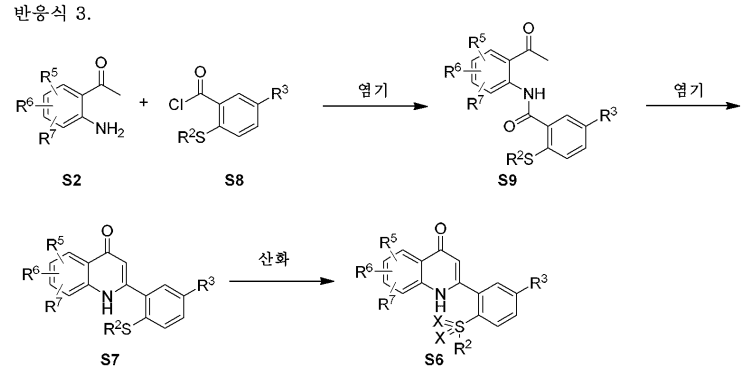
반응식 2.



[0140]

[0141] 특정 퀴놀론 유사체 S6은 또한 S5로의 티올의 친핵체 첨가에 이은 티오에테르 S7의 산화로 이루어진 2-단계 공정을 통해 제조될 수 있다.

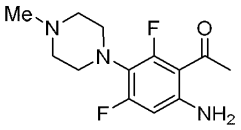
반응식 3.



[0142]

[0143] 특정 퀴놀론 유사체 S6은 또한 S2를 S8로 아실화하여 S9를 수득하고, 아미드 S9를 고리화하여 퀴놀론 S7을 수득하고, S7의 티오에테르를 산화시키는 것으로 이루어진 3-단계 방법으로 제조될 수 있다.

[0144] 출발 물질의 제조



[0145]

[0146] 1-(6-아미노-2,4-디플루오로-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)에탄-1-온

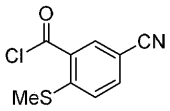
[0147] 단계 1, 1-(3-브로모-2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진: DMSO (50 mL) 중 2-브로모-3,4,5-트리플루오로-1-니트로벤젠 (5 g, 19.5 mmol, 1.0 당량)의 용액에 K_2CO_3 (4.05 g, 29.3 mmol, 1.5 당량) 및 1-메틸피페라진 (1.96 g, 19.5 mmol, 2.2 mL, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 1이 완전히 소모되었음을 나타내었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드 케이크를 EtOAc (10 mL * 3)로 세척하였다. 여과물을 EtOAc (20 mL * 3) 및 H_2O (50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (15 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 1-(3-브로모-2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진 (6.5 g, 99.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.66 (dd, J = 1.8, 11.8 Hz, 1H), 3.40 (br t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

[0148] 단계 2, 2-브로모-3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린: EtOH (40 mL) 중 1-(3-브로모-2,6-디플루오로-4-니트로페닐)-4-메틸피페라진 (6.5 g, 19.3 mmol, 1.0 당량)의 용액에 H_2O (20 mL) 및 Fe (5.40 g, 96.7 mmol, 5.0 당량) 중 NH_4Cl (5.17 g, 96.7 mmol, 5.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 2가 완전히 소모되었음을 나타내었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 패드 케이크를 EtOAc (50 mL * 3)로 세척하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (10 mL * 3) 및 H_2O (10 mL)로 추출하였다.

합한 유기 층을 염수 (5mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 2-브로모-3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 (4.5 g, 76.0% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.27 (br s, 2H), 6.11 (dd, J = 1.8, 12.8 Hz, 1H), 3.17 - 3.01 (m, 4H), 2.57 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.30 (m, 1H), 1.41 - 1.16 (m, 3H).

[0149] 단계 3, 1-(6-아미노-2,4-디플루오로-3-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)에탄-1-온: 톨루엔 (30 mL) 중 트리부틸 (1-에톡시비닐)스탄난 (10.5 g, 29.0 mmol, 3.0 당량) 및 2-브로모-3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 (3 g, 9.80 mmol, 1.0 당량)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$ (1.13 g, 980 umol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 화합물 3이 완전히 소모되었음을 나타내었고, 목적 질량을 갖는 1개의 주요 피크가 검출되었다. 반응 혼합물을 20℃에서 KF 용액 (30 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (20 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 중간체 2-(1-에톡시비닐)-3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일) 아닐린 (8.8 g)을 흑갈색 오일로서 수득하였다.

[0150] 2. H_2O (3.0 mL) 중 2-(1-에톡시비닐)-3,5-디플루오로-4-(4-메틸피페라진-1-일)아닐린 (8.8 g, 29.60 mmol, 1 당량)의 용액에 HOAc (26.4 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 중간체가 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 20℃에서 수성 $NaHCO_3$ (50 mL) 및 NaOH (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (50 mL * 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (80 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, DCM/MeOH =50/1에서 30/31)에 의해 정제하여 표제 화합물 (0.68 g, 8.53% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 6.27 (br s, 2H), 6.11 (dd, J =2.0, 12.8 Hz, 1H), 3.10 (br d, J = 4.0 Hz, 4H), 2.63 - 2.50 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.04 (s, 1H).

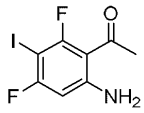
[0151] 

[0152] 5-시아노-2-(메틸티오)벤조일 클로라이드

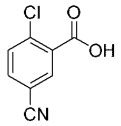
[0153] 단계 1, 메틸 2-클로로-5-시아노-벤조에이트: 2-클로로-5-시아노-벤조산 (10 g, 55.0 mmol, 1.0 당량)의 용액에 $SOCl_2$ (82.0 g, 689.2 mmol, 50 mL, 12.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF (50 mL) 중에 용해시키고, MeOH (50 mL)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, $NaHCO_3$의 포화 수용액 (100 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (9 g, 84% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

[0154] 단계 2, 5-시아노-2-메틸술파닐-벤조산: DMF (400 mL) 중 NaSMe (35.83 g, 511 mmol, 2.5 당량)의 용액에 DMF (400 mL) 중 메틸 2-클로로-5-시아노-벤조에이트 (40 g, 205 mmol, 1.0 당량)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 이어서 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 HCl (1M)을 사용하여 pH = 1로 조정하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (30 g, 76% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M-1] = 192.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.53 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H).

[0155] 단계 3, 5-시아노-2-(메틸티오)벤조일 클로라이드: $SOCl_2$ (56 mL) 중 5-시아노-2-(메틸티오)벤조산 (4.2 g, 22.0 mmol, 1.0 당량)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (4.6 g, 99% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하였다.

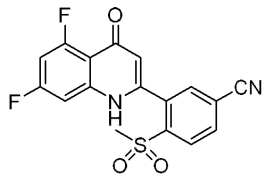
[0156] 

[0157] 1-(6-아미노-2,4-디플루오로-3-아이오도-페닐)에테논: DCM (100 mL) 중 1-(2-아미노-4,6-디플루오로-페닐)에타논 (10.0 g, 58.4 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N-아이오도숙신이미드 (14.4 g, 64.2 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0-33% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.5 g, 37% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 297.7. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.70 - 6.43 (m, 2H), 6.26 (dd, J = 1.8, 9.6 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 9.0 Hz, 3H).

[0158] 

[0159] 2-클로로-5-시아노벤조산: 2-클로로-5-아이오도벤조산 (6.0 g, 21.2 mmol, 1.0 당량)을 tert-부탄올 (18 g), 물 (24 g), 탄산칼륨 (2.94 g, 21.2 mmol, 1.0 당량), 페로시안화칼륨 3수화물 (4.49 g, 10.6 mmol, 0.5 당량)과 합하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.097 g, 0.1 mmol, 0.005 당량), 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (0.091 g, 0.2 mmol, 0.01 당량) 및 tert-부탄올 (6.0 g) 및 물 (6.0 g)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 17시간 동안 조정한 후, 20℃로 냉각시켰다. 암모늄 피롤리딘디티오카르바메이트 (1.80 g, 11.0 mmol, 0.5 당량)에 이어서 물 (1.8 g)을 충전하고, 혼합물을 45℃로 조정하고, 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 물 (18 g)로 헹구었다. 여과물을 메틸 tert-부틸 에테르 (2 x 18 g)로 2회 추출하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (54 g)와 합하고, 20℃로 조정하였다. 2N HCl 용액 (48 g)을 20℃에서 4시간에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 하부 수성 층을 제거하였다. 유기 층을 물 (30 g)로 세척하고, 활성탄 (0.2 g)으로 5시간 동안 처리한 후, 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트 (12 g)로 헹구었다. 여과물을 진공 하에 12 mL로 농축시킨 후, 아세톤 (24 g)을 충전하고, 과정을 반복하였다. 이어서 용액을 12 mL로 농축시킨 후, 아세톤 (12 g)을 최종 충전하였다. 혼합물을 35℃로 2시간 동안 조정한 후, 0.2N HCl (90 g)을 4시간에 걸쳐 충전하였다. 혼합물을 35℃에서 추가로 3시간 숙성시킨 후, 25℃로 5시간에 걸쳐 조정하고, 3시간 동안 유지하였다. 슬러리를 여과하고, 물 (12 g)로 세척한 후, 50℃에서 건조시켜 표제 화합물 (2.7 g, 71% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.91 (br, 1H), 8.24 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H).

[0160] 실시예 1

[0161] 

[0162] 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴

[0163] 반응식 1. 2-클로로-5-시아노벤조일 클로라이드

[0164] $SOCl_2$ (25 mL) 중 2-클로로-5-시아노-벤조산 (2.5 g, 13.8 mmol)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (2.8 g, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였으며, 생성물을 직접 후속 단계에 사용하였다.

[0165] 반응식 1, 단계 1. 1-(2-아미노-4,6-디플루오로페닐)에타논

[0166] CH_3CN (85 mL) 중 3,5-디플루오로아닐린 (8.9 g, 68.9 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 BCl_3 (1 M, 72.4 mL,

1.05 당량)를 첨가하였다. 이어서 $AlCl_3$ (10.1 g, 75.8 mmol, 4.1 mL, 1.1 당량)를 혼합물에 3 부분으로 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음, 수성 HCl (4M, 80 mL)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (2 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (2 x 50 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (8.0 g, 68% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ ($C_8H_7F_2NO$)에 대한 계산치의 요구치 m/z = 172.0, 실측치 m/z = 172.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$), δ 6.5 (br s, 2H), 6.0 - 6.2 (m, 2H), 2.6 (d, J = 8.4 Hz, 3H).

[0167] 반응식 1, 단계 2. N-(2-아세틸-3,5-디플루오로페닐)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

[0168] THF (20 mL) 중 1-(2-아미노-4,6-디플루오로-페닐)에타논 (2 g, 11.7 mmol, 1.0 당량)의 용액에 0℃에서 NaH (467 mg, 11.7 mmol, 오일 중 60% 분산액, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, THF (10 mL) 중 2-클로로-5-시아노-벤조일 클로라이드 (2.6 g, 12.8 mmol, 1.1 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 포화 수성 NH_4Cl (15 mL)의 첨가에 의해 켄칭하고, 물 (20 mL)로 희석하고, 여과하였다. 필터 케이크를 EtOAc (20 mL)로 연화처리하고, 여과하여 표제 화합물 (2.4 g, 61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ ($C_{16}H_9F_3N_2O_2$)에 대한 계산치의 요구치 m/z = 335.0, 실측치 m/z = 335.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.2 (s, 1H), 8.1 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.8 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.5 - 7.5 (m, 1H), 7.3 (ddd, J = 11.2, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 2.5 - 2.6 (m, 3H).

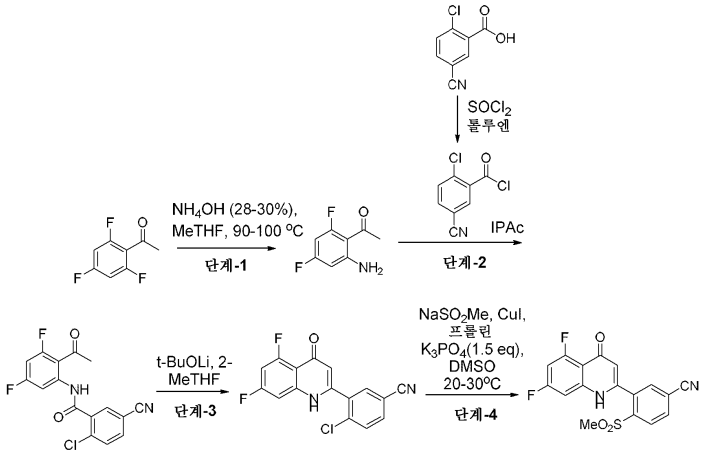
[0169] 반응식 1, 단계 3. 4-클로로-3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)벤조니트릴

[0170] 디옥산 (40 mL) 중 N-(2-아세틸-3,5-디플루오로-페닐)-2-클로로-5-시아노-벤즈아미드 (2.5 g, 7.5 mmol, 1.0 당량)의 용액에 NaOH (3.0 g, 74.7 mmol, 10.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 수성 HCl (1 M)을 사용하여 5로 조정한 다음, 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: 웰치 엑스티메이트(Welch Xtimate) C18 250 x 70mm x 10 um; 이동상: 물 중 15-45% 아세토니트릴 (10mM NH_4HCO_3))에 의해 정제하였다. 감압 하에 농축시킨 후, 표제 화합물 (570 mg, 24% 수율, 98% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: $[M+H]^+$ ($C_{16}H_7ClF_2N_2O$)에 대한 계산치의 요구치 m/z = 317.0, 실측치 m/z = 317.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.2 - 10.3 (m, 1H), 8.2 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 2H), 6.1 (s, 1H).

[0171] 반응식 1, 단계 4. 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴

[0172] DMSO (3 mL) 중 4-클로로-3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)벤조니트릴 (100 mg, 316 μmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 20℃에서 소듐 메탄술피네이트 (41.9 mg, 411 μmol, 당량), K_3PO_4 (67.0 mg, 316 μmol, 1.0 당량), CuI (6.0 mg, 32 μmol, 0.1 당량) 및 퀴놀린-8-올 (4.6 mg, 32 μmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 X 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지(Waters Xbridge) BEH C18 100*30mm*10 um; 이동상: 물 중 25%-55% 아세토니트릴 (+NH_4HCO_3))에 의해 정제하여 표제 화합물 (37.4 mg, 33% 수율, 99.3% 순도)을 백색 결정질 고체로서 수득하였으며, 이는 결정질 형태 A로서 특징화되었다. LCMS [M+1] = 361.0. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.06 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.99 (ddd, J = 2.4, 9.4, 11.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.20 (s, 3H).

[0173] 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 대안적 합성

[0174] 

[0175] 단계 1. 1-(2-아미노-4,6-디플루오로페닐)에타논

[0176] 2-메틸테트라히드로푸란 (30 g) 중 1-(2,4,6-트리플루오로페닐)에탄-1-온 (10.0 g, 57.4 mmol, 1.0 당량) 및 28% 수성 수산화암모늄 (28.0 g, 459.5 mmol, 8.0 당량)의 혼합물을 105℃로 23시간 동안 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 톨루엔 (80 g)을 충전하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 진공 하에 30 mL로 농축시켰다. 톨루엔 (30 g)을 유기 층에 충전한 후, 3N HCl로 2회 (2 x 30 g) 및 5% 수성 $NaHCO_3$으로 1회 (30 g) 세척하였다. 유기 층을 진공 하에 20 mL로 농축시킨 후, 이소프로필 아세테이트 (80 g)를 충전하였다. 혼합물을 다시 20 mL로 농축시키고, 이소프로필 아세테이트 (30 g)를 충전하여 표제 화합물을 이소프로필 아세테이트 중 용액 (82% 검정 수율)으로서 수득하였다.

[0177] 단계 2. N-(2-아세틸-3,5-디플루오로페닐)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드

[0178] 톨루엔 중 2-클로로-5-시아노-벤조산 (6.0 g, 33.0 mmol, 1.1 당량)의 용액을 80℃로 조정하고, $SOCl_2$ (6.9 g, 58.4 mmol, 2.0 당량)를 1시간에 걸쳐 충전하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반한 후, 냉각시키고, 진공 하에 10 mL로 농축시켰다. 이소프로필 아세테이트 (35 g)를 충전하고, 혼합물을 10 mL로 다시 1회 농축시켰다. 이소프로필 아세테이트 (35 g)의 충전 및 10 mL로의 농축을 반복한 후, 이소프로필 아세테이트 (10 g)를 최종 충전하였다. 혼합물을 45℃로 조정하고, 이소프로필 아세테이트 중 1-(2-아미노-4,6-디플루오로페닐)에타논의 용액 (5.0 g, 29.2 mmol, 1.0 당량, 이소프로필 아세테이트 중 용액으로서 35 mL)을 2시간에 걸쳐 충전하였다. 혼합물을 80℃로 조정하고, 12시간 동안 교반한 후, 25℃로 냉각시키고, 여과하였다. 고체를 이소프로필 아세테이트 (2 x 25 g)로 2회 및 n-헵탄 (2 x 25 g)으로 2회 헹군 후, 50℃에서 건조시켜 표제 화합물 (8.7 g, 89% 수율)을 수득하였다.

[0179] 단계 3. 4-클로로-3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)벤조니트릴

[0180] 리튬 tert-부톡시드 (1.4 g, 17.9 mmol, 1.2 당량)를 N-(2-아세틸-3,5-디플루오로페닐)-2-클로로-5-시아노벤즈아미드 (5.0 g, 14.9 mmol, 1.0 당량) 및 2-메틸테트라히드로푸란 (100 g)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 75℃로 22시간 동안 조정한 후, 20℃로 냉각시켰다. 디메틸 술폭시드 (20 g)를 충전하고, 혼합물을 40℃로 2시간 동안 조정하였다. 1N HCl 용액 (50 g)을 천천히 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 5℃로 3시간에 걸쳐 냉각시키고, 추가로 16시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 물 (2 x 10 g)로 2회 및 아세톤 (2 x 10 g)으로 2회 세척하였다. 이어서 습윤 고체를 아세톤 (40 g) 중에서 50℃에서 3시간 동안 슬러리 세척한 후, 5℃로 냉각시키고, 추가로 3시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고, 고체를 아세톤 (10 g)으로 헹구었다. 고체를 55℃에서 건조시켜 표제 화합물 (4.8 g, 80% 수율)을 수득하였다.

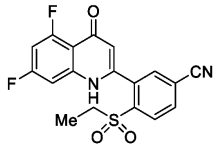
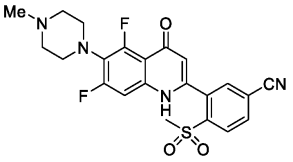
[0181] 단계 4. 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴

[0182] 디메틸 술폭시드 (65 g) 중 4-클로로-3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)벤조니트릴 (10.0 g, 31.6 mmol, 1 당량)의 용액에 소듐 메탄술피네이트 (3.89 g, 37.9 mmol, 1.2 당량), 인산삼칼륨 (10.1 g, 47.4 mmol, 1.5 당량), 아이오딘화구리(I) (0.60 g, 3.16 mmol, 0.1 당량) 및 L-프롤린 (0.36 g, 3.16 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반한 다음, 5% 수성 수산화암모늄 (50 g)으로 켄칭하였다.

혼합물을 4시간 동안 교반한 후, 1N HCl (300 g)을 첨가하고, 추가로 12시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 물 (2 x 50 g)로 세척하였다. 이어서 고체를 물 (150 g) 중에서 50℃에서 14시간 동안 슬러리 세척한 후, 여과를 위해 25℃로 냉각시켰다. 이어서 습윤 고체를 50℃에서 3시간 동안 아세톤 (80 g) 중에서 슬러리 세척한 후, 3시간에 걸쳐 5℃로 냉각시키고, 2시간 숙성시킨 후, 여과하고, 아세톤 (20 g)으로 세척하였다. 고체를 50℃에서 건조시켜 표제 화합물 (7.1 g, 61% 수율)을 수득하였다. HRMS: $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{10}F_2N_2O_3S$)에 대한 계산치: m/z = 361.0453, 실측치 m/z = 361.0453. ^1H NMR (500 MHz, MeOH-d_4) δ 8.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.34 (s, 3H). 생성된 생성물 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴의 XRPD 패턴은 형태 A로 특징화되었으며, 이에 대한 XRPD를 도 1에 나타내었다. DSC 곡선은 도 2에 나타내었고, 약 304℃의 개시를 갖는 흡열 전이를 나타내었다.

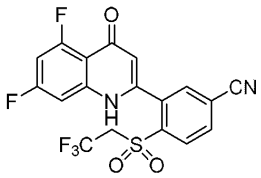
[0183] 표 2의 화합물을 반응식 1에 따라 실시예 1에 대해 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여 제조하였다.

[0184] 표 2

실시예 번호	구조	IUPAC 명칭	^1H NMR	LCMS 정확한 질량
2		3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(에틸술포닐)-벤조니트릴	(400 MHz, DMSO-d_6) δ12.17 (br d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (br d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.28 - 8.23 (m, 1H), 7.28 - 7.04 (m, 2H), 6.16 (br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.15 (br t, *J* = 7.3 Hz, 3H).	계산치 *m/z* 375.1, 실측치 *m/z* 375.0.
3		3-(5,7-디플루오로-6-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)-벤조니트릴	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (br d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.36 - 8.23 (m, 3H), 7.39 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 6.51 - 6.40 (m, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.46 (br d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.37 (br s, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 2.83 (br d, J = 4.4 Hz, 3H).	계산치 *m/z* 459.1, 실측치 *m/z* 459.1.

[0185]

[0186] 실시예 4



[0187]

[0188] 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-((2,2,2-트리플루오로에틸)술포닐)-벤조니트릴

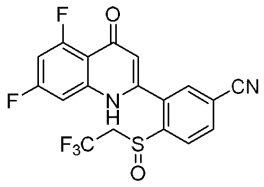
[0189] 반응식 2, 단계 1. 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-((2,2,2-트리플루오로에틸)티오)벤조니트릴: THF (1 mL) 중 2,2,2-트리플루오로에탄-1-티올 (780 mg, 6.72 mmol, 596 μL, 1.0 당량)의 용액에 NaH (242 mg, 6.05 mmol, 60% 순도, 0.9 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 용매를 제거하여 소듐 2,2,2-트리플루오로에탄티올레이트 (850 mg, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였다. 이어서 DMSO (10 mL) 중 4-클로로-3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)벤조니트릴 (600 mg, 1.89 mmol, 1.0 당량) 및 소듐 2,2,2-트리플루오로에탄티올레이트 (809 mg, 6.63 mmol, 3.5 당량)의 용액에 K_2CO_3 (576 mg, 4.17 mmol, 2.2 당량) 및 CuI (36 mg, 190 μmol, 0.1 당량)를 첨가

하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (5:1에서 1:1 석유 에테르:에틸 아세테이트의 구배)에 의해 정제하여 표제 화합물 (120 mg, 조 물질)을 황색 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0190] 반응식 2, 단계 2. 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-((2,2,2-트리플루오로에틸)술포닐)-벤조니트릴

[0191] 아세톤 (1 mL), H_2O (0.6 mL), MeOH (0.75 mL) 및 THF (0.75 mL) 중 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-((2,2,2-트리플루오로에틸)티오)벤조니트릴 (100 mg, 252 μmol, 1 당량)의 혼합물에 N_2 하에 20℃에서 옥손 (930 mg, 1.51 mmol, 3.0 당량)을 2 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (3 X 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) 80*30mm*3 um; 이동상: 물 중 20-50% 아세토니트릴 (+HCl))에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.4 mg, 4.9% 수율, 97.9% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1]= 328.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40 - 8.34 (m, 2H), 8.33 - 8.27 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (br s, 1H), 6.65 - 6.20 (m, 1H), 5.12 (q, J = 9.8 Hz, 2H).

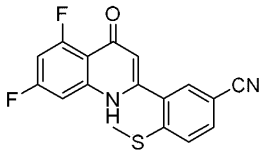
[0192] 실시예 5

[0193] 

[0194] 반응식 2, 단계 2. 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-((2,2,2-트리플루오로에틸)술피닐)벤조니트릴

[0195] 아세톤 (1 mL), H_2O (0.6 mL), MeOH (0.75 mL) 및 THF (0.75 mL) 중 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-((2,2,2-트리플루오로에틸)티오)벤조니트릴 (50 mg, 126 μmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 20℃에서 옥손 (77.6 mg, 126 μmol, 1.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)로 희석하고, EtOAc (3 X 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 80*30mm*3 um; 이동상: 물 중 25-55% 아세토니트릴 (+HCl))에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.0 mg, 28% 수율, 97.7% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 412.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.50 - 11.93 (m, 1H), 8.58 - 8.18 (m, 3H), 7.51 - 7.08 (m, 2H), 6.54 - 5.88 (m, 1H), 4.85 - 3.96 (m, 2H).

[0196] 실시예 6

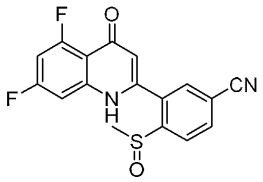
[0197] 

[0198] 반응식 2, 단계 1. 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸티오)벤조니트릴

[0199] DMSO (8 mL) 중 4-클로로-3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)벤조니트릴 (500 mg, 1.58 mmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 20℃에서 NaSMe (387 mg, 5.53 mmol, 3.5 당량), K_2CO_3 (480 mg, 3.48 mmol, 2.2 당량) 및 CuI (30 mg, 158 μmol, 0.1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 16시간 동안 교반하였

다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 첨가하고, 25℃에서 30분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (3 X 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 C18 75*30mm*3 um; 이동상: 물 (+포름산) 중 30-60% 아세토니트릴)에 의해 정제하여 표제 화합물 (220 mg, 41% 수율, 96.9% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 329.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br s, 1H), 8.05 - 7.90 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.02 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

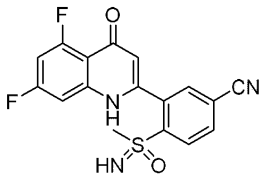
[0200] 실시예 7

[0201] 

[0202] 반응식 2, 단계 2. 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술피닐)벤조니트릴

[0203] DCM (2 mL) 중 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸티오)벤조니트릴 (50 mg, 152 μmol, 1.0 당량)의 혼합물에 20℃에서 m-CPBA (31 mg, 152 μmol, 85% 순도, 1.0 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 N_2 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 $NaHSO_3$의 포화 수용액 (20 mL)의 첨가에 의해 켄칭한 다음, $NaHCO_3$ (20 mL)로 희석하고, DCM (3 X 10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 MTBE (5 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (30 mg, 43% 수율, 98.6% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 345.0. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.37 (br d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.25 - 8.16 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.85 - 6.54 (m, 1H), 3.03 - 2.80 (m, 3H).

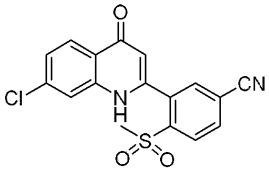
[0204] 실시예 8

[0205] 

[0206] 반응식 2, 단계 2. 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(S-메틸술폰이미도일)벤조니트릴

[0207] MeOH (1 mL) 중 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸티오)벤조니트릴 (50 mg, 152 μmol, 1.0 당량)의 혼합물에 20℃에서 카르밤산암모늄 (59.4 mg, 761 μmol, 5.0 당량)을 첨가한 다음, MeOH (0.5 mL) 중 $PhI(OAc)_2$ (123 mg, 381 μmol, 2.5 당량)를 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 C18 75*30mm*3 um; 이동상: 물 중 1-40% 아세토니트릴 (+포름산)-ACN)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22.6 mg, 37.6% 수율, 99.8% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 360.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.11 - 6.92 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 3.21 (s, 3H).

[0208] 실시예 9

[0209] 

[0210] 3-(7-클로로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴

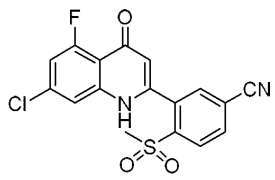
[0211] 단계 1, 1-(2-아미노-4-클로로페닐)에타논: H_2O (350 mL) 및 아세트산 (350 mL) 중 1-(4-클로로-2-니트로페닐)에타논 (35 g, 175 mmol, 1.0 당량)의 용액에 철(0) (39.1 g, 701 mmol, 4.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (3 x 100 ml)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL) 및 H_2O (500 mL)로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 300 mL)로 추출하였다. 이어서 합한 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (27.7 g, 조 물질)을 흑색-갈색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS [M+1] = 170.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.59 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.39 (br s, 2H), 2.54 (s, 3H).

[0212] 단계 2, N-(2-아세틸-5-클로로페닐)-5-시아노-2-(메틸티오)벤즈아미드: 이소프로필 아세테이트 (300 mL) 중 1-(2-아미노-4-클로로페닐)에테논 (6.7 g, 39.6 mmol, 1.0 당량)의 용액에 5-시아노-2-메틸술파닐-벤조일 클로라이드 (8.4 g, 39.6 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 필터 케이크를 에틸 아세테이트 (500 mL)로 세척하였다. 필터 케이크를 진공 하에 건조시키고, MeOH로 25℃에서 0.5시간 동안 연화처리하여 표제 화합물 (10 g, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 345.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.97 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.2, 8.5 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).

[0213] 단계 3, 3-(7-클로로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸티오)벤조니트릴: 2-MeTHF (300 mL) 중 N-(2-아세틸-5-클로로페닐)-5-시아노-2-(메틸티오)벤즈아미드 (9.8 g, 28.4 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH (4.0 g, 171 mmol, 6.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, pH를 수성 1M HCl을 사용하여 pH = 3으로 조정하였다. pH 조정 동안 침전된 갈색 고체를 여과하고, H_2O (600 mL)로 세척한 다음, 진공 하에 건조시켰다. 실온에서 0.5시간 동안 아세토니트릴로 연화처리하여 표제 화합물 (6.0 g, 조 물질)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 327.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 2.54 (s, 3H).

[0214] 단계 4, 3-(7-클로로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)-벤조니트릴: H_2O (160 mL), $CHCl_3$ (80 mL), 및 아세토니트릴 (80 mL) 중 3-(7-클로로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸티오)벤조니트릴 (5.0 g, 15.3 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 실온에서 $NaIO_4$ (9.8 g, 45.9 mmol, 3.0 당량) 및 삼염화루테늄 (317 mg, 1.5 mmol, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과지를 통해 여과하고, 패드 케이크를 MeOH (3 x 150 mL)로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 먼저 MTBE로, 이어서 MeOH로 실온에서 0.5시간 동안 연화처리하여 표제 화합물 (2.4 g, 45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 359.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (br s, 1H), 8.33 (br d, J = 10.2 Hz, 3H), 8.13 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (br s, 1H), 7.40 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.21 (br s, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 3H).

[0215] 실시예 10

[0216] 

[0217] 3-(7-클로로-5-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)-벤조니트릴

[0218] 단계 1, 1-(2-아미노-4-클로로-6-플루오로페닐)에타논: p-크실렌 (40 mL) 중 3-클로로-5-플루오로아닐린 (20 g,

137 mmol, 1.0 당량)의 용액에 BCl_3 (1 M, 182.7 mL, 1.3 당량)를 0-5℃에서 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 내에 실온으로 가온하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서 아세토니트릴 (57.8 mL, 1.10 mol, 8 당량)을 실온에서 20분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, p-크실렌 (45 mL)을 첨가하였다. 이어서 $AlCl_3$ (10.2 g, 76.9 mmol, 0.5 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 75-77℃에서 추가로 12시간 동안 교반하였다. 이어서 수성 HCl (4 N, 200 mL)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (800 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (1.5 L)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (50:1에서 20:1 석유 에테르:에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (4.6 g, 18% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 188.0/190.0. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 6.53 - 6.41 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 2.0, 11.8 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 8.4 Hz, 3H).

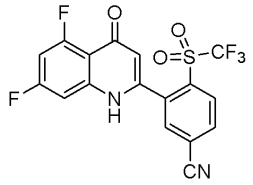
[0219] 단계 2, N-(2-아세틸-5-클로로-3-플루오로페닐)-5-시아노-2-(메틸티오)벤즈아미드

[0220] 이소프로필 아세테이트 (48 mL) 중 1-(2-아미노-4-클로로-6-플루오로페닐)에타논 (4.1 g, 21.8 mmol, 1 당량)의 용액에 5-시아노-2-(메틸티오)벤조일 클로라이드 (4.6 g, 21.8 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실온에서 아세토니트릴 (30 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (5.5 g, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 363.0/364.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.8, 10.5 Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.54 (d, J = 3.8 Hz, 3H).

[0221] 단계 3, 3-(7-클로로-5-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸티오)벤조니트릴: 2-MeTHF (50 mL) 중 N-(2-아세틸-5-클로로-3-플루오로페닐)-5-시아노-2-(메틸티오)벤즈아미드 (5 g, 13.7 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH (495 mg, 20.6 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물의 pH를 수성 2N HCl을 사용하여 pH = 3으로 조정하였다. pH 조정 동안 형성된 침전물을 여과하고, 필터 케이크를 진공 하에 건조시켰다. 잔류물을 실온에서 에틸 아세테이트로 연화처리하여 표제 화합물 (3.8 g, 78% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 345.0/347.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (br s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.25 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 6.02 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H).

[0222] 단계 4, 3-(7-클로로-5-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴: 아세톤 (16.8 mL), H_2O (9.6 mL), THF (12 mL) 및 MeOH (12 mL) 중 3-(7-클로로-5-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸티오)-벤조니트릴 (3.2 g, 9.2 mmol, 1.0 당량)의 용액에 옥손 (28.5 g, 46.4 mmol, 5.0 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, Na_2SO_3 (3 당량)의 수용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 H_2O (100 mL)로 희석하고, 여과하였다. 필터 케이크를 물로 세척하고, 감압 하에 건조시켰다. 조 잔류물을 실온에서 MTBE (2 x 150 mL)로 연화처리한 다음, 실온에서 MeOH (2 x 150 mL)로 연화처리하여 표제 화합물 (2.3 g, 65.4% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 377.0/379.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (br s, 1H), 8.43 - 8.22 (m, 3H), 7.62 - 7.17 (m, 2H), 6.38 - 6.02 (m, 1H), 3.47 - 3.25 (m, 3H).

[0223] 실시예 11

[0224] 

[0225] 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-((트리플루오로메틸)술포닐)벤조니트릴

[0226] 단계 1, 메틸 5-시아노-2-아이오도-벤조에이트: MeOH (30 mL) 중 5-시아노-2-아이오도-벤조산 (4.0 g, 14.6

mmol, 1.0 당량)의 용액에 H_2SO_4 (1.2 mL, 22.8 mmol, 1.6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 물 (30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (4.0 g, 95% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H).

[0227] 단계 2, 메틸 5-시아노-2-(트리플루오로메틸술파닐) 벤조에이트: DMF (15 mL) 중 메틸 5-시아노-2-아이오도-벤조에이트 (1.5 g, 5.2 mmol, 1.0 당량) 및 트리플루오로메틸술파닐은 (1.1 g, 5.2 mmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 실온에서 브로민화구리(I) (75.0 mg, 523 μmol, 0.1 당량) 및 1,10-페난트롤린 (188.3 mg, 1.1 mmol, 0.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (250 mL)에 붓고, 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 $NaHCO_3$ (2 x 100 ml)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (100:1에서 14:1 석유 에테르:에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 4.00 (s, 3H).

[0228] 단계 3, 5-시아노-2-(트리플루오로메틸술파닐) 벤조산: THF (12 mL) 및 H_2O (3 mL) 중 메틸 5-시아노-2-(트리플루오로메틸술파닐) 벤조에이트 (1.2 g, 4.6 mmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 실온에서 LiOH·H_2O (231 mg, 5.5 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 수성 1 N HCl을 사용하여 pH = 4-5로 조정하였다. THF를 감압 하에 제거하였다. 침전물을 여과하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.0 g, 90% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M-1] = 246.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.93 - 13.99 (m, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (dd, J = 2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

[0229] 단계 4, N-(2-아세틸-3,5-디플루오로-페닐)-5-시아노-2-(트리플루오로메틸술파닐) 벤즈아미드: $SOCl_2$ (5 mL)를 5-시아노-2-(트리플루오로메틸술파닐) 벤조산 (1.0 g, 4.1 mmol, 1.0 당량)이 들은 플라스크에 실온에서 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-시아노-2-(트리플루오로메틸술파닐)벤조일 클로라이드 (1.1 g, 조 물질)를 백색 고체로서 수득하였으며, 이를 반응의 후속 상에 추가 정제 없이 사용하였다.

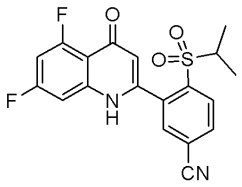
[0230] 이소프로필 아세테이트 (15 mL) 중 1-(2-아미노-4,6-디플루오로-페닐)에타논 (644 mg, 3.8 mmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 실온에서 5-시아노-2-(트리플루오로메틸술파닐) 벤조일 클로라이드 (1.1 g, 4.14 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 조 생성물을 아세토니트릴로 실온에서 30분 동안 연화처리하여 표제 화합물 (1.2 g, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 401.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 12.63 (br s, 1H), 8.53 - 8.43 (m, 1H), 8.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J = 2.6, 8.2, 12.2 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 8.6 Hz, 3H).

[0231] 단계 5, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1H-퀴놀린-2-일)-4-(트리플루오로메틸술파닐) 벤조니트릴: 2-MeTHF (18 mL) 중 N-(2-아세틸-3,5-디플루오로-페닐)-5-시아노-2-(트리플루오로메틸술파닐) 벤즈아미드 (1.2 g, 3.0 mmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 실온에서 LiOH (71.8 mg, 3.0 mmol, 1.0 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 32시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석한 다음, 농축시켜 2-MeTHF를 제거하였다. 혼합물의 pH를 수성 1N HCl을 사용하여 pH = 4-5로 조정하였다. pH 조정 동안 형성된 침전물을 여과한 다음, 실온에서 30분 동안 아세토니트릴로 연화처리하여 표제 화합물 (930 mg, 80% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 383.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (br s, 1H), 8.34 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 7.34 - 6.92 (m, 2H), 6.11 (br s, 1H).

[0232] 단계 6, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1H-퀴놀린-2-일)-4-(트리플루오로메틸술포닐)벤조니트릴: $CHCl_3$ (7 mL), ACN

(7 mL) 및 H_2O (14 mL) 중 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1H-퀴놀린-2-일)-4-(트리플루오로메틸술파닐) 벤조니트릴 (700 mg, 1.8 mmol, 1.0 당량) 및 $RuCl_3$ (38 mg, 183.1 μmol, 0.1 당량)의 혼합물에 N_2 하에 실온에서 $NaIO_4$ (1.2 g, 5.5 mmol, 3.0 당량)를 1 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 Na_2SO_3 (15 mL)의 포화 수용액으로 켄칭하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 C18 100 x 40mm x 3 um; 이동상: 물 중 25-65% 아세토니트릴 (+포름산 개질제))에 의해 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 13% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 415.0. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.39 - 8.28 (m, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.22 (br s, 1H).

[0233] 실시예 12

[0234] 

[0235] 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(이소프로필술포닐)벤조니트릴

[0236] 단계 1, 5-시아노-2-이소프로필술파닐-벤조산: DMF (20 mL) 중 프로판-2-티올 (2.3 mL, 25.5 mmol, 2.5 당량)의 용액에 NaH (1.0 g, 25.5 mmol, 2.5 당량; 오일 중 60% 분산액)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 메틸 2-클로로-5-시아노-벤조에이트 (2.0 g, 10.2 mmol, 1.0 당량)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 H_2O (2 당량)로 켄칭하고, 용액의 pH를 수성 1N HCl을 사용하여 pH = 4로 조정하였다. pH 조정 동안 형성된 침전물을 여과하고, 실온에서 10분 동안 MTBE로 연화처리하여 표제 화합물 (2.0 g, 88% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: [M-1] = 220.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.8, 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (td, J = 6.6, 13.4 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0237] 단계 2, N-(2-아세틸-3,5-디플루오로-페닐)-5-시아노-2-이소프로필술파닐-벤즈아미드

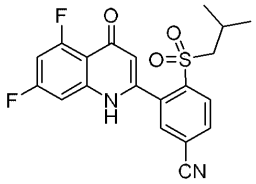
[0238] $SOCl_2$ (5.0 mL) 중 5-시아노-2-이소프로필술파닐-벤조산 (500 mg, 2.2 mmol, 1.0 당량)의 용액을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 5-시아노-2-이소프로필술파닐-벤조일 클로라이드 (542 mg, 조 물질)를 황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 반응의 후속 상에 추가 정제 없이 사용하였다. 이소프로필 아세테이트 (10 mL) 중 1-(2-아미노-4,6-디플루오로-페닐)에타논 (350 mg, 2.05 mmol, 1.0 당량)의 용액에 5-시아노-2-이소프로필술파닐-벤조일 클로라이드 (539 mg, 2.2 mmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔류물을 실온에서 아세토니트릴로 10분 동안 연화처리하여 표제 화합물 (570 mg, 74% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 375.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 8.54 - 8.44 (m, 2H), 7.96 (ddd, J = 2.4, 9.0, 11.4 Hz, 1H), 4.51 (td, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 2.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[0239] 단계 3, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1H-퀴놀린-2-일)-4-이소프로필술파닐-벤조니트릴: 디옥산 (10 mL) 중 N-(2-아세틸-3,5-디플루오로-페닐)-5-시아노-2-이소프로필술파닐-벤즈아미드 (470 mg, 1.2 mmol, 1.0 당량)의 용액에 LiOH (45 mg, 1.8 mmol, 1.5 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 10시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 pH를 수성 1M HCl을 사용하여 pH = 1로 조정하였다. pH 조정 동안 형성된 침전물을 여과한 다음, 아세토니트릴로 실온에서 10분 동안 연화처리하여 표제 화합물 (400 mg, 89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 357.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 - 11.98 (m, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0240] 단계 4, 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(이소프로필술포닐)벤조니트릴: DCM (5.0 mL)

중 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1H-퀴놀린-2-일)-4-이소프로필술파닐-벤조니트릴 (150 mg, 421 μmol, 1.0 당량)의 용액에 m-CPBA (256 mg, 1.2 mmol, 3.0 당량; 85% 순도)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (5.0 mL) 중 Na_2SO_3 (300 mg)의 첨가에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 x 5 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 C18 80 x 40mm x 3 um; 이동상: 물 중 25-45% 아세토니트릴 (+HCl 개질제))에 의해 정제하여 표제 화합물 (41.2 mg, 25% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 389.1. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.33 - 8.29 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (dd, J = 1.4 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.4 Hz,1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.40 (quin, J = 6.8 Hz, 1H), 1.26 - 1.20 (m, 6H).

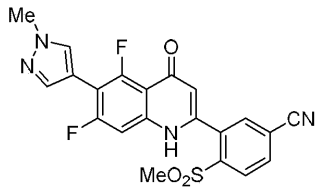
[0241] 실시예 13

[0242] 

[0243] 3-(5,7-디플루오로-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(이소부틸술포닐)벤조니트릴

[0244] 상기 화합물을 2-메틸프로판-1-티올을 출발 물질로서 사용하여 실시예 12에 대해 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS [M+1] = 403.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.03 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.58 (br d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

[0245] 실시예 14

[0246] 

[0247] 3-(5,7-디플루오로-6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴

[0248] 단계 1, 1-[6-아미노-2,4-디플루오로-3-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]에테논: 디옥산 (7.5 mL) 중 1-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸 (500 mg, 2.4 mmol, 1.0 당량) 및 1-(6-아미노-2,4-디플루오로-3-아이오도-페닐)에타논 (714 mg, 2.4 mmol, 1.0 당량)의 용액에 N_2 하에 실온에서 H_2O (2.5 mL) 및 Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (196 mg, 240 μmol, 0.1 당량) 중 K_2CO_3 (664 mg, 4.8 mmol, 2.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔류물을 빙수 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (100 mL)를 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 유기 상을 분리하고, 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (100:1에서 5:1 석유 에테르:에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 조 생성물을 석유 에테르로 실온에서 10분 동안 연화처리하여 표제 화합물 (200 mg, 33% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 252.2. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.40 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.25 (dd, J = 1.6, 12.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.64 (d, J = 9.0 Hz, 3H).

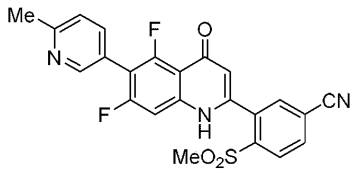
[0249] 단계 2, N-[2-아세틸-3,5-디플루오로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-2-클로로-5-시아노-벤즈아미드: 이소프로필 아세테이트 (1.5 mL) 중 1-[6-아미노-2,4-디플루오로-3-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]에타논 (200 mg, 796 μmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 실온에서 2-클로로-5-시아노-벤조일 클로라이드 (195 mg, 876 μmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류

물을 실온에서 물에 이어서 아세토니트릴로 연화처리하여 표제 화합물 (300 mg, 91% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 415.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.50 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (d, J = 3.8 Hz, 3H).

[0250] 단계 3, 4-클로로-3-[5,7-디플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-퀴놀린-2-일]벤조니트릴: 디옥산 (1 mL) 중 N-[2-아세틸-3,5-디플루오로-4-(1-메틸피라졸-4-일)페닐]-2-클로로-5-시아노-벤즈아미드 (300 mg, 723 μmol, 1.0 당량)의 혼합물에 N_2 하에 실온에서 LiOH (19.0 mg, 796 μmol, 1.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 빙수 (100 mL)에 붓고, 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 필터 케이크를 실온에서 아세토니트릴로 연화처리하여 표제 화합물 (240 mg, 82% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 397.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.22 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.91 (m, 3H).

[0251] 단계 4, 3-[5,7-디플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-퀴놀린-2-일]-4-메틸술포닐-벤조니트릴: DMF (3 mL) 중 소듐 메탄술피네이트 (37.0 mg, 363 μmol, 1.2 당량), 4-클로로-3-[5,7-디플루오로-6-(1-메틸피라졸-4-일)-4-옥소-1H-퀴놀린-2-일]벤조니트릴 (120 mg, 302 μmol, 1.0 당량) 및 K_3PO_4 (96.3 mg, 453.7 μmol, 1.5 당량)의 혼합물에 N_2 하에 실온에서 CuI (5.8 mg, 30.2 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 수성 암모니아 용액의 첨가에 의해 켄칭한 다음, 30분 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 수성 1N HCl을 사용하여 pH = 3-4로 조정하였다. pH 조정 동안 형성된 침전물을 여과한 다음, 정제용 HPLC (칼럼: 페노메넥스 루나 C18 200 x 40mm x 10 um; 이동상: 물 중 20-50% 아세토니트릴 (+포름산 개질제))에 의해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 45% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS [M+1] = 441.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O) δ 8.28 (s, 2H), 8.25 - 8.21 (m, 1H), 8.21 - 8.14 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.45 - 7.07 (m, 1H), 6.23 - 6.16 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.31 (br s, 3H).

[0252] 실시예 15

[0253] 

[0254] 3-(5,7-디플루오로-6-(6-메틸피리딘-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-2-일)-4-(메틸술포닐)벤조니트릴

[0255] 상기 화합물은 2-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 및 1-(6-아미노-2,4-디플루오로-3-아이오도페닐)에타논을 출발 물질로서 사용하여 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. LCMS [M+1] = 452.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 - 11.94 (m, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.40 - 8.26 (m, 3H), 7.85 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.11 (m, 1H), 6.45 - 5.90 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

[0256] 생화학 및 세포 검정

[0257] PPARγ-NCOR1 동원 검정

[0258] PPARG에 대한 화합물 효력 (EC_{50}) 및 NCOR1 동원의 최대 정도를 PPARG/RXRA LBD 이종이량체에 대한 비오티닐화 NCOR1 ID2 펩티드 (비오틴-GHSFADPASNLGLEDIIRKALMG-아미드)의 회합을 측정하는 TR-FRET 결합 검정으로 평가하였다. 구체적으로, 25 mM MOPS pH 7.4, 25 mM KCl, 1 mM EDTA, 0.01% BSA, 0.01% 트윈-20 및 1 mM TCEP 중 2 nM WT PPARG LBD (이.콜라이 발현됨, His-TEV-Q203-Y477; 유니프롯(Uniprot) ID P37231-2), 2 nM WT RXRA LBD 또는 돌연변이체 S427F RXRA LBD (이.콜라이 발현됨, Flag-TEV-E228-T462; P19793-1), 50 nM NCOR1, 80 nM 로시글리타존, 25 nM 스트렙타비딘-d2 (시스바이오(Cisbio)) 및 0.3 nM 항-His Tb (시스바이오)로 이루어진 20 마이크로리터의 TR-FRET 마스터 믹스를 60 nL DMSO 중 화합물의 이중 10-포인트 용량 반응 적정물 (0.3% f.c.

DMSO (v/v))을 함유하는 384-웰 플레이트에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 인큐베이션하고, Ex/Em 615/665로 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))에서 판독하였다. 효력 (EC_{50}) 및 NCOR1 동원의 정도를 결정하기 위해, TR-FRET 비를 CDD 볼트에서 DMSO 대조군 웰의 평균 비 (0%) 및 양성 대조군 화합물 (T0070907 (2-클로로-5-니트로-N-4-피리디닐-벤즈아미드); 100%로 정의됨)에 대한 평균 최대 비에 대해 정규화하고, 레벤버그-마쿼트(Levenberg-Marquardt) 알고리즘을 사용하여 분석하였다.

[0259] PPARγ-MED1 차단 검정

[0260] PPARG에 대한 화합물 효력 (IC_{50}) 및 MED1 반발의 최대 정도를 PPARG/RXRA LBD 이종이량체에 대한 비오티닐화 MED1 LxxLL 펩티드 (비오틴-VSSMAGNTKNHPMLMNLLKDNPAQ-아미드)의 회합을 측정하는 TR-FRET 결합 검정으로 평가하였다. 구체적으로, 25 mM MOPS pH 7.4, 25 mM KCl, 1 mM EDTA, 0.01% BSA, 0.01% 트윈-20 및 1 mM TCEP 중 2 nM WT PPARG LBD (이.콜라이 발현됨, His-TEV-Q203-Y477; 유니프롯 ID P37231-2), 2 nM WT RXRA LBD (이.콜라이 발현됨, Flag-TEV-E228-T462; P19793-1), 350 nM NCOR1, 80 nM 로시글리타존, 175 nM 스트렙타비딘-d2 (시스바이오) 및 0.3 nM 항-His Tb (시스바이오)로 이루어진 20 마이크로리터의 TR-FRET 마스터 믹스를 60 nL DMSO 중 화합물의 이중 10-포인트 용량 반응 적정물 (0.3% DMSO f.c. (v/v))을 함유하는 384-웰 플레이트에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 인큐베이션하고, Ex/Em 615/665로 엔비전 플레이트 판독기 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer))에서 판독하였다. 효력 (IC_{50}) 및 MED1 반발의 정도를 결정하기 위해, TR-FRET 비를 CDD 볼트에서 DMSO 대조군 웰의 평균 비 (0%) 및 양성 대조군 화합물 (GW9662 (2-클로로-5-니트로벤즈아닐리드); 100%로서 정의됨)에 대한 평균 최소 비에 대해 정규화하고, 레벤버그-마쿼트 알고리즘을 사용하여 분석하였다.

[0261] 방광암 약역학적 검정

[0262] 5637 (PPARG 증폭됨) 및 HT1197 (RXRA S427F 돌연변이) 세포를 정량적 PCR을 사용한 PPARG 표적 유전자의 조정의 평가에 사용하였다. 세포를 24시간 동안 PPARG 역 효능제로 처리한 후, FABP4 (IDT, Cat: Hs.PT 58.20106818) 및 ANGPTL4 (IDT, Cat: Hs.PT 58.25480012) 발현을 분석하였고, 하우스키핑 유전자 TBP (IDT, Cat: Hs.PT 58v.39858774)의 발현을 사용하여 샘플에 걸쳐 발현을 정규화하였다. 정량적 PCR은 ABI 퀀트스튜디오 7 플렉스 반응 시스템을 사용하여 수행하였다. 데이터를 분석하고, 비교 Ct 방법 (ΔΔCt)을 사용하여 DMSO 대조군과 비교하여 보고하였다.

[0263] 표 3

[0264] PPARG-NCOR 동원 검정에 대해, EC_{50}은 하기와 같이 표현하였다: A: <10 nM, B: 10-100 nM, C: 100-1,000 nM, D: 1,000-10,000 nM, E: >10,000 nM. % NCOR 동원은 하기와 같이 표현하였다: A: >100% (> 대조군 화합물, T907), B: <100% (< 대조군 화합물, T907).

[0265] PPARG-MED1 동원 검정에 대해, EC_{50}은 하기와 같이 표현하였다: A: <10 nM, B: 10-100 nM, C: 100-1,000 nM, D: 1,000-10,000 nM, E: >10,000 nM. % MED1 차단은 하기와 같이 표현하였다: A: >100% (> 대조군 화합물, GW9662), B: <100% (< 대조군 화합물, GW9662).

[0266] HT1197 세포 검정에 대해, EC_{50}은 하기와 같이 표현하였다: A: <10 nM, B: 10-100 nM, C: 100-1,000 nM, D: 1,000-10,000 nM, E: >10,000 nM, ND: 결정되지 않음. 100 nM 화합물 농도에서의 PPARG 표적 유전자인 ANGPTL4의 % 억제를 DMSO 대조군 실험의 백분율로서 표현하였다.

실시예 번호	PPARG-NCOR 동원 검정 T907에 대한 EC_{50} - %NCOR 동원	PPARG-MED1 차단 검정 GW9662에 대한 EC_{50} - %MED1 차단	HT1197 세포 검정 EC_{50} - ANGPTL4의 % 억제 @ 100 nM
1	C - A	C - A	1.3 nM - 88
2	C - A	C - A	ND - 86
3	C - A	C - A	ND - 66
4	C - A	C - A	ND - 14
5	D - A	D - A	ND - 15
6	E - ND	E - ND	ND - 17
7	D - A	E - A	ND - 26
8	C - A	C - A	ND - 84
9	B - A	B - A	0.9 nM - 85
10	B - A	B - A	1.6 nM - 89
11	A - A	A - A	0.07 nM - 88
12	E - B	E - B	ND - 67
13	D - B	D - B	ND - 77
14	B - A	B - A	ND - 89
15	B - A	B - A	ND - 68

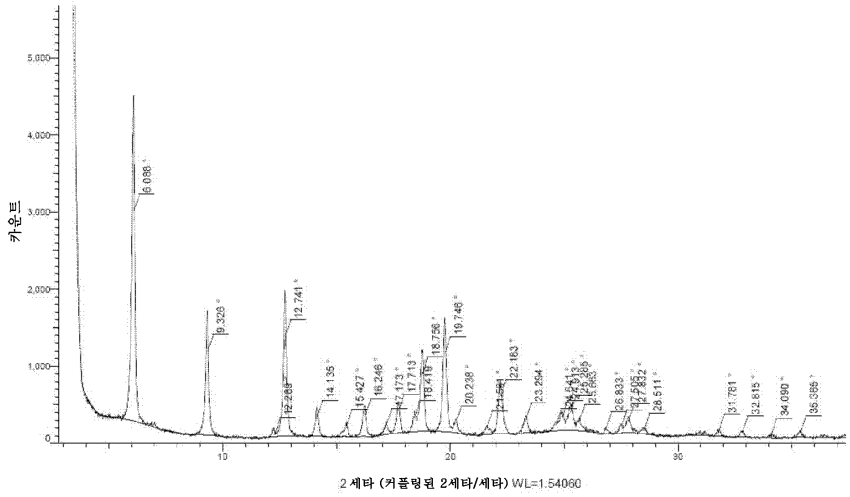
[0267]

[0268] 본 발명자들이 다수의 실시양태를 기재하였지만, 본 발명자들의 기본 실시예는 본 발명의 화합물 및 방법을 이용하는 다른 실시양태를 제공하도록 변경될 수 있음이 명백하다. 따라서, 본 발명의 범주는 예로서 제시된 구체적 실시양태에 의해서가 아니라 첨부된 청구범위에 의해 정의되어야 함이 인지될 것이다.

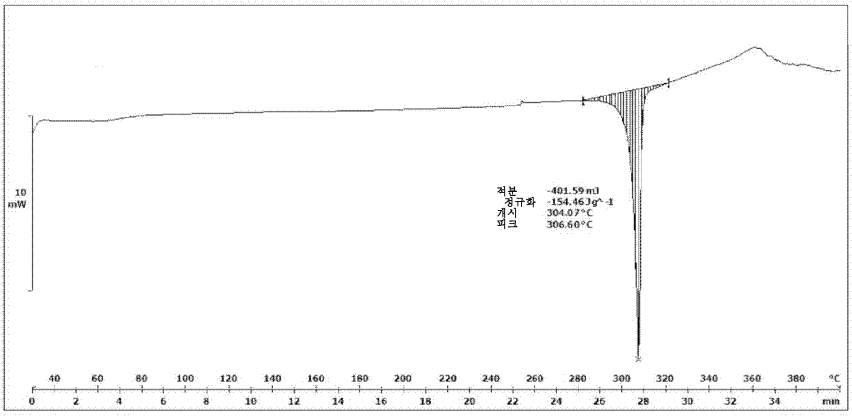
[0269] 본 전반에 걸쳐 인용된 모든 참고문헌 (문헌 참조물, 허여된 특허, 공개 특허 출원, 및 동시-계류 중인 특허 출원 포함)의 내용은 그 전문이 본원에 명백하게 참조로 포함된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 공지된 의미와 일치한다.

도면

도면1



도면2


10
mW
적분 -401.59 mJ
정규화 -154.463 J/g^-1
개시 304.07 °C
피크 306.60 °C
40 60 80 100 120 140 160 180 200 220 240 260 280 300 320 340 360 380 °C
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 min