



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0118768
(43) 공개일자 2022년08월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 473/40 (2006.01) A61K 31/52 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/30 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 473/40 (2022.08)
A61K 31/52 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0022602

(22) 출원일자 2021년02월19일

심사청구일자 2021년02월19일

(71) 출원인

울산과학기술원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

(72) 발명자

강병현

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

강수성

인천광역시 연수구 컨벤시아대로42번길 77, 902동 1103호(송도동, 더샵 엑스포)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리엔목특허법인

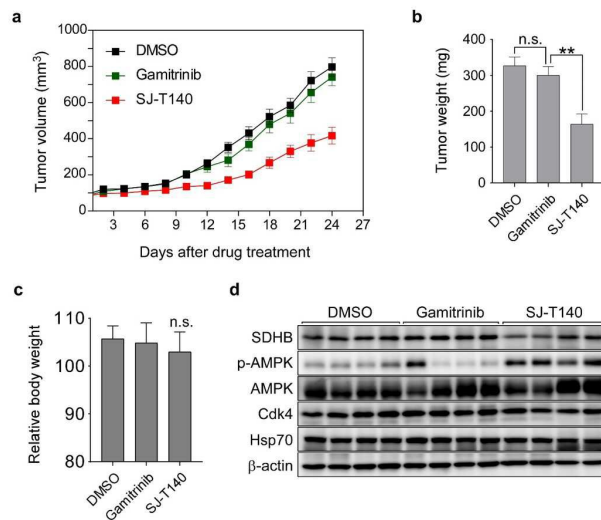
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 미토콘드리아 내부 축적이 증가된 TRAP1 선택적 억제제로서의 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

미토콘드리아 내부 축적이 증가된 TRAP1 선택적 억제제로서의 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염, 및 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

A61K 31/675 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07F 9/304 (2013.01)

(72) 발명자

박민아

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

윤지수

서울특별시 종로구 난계로29가길 19, 906호(승인동)

양수재

서울특별시 강서구 화곡로 374, 501호(등촌동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711112683
 과제번호 2018R1A5A1024340
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 집단연구지원(R&D)
 연구과제명 대사스트레스 세포대응 연구센터
 기 여 율 5/100
 과제수행기관명 울산과학기술원
 연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711105843
 과제번호 2019M3A9A8065669
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 바이오·의료기술개발(R&D)
 연구과제명 당뇨병약중 치료용 신규 타겟 검증 및 경구용 후보물질 도출
 기 여 율 20/100
 과제수행기관명 울산과학기술원
 연구기간 2020.03.01 ~ 2020.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711112860
 과제번호 2019R1A2C2086618
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단
 연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)
 연구과제명 미토콘드리아 사페론 TRAP1에 의한 종양과 종양 미세환경 조절
 기 여 율 15/100
 과제수행기관명 울산과학기술원
 연구기간 2020.03.01 ~ 2021.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 9991006065
 과제번호 KDDF-201512-02
 부처명 다부처
 과제관리(전문)기관명 (재)범부처신약개발사업단
 연구사업명 범부처전주기신약개발
 연구과제명 미토콘드리아 TRAP1을 타겟으로 하는 항암 후보물질 개발
 기 여 율 10/100
 과제수행기관명 울산과학기술대학교
 연구기간 2016.04.01 ~ 2016.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711113569
 과제번호 2019R1A2C2004142
 부처명 과학기술정보통신부
 과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명	개인기초연구(과기정통부)(R&D)
연구과제명	퇴행성 뇌질환 치료제 개발을 위한 L-type 칼슘 채널 CaV1.3 선택적 조절 연구
기 여 율	30/100
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28
이 발명을 지원한 국가연구개발사업	
과제고유번호	1711104704
과제번호	2019M3E5D4065251
부처명	다부처
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	인공지능신약개발플랫폼구축사업(R&D)(과기정통부, 복지부)
연구과제명	빅데이터/인공지능 기반 약물설계 및 후보물질 도출
기 여 율	15/100
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2020.12.31
이 발명을 지원한 국가연구개발사업	
과제고유번호	1711114860
과제번호	2018R1A5A2025286
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	집단연구지원(R&D)
연구과제명	섬유화질환 제어 연구센터
기 여 율	5/100
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2021.02.28

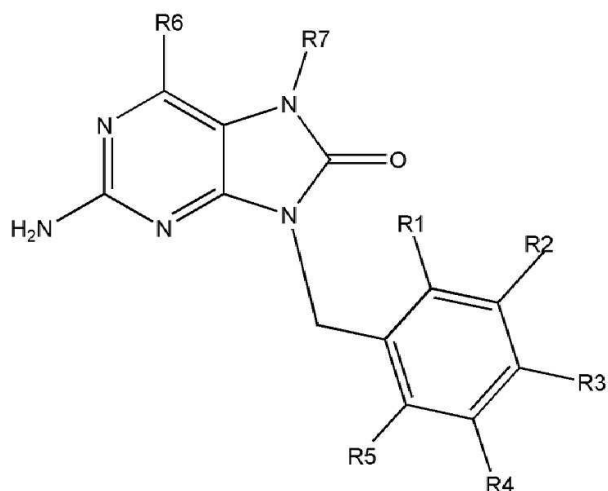
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R1, R2, R3, R4 및 R5는 각각 독립적으로, H, 할로, 니트릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 설파닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 아미노이거나,

R1, R4 및 R5는 각각 독립적으로, H, 할로, 니트릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 설파닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 아미노이고, R2 및 R3은 함께 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원의 헤테로고리를 형성하고;

R6은 H, 할로, 니트릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 아미노이고;

R7은 할로, 니트릴, 니트로, 아미노, 설파닐, 설피닐, 설포닐, 히드록실, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₄₀ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원의 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₄₀ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₃₋₄₀ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₄₀ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 C₆₋₃₀ 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₆₋₃₀ 아르알킬, 치환 또는 비치환된 C₆₋₃₀ 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 아실, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 카르보닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 카르복실, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 카보알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆₀ 포스포늄이다.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 R1, R2 및 R4는 H이고, R3 및 R5는 할로이거나;

상기 R1, R4 및 R5는 H이고, R2 및 R3은 할로이거나;

상기 R1, R3 및 R5는 각각 독립적으로 할로 또는 C₁₋₄ 알킬이고, R2 및 R4는 H인 것인, 화합물, 이의 입체이성질

체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

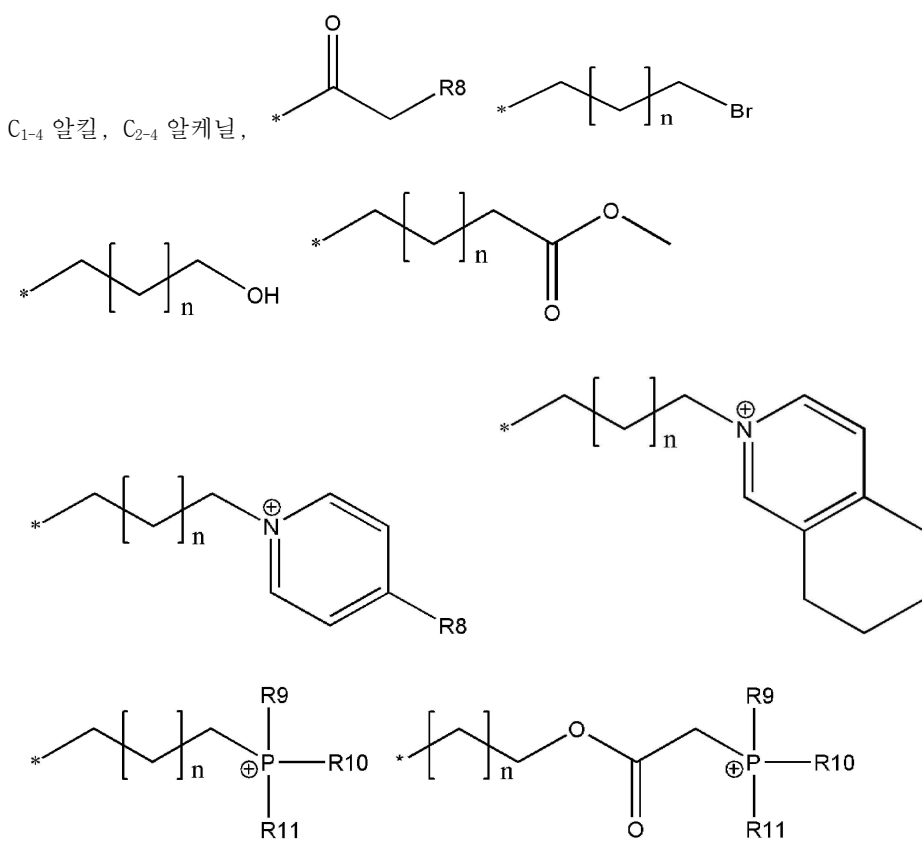
청구항 1에 있어서, 상기 R6은 H, 할로 또는 C₁₋₄ 알킬인 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 R7은 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₂₀ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₂₀ 카르보닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 카보알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 피리디늄, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 이소퀴놀리늄, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 포스포늄인 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 R7은 하기로부터 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염:



여기에서,

n은 1 내지 20의 정수이고;

R8은 H, 할로 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R9, R10 및 R11은 각각 독립적으로 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬 또는 페닐이고;

상기 알킬, 시클로알킬, 또는 페닐은 선택적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시로 치환될 수 있다.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 이

의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염:

- 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-메틸-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-7-부틸-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 7-알릴-2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-에틸-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-프로필-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 7-알릴-2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-프로필-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 7-아세틸-2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-프로피오닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-프로피오닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-7-(3-브로모프로필)-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-7-(6-브로모헥실)-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-7-(3-브로모프로필)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(3-히드록시프로필)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(4-히드록시부틸)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(5-히드록시펜틸)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(6-히드록시헥실)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온;
- 메틸 4-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)부타노에이트;
- 메틸 5-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)펜타노에이트;
- 메틸 6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥사노에이트;
- 1-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이움;
- 1-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)-4-메틸피리딘-1-이움;
- 2-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-2-이움;
- 1-(3-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이움;
- 1-(3-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이움;
- (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리페닐포스포늄;
- (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-*p*-톨릴포스포늄;
- (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-메톡시페닐)포스포늄;
- (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-플루오로페닐)포스포늄;
- (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-*m*-톨릴포스포늄;

(6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-*o*-톨릴포스포늄;
 (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-클로로페닐)포스포늄;
 (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(2-메톡시페닐)포스포늄;
 (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(3,5-디메틸페닐)포스포늄;
 (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스클로헥실포스포늄;
 (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리옥틸포스포늄;
 (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)(메틸)디페닐포스포늄;
 (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)트리페닐포스포늄;
 (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)(메틸)디페닐포스포늄;
 (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)디메틸(페닐)포스포늄;
 (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리페닐포스포늄;
 (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-*p*-톨릴포스포늄;
 (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-메톡시페닐)포스포늄;
 (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-*p*-톨릴포스포늄;
 (10-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)데실)트리페닐포스포늄;
 (4-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로폭시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄;
 (4-(4-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)부톡시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄;
 (4-((5-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)펜틸)옥시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄; 및
 (4-((6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)옥시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄.

청구항 7

청구항 1 내지 6 중 어느 한 항에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은, Hsp90 (Heat shock protein 90)에 비해 TRAP1 (TNF receptor-Associated Protein 1)를 선택적으로 억제하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 9

청구항 7에 있어서, 상기 암은 TRAP1의 활성화와 연관된 암인 것인 약학적 조성물.

청구항 10

청구항 7에 있어서, 상기 암은 유방암, 췌장암, 대장암, 폐암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신경교종, 간암, 난소암, 뇌암, 방광암, 신장암, 신경아세포종, 구강암, 위암, 골암, 직장암, 갑상선암, 피부암, 흑색종, 혈액암, 림프종, 및 췌장신경내분비종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 미토콘드리아 내부 축적이 증가된 TRAP1 선택적 억제제로서의 화합물, 및 이를 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] Hsp90 (Heat shock protein 90)은 악성 세포 변형의 발달 및 진행에 중요한 기능을 갖는 멀티사페론 복합체의 핵심 구성요소로 알려진 분자 샤페론이다. Hsp90은 종양형성 신호전달 경로의 여러 측면에 참여하는 발암성 변이 단백질을 포함하는 다양한 기질 단백질의 활성화 및 안정성을 조절한다. 따라서, Hsp90의 억제는 암 세포의 성장, 생존 및 전이에 중요한 다중 전종양형성(pro-tumorigenic) 경로를 효율적으로 비활성화시킨다. 암 세포에서 Hsp90의 기능을 표적으로 하기 위해 다수의 억제제가 개발되었으며 이미 임상 시험에 들어갔다. Hsp90 패밀리는 Hsp90 α , Hsp90 β , Grp94 및 TRAP1을 포함하는 4 개의 서로 다른 파라로그(paralog)로 구별된다.

[0003] TRAP1 (TNF Receptor-Associated Protein 1)은 미토콘드리아 Hsp90 파라로그(paralog)이며, 다양한 암 세포에서 종종 과발현되어 가혹한 종양 환경에서 세포 대사를 재연결하고 세포 사멸 경로를 억제하므로, 암 치료제 개발을 위한 유망한 표적 단백질로 제안되었다. ATP 결합 포켓의 구조는 Hsp90과 TRAP1가 매우 유사하기 때문에, ATP 포켓을 표적으로 하는 일부 임상적으로 개발된 Hsp90 억제제는 *in vitro*에서 TRAP1 억제 활성을 가졌다. 그러나, 이의 *in vivo* TRAP1 억제 활성은 미토콘드리아 내부에 약물의 제한된 축적 때문에 매우 열악했다.

[0004] Hsp90 억제제 중 벤조퀴논 모이어티를 함유하는 천연 화합물 Geldanamycin 및 그의 유도체는 임상 시험에서 간 독성과 같은 오프-타겟 효과를 나타냈다. 벤조퀴논 모이어티가 없는 합성 퓨린 스캐폴드 PU-H71은 임상 시험에서 감소된 오프-타겟 효과를 나타냈을 뿐만 아니라 *in vitro*에서 증가된 TRAP1 억제 활성을 가졌다. 본 발명자들은 최근 PU-H71을 더욱 최적화하여 DN401을 개발하였으며, DN401은 피라졸로피리미딘 스캐폴드를 갖고, 개선된 TRAP1 결합 친화도를 나타냈다. DN401은 Hsp90 및 TRAP1과 같은 Hsp90 상동단백질을 동시에 저해하는 화합물이며, 이는 대한민국 공개특허공보 제10-2018-0045781호로 공개되어 있다.

[0005] 이에, 미토콘드리아 내부 축적을 증가시키기 위해 개선한 TRAP1 선택적 억제제의 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 일 양상은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0007] 다른 양상은 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, TRAP1의 활성화와 연관된 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0008] 다른 양상은 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

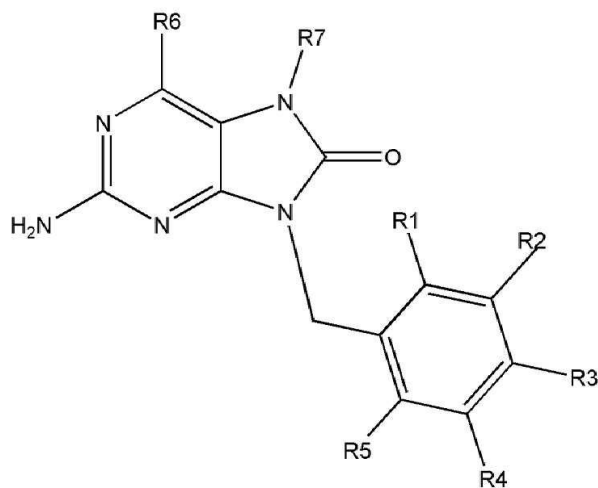
[0009] 다른 양상은 상기 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0010] 다른 양상은 암 예방 또는 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

과제의 해결 수단

[0011] 일 양상은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0012] [화학식 1]



[0013]

[0014] 상기 화학식 1에서,

[0015] R1, R2, R3, R4 및 R5는 각각 독립적으로, H, 할로, 니트릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 설퍼닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 아미노이거나,

[0016] R1, R4 및 R5는 각각 독립적으로, H, 할로, 니트릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₆ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 설퍼닐, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 아미노이고, R2 및 R3은 함께 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 7원의 헤테로고리를 형성하고;

[0017] R6은 H, 할로, 니트릴, 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 알킬, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆ 아미노이고;

[0018] R7은 할로, 니트릴, 니트로, 아미노, 설퍼닐, 설퍼닐, 설폰일, 히드록실, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₃₋₄₀ 시클로알킬, 치환 또는 비치환된 3원 내지 10원의 헤테로시클로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₄₀ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₃₋₄₀ 시클로알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₄₀ 알키닐, 치환 또는 비치환된 C₆₋₁₄ 아릴, 치환 또는 비치환된 C₆₋₃₀ 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 C₆₋₃₀ 아르알킬, 치환 또는 비치환된 C₆₋₃₀ 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 아실, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 카르보닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 카르복실, 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 카보알콕시, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₆₀ 포스포늄이다.

[0019] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 TRAP1 선택적 억제제로 사용 가능하다. 본 발명자들은 퓨린 골격의 N7 위치에 새로운 작용기를 도입하였으며, 합성된 화합물들은 *in vitro* 및 *in vivo*에서 파라로그성(paralogous) 효소 Hsp90에 비해 TRAP1에 대해 매우 선택적인 것으로 확인되었다. 따라서, 일 양상에 따른 화합물들은 우수한 TRAP1 선택적 억제 활성을 가진다.

[0020] 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 미토콘드리아 ROS (reactive oxygen species) 생산을 증가시키고, 미토콘드리아 막 전위를 감소시키는 것을 확인하였다. 따라서, 일 양상에 따른 화합물들은 미토콘드리아 내부로의 축적 정도가 높을 수 있다. 미토콘드리아 내부에 약물이 축적되는 정도가 높으면 TRAP1 억제 활성 효과가 증가할 수 있다.

[0021] 용어 "치환"은 유기 화합물 중의 하나 이상의 수소 원자를 다른 원자단으로 치환하여 유도체를 형성한 경우 수

소 원자 대신에 도입되는 것을 말하고, 치환기는 도입된 원자단을 말한다.

- [0022] 용어 "H"는 수소 또는 중수소를 포함할 수 있다.
- [0023] 용어 "할로 (halo)"는 "할로젠 (halogen)"과 상호교환적으로 사용된다. 상기 할로는 예를 들어, F, Cl, Br, 또는 I 등이다.
- [0024] 용어 "니트릴 (nitrile)"은 탄화수소 또는 그 유도체의 탄소원자에 시아노기가 직접 결합한 화합물의 총칭이다. 용어 "니트로 (nitro)"는 한 개의 질소 원자와 두 개의 산소 원자가 결합한 원자단이다. 용어 "아미노 (amino)"는 암모니아에서 수소 원자 하나가 제거된 형태의 작용기를 의미한다. 상기 아미노는 1차 아민, 2차 아민, 또는 3차 아민 기를 포함할 수 있다.
- [0025] 용어 "설파닐 (sulfanyl)"은 일반식 $R-S-R'$ (여기에서, R은 알킬이고, R'는 H 또는 알킬임)로 표시된다. 용어 "설파닐 (sulfinyl)"은 일반식 $R-SO-R'$ (여기에서, R은 알킬이고, R'는 H 또는 알킬임)로 표시된다. 용어 "설포닐 (sulfonyl)"은 일반식 $R-SO_2-R'$ (여기에서, R은 알킬이고, R'는 H 또는 알킬임)로 표시된다.
- [0026] 용어 "히드록실 (hydroxyl)"은 $-OH$ 로 표시된다.
- [0027] 용어 "헤테로고리"는 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 포화 또는 부분적으로 불포화된 4-, 5-, 6-, 및 7-원의 헤테로고리를 말한다. 용어, "헤테로고리", "헤테로시클릴", "헤테로시클릴 라디칼"은 상호교환적으로 사용된다. 상기 헤테로고리는 예를 들어, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐, 피롤리도닐, 피페리디닐, 옥세타닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥소라닐, 모르폴리닐, 디히드로푸라닐, 디히드로피라닐, 디히드로피리디닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리미디닐, 또는 테트라히드로피리미디닐이다. 상기 헤테로고리는 모노시클릭 또는 바이시클릭일 수 있다.
- [0028] 용어 "알킬 (alkyl)"은 완전 포화된 분지형 또는 비분지형 (또는, 직쇄 또는 선형) 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기 알킬은 C_1 내지 C_{40} , C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{10} , C_1 내지 C_6 , 또는 C_1 내지 C_4 인 알킬기일 수 있다. 상기 알킬은 예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2차 부틸(sec-butyl), n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, iso-아밀, n-헥실, 3-메틸헥실, 2,2-디메틸펜틸, 2,3-디메틸펜틸, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실 등일 수 있다. 상기 알킬은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0029] 용어 "시클로알킬 (cycloalkyl)"은 고리형 알킬 라디칼을 의미한다. 상기 시클로알킬은 C_3 내지 C_{40} , C_3 내지 C_{20} , C_3 내지 C_{10} , C_3 내지 C_7 , 또는 C_5 내지 C_6 인 알킬기일 수 있다. 상기 시클로알킬은 3 내지 7원의 시클로프로필, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다. 상기 시클로알킬은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0030] 용어 "헤테로시클로알킬 (heterocycloalkyl)" 비방향족 고리형 알킬 라디칼을 의미한다. 상기 헤테로시클로알킬은 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 10원, 또는 3 내지 7원을 갖는 것일 수 있다. 상기 헤테로시클로알킬은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0031] 용어 "할로알킬 (haloalkyl)"은 모노알킬 또는 폴리할로알킬을 포함할 수 있다. 상기 할로알킬은 C_1 내지 C_{40} , C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{10} , C_1 내지 C_6 , 또는 C_3 내지 C_6 인 할로알킬기일 수 있다. 상기 할로알킬은 예를 들어, 3-브로모프로필, 4-브로모부틸, 5-브로모펜틸, 6-브로모헥실, 7-브로모헵틸 등을 포함할 수 있다. 상기 할로알킬은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0032] 용어 "히드록시알킬 (hydroxyalkyl)"은 C_1 내지 C_{40} , C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{10} , C_1 내지 C_6 , 또는 C_3 내지 C_6 인 히드록시알킬기일 수 있다. 상기 히드록시알킬은 예를 들어, 3-히드록시프로필, 4-히드록시부틸, 5-히드록시펜틸, 6-히드록시헥실, 7-히드록시헵틸 등을 포함할 수 있다. 상기 히드록시알킬은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0033] 용어 "알케닐 (alkenyl)"은 적어도 하나 이상의 탄소-탄소 이중결합($C=C$)을 갖는 불포화된 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기 알케닐은 C_2 내지 C_{40} , C_2 내지 C_{20} , C_2 내지 C_{10} , C_2 내지 C_6 , 또는 C_2 내지 C_4 인 알케닐기일 수 있다. 상기 알케닐은 예를 들어, 비닐, 프로페닐(또는 알릴), 부테닐, 펜테닐, 헥세닐 등일 수 있다. 상기 알케닐은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0034] 용어 "시클로알케닐 (cycloalkenyl)"은 고리 탄소 원자 및 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 고리형 탄화수소 기를 의미한다. 상기 시클로알케닐은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0035] 용어 "알키닐 (alkynyl)"은 하나 이상의 삼중 결합을 가지는 직쇄 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 말한다. 상기

알킬닐은 C_2 내지 C_{40} , C_2 내지 C_{20} , C_2 내지 C_{10} , C_2 내지 C_6 , 또는 C_2 내지 C_4 인 알킬닐기일 수 있다. 상기 알킬닐은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0036] 용어 "아릴 (aryl)"은 방향족 탄화수소에서 수소 원자 1개를 제외한 원자단을 의미한다. 상기 아릴은 C_{6-14} 의 모노-, 비(bi)- 또는 트리(tri)- 고리 시스템일 수 있다. 상기 아릴은 예를 들어, 페닐, 톨릴, 크실렌, 비페닐, 나프틸, 안트릴, 페난트릴 등을 포함할 수 있다. 상기 아릴은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0037] 용어 "헤테로아릴 (heteroaryl)"은 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 방향족 고리를 포함한다. 상기 아릴은 C_{6-30} 의 모노-, 비(bi)- 또는 트리(tri)- 고리 시스템일 수 있다. 상기 헤테로아릴은 예를 들어, 피리딜, 피리디늄, 피리미딜, 피리미디늄, 퀴놀릴, 퀴놀리늄, 이소퀴놀릴, 이소퀴놀리늄, 인돌릴, 퓨리닐 등을 포함할 수 있다. 상기 헤테로아릴은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0038] 용어 "아르알킬 (aralkyl)"은 방향족 탄화수소기(아릴기)가 알킬기의 탄소에 치환되어 형성된 복합기를 의미한다. 상기 아르알킬은 C_6 내지 C_{30} 인 아르알킬기일 수 있다. 상기 아르알킬은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0039] 용어 "헤테로아르알킬 (heteroaralkyl)"은 헤테로아릴기가 알킬기의 탄소에 치환되어 형성된 복합기를 의미한다. 상기 헤테로아르알킬은 C_6 내지 C_{30} 인 헤테로아르알킬기일 수 있다. 상기 헤테로아르알킬은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0040] 용어 "피리디늄 (pyridinium)"은 피리딘의 질소 원자에 알킬기 등이 결합하여 공유 결합 원자가 4의 양이온을 형성하고, 피리딘 고리의 질소가 사차 암모늄형이 된 화합물을 의미한다. 상기 피리디늄은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0041] 용어 "이소퀴놀리늄 (isoquinolinium)"은 이소퀴놀린의 질소 원자에 알킬기 등이 결합하여 공유 결합 원자가 4의 양이온을 형성하고, 이소퀴놀린 고리의 질소가 사차 암모늄형이 된 화합물을 의미한다. 상기 이소퀴놀리늄은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0042] 용어 "알콕시 (alkoxy)"는 일반식 $R-O-$ (여기에서, R은 알킬임)로 표시되며, 알킬기가 산소와 결합된 형태의 1가 원자단을 의미한다. 상기 알콕시는 C_1 내지 C_{40} , C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{10} , C_1 내지 C_6 , 또는 C_1 내지 C_4 인 알콕시일 수 있다. 상기 알콕시는 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등일 수 있다. 상기 알콕시는 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0043] 용어 "아실 (acyl)"은 카복실산의 카복시기 $-COOH$ 에서 OH를 제거한 나머지 기를 의미한다. 상기 아실은 C_1 내지 C_{40} , C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{10} , C_1 내지 C_6 , 또는 C_1 내지 C_4 인 아실기일 수 있다. 상기 아실은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0044] 용어 "카르보닐 (carbonyl)"은 일반식 $R-CO-$ (여기에서, R은 H 또는 알킬임)로 표시된다. 상기 카르보닐은 C_1 내지 C_{40} , C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{10} , C_1 내지 C_6 , 또는 C_1 내지 C_4 인 카르보닐기일 수 있다. 상기 카르보닐은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0045] 용어 "카르복실 (carboxyl)"은 $-COOH$ 를 포함한다. 상기 카르복실은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0046] 용어 "카보알콕시"는 $-COO-$ 를 포함하는 원자단을 의미한다. 상기 카보알콕시는 C_1 내지 C_{40} , C_1 내지 C_{20} , C_1 내지 C_{10} , 또는 C_1 내지 C_6 인 카보알콕시기일 수 있다. 상기 카보알콕시는 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

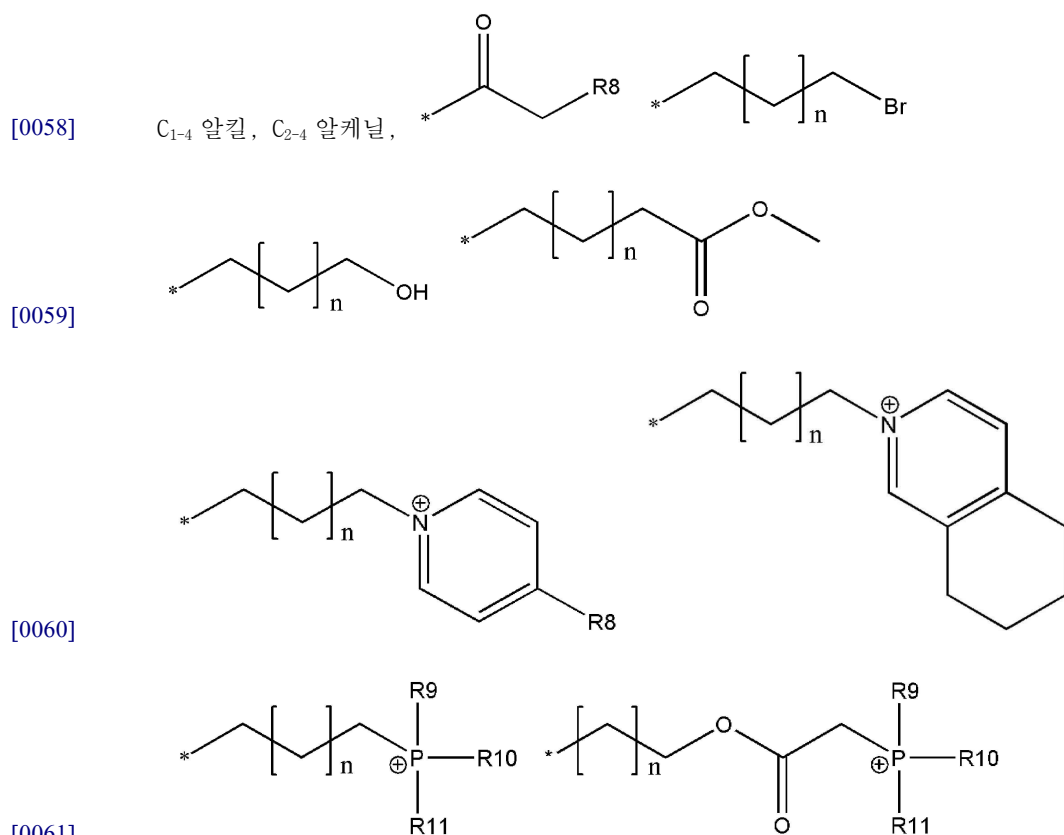
[0047] 용어 "포스포늄 (phosphonium)"은 포스포노기의 인 원자에 알킬기 등이 결합하여 양이온을 형성한 화합물을 포함한다. 상기 포스포늄은 $R-[P(R')(R'')(R''')]^+$ (여기에서, R' , R'' 및 R''' 은 각각 독립적으로 H, 알킬, 아릴, 할라이드일 수 있고, R은 지방족 탄화수소일 수 있음)로 표시될 수 있다. 상기 포스포늄은 예를 들어, 트리페닐포스포늄(Triphenylphosphonium, TPP)을 포함할 수 있다. 상기 포스포늄은 임의 선택적으로 치환될 수 있다.

[0048] 상기 화학식 1에서, 상기 R_1 , R_2 및 R_4 는 H이고, R_3 및 R_5 는 할로일 수 있다.

[0049] 상기 화학식 1에서, 상기 R_1 , R_2 및 R_4 는 H이고, R_3 은 Br이고, R_5 는 F일 수 있다.

[0050] 상기 화학식 1에서, 상기 R_1 , R_4 및 R_5 는 H이고, R_2 및 R_3 은 할로일 수 있다.

- [0051] 상기 화학식 1에서, 상기 R1, R4 및 R5는 H이고, R2 및 R3은 C1일 수 있다.
- [0052] 상기 화학식 1에서, 상기 R1, R3 및 R5는 각각 독립적으로 할로 또는 C₁₋₄ 알킬이고, R2 및 R4는 H일 수 있다.
- [0053] 상기 화학식 1에서, 상기 R1 및 R5는 C₁₋₄ 알킬이고, R3은 할로이고, R2 및 R4는 H일 수 있다.
- [0054] 상기 화학식 1에서, 상기 R1 및 R5는 메틸이고, R3은 Br이고, R2 및 R4는 H일 수 있다.
- [0055] 상기 화학식 1에서, 상기 R6은 H, 할로 또는 C₁₋₄ 알킬일 수 있다.
- [0056] 상기 화학식 1에서, 상기 R7은 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 알킬, 치환 또는 비치환된 C₂₋₂₀ 알케닐, 치환 또는 비치환된 C₂₋₂₀ 카르보닐, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 할로알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 히드록시알킬, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 카보알콕시, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 피리디늄, 치환 또는 비치환된 C₁₋₂₀ 이소퀴놀리늄, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₄₀ 포스포늄일 수 있다.
- [0057] 일 구체예에서, 상기 화학식 1에서, 상기 R7은 하기로부터 선택될 수 있다:



- [0062] 여기에서,
- [0063] n은 1 내지 20의 정수이고;
- [0064] R8은 H, 할로 또는 C₁₋₆ 알킬이고;
- [0065] R9, R10 및 R11은 각각 독립적으로 H, C₁₋₁₀ 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬 또는 페닐이고;
- [0066] 상기 알킬, 시클로알킬, 또는 페닐은 선택적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 알콕시로 치환될 수 있다.
- [0067] 일 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물은 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다:
- [0068] 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-메틸-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 4a);
- [0069] 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-7-부틸-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 4b);

- [0070] 7-알릴-2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 4c);
- [0071] 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-에틸-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 4d);
- [0072] 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-프로필-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 4e);
- [0073] 7-알릴-2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 4f);
- [0074] 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-프로필-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 4g);
- [0075] 7-아세틸-2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 5a);
- [0076] 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-프로피오닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 5b);
- [0077] 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-프로피오닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 5c);
- [0078] 2-아미노-7-(3-브로모프로필)-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 6a);
- [0079] 2-아미노-7-(6-브로모헥실)-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 6b);
- [0080] 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-7-(3-브로모프로필)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 6c);
- [0081] 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(3-히드록시프로필)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 7a);
- [0082] 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(4-히드록시부틸)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 7b);
- [0083] 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(5-히드록시펜틸)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 7c);
- [0084] 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(6-히드록시헥실)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (화합물 7d);
- [0085] 메틸 4-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)부타노에이트 (화합물 8a);
- [0086] 메틸 5-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)펜타노에이트 (화합물 8b);
- [0087] 메틸 6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥사노에이트 (화합물 8c);
- [0088] 1-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이움 (화합물 10a);
- [0089] 1-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)-4-메틸피리딘-1-이움 (화합물 10b);
- [0090] 2-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-2-이움 (화합물 10c);
- [0091] 1-(3-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이움 (화합물 10d);
- [0092] 1-(3-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이움 (화합물 10e);
- [0093] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리페닐포스포늄 (화합물 11a);
- [0094] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-p-톨릴포스포늄 (화합물 11b);
- [0095] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-메톡시페닐)포스포늄 (화합물 11c);
- [0096] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-플루오로페닐)포스포늄 (화합물 11d);

- [0097] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-m-톨릴포스포늄 (화합물 11e);
- [0098] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-o-톨릴포스포늄 (화합물 11f);
- [0099] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-클로로페닐)포스포늄 (화합물 11g);
- [0100] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(2-메톡시페닐)포스포늄 (화합물 11h);
- [0101] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(3,5-디메틸페닐)포스포늄 (화합물 11i);
- [0102] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스클로헥실포스포늄 (화합물 11j);
- [0103] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리옥틸포스포늄 (화합물 11k);
- [0104] (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)(메틸)디페닐포스포늄 (화합물 11l);
- [0105] (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)트리페닐포스포늄 (화합물 11m);
- [0106] (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)(메틸)디페닐포스포늄 (화합물 11n);
- [0107] (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)디메틸(페닐)포스포늄 (화합물 11o);
- [0108] (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리페닐포스포늄 (화합물 13a);
- [0109] (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-p-톨릴포스포늄 (화합물 13b);
- [0110] (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-메톡시페닐)포스포늄 (화합물 13c);
- [0111] (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-p-톨릴포스포늄 (화합물 13d);
- [0112] (10-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)데실)트리페닐포스포늄 (화합물 13e);
- [0113] (4-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로폭시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄 (화합물 14a);
- [0114] (4-(4-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)부톡시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄 (화합물 14b);
- [0115] (4-((5-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)펜틸)옥시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄 (화합물 14c); 및
- [0116] (4-((6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)옥시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄 (화합물 14d).
- [0117] 용어 "입체이성질체"의 "이성질체(isomer)"는 분자식은 같지만 분자 내에 있는 구성 원자의 연결 방식이나 공간 배열이 동일하지 않은 화합물을 말한다. 이성질체는 예를 들면, 구조 이성질체(structural isomers), 및 입체이

성질체(stereoisomer)를 포함한다. 상기 입체이성질체는 부분입체 이성질체(diastereomer) 또는 거울상 이성질체(enantiomer)일 수 있다. 거울상이성질체는 왼손과 오른손의 관계처럼 그 거울상과 겹쳐지지 않는 이성질체를 말하고, 광학 이성질체(optical isomer)라고도 한다. 거울상 이성질체는 키랄 중심 탄소에 4개 이상의 치환기가 서로 다른 경우 R(Rectus: 시계방향) 및 S(Sinister: 반시계 방향)로 구분한다. 부분입체이성질체는 거울상 관계가 아닌 입체 이성질체를 말하고, 원자의 공간 배열이 달라 생기 시스(cis)-트랜스(trans) 이성질체로 나눌 수 있다.

- [0118] 용어 "용매화물(solvate)"는 유기 또는 무기 용매에 용매화된 화합물을 말한다. 상기 용매화물은 예를 들어 수화물이다.
- [0119] 용어 "염(salt)"은 화합물의 무기 및 유기산 부가염을 말한다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 염일 수 있다. 상기 무기산염은 염산염, 브롬산염, 인산염, 황산염, 또는 이황산염일 수 있다. 상기 유기산염은 포름산염, 아세트산염, 프로피온산염, 젖산염, 옥살산염, 주석산염, 말산염, 말레인산염, 구연산염, 푸마르산염, 베실산염, 캄실산염, 에디실염, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산염, 벤조산염, 글루콘산염, 메탄술폰산염, 글리콜산염, 숙신산염, 4-톨루엔술폰산염, 갈록투론산염, 엠본산염, 글루탐산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염, 또는 아스파르트산염일 수 있다. 상기 금속염은 칼슘염, 나트륨염, 마그네슘염, 스트론튬염, 또는 칼륨염일 수 있다.
- [0120] 다른 양상은 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, TRAP1의 활성과 연관된 질환의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0121] 다른 양상은 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 암 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.
- [0122] 화합물, 입체이성질체, 용매화물, 및 약학적으로 허용가능한 염은 전술한 바와 같다.
- [0123] 용어 "예방"은 조성물의 투여에 의해 질병을 억제시키거나 발병을 지연시키는 모든 행위를 말한다. 용어 "치료"는 조성물의 투여에 의해 질병의 증세가 호전되거나 이렇게 변경하는 모든 행위를 말한다.
- [0124] 상기 약학적 조성물에 있어서, 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은, Hsp90 (Heat shock protein 90)에 비해 TRAP1 (TNF receptor-Associated Protein 1)를 선택적으로 억제하는 것일 수 있다. 예를 들어, 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 암세포의 세포자살 (apoptosis)을 유도하는 것일 수 있다.
- [0125] 상기 약학적 조성물에 있어서, 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은, 정상세포에 대해서는 유의미한 독성이 없으나, 암세포에 대해 세포독성을 가질 수 있다.
- [0126] 상기 약학적 조성물에 있어서, 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은, TRAP1 클라이언트 단백질 SDHB를 불안정하게 하고, 미토콘드리아 기능 장애로 인해 AMPK를 활성화시킬 수 있으며, 미토콘드리아 ROS 생산을 증가시키고 미토콘드리아 막 전위를 감소시킬 수 있으므로, 미토콘드리아 내부로의 축적이 매우 높은 정도로 이루어져 *in vivo* TRAP1 억제 활성이 우수할 수 있다.
- [0127] 상기 약학적 조성물에 있어서, 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은, *in vivo*에서 종양 성장을 강력하게 억제함을 확인하였으므로, 암 예방 또는 치료 용도로 사용될 수 있다.
- [0128] 상기 암은 TRAP1의 활성과 연관된 암일 수 있다. TRAP1의 활성과 연관된 암은, 예를 들어, 유방암, 췌장암, 대장암, 폐암 (Kang, Byoung Heon, et al. "Regulation of tumor cell mitochondrial homeostasis by an organelle-specific Hsp90 chaperone network." *Cell* 131.2 (2007): 257-270; Costantino, Eleonora, et al. "TRAP1, a novel mitochondrial chaperone responsible for multi-drug resistance and protection from apoptotic in human colorectal carcinoma cells." *Cancer letters* 279.1 (2009): 39-46); 전립선암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신경교종, 간암 (Park, Hye-Kyung, et al. "Unleashing the full potential of Hsp90 inhibitors as cancer therapeutics through simultaneous inactivation of Hsp90, Grp94, and TRAP1." *Experimental & molecular medicine* (2020): 1-13); 난소암 (Aust, Stefanie, et al. "Role of TRAP1 and estrogen receptor alpha in patients with ovarian cancer-a study of the OVCAD consortium." *Molecular cancer* 11.1 (2012): 69); 뇌암 (Park, Hye-Kyung, et al. "Interplay between TRAP1 and sirtuin-3 modulates mitochondrial respiration and oxidative stress to maintain stemness of glioma stem cells."

Cancer research 79.7 (2019): 1369-1382); 방광암, 신장암 (Yoshida, Soichiro, et al. "Molecular chaperone TRAP1 regulates a metabolic switch between mitochondrial respiration and aerobic glycolysis." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110.17 (2013): E1604-E1612; Si, Tong, et al. "Expression of tumor necrosis factor receptor-associated protein 1 and its clinical significance in kidney cancer." *International journal of clinical and experimental pathology* 8.10 (2015): 13090.); 신경아세포종 (Ramkumar, Balaji, et al. "Mitochondrial chaperone, TRAP1 as a potential pharmacological target to combat cancer metabolism." *Mitochondrion* 50 (2020): 42-50); 구강암 (Landriscina, Matteo, et al. "Mitochondrial chaperone Trap1 and the calcium binding protein Sorcin interact and protect cells against apoptosis induced by antitlastic agents." *Cancer research* 70.16 (2010): 6577-6586); 위암 (Han, Ping, Qing-Ling Wang, and Xia Zhang. "Expression of TRAP1 in gastric cancer tissue and its correlation with malignant biology." *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 9.1 (2016): 67-71); 골암 (Gesualdi, N. Montesano, et al. "Tumor necrosis factor-associated protein 1 (TRAP-1) protects cells from oxidative stress and apoptosis." *Stress* 10.4 (2007): 342-350); 직장암 (Chen, Ru, et al. "Up-regulation of mitochondrial chaperone TRAP1 in ulcerative colitis associated colorectal cancer." *World Journal of Gastroenterology: WJG* 20.45 (2014): 17037); 갑상선암 (Palladino, Giuseppe, et al. "TRAP1 regulates cell cycle and apoptosis in thyroid carcinoma cells." *Endocrine-related cancer* 23.9 (2016): 699-709); 피부암, 흑색종 (Basit, Farhan, et al. "Mitochondrial complex I inhibition triggers a mitophagy-dependent ROS increase leading to necroptosis and ferroptosis in melanoma cells." *Cell death & disease* 8.3 (2017): e2716-e2716); 혈액암, 림프종, 췌장신경내분비종양 (Hu, Jiangting, et al. "TRAP1 is involved in cell cycle regulated by retinoblastoma susceptibility gene (RB1) in early hypoxia and has variable expression patterns in human tumors." *Journal of Cancer Research Updates* 2.3 (2013): 194-210) 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

- [0129] 일 구체예에서, 상기 암은 유방암, 췌장암, 대장암, 폐암, 전립선암, 자궁경부암, 자궁내막암, 신경교종, 간암, 난소암, 뇌암, 방광암, 신장암, 신경아세포종, 구강암, 위암, 골암, 직장암, 갑상선암, 피부암, 흑색종, 혈액암, 림프종, 및 췌장신경내분비종양으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0130] 상기 약학적 조성물은 항암 활성을 갖는 공지의 유효성분을 더 포함할 수 있다. 항암 활성을 갖는 공지의 유효 성분은 항암제일 수 있다. 상기 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염과 상기 항암제는 동시 또는 순차 투여를 위한 단일 또는 개별 조성물일 수 있다.
- [0131] 상기 약학적 조성물은 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있다. 담체, 부형제 및 희석제는 예를 들면, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 또는 광물유를 포함할 수 있다.
- [0132] 상기 약학적 조성물은 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화될 수 있다. 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충진제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다.
- [0133] 상기 약학적 조성물에 있어서, 경구 투여를 위한 고형 제제는 정제, 환제, 산제, 과립제, 또는 캡슐제일 수 있다. 상기 고형 제제는 부형제를 더 포함할 수 있다. 부형제는 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트(calcium carbonate), 수크로스(sucrose), 락토오스(lactose), 또는 젤라틴일 수 있다. 또한, 상기 고형 제제는 마그네슘 스테아레이트, 또는 탈크와 같은 윤활제를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물에 있어서, 경구를 위한 액상 제제는 현탁제, 내용액제, 유제, 또는 시럽제일 수 있다. 상기 액상 제제는 물, 또는 리퀴드 파라핀을 포함할 수 있다. 상기 액상 제제는 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 또는 보존제를 포함할 수 있다. 상기 약학적 조성물에 있어서, 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수용액, 비수용성제, 현탁제, 유제, 동결건조 또는 및 좌제일 수 있다. 비수용성제 또는 현탁제는 식물성 기름 또는 에스테르를 포함할 수 있다. 식물성 기름은 예를 들면, 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 또는 올리브 오일일 수 있다. 에스테르는 예를 들면 에틸올레이트일 수 있다. 좌제의 기제는 위텡솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라

우린지, 또는 글리세로젤라틴 일 수 있다.

- [0134] 상기 약학적 조성물은 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염을 유효한 양으로 포함할 수 있다. 용어 "유효한 양"은 예방 또는 치료를 필요로 하는 개체에게 투여되는 경우 예방 또는 치료의 효과를 나타내기 위해 충분한 양을 말한다. 상기 유효한 양은 당업자가 선택되는 세포 또는 개체에 따라 적절하게 선택할 수 있다. 상기 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 개체의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 그러나, 상기 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들면, 약 0.0001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 또는 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 양을 1일 1회 내지 24회, 2일 내지 1주에 1 내지 7회, 또는 1개월 내지 12개월에 1 내지 24회로 나누어 투여할 수 있다. 상기 약학적 조성물에서 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 전체 조성물 총 중량에 대하여 약 0.0001 중량% 내지 약 10 중량%, 또는 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%로 포함될 수 있다.
- [0135] 투여 방법은 경구, 또는 비경구 투여일 수 있다. 투여 방법은 예를 들어, 경구, 경피, 피하, 직장, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 국소, 코안(intranasal), 기관내(intratracheal), 또는 피내 경로일 수 있다. 상기 조성물은 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0136] 다른 양상은 일 양상에 따른 약학적 조성물을 개체에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0137] 상기 약학적 조성물, 암, 예방, 및 치료는 전술한 바와 같다.
- [0138] 상기 개체는 포유동물, 예를 들면, 인간, 마우스, 래트, 소, 말, 돼지, 개, 원숭이, 양, 염소 또는 고양이일 수 있다. 상기 개체는 암과 연관된 증상을 앓고 있거나, 앓을 가능성이 큰 개체일 수 있다.
- [0139] 상기 방법은 상기 개체에 항암제를 투여하는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 항암제는 화학식 1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염과 동시, 개별, 또는 순차로 상기 개체에 투여될 수 있다.
- [0140] 투여 방법은 경구, 또는 비경구 투여일 수 있다. 투여 방법은 예를 들어, 경구, 경피, 피하, 직장, 정맥내, 동맥내, 복강내, 근육내, 흉골내, 국소, 코안(intranasal), 기관내(intratracheal), 또는 피내 경로일 수 있다. 상기 약학적 조성물은 전신적으로 또는 국부적으로 투여될 수 있고, 단독으로 또는 다른 약학적 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다.
- [0141] 상기 약학적 조성물의 바람직한 투여량은 환자의 상태 및 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만, 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있다. 상기 투여량은 예를 들어, 성인 기준으로 약 0.001 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.01 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 1 mg/kg의 범위 내 일 수 있다. 상기 투여는 1일 1회, 1일 다회, 또는 1주일에 1회, 2주일에 1회, 3주일에 1회, 또는 4주일에 1회 내지 1년에 1회 투여될 수 있다.
- [0142] 다른 양상은 암 예방 또는 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 일 양상에 따른 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다.

발명의 효과

- [0143] 일 양상에 따른 신규 화합물, 이의 입체이성질체, 용매화물, 또는 약학적으로 허용가능한 염은 TRAP1 선택적 억제 활성을 가지며, 미토콘드리아에 축적되는 정도가 높으므로, TRAP1과 연관된 다양한 종류의 암을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0144] 도 1은 화합물 13a (SJ-T140), Gamitrinib, SMTIN-P01, 및 DN401의 세포독성을 생존율(%)로 나타낸 것이다.
- 도 2A는 PC3 세포를 10 μ M 약물로 6시간 동안 처리하고, 웨스턴 블롯으로 분석한 결과이다.
- 도 2B는 Mito-SOX 및 TMRM 표지한 PC3 세포를 10 μ M 약물로 6시간 동안 처리하고, 유세포분석(flow cytometry)으로 분석한 결과이다.

도 3A는 약물 처리 일수별 종양 부피(mm³)를 나타낸 그래프이다.

도 3B는 약물 처리 후 종양 무게를 나타낸 것이다. n.s.: 유의하지 않음(not significant); **: p=0.0063.

도 3C는 약물 처리 전 대비 약물 처리 후의 상대적 마우스 체중을 나타낸 것이다. n.s.: 유의하지 않음(not significant)

도 3D는 약물 처리 후 채취한 종양을 웨스턴 블롯으로 분석한 결과이다.

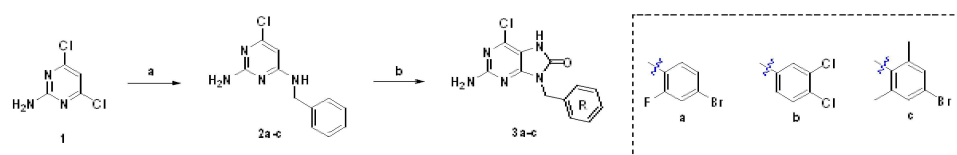
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

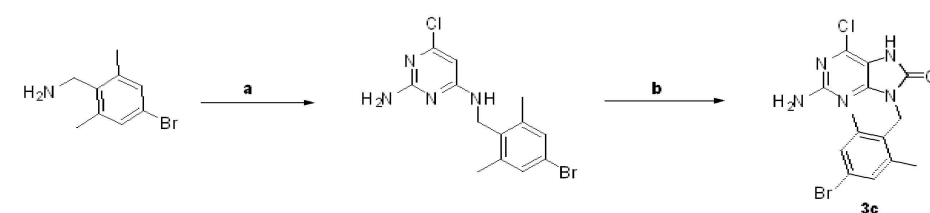
합성 방법

제조예 1: 화합물 3a 내지 3c의 합성

[화합물 3a 내지 3c의 합성을 위한 반응도식]



[화합물 3c 합성을 위한 반응도식]



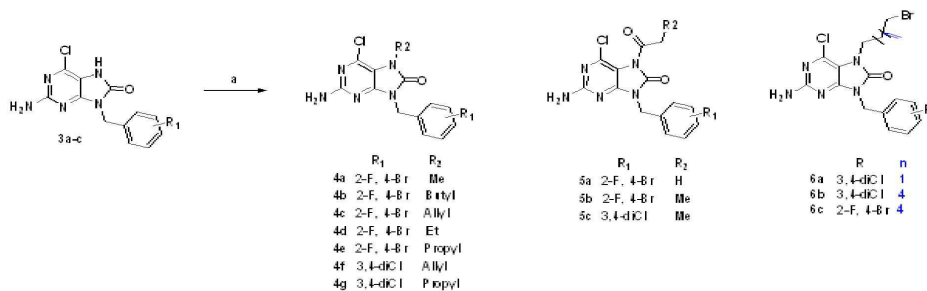
제조예 1-1: 2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (3c).

4-브로모-2,6-디메틸-벤질아민 (8 mmol), 4,6-디클로로피리미딘-2,5-디아민 (8 mmol, 1.432 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (10.4 mmol, 1.344g)을 n-부탄올 (3 mL) 중에서 마이크로웨이브 반응기에서 170 ℃에서 3.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 한 후, 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (EA/Hex)로 정제하여 중간체를 얻었다. 그 중간체 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 (carbonyldiimidazole, CDI)을 무수 DMF(3 mL) 중에서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 침전된 생성물이 형성되면, 조 혼합물을 물과 에테르로 여과하였다. 여과물을 오븐을 사용하여 건조하여 화합물 3c를 얻었다.

수율: 59%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 6.49 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 2.35 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 158.73, 153.23, 152.91, 141.14, 135.98, 131.93, 130.79, 120.83, 110.48, 38.62, 20.25; HRMS (ESI, m/z) C₁₄H₁₃BrClN₅O [M+H]⁺ 계산치 382.0065, 실측치 382.0067.

실시예 1: 화합물 4a 내지 4g, 5a 내지 5c, 6a 내지 6c의 합성

[0156] [반응도식 1]



[0157]

[0158] 화합물 3a-c (0.1 mmol), 알킬 브로마이드 또는 알킬 할라이드 (0.13 mmol), 및 탄산칼륨 (0.13 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (DMF, 3 mL) 중에서 밀봉된 반응 용기에서 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 첨가한 다음, 디클로로메탄 (DCM, 20 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 MgSO₄로 건조하고 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/Hex)로 정제하여 화합물 4a-g, 5a-c, 및 6a-c를 얻었다.

[0159] 실시예 1-1: 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-메틸-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (4a)

[0160] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.44 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 159.6 (d, J = 250.6 Hz), 158.4, 152.4, 151.6, 136.1, 130.8 (d, J = 4.6 Hz), 127.7 (d, J = 3.6 Hz), 122.6 (d, J = 14.7 Hz), 120.9 (d, J = 9.4 Hz), 118.8 (d, J = 24.6 Hz), 110.8, 36.8 (d, J = 4.9 Hz), 28.7; HRMS (ESI, m/z) C₁₃H₁₀BrClFN₅O [M+H]⁺ 계산치 387.9796, 실측치 387.9792.

[0161] 실시예 1-2: 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-7-부틸-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (4b)

[0162] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 2H), 1.72 (p, J = 7.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 159.6 (d, J = 250.7 Hz), 158.4, 152.1, 151.7, 135.8, 130.7 (d, J = 4.4 Hz), 127.6 (d, J = 3.6 Hz), 122.5 (d, J = 14.5 Hz), 120.9 (d, J = 9.4 Hz), 118.7 (d, J = 24.5 Hz), 109.9, 41.0, 36.7 (d, J = 4.5 Hz), 31.6, 19.1, 13.5; HRMS (ESI, m/z) C₁₆H₁₆BrClFN₅O [M+H]⁺ 계산치 430.0262, 실측치 430.0266.

[0163] 실시예 1-3: 7-알릴-2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (4c)

[0164] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (dd, J = 9.8, 1.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.02 - 5.88 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.57 - 4.48 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 159.6 (d, J = 250.6 Hz), 158.5, 152.0, 151.8, 136.1, 133.4, 130.7 (d, J = 4.5 Hz), 127.7 (d, J = 3.7 Hz), 122.6 (d, J = 14.6 Hz), 120.9 (d, J = 9.6 Hz), 118.8 (d, J = 24.6 Hz), 116.0, 109.9, 43.2, 36.9 (d, J = 4.3 Hz); MS (ESI, m/z) C₁₅H₁₂BrClFN₅O [M+H]⁺ 계산치 411.9971, 실측치 411.9973.

[0165] 실시예 1-4: 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-에틸-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (4d)

[0166] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 159.6 (d, J = 250.6 Hz), 158.4, 151.9, 151.8, 135.7, 130.7 (d, J = 4.6 Hz), 127.7 (d, J = 3.6 Hz), 122.6 (d, J = 14.5 Hz), 120.9 (d, J = 9.6 Hz), 118.8 (d, J = 24.5 Hz), 109.8, 36.8 (d, J = 4.6 Hz), 36.4, 15.0; HRMS (ESI,

m/z) C₁₄H₁₂BrClFN₅O [M+H]⁺ 계산치 399.9971, 실측치 399.9974.

[0167] 실시예 1-5: 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-프로필-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (4e)

[0168] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 - 7.19 (m, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.04 - 3.94 (m, 2H), 1.77 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 159.6 (d, J = 250.5 Hz), 158.4, 152.2, 151.8, 135.8, 130.7 (d, J = 27.2 Hz), 127.7 (d, J = 27.4 Hz), 122.6 (d, J = 15.0 Hz), 120.9 (d, J = 9.7 Hz), 118.8 (t, J = 23.6 Hz), 110.0, 42.8 (t, J = 21.4 Hz), 36.8 (dt J = 45.5, 5.1 Hz), 22.7 (t, J = 29.6 Hz), 10.7 (q, J = 28.5 Hz); HRMS (ESI, m/z) C₁₅H₁₄BrClFN₅O [M+H]⁺ 계산치 416.0105, 실측치 416.0111.

[0169] 실시예 1-6: 7-알릴-2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (4f)

[0170] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 5.93 (ddt, J = 17.1, 10.4, 5.3 Hz, 1H), 5.22 (dq, J = 10.3, 1.3 Hz, 1H), 5.14 (dq, J = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.64 (dt, J = 5.3, 1.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 152.6, 151.8, 137.1, 135.8, 135.8, 132.7, 132.4, 132.3, 130.7, 130.5, 127.9, 117.7, 111.7, 44.0, 42.8; HRMS (ESI, m/z) C₁₅H₁₂Cl₃N₅O [M+H]⁺ 계산치 384.0180, 실측치 384.0182.

[0171] 실시예 1-7: 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-프로필-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (4g)

[0172] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 3.2 Hz, 4H), 4.01 - 3.94 (m, 2H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 157.7, 152.9, 151.9, 136.9, 136.0, 132.9, 132.4, 130.8, 130.6, 128.0, 112.1, 43.7, 42.9, 23.6, 11.0; HRMS (ESI, m/z) C₁₅H₁₄Cl₃N₅O [M+H]⁺ 계산치 386.0337, 실측치 386.0338.

[0173] 실시예 1-8: 7-아세틸-2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (5a)

[0174] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 2.58 (s, 2H); HRMS (ESI, m/z) C₁₄H₁₀BrClFN₅O₂ [M+H]⁺ 계산치 415.9742, 실측치 415.9742.

[0175] 실시예 1-9: 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7-프로피오닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (5b)

[0176] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 3.02 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.13 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 170.9, 159.6 (d, J = 250.7 Hz), 159.6, 153.6, 151.1, 142.8, 131.1 (d, J = 4.3 Hz), 127.6 (d, J = 3.6 Hz), 122.0 (d, J = 14.6 Hz), 121.1 (d, J = 9.7 Hz), 118.7 (d, J = 24.5 Hz), 108.1, 37.1 (d, J = 4.7 Hz), 30.4, 8.4; HRMS (ESI, m/z) C₁₅H₁₂BrClFN₅O₂ [M+H]⁺ 계산치 415.9898, 실측치 415.9900.

[0177] 실시예 1-10: 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-프로피오닐-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (5c)

[0178] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 159.2, 153.4, 151.3, 144.3, 135.1, 133.0, 132.9, 131.0, 130.8, 128.2, 109.9, 43.0, 31.7, 8.6; HRMS (ESI, m/z) C₁₅H₁₂Cl₃N₅O₂ [M+H]⁺ 계산치 400.0129, 실측치 400.0131.

[0179] 실시예 1-11: 2-아미노-7-(3-브로모프로필)-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (6a)

[0180] 수율: 44%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.22 - 4.14 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.42 - 2.18 (m, 2H); MS (ESI, m/z) $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{BrCl}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 463.94, 실측치 463.95.

[0181] 실시예 1-12: 2-아미노-7-(6-브로모헥실)-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (6b)

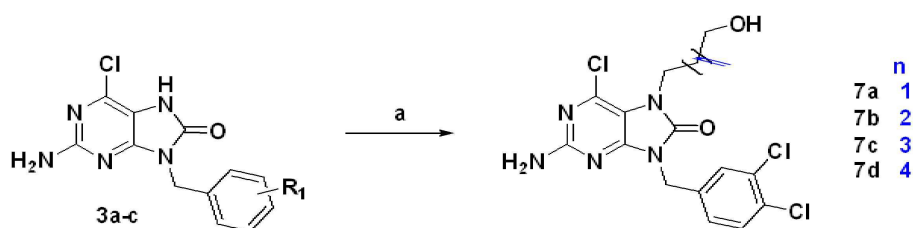
[0182] 수율: 44%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 4.94 (s, 4H), 4.92 (s, 4H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H); MS (ESI, m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{BrCl}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 505.99, 실측치 505.95.

[0183] 실시예 1-13: 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-7-(3-브로모프로필)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (6c)

[0184] 수율: 38%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26 - 7.15 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.39 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 2H), 1.49 (dtd, J = 9.1, 7.0, 5.8 Hz, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.31 (d, J = 253.0 Hz), 157.62, 152.77, 151.92, 136.65, 131.12 (d, J = 4.3 Hz), 127.64 (d, J = 3.7 Hz), 122.23 (d, J = 9.2 Hz), 121.90 (d, J = 14.8 Hz), 119.31 (d, J = 24.5 Hz), 111.81, 41.92, 37.21 (d, J = 4.4 Hz), 33.63, 32.57, 29.95, 27.73, 25.66; MS (ESI, m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{ClFN}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 533.97, 실측치 533.95.

[0185] 실시예 2: 화합물 7a 내지 7d의 합성

[0186] [반응도식 2]



[0187]

[0188] 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (3a-c, 0.58 mmol, 0.2g)과 K_2CO_3 (0.87 mmol, 0.12 g)의 DMF (5 ml) 중에서의 혼합물에 다양한 지방족 브로모 알코올 (0.87mmol)을 첨가하였다. 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트 (50 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(brine)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔을 사용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 생성물(7a-d)을 얻었다.

[0189] 실시예 2-1: 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(3-히드록시프로필)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (7a)

[0190] 수율: 95%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.89, 152.81, 152.33, 137.89, 136.35, 131.63, 131.28, 130.65, 129.67, 127.88, 110.58, 58.78, 42.38, 40.64, 33.23; $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 402.0286, 실측치 402.0290.

[0191] 실시예 2-2: 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(4-히드록시부틸)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (7b)

[0192] 수율: 94%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.37 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.37 (td, J = 6.3, 5.0 Hz, 2H),

1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.45 - 1.32 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.92, 152.79, 152.30, 137.88, 136.37, 131.65, 131.30, 130.69, 129.69, 127.88, 110.48, 60.72, 42.38, 41.82, 29.85, 26.83; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 416.0442, 실측치 416.0448.

[0193] 실시예 2-3: 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(5-히드록시펜틸)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (7c)

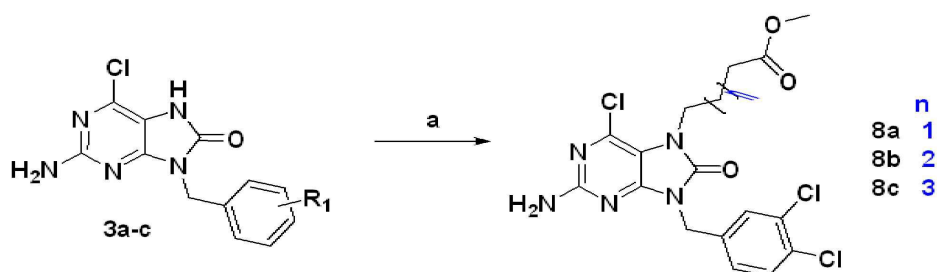
[0194] 수율: 89%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.35 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 1.65 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.31 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.92, 152.77, 152.30, 137.89, 136.34, 131.64, 131.30, 130.68, 129.67, 127.87, 110.47, 60.93, 42.37, 41.86, 32.51, 29.87, 22.92. HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 430.0599, 실측치 430.0609.

[0195] 실시예 2-4: 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7-(6-히드록시헥실)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (7d)

[0196] 수율: 86%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.89 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.64 (dq, J = 14.2, 7.0 Hz, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 158.91, 152.77, 152.30, 137.89, 136.33, 131.64, 131.29, 130.68, 129.67, 127.89, 110.46, 61.00, 42.38, 41.80, 32.84, 30.01, 26.25, 25.56; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 444.0755, 실측치 444.0761.

[0197] 실시예 3: 화합물 8a 내지 8c의 합성

[0198] [반응도식 3]



[0199]

[0200] 2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (3a, 0.58 mmol, 0.2 g)과 K_2CO_3 (0.87 mmol, 0.12 g)의 DMF (5 ml) 중에서의 혼합물에 다양한 지방족 브로모 에스테르 (0.87 mmol)를 첨가하였다. 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각하고, 에틸 아세테이트 (50 ml x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(brine)로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔을 사용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 생성물(8a-c)을 얻었다.

[0201] 실시예 3-1: 메틸 4-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)부타노에이트 (8a)

[0202] 수율: 84%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 173.22, 158.91, 152.92, 152.38, 137.86, 136.23, 131.63, 131.23, 130.65, 129.69, 127.94, 110.59, 51.70, 42.42, 41.16, 30.73, 25.17; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 444.0391, 실측치 444.0397.

[0203] 실시예 3-2: 메틸 5-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)펜타노에이트 (8b)

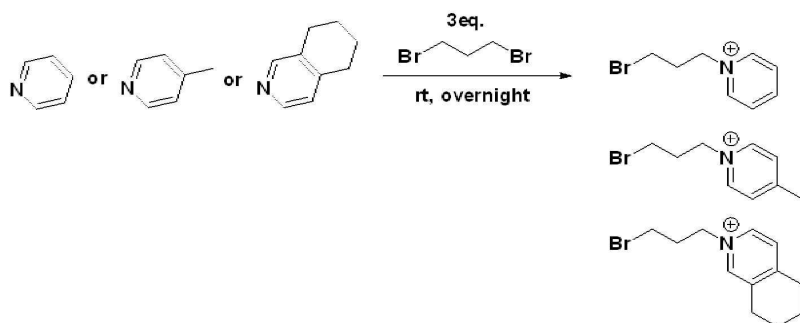
[0204] 수율: 74%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 173.22, 158.91, 152.92, 152.38, 137.86, 136.23, 131.63, 131.23, 130.65, 129.69, 127.94, 110.59, 51.70, 42.42, 41.16, 40.65, 30.73, 25.17; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 458.0548, 실측치 458.0556.

[0205] 실시예 3-3: 메틸 6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥사노에이트 (8c)

[0206] 수율: 88%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.07 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.88 - 0.78 (m, 2H), 0.78 - 0.68 (m, 2H), 0.51 - 0.40 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 173.22, 158.91, 152.92, 152.38, 137.86, 136.23, 131.63, 131.23, 130.65, 129.69, 127.95, 110.59, 51.70, 42.42, 41.16, 40.65, 40.44, 30.73, 25.17; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 472.0704, 실측치 472.0714.

[0207] 제조예 2: 화합물 9a 내지 9c의 합성

[0208] [반응도식 4]



[0209]

[0210] 다양한 치환된 피리딘 화합물 (0.1 mmol) 및 1,3-디브로모프로판 (0.5 mmol)을 ACN (10 mL)에 용해시켰다. 용액을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각 한 후, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 화합물 9a-c를 얻었다.

[0211] 제조예 2-1: 1-(3-브로모프로필)피리딘-1-이온 (9a)

[0212] 수율: 23%, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.13 - 9.08 (m, 2H), 8.63 (tt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 2H), 4.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 145.7, 145.0, 128.1, 59.5, 33.1, 30.2.

[0213] 제조예 2-2: 1-(3-브로모프로필)-4-메틸피리딘-1-이온 (9b)

[0214] 수율: 20%, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 - 8.80 (m, 2H), 7.95 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.62 - 2.51 (m, 2H).

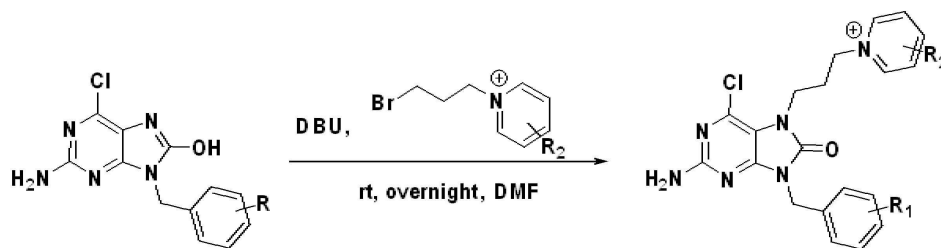
[0215] 제조예 2-3: 2-(3-브로모프로필)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-2-이온 (9c)

[0216] 수율: 15%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.20 (dd, J = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 1.97 - 1.84

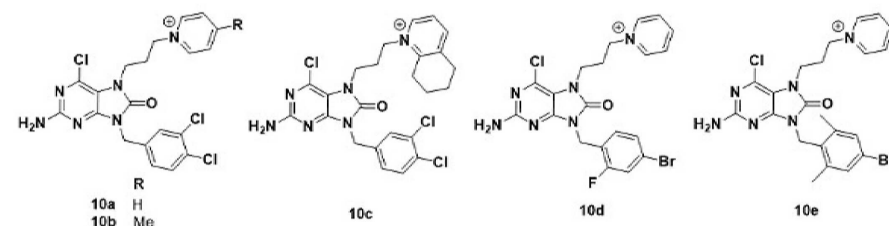
(m, 4H).

실시예 4: 피리디늄 접합된 TRAP1 억제제(화합물 10a 내지 10e)의 합성

[반응도식 5]



[화합물 10a 내지 10e]



2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 또는 2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (0.1 mmol)과 피리디늄 알킬브로마이드 (0.1 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. DBU (0.12 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 5시간 동안 교반하였다. 잔류 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 화합물(10a-e)을 얻었다.

실시예 4-1: 1-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이움 (10a)

수율: 65% ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.12 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.61 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.22 - 8.08 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.67 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.01 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.43 - 2.31 (m, 2H); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 463.0602, 실측치 463.0608.

실시예 4-2: 1-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)-4-메틸피리딘-1-이움 (10b)

수율: 52%, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.86 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.64 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 2.47 (p, J = 6.8 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 477.0764, 실측치 477.0746.

실시예 4-3: 2-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)-5,6,7,8-테트라히드로이소퀴놀린-2-이움 (10c)

수율: 48%, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 6.3, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.61 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.31 (q, J = 1.6 Hz, 2H), 2.92 (p, J = 3.5, 2.9 Hz, 2H), 2.49 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.90 (q, J = 3.2 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 160.5, 160.1, 154.7, 153.5, 145.3, 141.6, 140.3, 138.2, 138.1, 133.5, 133.0, 131.9, 131.4, 129.3, 129.2, 111.8, 59.3, 43.8, 39.8, 32.5, 27.4, 22.2, 22.0; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 계산치

477.0764, 실측치 477.0746.

[0229] 실시예 4-4: 1-(3-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이온 (10d)

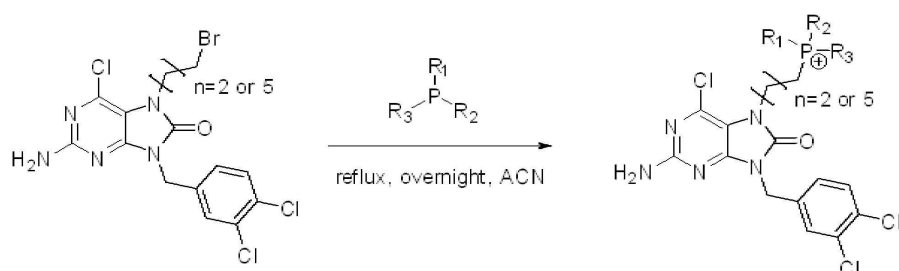
[0230] 수율: 56%, ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.14 - 9.08 (m, 2H), 8.61 (tt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (ddt, J = 7.9, 6.4, 1.6 Hz, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 5.06 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.76 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 (p, J = 6.8 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 161.7 (d, J = 251.4 Hz), 160.5, 154.8, 153.7, 147.2, 146.3, 138.0, 132.5 (d, J = 4.4 Hz), 129.6, 129.4, 128.9 (d, J = 3.7 Hz), 123.7 (d, J = 14.6 Hz), 123.0 (d, J = 9.5 Hz), 120.1 (d, J = 24.9 Hz), 111.9, 60.3 (d, J = 6.4 Hz), 39.7, 38.4 (d, J = 4.8 Hz), 32.9; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrClFN}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 계산치 491.0393, 실측치 491.0398.

[0231] 실시예 4-5: 1-(3-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)피리딘-1-이온 (10e)

[0232] 수율: 74%; ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.06 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.59 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 2H), 2.40 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 158.84, 153.36, 152.46, 145.71, 144.84, 140.59, 136.33, 130.59, 130.58, 128.09, 121.12, 110.23, 58.87, 38.81, 38.06, 31.41, 19.18; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrClN}_6\text{O}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 501.0800, 실측치 501.0804.

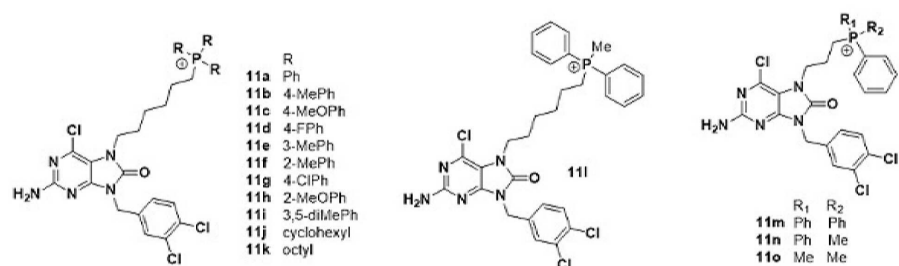
[0233] 실시예 5: 포스포늄 접합된 TRAP1 억제제(화합물 11a 내지 11o)의 합성

[0234] [반응도식 6]



[0235]

[0236] [화합물 11a 내지 11o]



[0237]

[0238] 2-아미노-7-(3-브로모프로필)-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 또는 2-아미노-7-(6-브로모헥실)-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-7,9-디히드로-8H-퓨린-8-온 (0.1 mmol)과 다양한 치환된 포스핀 (0.3 mmol)을 ACN (5 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각 한 후, 잔류 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 화합물(11a-o 및 13a-c)을 얻었다.

[0239] 실시예 5-1: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리페닐포스포늄 (11a)

[0240] 수율: 54%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 - 7.76 (m, 9H), 7.76 - 7.66 (m, 6H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.94 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.81 - 3.60 (m, 2H), 1.66 (tt, J = 14.0, 6.7 Hz, 6H), 1.35 (q, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 152.8, 151.7, 136.7, 136.0, 135.1 (d, J = 3.1 Hz), 133.6 (d, J = 10.0 Hz), 132.5, 132.0, 130.7, 130.6 (d, J = 12.5 Hz), 130.3, 128.1, 118.2 (d, J = 86.0 Hz), 111.5, 42.7, 41.8, 29.9 (d, J = 16.2 Hz), 29.7, 26.1, 22.7 (d, J = 50.3 Hz), 22.6 (d, J = 4.4 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 690.1539, 실측치 690.1546.

[0241] 실시예 5-2: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-p-톨릴 포스포늄 (11b)

[0242] 수율: 27%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 - 7.62 (m, 6H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 6H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 2H), 2.47 (d, J = 1.1 Hz, 9H), 1.70 (d, J = 9.5 Hz, 8H), 1.58 (td, J = 17.4, 16.5, 8.0 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 152.8, 151.7, 146.1 (d, J = 3.0 Hz), 136.8, 136.0, 133.6 (d, J = 10.3 Hz), 132.7, 132.2, 131.1 (d, J = 12.9 Hz), 130.7, 130.4, 127.9, 115.3 (d, J = 88.6 Hz), 111.8, 42.7, 41.9, 30.0 (d, J = 16.0 Hz), 29.8, 26.3, 23.0 (d, J = 51.3 Hz), 22.6 (d, J = 4.3 Hz), 21.8 (d, J = 1.5 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 730.2031, 실측치 730.2030.

[0243] 실시예 5-3: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-메톡시페닐)포스포늄 (11c)

[0244] 수율: 30%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 - 7.63 (m, 6H), 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 6H), 4.97 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 9H), 3.52 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.68 (dt, J = 10.7, 7.0 Hz, 4H), 1.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.34 (p, J = 7.4 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.5 (d, J = 3.0 Hz), 157.6, 152.8, 151.7, 136.8, 136.0, 135.5 (d, J = 11.5 Hz), 132.7, 132.2, 130.7, 130.3, 127.9, 116.1 (d, J = 13.7 Hz), 111.8, 109.2 (d, J = 93.8 Hz), 55.9, 42.7, 41.9, 30.0 (d, J = 16.4 Hz), 29.8, 26.2, 23.7 (d, J = 53.1 Hz), 22.6 (d, J = 4.1 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 778.1878, 실측치 778.1881.

[0245] 실시예 5-4: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-플루오로페닐)포스포늄 (11d)

[0246] 수율: 27%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dddd, J = 11.8, 9.8, 4.9, 2.5 Hz, 6H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 6H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.70 (dt, J = 15.2, 7.6 Hz, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.35 (d, J = 7.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.7 (dd, J = 260.9, 3.4 Hz), 157.7, 152.8, 151.7, 136.8, 136.7 (dd, J = 11.9, 9.5 Hz), 136.0, 132.6, 132.2, 130.7, 130.3, 127.9, 118.4 (dd, J = 22.1, 14.0 Hz), 114.0 (dd, J = 90.5, 3.5 Hz), 111.7, 42.7, 41.7, 29.8 (d, J = 17.0 Hz), 29.7, 26.1, 23.1 (d, J = 49.8 Hz), 22.6 (d, J = 4.6 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 742.1278, 실측치 742.1282.

[0247] 실시예 5-5: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-m-톨릴 포스포늄 (11e)

[0248] 수율: 23%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 - 7.52 (m, 13H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J =

8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.54 (m, 2H), 2.45 (s, 9H), 1.71 - 1.64 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.38 - 1.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.35, 152.74, 152.06, 146.19, 146.16, 140.34, 136.46, 133.58, 133.48, 131.22, 131.09, 131.05, 130.28, 121.70, 115.60, 114.72, 111.59, 41.74, 39.21, 29.96, 29.80, 29.71, 26.16, 22.40 (d, J = 4.3 Hz), 21.86 (d, J = 1.5 Hz), 20.40; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 730.2031, 실측치 730.2034.

[0249] 실시예 5-6: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-*o*-톨릴 포스포늄 (11f)

[0250] 수율: 35%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73 (tt, J = 7.4, 1.8 Hz, 4H), 7.56 (t, J = 3.1 Hz, 3H), 7.54 - 7.49 (m, 4H), 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 9H), 2.22 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 1.83 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.83, 152.81, 151.70, 143.26 (d, J = 8.6 Hz), 136.73, 135.97, 135.49, 135.43 (d, J = 16.3 Hz), 134.54 (d, J = 11.4 Hz), 133.98 (d, J = 11.0 Hz), 132.30 (d, J = 45.9 Hz), 130.68, 130.23, 128.03 (d, J = 12.6 Hz), 127.99, 116.02 (d, J = 81.8 Hz), 111.46, 42.10 (d, J = 119.3 Hz), 30.11 (d, J = 16.4 Hz), 29.70, 25.89, 25.09 (d, J = 4.3 Hz), 24.25 (d, J = 49.8 Hz), 22.85 (d, J = 4.1 Hz), 22.66 (d, J = 3.5 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 730.2031, 실측치 730.2041.

[0251] 실시예 5-7: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-클로로페닐)포스포늄 (11g)

[0252] 수율: 34%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 - 7.77 (m, 10H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.87 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 1.60 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.49 (s, 4H), 1.31 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.78, 152.76, 151.72, 142.65 (d, J = 3.5 Hz), 136.73, 135.95, 135.02 (d, J = 11.2 Hz), 132.55, 132.11, 131.13 (d, J = 13.3 Hz), 130.68, 130.24, 127.95, 115.97 (d, J = 88.6 Hz), 111.52, 42.72, 41.66, 29.83 (d, J = 16.8 Hz), 29.66, 26.00, 22.58 (d, J = 49.3 Hz), 22.50 (d, J = 4.5 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{Cl}_6\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 790.0392, 실측치 790.0393.

[0253] 실시예 5-8: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(2-메톡시페닐)포스포늄 (11h)

[0254] 수율: 41%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (ddt, J = 8.7, 7.3, 1.5 Hz, 3H), 7.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 3H), 7.17 (tdd, J = 7.5, 2.8, 0.9 Hz, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 4H), 5.24 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.97 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 9H), 3.06 - 2.96 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 161.38 (d, J = 2.6 Hz), 157.84, 152.76, 151.73, 137.34 (d, J = 2.3 Hz), 136.67, 135.98, 135.34, 134.53 (d, J = 8.0 Hz), 132.32 (d, J = 42.5 Hz), 130.51 (d, J = 38.1 Hz), 128.13, 122.30 (d, J = 12.7 Hz), 112.79 (d, J = 6.6 Hz), 111.43, 106.14, 105.22, 56.45, 42.73, 41.62, 30.43 (d, J = 18.2 Hz), 29.84, 25.93, 24.74 (d, J = 54.6 Hz), 23.84 (d, J = 4.7 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{P}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 778.1878, 실측치 778.1891.

[0255] 실시예 5-9: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(3,5-디메틸페닐)포스포늄 (11i)

[0256] 수율: 51%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 8H), 7.05

- 6.99 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 2.40 (s, 18H), 1.75 - 1.53 (m, 6H), 1.40 - 1.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.76, 152.75, 151.69, 140.51 (d, $J = 13.1$ Hz), 136.76 (d, $J = 3.2$ Hz), 136.73, 135.97, 132.52, 132.08, 130.74 (d, $J = 9.9$ Hz), 130.66, 130.32, 128.04, 118.32 (d, $J = 84.6$ Hz), 111.54, 50.44, 42.24 (d, $J = 90.7$ Hz), 30.03 (d, $J = 15.6$ Hz), 29.82, 26.10, 22.90 (d, $J = 51.1$ Hz), 22.57 (d, $J = 4.5$ Hz), 21.46; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 772.2500, 실측치 772.2512.

[0257] 실시예 5-10: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리시클로헥실포스포늄 (11j)

[0258] 수율: 56%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 4.94 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H), 4.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.73 - 2.60 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.06 - 2.00 (m, 8H), 1.98 - 1.90 (m, 8H), 1.86 - 1.73 (m, 4H), 1.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.57 - 1.47 (m, 6H), 1.44 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.30 (q, $J = 12.4$ Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.6, 152.8, 151.8, 136.8, 136.0, 132.7, 132.3, 130.7, 130.4, 127.9, 111.8, 42.8, 41.7, 30.8 (d, $J = 13.7$ Hz), 30.3, 27.3 (d, $J = 3.9$ Hz), 26.5 (d, $J = 11.7$ Hz), 26.0, 25.5, 22.9 (d, $J = 5.1$ Hz), 16.0 (d, $J = 42.4$ Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{36}\text{H}_{52}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 706.2970, 실측치 706.2974

[0259] 실시예 5-11: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리옥틸포스포늄 (11k)

[0260] 수율: 27%; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.89 - 7.77 (m, 10H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.11 (s, 2H), 6.76 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.63 - 3.49 (m, 2H), 1.60 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.49 (s, 4H), 1.31 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 155.60, 150.68, 149.64, 134.66, 133.81, 130.53, 130.13, 128.60, 128.26, 125.89, 109.52, 40.65, 39.54, 29.59, 29.56, 28.70 (d, $J = 14.6$ Hz), 28.25 (d, $J = 15.2$ Hz), 27.69, 26.88, 26.85, 26.82, 23.76, 20.47, 19.84 (d, $J = 4.7$ Hz), 18.56 (d, $J = 4.2$ Hz), 17.70, 17.49, 17.35, 17.23, 17.02, 16.89, 11.95; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{42}\text{H}_{70}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 796.4378, 실측치 796.4384.

[0261] 실시예 5-12: (6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)(메틸)디페닐포스포늄 (11l)

[0262] 수율: 47%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 - 7.82 (m, 4H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.72 - 7.62 (m, 4H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.41 - 3.29 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 1.68 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 4H), 1.34 (p, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 152.8, 151.7, 136.8, 135.9, 134.7 (d, $J = 3.0$ Hz), 132.6, 132.6 (d, $J = 10.0$ Hz), 132.2, 130.7, 130.4, 130.3, 127.9, 119.5 (d, $J = 84.7$ Hz), 111.7, 42.8, 41.7, 29.9 (d, $J = 16.6$ Hz), 29.8, 26.0, 23.1 (d, $J = 50.7$ Hz), 22.2 (d, $J = 4.0$ Hz), 8.5 (d, $J = 55.2$ Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 626.1405, 실측치 626.1409.

[0263] 실시예 5-13: (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)트리페닐포스포늄 (11m)

[0264] 수율: 53%, ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 - 7.78 (m, 5H), 7.83 - 7.72 (m, 4H), 7.70 - 7.60 (m, 6H), 7.49 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.35 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 157.8,

152.7, 151.5, 136.6, 135.6, 135.1 (d, $J = 3.1$ Hz), 133.3 (d, $J = 10.1$ Hz), 132.4, 132.1, 130.5, 130.4 (d, $J = 12.7$ Hz), 130.3, 127.9, 117.6 (d, $J = 86.5$ Hz), 110.9, 42.7, 41.6 (d, $J = 18.8$ Hz), 23.0, 19.7 (d, $J = 52.9$ Hz); HRMS (ESI, m/z) $C_{33}H_{28}Cl_3N_5OP$ $[M]^+$ 계산치 646.1092, 실측치 646.1090.

[0265] **실시예 5-14: (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)(메틸)디페닐포스포늄 (11n)**

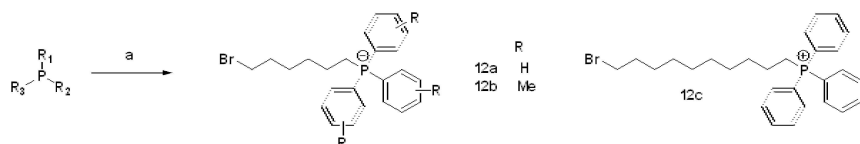
[0266] 수율: 38%, 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 - 7.80 (m, 5H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.62 (ddd, $J = 8.8$, 7.1, 3.3 Hz, 5H), 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.3$, 2.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 4.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 13.7$ Hz, 3H), 2.06 (tq, $J = 8.2$, 5.0, 4.4 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 157.9, 152.9, 151.9, 136.8, 136.0, 134.9 (d, $J = 3.0$ Hz), 132.6 (d, $J = 10.1$ Hz), 132.6, 132.2, 130.7, 130.5, 130.4 (d, $J = 12.5$ Hz), 128.1, 118.9 (d, $J = 85.2$ Hz), 111.3, 43.1, 41.6 (d, $J = 18.5$ Hz), 23.0 (d, $J = 3.0$ Hz), 20.7 (d, $J = 52.7$ Hz), 8.4 (d, $J = 54.9$ Hz); HRMS (ESI, m/z) $C_{28}H_{26}Cl_3N_5OP$ $[M]^+$ 계산치 584.0935, 실측치 584.0935.

[0267] **실시예 5-15: (3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로필)디메틸(페닐)포스포늄 (11o)**

[0268] 수율: 24%, 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.91 - 7.81 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3$, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.67 - 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.03 - 1.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 158.9 (d, $J = 4.8$ Hz), 152.8, 152.3, 137.7, 136.3, 134.5 (d, $J = 2.9$ Hz), 132.0 (d, $J = 10.1$ Hz), 131.7, 131.2, 130.7, 129.9 (d, $J = 12.2$ Hz), 129.7, 127.9, 121.3 (d, $J = 84.4$ Hz), 110.4, 42.4, 41.8 (d, $J = 20.3$ Hz), 22.3 (d, $J = 2.9$ Hz), 20.6 (d, $J = 53.2$ Hz), 6.6 (d, $J = 54.2$ Hz); HRMS (ESI, m/z) $C_{23}H_{24}Cl_3N_5OP$ $[M]^+$ 계산치 522.0784, 실측치 522.0788.

[0269] **제조예 3: 화합물 12a 내지 12c의 제조**

[0270] [반응도식 7]



[0271]

[0272] 트리페닐포스핀 (5 mmol, 1.310 g) 및 1,6-디브로모헥산 (6 mmol, 0.9 mL)을 ACN (10 mL)에 용해시켰다. 용액을 밤새 환류시켰다. 실온으로 냉각 한 후, 용매를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 화합물 12a-c를 얻었다.

[0273] **제조예 3-1: (6-브로모헥실)트리-p-톨릴포스포늄 (12b)**

[0274] 수율: 60%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.77 - 7.61 (m, 6H), 7.50 - 7.42 (m, 6H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.38 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.47 (s, 9H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.54 (m, 4H), 1.50 - 1.39 (m, 2H).

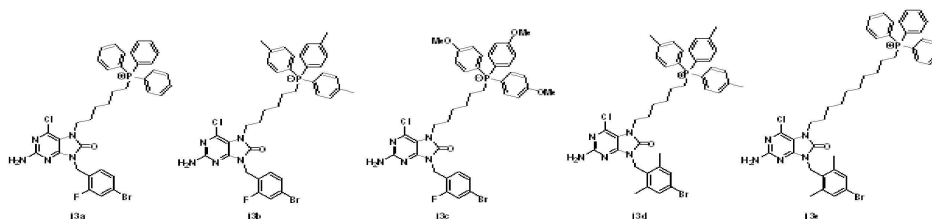
[0275] **제조예 3-2: (10-브로모데실)트리페닐포스포늄 (12c)**

[0276] 수율: 43%; 1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7.90 - 7.83 (m, 6H), 7.83 - 7.76 (m, 3H), 7.74 - 7.68 (m, 6H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 8H).

[0277] **실시예 6: 화합물 13a 내지 13e의 합성**

[0278] 상기 실시예 5와 동일한 방법을 사용하여 화합물 13a 내지 13e를 합성하였다.

[0279] [화합물 13a 내지 13e]



[0280]

[0281] 실시예 6-1: (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리페닐포스포늄 (13a)

[0282] 수율: 65%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 - 7.81 (m, 6H), 7.81 - 7.75 (m, 3H), 7.73 - 7.66 (m, 6H), 7.22 - 7.19 (m, 1H), 7.18 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 1.71 (dd, J = 25.4, 8.1 Hz, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.40 - 1.28 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (d, J = 252.6 Hz), 157.7, 152.8, 151.9, 136.8, 135.0 (d, J = 3.0 Hz), 133.7 (d, J = 9.9 Hz), 131.1 (d, J = 4.3 Hz), 130.5 (d, J = 12.5 Hz), 127.6 (d, J = 3.7 Hz), 122.1 (d, J = 9.4 Hz), 122.0 (d, J = 14.8 Hz), 119.2 (d, J = 24.6 Hz), 118.4 (d, J = 85.8 Hz), 111.7, 41.8, 37.2 (d, J = 4.2 Hz), 29.9 (d, J = 16.1 Hz), 29.8, 26.2, 22.7 (d, J = 49.8 Hz), 22.6 (d, J = 4.4 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{BrClFN}_5\text{OP}^+ [\text{M}]^+$ 계산치 718.1334, 실측치 718.1335.

[0283] 실시예 6-2: (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-p-톨릴포스포늄 (13b)

[0284] 수율: 34%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 - 7.61 (m, 6H), 7.51 - 7.43 (m, 6H), 7.25 - 7.11 (m, 3H), 5.00 (s, 2H), 4.91 (s, 2H), 3.96 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 2.47 (s, 9H), 1.75 - 1.65 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 3H), 1.40 - 1.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (d, J = 252.9 Hz), 157.6, 152.8, 151.86, 146.1 (d, J = 3.1 Hz), 136.8, 133.6 (d, J = 10.2 Hz), 131.1 (d, J = 13.0 Hz), 131.1(d, J = 4.0 Hz), 127.6 (d, J = 3.7 Hz), 122.1 (d, J = 9.5 Hz), 122.0 (d, J = 14.6 Hz), 119.2 (d, J = 24.5 Hz), 115.3 (d, J = 88.4 Hz), 111.8, 41.9, 37.2 (d, J = 4.6 Hz), 29.9 (d, J = 16.1 Hz), 29.8, 26.2, 22.9 (d, J = 43.4 Hz), 22.6 (d, J = 3.9 Hz), 21.8 (d, J = 1.4 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{BrClFN}_5\text{OP}^+ [\text{M}]^+$ 계산치 758.1821, 실측치 758.1819.

[0285] 실시예 6-3: (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2-플루오로벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리스(4-메톡시페닐)포스포늄 (13c)

[0286] 수율: 35%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 - 7.65 (m, 6H), 7.23 - 7.12 (m, 9H), 5.00 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 3.97 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 9H), 3.62 - 3.44 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 4H), 1.65 - 1.53 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 164.5 (d, J = 2.9 Hz), 160.3 (d, J = 252.6 Hz), 157.6, 152.8, 151.9, 136.8, 135.5 (d, J = 11.6 Hz), 131.1 (d, J = 4.3 Hz), 127.6 (d, J = 3.8 Hz), 122.1 (d, J = 9.3 Hz), 121.9 (d, J = 14.8 Hz), 119.2 (d, J = 24.4 Hz), 116.1 (d, J = 13.6 Hz), 111.8, 109.2 (d, J = 93.9 Hz), 55.9, 41.8, 37.2 (d, J = 4.5 Hz), 29.9 (d, J = 16.1 Hz), 29.8, 26.2, 23.7 (d, J = 52.9 Hz), 22.6 (d, J = 4.1 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{BrClFN}_5\text{O}_4\text{P}^+ [\text{M}]^+$ 계산치 806.1668, 실측치 806.1662.

[0287] 실시예 6-4: (6-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)트리-p-톨릴포스포늄 (13d)

[0288] 수율: 34%; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.72 - 7.61 (m, 7H), 7.47 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 7H), 7.12 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.92 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 9H), 2.35 (s, 6H), 1.70 - 1.62 (m, 4H), 1.61

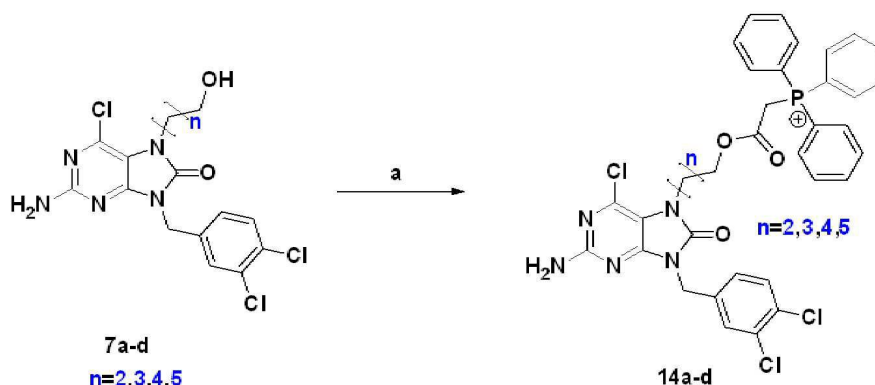
- 1.53 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 157.35, 152.74, 152.06, 146.17 (d, J = 3.0 Hz), 140.34, 136.46, 133.53 (d, J = 10.4 Hz), 131.15 (d, J = 12.9 Hz), 131.05, 130.28, 121.70, 115.16 (d, J = 88.5 Hz), 111.59, 41.74, 39.21, 29.96, 29.80, 29.71, 26.16, 22.40 (d, J = 4.3 Hz), 21.86 (d, J = 1.5 Hz), 20.40; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{41}\text{H}_{45}\text{BrClN}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 768.2228, 실측치 769.2283.

[0289] 실시예 6-5: (10-(2-아미노-9-(4-브로모-2,6-디메틸벤질)-6-클로로-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)테실)트리페닐포스포늄 (13e)

[0290] 수율: 25%; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.47 (s, 2H), 7.85 - 7.65 (m, 15H), 7.16 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.85 - 4.71 (m, 2H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.28 - 2.15 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 4H), 1.54 - 1.45 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 165.26, 156.35, 151.72, 151.14, 151.01, 139.37, 134.20 (d, J = 3.2 Hz), 132.51 (d, J = 9.9 Hz), 130.11, 129.57 (d, J = 12.5 Hz), 120.76, 117.26 (d, J = 85.8 Hz), 110.73, 49.91, 47.99, 40.97, 38.22, 34.93, 30.94 (d, J = 1.7 Hz), 26.22 (d, J = 5.6 Hz), 25.33, 24.54, 21.61 (d, J = 3.9 Hz), 19.41, 13.15; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{BrCl}_3\text{N}_5\text{OP}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 784.1992, 실측치 784.2388.

[0291] 실시예 7: 화합물 14a 내지 14d의 합성

[0292] [반응도식 8]



[0293]

[0294] 다양한 지방족 알코올 퓨린 유도체 (0.5 mmol), (3-카복시프로필)트리페닐-포스포늄 브로마이드 (0.6 mmol), TEA (0.6 mmol), 및 DMAP (catalytic amount)를 DCM (5 mL) 중에서 둥근바닥 플라스크에서 혼합하였다. 용액을 밤새 환류시켰다. 잔류 용매를 진공 하에 농축시키고, DCM (50 mL x 3)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, MgSO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 생성물은 MPLC로 정제하여 화합물(14a-d)을 얻었다.

[0295] 실시예 7-1: (4-(3-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)프로폭시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄 (14a)

[0296] 수율: 21%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 - 7.85 (m, 6H), 7.81 - 7.76 (m, 3H), 7.72 - 7.66 (m, 6H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 2.0, 2.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.11 (td, J = 6.5, 3.9 Hz, 4H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 2.79 (td, J = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.17, 157.87, 152.86, 151.93, 136.90, 135.97, 135.09 (d, J = 3.1 Hz), 133.93 (d, J = 10.1 Hz), 132.73, 132.32, 130.87, 130.55 (d, J = 12.6 Hz), 130.52, 128.16, 118.35 (d, J = 86.0 Hz), 111.67, 61.89, 42.89, 39.33, 33.22 (d, J = 18.5 Hz), 29.09, 21.72 (d, J = 51.0 Hz), 18.15 (d, J = 3.1 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{P}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 734.0342, 실측치 734.1506.

[0297] 실시예 7-2: (4-(4-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)부톡시)-4-옥

소부틸)트리페닐포스포늄 (14b)

[0298] 수율: 24%; ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 - 7.83 (m, 6H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.73 - 7.67 (m, 6H), 7.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 3H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 2.87 (td, J = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 1.98 - 1.73 (m, 4H), 0.92 - 0.81 (m, 4H); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{P}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 746.1616, 실측치 746.1621.

[0299] **실시예 7-3: (4-((5-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)펜틸)옥시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄 (14c)**

[0300] 수율: 23%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 - 7.86 (m, 5H), 7.81 - 7.67 (m, 10H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.27 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.04 - 4.00 (m, 4H), 2.87 (td, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.62 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.48, 157.76, 152.86, 151.91, 136.90, 136.04, 135.07 (d, J = 3.1 Hz), 133.95 (d, J = 10.1 Hz), 132.80, 132.36, 130.84, 130.60, 130.55 (d, J = 12.5 Hz), 128.12, 118.42 (d, J = 86.1 Hz), 111.90, 64.54, 42.89, 41.94, 33.28 (d, J = 18.3 Hz), 29.83, 28.19, 23.07, 21.80 (d, J = 51.3 Hz), 18.20; HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{P}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 762.0882, 실측치 762.1823.

[0301] **실시예 7-4: (4-((6-(2-아미노-6-클로로-9-(3,4-디클로로벤질)-8-옥소-8,9-디히드로-7H-퓨린-7-일)헥실)옥시)-4-옥소부틸)트리페닐포스포늄 (14d)**

[0302] 수율: 26%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.92 - 7.67 (m, 15H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.28 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.02 (m, 6H), 2.88 (td, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.77 - 1.69 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.41 - 1.29 (m, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173.38, 157.63, 152.73, 151.77, 136.76, 135.93, 134.96 (d, J = 3.0 Hz), 133.82 (d, J = 10.1 Hz), 132.67, 132.24, 130.71, 130.47, 130.44 (d, J = 12.5 Hz), 127.99, 118.27 (d, J = 86.0 Hz), 111.79, 64.61, 42.75, 41.95, 33.19 (d, J = 18.7 Hz), 29.93, 28.38, 26.09, 25.55, 21.69 (d, J = 51.2 Hz), 18.07 (d, J = 3.3 Hz); HRMS (ESI, m/z) $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{P}$ $[\text{M}]^+$ 계산치 776.1152, 실측치 776.1958.

[0303] **실험 재료 및 방법**

[0304] **1. 세포 준비 및 배양**

[0305] 인간 교모세포종 세포주 LN229 및 인간 전립선암 세포주 PC3을 ATCC (American Type Culture Collection)에서 구입하였다. LN229는 5% 소태아혈청 (FBS, Gibco) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 (Gibco)으로 보충된 DMEM (Gibco)에서 배양하였다. PC3은 10% FBS (Gibco) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신 (Gibco)으로 보충된 RPMI (Gibco)에서 배양하였다. 또한, 자궁경부암 세포주 HeLa, 유방암 세포주 MDA-MB-231, 폐암 세포주 NCI-H23, 간암 세포주 SK-HEP-1도 준비하였다.

[0306] **2. 면역블로팅 분석**

[0307] 세포의 전체 용해물을 프로테아제 억제제 카테일 및 포스파타제 억제제 카테일 (R&D system)과 함께 RIPA에 재현탁시켰다. 용해물을 15,000 rpm으로 10분 동안 4 °C에서 원심분리하였다. 단백질을 분석 염료 시약 농축물 (Bio-Rad)로 측정하였다. 면역블로팅 분석을 위해 20-25 μg 의 단백질을 로딩하였다. 하기 항체를 사용하였다: β -액틴 (Millipore, MP691001), 숙시네이트 탈수소효소 B (succinate dehydrogenase B, SDHB) (Santa Cruz, SC-271548), 소르신 (Santa Cruz, SC-100859), 및 홀스래디쉬 퍼옥시다제-접합된 마우스 또는 토끼 2차 항체 (KLP Inc.). 화학발광 검출은 clarity western ECL substrate (Bio-Rad)로 LAS 4000 (GE Healthcare)에 의해 수행하였다.

[0308] **3. MTT assay**

[0309] 세포를 96웰 플레이트에 시딩하고, 약물 처리 전에 24시간 동안 부착시켰다. 세포를 약물과 함께 24시간 동안 인큐베이션 한 후, MTT (3-(4,5-dimethyl-thiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)를 4시간 동안 처

리하였다. Infinity M200 마이크로플레이트 리더 (TECAN)를 사용하여 595 nm에서 흡광도를 측정하여 결정화된 포르마잔을 정량화하였다. 흡광도 값은 용매 대조군으로 정규화하였으며, 데이터는 생존율(%)로 표시하였다. 비교를 위해, 기존 약물인 가미트리닙(Gamitrinib; J Clin Invest. 2009 Mar 2; 119(3): 454-464.), SMTIN-P01 (J Am Chem Soc. 2015 Apr 8;137(13):4358-67), DN401(J Med Chem. 2017 Sep 14;60(17):7569-7578.)를 준비하였다.

4. 형광 편광 (Fluorescence polarization, FP)

재조합 TRAP1을 이전에 보고된 방법에 따라 준비하였다(Park, H. K. et al., Paralog Specificity Determines Subcellular Distribution, Action Mechanism, and Anticancer Activity of TRAP1 Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2017, 60, 7569-7578). 형광 편광 실험을 위해, 10 nM PU-H71-FITC 및 400 nM TRAP1을 135 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3 mM Na₂HPO₄, 1.4 mM KH₂PO₄, 1 mM DTT, 2 mM MgCl₂, 0.1 mg/mL BSA, 및 0.05% NP40에서 다양한 농도의 약물의 존재 하에 1시간 동안 25 °C에서 인큐베이션 하였다. 형광 편광은 SYNERGY NEO 마이크로플레이트 리더 (BioTek Instruments)를 사용하여 측정하였다. IC₅₀ 값을 결정하기 위해 Prism 7.0 (GraphPad Software Inc.)을 사용하여 각 화합물에 대해 선형 억제 곡선을 수득 하였다.

5. 미토콘드리아 ROS 및 미토콘드리아 막 전위의 분석

PC3 세포를 약물과 함께 6시간 동안 인큐베이션 한 다음, 100 nM의 Mito-Sox (Invitrogen, M36008) 또는 100 nM의 TMRM을 sytox와 함께 20분 동안 25 °C에서 처리하였다. 다음으로, 세포를 PBS로 희석시키고, FACS Calibur system (BD Bioscience)을 사용하여 분석하였다.

6. 종양 이종이식 실험

모든 동물 실험은 대한민국 울산과학기술원 (UNIST)의 IACUC (Institutional Animal Care and Use Committee)에 의해 승인 받은 프로토콜에 따라 수행하였다 (UNISTIACUC-19-10). PC3 세포 (1 × 10⁷)를 100 μL의 PBS에 현탁시키고, 8주령 BALB/c nu/nu 수컷 마우스의 양쪽 측면에 피하주사 하였다. DMSO에 용해된 가미트리닙 (Gamitrinib) 또는 화합물 13a (SJ-T140)를 폴리에틸렌글리콜 400 (PEG 400) 및 PBS와 1:1:3 비율로 각각 혼합하고, 매일 복강내 투여(5 mg/kg) 하였다. 캘리퍼스를 사용하여 종양을 측정하고, 종양 부피는 하기 공식을 사용하여 계산하였다: $V = 0.5 \times (\text{폭})^2 \times \text{길이}$. 실험이 끝나면, 동물을 안락사시키고, 심장, 신장, 간, 폐, 비장, 위, 및 종양을 포함한 장기를 수집하였다.

7. 통계 분석

MTT 실험은 중복시험하고, 독립적으로 적어도 두 번 반복하였다. 통계 분석은 Prism 7.0 (GraphPad)을 사용하여 수행하였다. Unpaired *t*-test를 사용하여 차이를 확인하였으며, *p*<0.05일 때 유의한 것으로 간주하였다.

결과 및 분석

실험예 1: 화합물의 TRAP1과 Hsp90에 대한 결합 친화도 분석 및 암세포에 대한 세포독성 활성 확인

실시예에서 제조한 화합물들의 TRAP1과 Hsp90에 대한 결합 친화도는 플루오레세인 이소티오시아네이트 (FITC) 표지된 PU-H71을 사용하여 형광 편광 분석으로 분석하였다. 또한, 실시예에서 제조한 화합물들의 암세포에 대한 세포독성 활성을 분석하였다. 하기 표 1은 모든 시험된 화합물의 IC₅₀ 값을 나타낸 것이다.

표 1

화합물	명칭	IC ₅₀ (nM)		
		TRAP1 FP	Hsp90 FP	HeLa 세포
PUH71		192.4	72.9	
DN401		143	130.7	3,500
3a		58.0	1,134	
3b		76.6	> 5,000	
3c	JS-T059	26.2	> 5,000	> 5,000
4a	SJ-T13716a	84.2	2,189	> 20,000
4b	SJ-T13816b	229.1	> 5,000	> 20,000
4c	SJ-T13916c	140.3	> 5,000	13,000
4d	SJ-T14316d	100.0	> 5,000	> 20,000

4e	SJ-T14416e	125.4	> 5,000	> 20,000
4f	SJ-T15916i	281.3	> 5,000	> 20,000
4g	SJ-T15816h	292.9	> 5,000	> 20,000
5a	SJ-T102 16f	118.1	> 5,000	> 20,000
5b	SJ-T103 16g	61.7	780.1	18,000
5c	SJ-T160 16j	66.1	> 5,000	> 20,000
7a	JS-T033	143	345	> 20,000
7b	JS-T034	178	345	15,000
7c	JS-T035	178	345	> 20,000
7d	JS-T036	250	>5,000	> 20,000
8a	JS-T043	157	3,500	20,000
8b	JS-T044	171	3,500	> 20,000
8c	JS-T053	250	>5,000	6,000
10a	SJ-T164	428	>5,000	> 20,000
10b	SJ-T168	357	>5,000	> 20,000
10c	SJ-T169	357	>5,000	> 20,000
10d	SJ-T166	400	>5,000	> 20,000
10e	JS-T063	21	1,800	20,000
11a	SJ-T161	780	>5,000	3,500
11b	SJ-T183	>5,000	>5,000	620
11c	SJ-T184	>5,000	>5,000	1030
11d	SJ-T187	>5,000	>5,000	4,300
11e	JS-T070	>5,000	>5,000	1,700
11f	JS-T074	>5,000	>5,000	2,700
11g	JS-T071	>5,000	>5,000	4,000
11h	JS-T073	>5,000	>5,000	2,300
11i	JS-T076	>5,000	>5,000	680
11j	SJ-T186	>5,000	>5,000	2,060
11k	JS-T072	>5,000	>5,000	400
11l	SJ-T185	2,000	>5,000	4,800
11m	SJ-T179	>5,000	>5,000	5,500
11n	SJ-T180	>5,000	>5,000	>>20,000
11o	SJ-T181	>5,000	>5,000	>>20,000
13a	SJ-T140	2,304	>5,000	3,500
13b	SJ-T191	>5,000	-	667
13c	SJ-T192	>5,000	-	1,232
13d	JS-T069	>5,000	>5,000	650
13e	JS-T062	>5,000	>5,000	1,700
14a	JS-T053	3,500	>5,000	6,000
14b	JS-T054	>5,000	>5,000	5,000
14c	JS-T055	>5,000	>5,000	2,200
14d	JS-T056	>5,000	>5,000	2,200

[0322] 표 1에 나타난 바와 같이, 실시예에서 제조한 화합물들은 Hsp90에 비해 TRAP1에 대한 더 우수한 선택성을 가졌다. 또한, 자궁경부암 세포 및 전립선암 세포에 대해 세포독성을 나타내었다.

[0323] 따라서, 본 실시예에서 제조한 화합물들은 우수한 TRAP1 선택적 억제 활성을 가지며, 암 세포에 대해 세포독성을 나타냄을 확인하였다.

[0324] **실험예 2: 화합물 13a (SJ-T140)의 항암 활성**

[0325] 항암 활성을 조사하기 위해, MTT assay를 통해 정상 마우스 원발성 간세포 및 암 세포에서 화합물 13a (SJ-T140)의 세포독성 활성을 Gamitrinib, SMTIN-P01, 및 DN401와 비교하였다.

[0326] 도 1은 화합물 13a (SJ-T140), Gamitrinib, SMTIN-P01, 및 DN401의 세포독성을 생존율(%)로 나타낸 것이다.

[0327] 표 2는 화합물 13a (SJ-T140), Gamitrinib, SMTIN-P01, 및 DN401의 세포독성 활성을 IC₅₀ 값 (μM)으로 나타낸 것이다.

표 2

	SJ-T140 (13a)	Gamitrinib	SMTIN-P01	DN401
PC3	3.335 ± 0.123	4.830 ± 0.529	6.041 ± 0.489	3.151 ± 0.212
HeLa	1.353 ± 0.109	2.645 ± 0.035	2.266 ± 0.192	3.321 ± 0.176
SK-HEP-1	1.802 ± 0.085	4.533 ± 0.219	5.151 ± 0.130	2.536 ± 0.058
MDA-MB-231	2.011 ± 0.065	3.223 ± 0.319	2.011 ± 0.065	5.251 ± 0.425
LN229	2.147 ± 0.078	3.855 ± 0.157	3.275 ± 0.084	3.713 ± 0.761
NCI-H23	3.104 ± 0.058	3.286 ± 0.029	5.544 ± 0.803	5.590 ± 0.483
간세포	> 10	> 10	> 10	> 10

도 1 및 표 2에 나타난 바와 같이, 모든 약물은 간세포에 대해 IC₅₀ 값이 10 μM 이상으로 추정되었음을 고려할 때 간세포에 두드러진 독성을 나타내지 않았다. 그러나, 화합물 13a는 6개의 서로 다른 암 세포주에서 1.3~3.3 μM의 IC₅₀ 값을 나타낸 반면, Gamitrinib, SMTIN-P01, 및 DN401은 각각 2.6~4.8 μM, 2.0~6.0 μM, 및 2.5~5.6 μM을 나타내었다.

따라서, 본 실시예에서 제조한 화합물들은 다른 미토콘드리아 축적 및 투과성 TRAP1 억제제에 비해 암 세포에 대해 개선된 세포독성 활성을 가짐을 알 수 있었다.

실험예 3: TRAP1 클라이언트 단백질의 분해 및 미토콘드리아 기능 장애 유도 효과 확인

약물의 TRAP1 특이적 효과를 조사하기 위하여, TRAP1 클라이언트 단백질 및 미토콘드리아 대사에 대한 약물의 효과를 분석하였다.

도 2A는 PC3 세포를 10 μM 약물로 6시간 동안 처리하고, 웨스턴 블롯으로 분석한 결과이다.

도 2B는 Mito-SOX 및 TMRM 표지한 PC3 세포를 10 μM 약물로 6시간 동안 처리하고, 유세포분석(flow cytometry)으로 분석한 결과이다.

도 2A에 나타난 바와 같이, 화합물 13a (SJ-T140)는 Gamitrinib과 유사하게 TRAP1 클라이언트 단백질 SDHB를 불안정하게 하고, 미토콘드리아 기능 장애로 인해 AMPK를 활성화하였다(인광체(phosphor) 형태 AMPK의 증가). 그러나, 화합물 13a는 Hsp90 클라이언트 단백질 Cdk4의 분해 및 Hsp70 발현의 유도와 같은 Hsp90 억제 징후를 보이지 않았다.

또한, 도 2B에 나타난 바와 같이, 화합물 13a는 미토콘드리아 ROS (reactive oxygen species) 생산을 증가시키고 미토콘드리아 막 전위를 감소시켰으며, 이는 암 세포에서 TRAP1 억제 후 미토콘드리아 기능 장애로 인해 발생한다.

따라서, 실시예에서 제조된 화합물들은 TRAP1을 선택적으로 억제하며, 미토콘드리아 내부로의 축적 증가 효과가 우수함을 확인하였다.

실험예 4: Gamitrinib과 비교한 *in vivo* 항암 활성

약물의 *in vivo* 항암 활성을 비교하기 위해, PC3 전립선암 세포로 이종이식된 누드 마우스에 비히클 (DMSO), Gamitrinib, 또는 화합물 13a (SJ-T140)를 복강내 투여하였다.

구체적으로, PC3 세포를 누드 마우스에 피하 이식하고, 비히클 (DMSO) 또는 5 mg/kg의 약물을 무작위로 그룹화된 마우스 (n=5)에 매일 복막 주사 하였다. 종양 크기는 캘리퍼스로 측정되었다. 약물 처리가 끝났을 때 마우스 체중을 약물 치료 전의 체중과 비교하였다. 또한, 약물 처리가 끝난 후 마우스를 희생시키고, 종양을 채취하였다. 채취한 종양의 무게를 측정하고, 웨스턴 블롯으로 분석하였다.

도 3A는 약물 처리 일수별 종양 부피(mm³)를 나타낸 그래프이다.

도 3B는 약물 처리 후 종양 무게를 나타낸 것이다. n.s.: 유의하지 않음(not significant); **: p=0.0063.

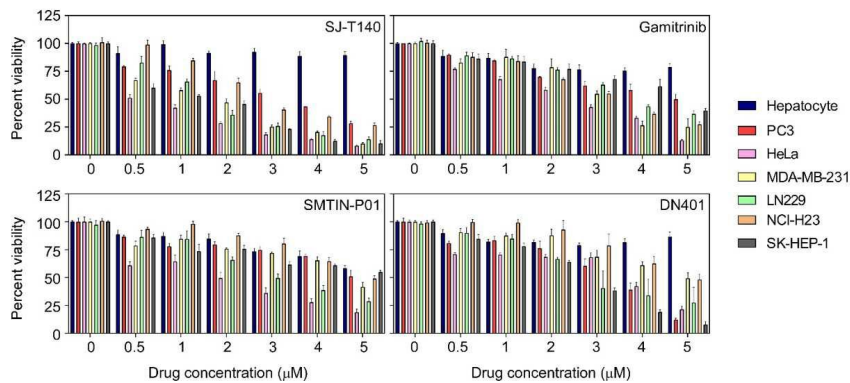
도 3C는 약물 처리 전 대비 약물 처리 후의 상대적 마우스 체중을 나타낸 것이다. n.s.: 유의하지 않음(not

significant)

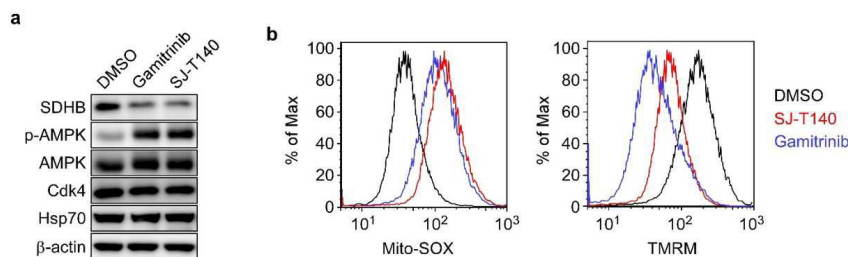
- [0344] 도 3D는 약물 처리 후 채취한 종양을 웨스턴 블롯으로 분석한 결과이다.
- [0345] 도 3A 및 도 3B에 나타난 바와 같이, 화합물 13a는 종양 성장을 강력하게 억제하였으나, Gamitrinib은 이 용량 (매일 5 mg/kg 주사)에서 종양 성장에 유의한 영향을 미치지 않았다.
- [0346] 도 3C에 나타난 바와 같이, 화합물 13a는 두드러진 *in vivo* 독성을 나타내지 않았으며, 마우스 체중에 영향을 미치지 않았다.
- [0347] 도 3D에 나타난 바와 같이, 약물 처리가 끝났을 때, 종양을 수집하고 웨스턴 블롯으로 분석한 결과, Gamitrinib 처리 마우스보다 화합물 13a에서 SDHD의 감소와 인광체 형태 AMPK (p-AMPK)의 유도가 더 많이 나타났다. 그러나, Gamitrinib 및 화합물 13a는 Cdk4 및 Hsp70의 발현에 변화가 없음을 고려하면 Hsp90에 영향을 미치지 않았으며, 이는 *in vivo*에서 화합물 13a의 TRAP1 파라로그 특이적 억제를 나타낸다.
- [0348] 따라서, 본 실시예에서 제조된 화합물들은 TRAP1 선택적 억제제로서, *in vivo* 항암 활성이 우수하고, 미토콘드리아 내부 축적이 증가하였음을 확인하였으므로, TRAP1 활성화와 연관된 다양한 질병의 치료에 활용될 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

