(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018 년 12 월 13 일 (13.12.2018)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2018/226053 A1

(51) 국제특허분류:
C07D 401/06 (2006.01) *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) *C07D 403/06* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2018/006492

(22) 국제출원일: 2018 년 6 월 8 일 (08.06.2018)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2017-0072728 2017 년 6 월 9 일 (09.06.2017) KR

(71) 출원인: **한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.)** [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: **배인환 (BAE, In Hwan)**; 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). **박창희 (PARK, Chang Hee)**; 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). **정영희 (JUNG, Young Hee)**; 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR). **안영길 (AHN, Young Gil)**; 18469 경기도 화성시 동탄기흥로 550, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: **리앤목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS)**; 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

WO 2018/226053 A1

(54) **Title:** CYCLOPROPYLAMINE DERIVATIVE COMPOUND AND USE THEREOF

(54) **발명의 명칭:** 시클로프로필아민 유도체 화합물 및 이의 용도

(57) **Abstract:** An aspect of the present invention provides a compound of chemical formula 1 having activity to inhibit lysine-specific demethylase-1 (LSD1) or an optical isomer thereof, a solvate thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and has an effect of preventing or treating a disease caused by abnormal activation of LSD1.

(57) **요약서:** 본 발명의 일 양상은 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1) 의 저해 활성을 갖는 화학식 1 의 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하며, LSD1 의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료하는데 효과가 있다.

명세서

발명의 명칭: 시클로프로필아민 유도체 화합물 및 이의 용도

기술분야

[1] 본 발명은 시클로프로필아민 유도체 및 이의 용도에 관한 것으로서, 보다 구체적으로는 히스톤 데메틸라제인 라이신 특이적 데메틸라제-1(Lysine-specific histone demethylase-1: LSD1)에 저해활성을 갖는 시클로프로필아민 유도체 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[2] 암 줄기 세포 또는 암 개시 세포는 암 세포의 이질성에 기여하는 일부 다능성 줄기세포 특성을 가진다. 이러한 특징은 암 세포를 전통적인 요법, 예컨대 화학요법 또는 방사선요법에 대해 더 저항성으로 만들고, 이어서 치료 후 재발을 발생시킬 수 있다. 따라서, 기존의 화학요법 또는 방사선요법보다 진화한 항암제를 개발하려는 노력이 계속되고 있다.

[3] 후성 유전학은 DNA 염기서열의 변화 없이도 유전자 발현 패턴 및 활성이 변화되고 이것이 다음세대로 유전되는 현상을 연구하는 학문이다. 이러한 후성유전학 연구는 DNA 메틸화, 히스톤 변형, 크로마틴 리모델링 과 같은 기전들을 중심으로 진행 되고 있다. 후성적 변형은 다양한 질병의 발생에서 주요 원인인 것으로 밝혀져 왔다. 후성적 변화의 개시 및 유지에는 DNA 메틸화, 히스톤 변형 및 비코딩 RNA (ncRNA)와 관련된 유전자 변형이 포함되며, 다수의 후성적 조절 유전자가 종종 돌연변이되거나 또는 그들 자신의 발현이 다수의 암에서 비정상적이라는 것을 발견하였다.

[4] 한편, 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)(KDM1A라고도 함)은 메틸기를 제거하고 암의 진행과 세포 증식에 중요한 여러 유전자의 발현을 조절한다. (Shi, Y., et al., Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. Cell, 2004. 119(7): p. 941-53). 또한, LSD1은 암형성, 혈관 염증과 관련되어 있는 것으로 나타났으며, LSD1의 과발현은 방광암, 폐암(비소세포폐암, 소세포폐암), 유방 암종, 난소암, 신경교종, 결장직장암, 육종(연골육종, 유잉 육종, 골육종및 횡문근육종을 포함함), 신경아세포종, 전립선 암, 식도 편평세포 암종, 및 유두상 갑상선 암종을 포함하는 다수 유형의 암에서 빈번하게 관찰되었다. 따라서, LSD1을 저해할 수 있는 화합물을 이용한 암 치료제에 대한 연구가 진행되고 있다(특허문헌 1).

[5] 그런데, 종래 연구된 LSD1을 저해제는 LSD1에 대한 충분한 저해 활성을 보이지 못하거나 약제에 대한 내성 또는 정상세포에 대한 독성 등의 부작용이 존재하여, 암 및 신생물성 질환의 치료에 효과적으로 사용될 수 없는 문제가 있다.

[6] [선행기술문헌]

[7] (특허문헌 1) WO2010043721

[8] [비특허문헌]

[9] (비특허문헌 1) Cell, **2004**. *119(7)*: p. 941-53

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명의 일 양상은 히스톤 데메틸라제인 라이신 특이적 데메틸라제-1(Lysine-specific histone demethylase-1: LSD1)에 대해 충분히 저해활성이 있는 신규 화합물을 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 신규 화합물의, 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 의약 용도를 제공하는 것이다.

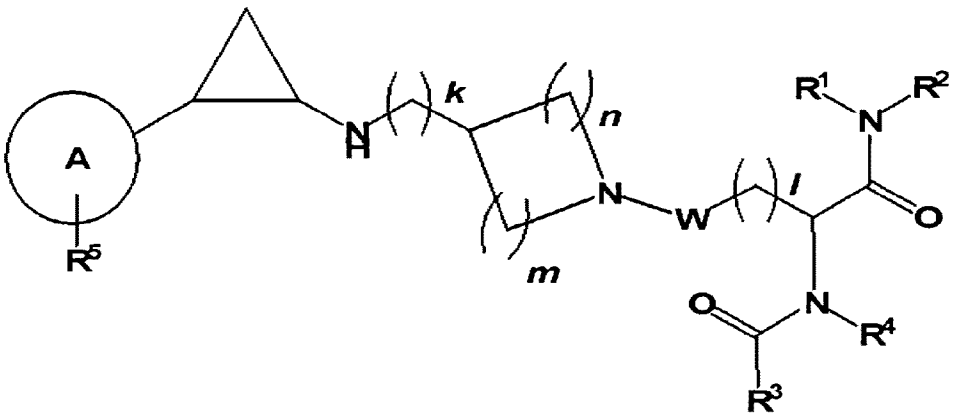
과제 해결 수단

[12] 본 발명의 일 양상은

[13] 화학식 1의 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[14] [화학식 1]

[15]



[16] 본 발명의 다른 일 양상은 유효 성분으로서 상기 화학식 1의 시클로프로필아민 유도체 또는 이의 광학이성질체 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[17] 본 발명의 다른 일 양상은 화학식 1의 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 개체에게 치료적 유효량으로 투여하는 단계를 포함하는 LSD1의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[18] 본 발명의 일 양상에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는

이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염은 라이신 특이적 데메틸라제-1(Lysine-specific histone demethylase-1: LSD1)를 조절하여 LSD1의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[19] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[20] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

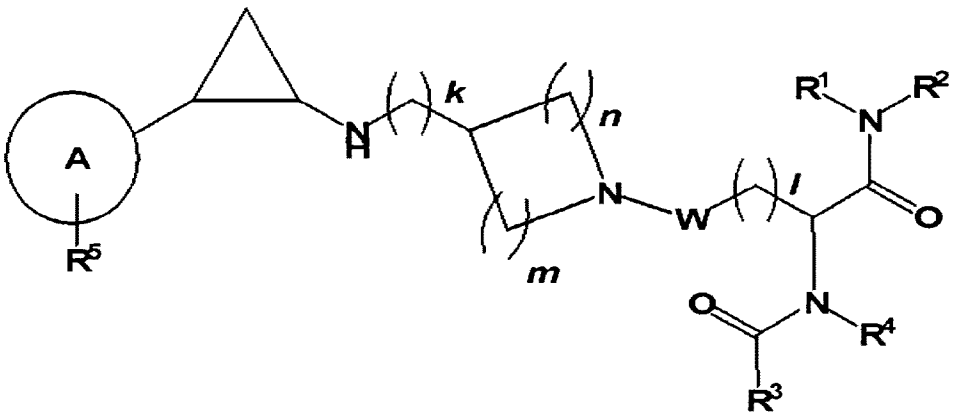
[21] 본 발명자들은 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)을 암 치료를 위한 중요한 표적으로 하여 새로운 항암제를 개발하기 위하여 예의 노력한 결과 후성유전학적 관점에서 암의 진행과 세포 증식에 중요한 여러 유전자의 전사에 관여하는 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)를 충분히 억제할 수 있는 신규한 시클로프로필아민 유도체를 개발하게 되었다.

[22]

[23] 본 발명의 일 양상은 하기 화학식 1의 시클로프로필아민 유도체 화합물 또는 이의 광학이성질체또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하는 것이다.

[24] [화학식 1]

[25]



[26] 상기 화학식 1에서,

[27] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 내지 3개의 R^5으로 치환 또는 비치환될 수 있으며;

[28] k는 0 내지 2의 정수이고;

[29] m과 n은 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이나, 동시에는 0이 아니며;

[30] W는 $-CH_2-$, -C(O)-, $-C(O)NR^6-$, -S(O)-, 및 $-S(O)_2-$로 이루어진 군에서 선택되고;

[31] l은 0 내지 4의 정수이며;

[32] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 여기서 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[33] R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리 화합물 또는 헤테로아릴 고리 화합물을 형성할 수 있고, 여기서 헤테로시클로알킬 고리 화합물 또는 헤테로아릴 고리 화합물은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[34] R^3는 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알콕시, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알콕시, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알콕시는 1개 내지 5개의 R^7 또는 $-NR^8R^9$으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[35] R^4는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐으로 이루어진 군에서 선택되고;

[36] R^5는 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 및 $-NR^{10}R^{11}$으로 이루어진 군에서 선택되며;

[37] R^6, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 및 알키닐으로 이루어진 군에서 선택되고;

[38] R^7은 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, $-NR^{11}R^{12}$, 시클로알킬, 시클로알킬알콕시, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알콕시, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2NHR^6$, $-NHCOR^6$, $-NHCONHR^6$, $-CONHR^6$, 및 $-CONR^{10}R^{11}$으로 이루어진 군에서 선택되며;

[39] R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 고리 화합물로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 고리 화합물은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[40] 본 명세서에서 용어 "할로겐"은 다른 언급이 없으면, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

[41] 본 명세서에서 용어 "알킬"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는, 직쇄형, 또는 분지형의 탄화수소 잔기를 의미한다. 상기 알킬기는 예를 들면, C_1-C_{30}, C_1-C_{20} 알킬, C_1-C_{15} 알킬, C_1-C_{10} 알킬, 또는 C_1-C_6 알킬을 포함하는 것일 수 있으며, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수

있다.

[42] 본 명세서에서 용어 "시클로알킬"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는 환상 알킬을 나타낸다. 상기 시클로알킬기는 예를 들면, C_3-C_{30} 시클로알킬, C_3-C_{20} 시클로알킬, 또는 C_3-C_{10} 시클로알킬을 포함하는 것일 수 있으며, 예컨대, 모노- 또는 비시클로지방족을 의미할 수 있다. 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 2,5-시클로헥사디에닐, 비시클로[2.2.2]옥틸, 아다만트-1-일, 데카히드로나프틸, 옥소시클로헥실, 디옥소시클로헥실, 티오시클로헥실, 2-옥소비시클로[2.2.1]헵트-1-일, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.

[43] 본 명세서에서 용어 "헤테로시클로알킬" 은 다른 언급이 없으면, O, N, 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 4개의 헤테로 원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의, 치환 또는 비치환될 수 있는, 환상 알킬을 나타낸다. 모노 헤테로시클로알킬의 예로는 피페리딘일, 모폴린일, 티아모폴린일, 피롤리딘일, 이미다졸리딘일, 테트라하이드로퓨란일, 피페라진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[44] 본 명세서에서 용어 "아릴"은 다른 언급이 없으면, 치환 또는 비치환될 수 있는 방향족 그룹을 나타내며, 예컨대 C_6-C_{30} 아릴, C_6-C_{20} 아릴, 또는 C_6-C_{10} 아릴을 포함하는 것일 수 있으며, 인접하는 탄소 원자 또는 적합한 이형 원자들 사이에서 이중 결합이 교대(공명)한다. 예를 들어, 페닐, 비페닐, 나프틸, 톨루일, 나프탈레닐, 안트라세닐, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체들을 제한없이 포함할 수 있다.

[45] 본 명세서에서 용어 "헤테로아릴"은 다른 언급이 없으면 O, N 및 S 중에서 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 이상의, 치환 또는 비치환될 수 있는, 방향족 그룹을 의미하고, 또한 환을 이루는 탄소 중 하나 이상의 탄소가 C=O로 치환된 방향족 그룹을. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 티아졸릴, 옥사졸릴, 티오펜일, 퓨란일, 피롤릴, 이미다졸릴, 이소옥사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리딘일, 피리다진일, 피리미딘일, 피라진일 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다. 바이사이클릭 헤테로아릴의 예로는 인돌릴, 벤조티오펜일, 벤조퓨란일, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 퓨린일, 퓨로피리딘일, 옥소크로멘, 디옥소이소인돌린 및 이와 유사한 그룹을 들 수 있으나 이들로 제한되는 것은 아니다.

[46] 본 명세서에서 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다.

[47] 본 명세서에서 용어 "이성질체"는 동일한 분자식을 가지는 상이한 화합물을

말한다. 본 명세서에서 용어 "광학이성질체"는 본 발명에 따른 화합물에 대하여 존재할 수 있는 다양한 입체 이성질체와 기하 이성질체를 말한다. 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물들은 비대칭 탄소중심(부재탄소)을 가질 수 있으므로 광학이성질체(*R* 또는 *S* 이성질체), 라세미체, 부분입체이성질체, 또는 이들의 임의의 혼합물로서 존재할 수 있으며, 이들 모든 이성질체 및 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다. 상기 광학적으로 활성인 (*R*)- 및 (*S*)- 이성질체는 통상의 기술을 사용하여 분해되거나, 키랄 신톤 (synthon) 또는 키랄 시약을 사용하여 제조할 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환체는 E 또는 Z 형태일 수 있다. 화합물이 2치환된 시클로알킬을 함유하는 경우에는 시스- 또는 트랜스 형태일 수 있다. 모든 호변 이성질체 형태도 역시 포함될 수 있다.

[48] 그 외에도, 화학식 1의 화합물의 용매화물 형태도 본 발명의 범위에 포함된다. 상기 용어 "용매화물"은 상기 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 용매 분자, 예를 들어 에탄올 또는 물을 포함하는 분자 복합체를 포함할 수 있다. 상기 용매 분자가 물인 복합체는 "수화물"이라고도 지칭된다.

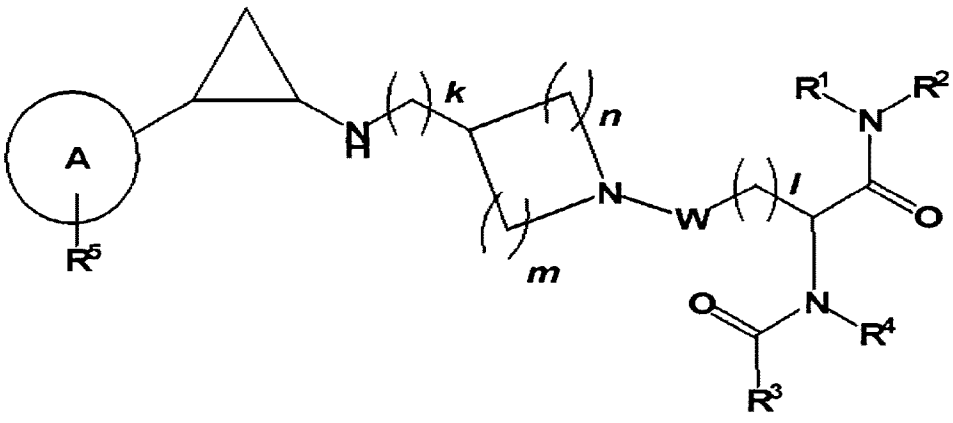
[49] 본 명세서에서 용어 "유도체(derivative)"는 상기 화합물의 구조 일부를 다른 원자나 원자단으로 치환하여 얻어지는 화합물을 말한다.

[50] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 또한 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 이러한 약학적으로 허용되는 염에는 약학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산이면 특별히 한정되지 않는다. 상기 산부가염은 예를 들면, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산; 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산 등과 같은 유기 카본산; 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염을 들 수 있다.

[51] 일 구체예에서 하기 화학식 1의 시클로프로필아민 유도체 화합물 또는 이의 광학이성질체또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[52] [화학식 1]

[53]



[54] A는 C_6-C_{20}아릴 또는 C_1-C_{20}헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 내지 3개의 R^5으로 치환 또는 비치환될 수 있으며;

[55] *k*는 0 내지 2의 정수이고;

[56] *m*과 *n*은 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이나, 동시에는 0이 아니며;

[57] W는 -CH_2-, -C(O)-, -C(O)NR^6-, -S(O)-, 및 -$S(O)_2$-로 이루어진 군에서 선택되고;

[58] *l*은 0 내지 4의 정수이며;

[59] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_3-C_{20}시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_6-C_{20}아릴, 및 C_1-C_{20}헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 여기서 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[60] R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 C_1-C_{40}헤테로시클로알킬 고리 화합물 또는 C_1-C_{40}헤테로아릴 고리 화합물을 형성할 수 있고, 여기서 헤테로시클로알킬 고리 화합물 또는 헤테로아릴 고리 화합물은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[61] R^3는 C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_1-C_{20}알콕시, C_1-C_{20}할로알콕시, C_3-C_{20}시클로알킬, C_4-C_{20}시클로알킬알콕시, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬알콕시, C_6-C_{20}아릴, C_7-C_{20}아릴알콕시, C_1-C_{20}헤테로아릴, 및 C_1-C_{20}헤테로아릴알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알콕시, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알콕시는 1개 내지 5개의 R^7 또는 -NR^8R^9으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[62] R^4는 수소, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐으로 이루어진 군에서 선택되고;

[63] R^5는 할로겐, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_1-C_{20}알콕시, C_1-C_{20}할로알콕시, 및 -$NR^{10}R^{11}$으로 이루어진 군에서 선택되며;

[64] R^6, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, 및 C_2-C_{20}알키닐으로 이루어진 군에서 선택되고;

[65] R^7은 할로겐, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_1-C_{20}알콕시, C_1-C_{20}할로알콕시, 시아노, -$NR^{11}R^{12}$, C_3-C_{20}시클로알킬, C_4-C_{20}시클로알킬알콕시, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬알콕시, C_6-C_{20}아릴, C_7-C_{20}아릴알콕시, C_1-C_{20}헤테로아릴, C_1-C_{20}헤테로아릴알콕시, -C(O)R^6, -$S(O)_2R^6$, -$NHS(O)_2R^6$, -$NHS(O)_2NHR^6$, -NHCOR^6, -NHCONHR^6, -CONHR^6, 및 -CONR^{10}R^{11}으로 이루어진 군에서 선택되며;

[66] R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_3-C_{20}시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_6-C_{20}아릴, 및 C_1-C_{20}헤테로아릴 고리 화합물로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 알킬, 할로알킬,

알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 고리 화합물은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[67]

[68] 일 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물은 예를 들면, A는 1개 내지 3개의 R^5으로 치환 또는 비치환된 아릴일 수 있고;

[69] *k*는 0 내지 1의 정수일 수 있고;

[70] *m*과 *n*은 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수이면서, 동시에는 0 이 아닐 수 있고;

[71] R^4는 수소일 수 있고; 및/또는

[72] R^5는 수소 혹은 할로겐인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[73]

[74] 일 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물은

[75] *m*과 *n*은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수일 수 있고;

[76] W는 $-CH_2-$ 또는 -C(O)-일 수 있고; 및/또는

[77] *l*은 0 또는 1인 화합물일 수 있다.

[78]

[79] 일 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물은 R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_3-C_{20}시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_6-C_{20}아릴, 또는 C_1-C_{20}헤테로아릴일 수 있고; 및/또는

[80] R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리 화합물 예컨대 C_1-C_{40}헤테로시클로알킬 고리 화합물 또는 C_1-C_{20}헤테로시클로알킬 고리 화합물 을 형성할 수 있고, 여기서 헤테로시클로알킬 고리 화합물은 1개 내지 3개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

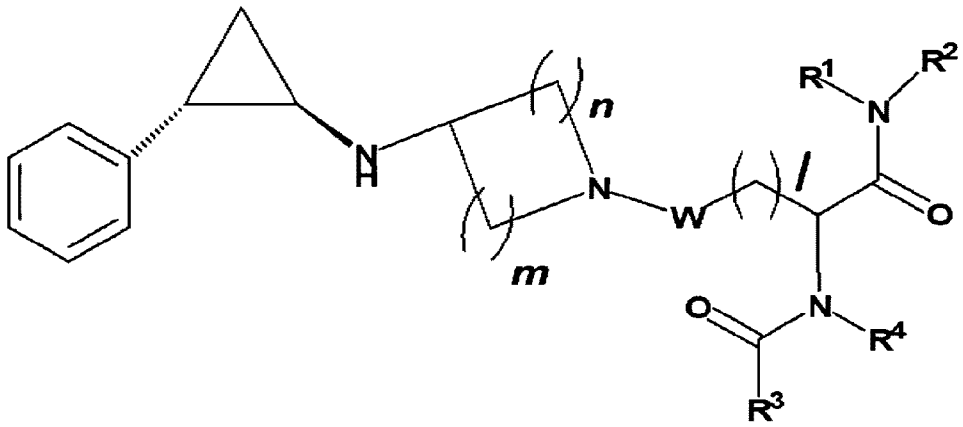
[81] R^7은 할로겐, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_1-C_{20}알콕시, C_1-C_{20}할로알콕시, 시아노, $-NR^{11}R^{12}$, C_3-C_{20}시클로알킬, C_4-C_{20}시클로알킬알콕시, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬알콕시, C_6-C_{20}아릴, C_7-C_{20}아릴알콕시, C_1-C_{20}헤테로아릴, C_1-C_{20}헤테로아릴알콕시, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2NHR^6$, $-NHCOR^6$, $-NHCONHR^6$, $-CONHR^6$, 및 $-CONR^{10}R^{11}$으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[82]

[83] 일 구체예에서, 상기 화합물은 하기 화학식 1a의 구조를 가질 수 있다:

[84] [화학식 1a]

[85]



[86] 상기 화학식 1a에서 W, R^1, R^2, R^3, R^4, *n*, *m*, *l* 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다.

[87]

[88] 다른 일 구체예에서, 상기 화합물은 상기 화학식 1a에서

[89] W는 $-CH_2-$ 또는 -C(O)-이고;

[90] *m*과 *n*은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이고;

[91] *l*은 0 또는 1이고;

[92] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{10}알킬, C_1-C_{10}할로알킬, C_2-C_{10}알케닐, C_2-C_{10}알키닐, C_3-C_{10}시클로알킬, C_1-C_{10}헤테로시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 및 C_1-C_{10}헤테로아릴으로 이루어진 군에서 선택되는 것이고, 상기 R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 C_1-C_{20}헤테로시클로알킬 고리 화합물을 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 고리 화합물은 1개 내지 3개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[93] R^3는 C_3-C_{20}시클로알킬, C_4-C_{20}시클로알킬알콕시, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬알콕시, C_6-C_{20}아릴, C_7-C_{20}아릴알콕시, C_1-C_{20}헤테로아릴, 및 C_1-C_{20}헤테로아릴알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 상기 시클로알킬, 시클로알킬알콕시, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴알콕시는 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

[94] R^4는 수소이고;

[95] R^6은 수소, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, 및 C_2-C_6알키닐으로 이루어진 군에서 선택되고;

[96] R^7은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알콕시, 시아노, C_3-C_6시클로알킬, C_1-C_6헤테로시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, C_1-C_{10}헤테로아릴, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2R^6$, 및 $-NHS(O)_2NHR^6$으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[97] 상기 상기 화학식 1a의 구체예에서

[98] W는 $-CH_2-$ 또는 -C(O)-이고;

[99] *m*과 *n*은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이고;

[100] *l*은 0 또는 1이고;

[101] R^1 및 R^2 중 어느 하나는 수소이고 다른 하나는 C_3-C_{10}시클로알킬, C_1-C_{10} 헤테로시클로알킬, C_6-C_{10}아릴, 및 C_1-C_{10}헤테로아릴 중 어느 하나이거나,

[102] R^1 및 R^2은 이들이 결합된 질소 원자와 함께 C_1-C_{20}헤테로시클로알킬 고리 화합물을 형성할 수 있고, 여기서 상기 헤테로시클로알킬 고리 화합물은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6 할로알콕시, $-C(O)R^A$, $-S(O)_2R^A$, $-NHS(O)_2R^A$, 및 $-NHS(O)_2NHR^A$으로 이루어진 군에서 선택되는 치환기로 치환될 수 있고, 여기서 상기 R^A는 수소, 할로겐, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6알콕시이고;

[103] R^3는 C_3-C_{20}시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_6-C_{20}아릴, C_1-C_{20} 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[104] R^4는 수소인 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다.

[105]

[106] 본 발명의 일 구체예에서 화학식 1의 화합물의 구체적인 예는 다음과 같으며, 본 발명의 범위에는 이의 광학이성질체를 포함하는 이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염이 포함된다:

[107] 1)
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;

[108] 2)
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드;

[109] 3)
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)시클로헥산카복스아미드;

[110] 4)
N-((S)-1-옥소-1-(페닐아미노)-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;

[111] 5)
N-((S)-1-옥소-1-(페닐아미노)-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드;

[112] 6)
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)
피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;

[114] 7)
N-((2S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(3-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피롤리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;

[115] 8)
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(3-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)아제티딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;

[116] 9)
N-((S)-1-(시클로헥실아미노)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[117] 10) N-((S)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)

[118] 아미노)피페리딘-1-일)-1-(피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[119] 11)
N-((S)-1-((4-클로로페닐)아미노)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[120] 12)
4-메톡시-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[121] 13)
3-메톡시-N-((S)-1-(4-메틸피페라딘-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[122] 14)
3-(디메틸아미노)-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[123] 15) 4-플로로-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1*R*,2*S*)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[124] 16) 4-클로로-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1*R*,2*S*)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[125] 17)
N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

[126] 18)
N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;

[127] 19)
N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)시클로헥산카복스아미드;

[128]

[129] 본 발명의 다른 일 양상은 화학식 1의 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는

이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

[130] 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1)는 중요한 히스톤 변형에 관여할 수 있으며, 후성유전학적 관점에서 전사 조절기전에 핵심적인 역할을 하는 효소이다. LSD1은 N-말단 SWRIM 도메인 (Swi3p, Rsc8p 및 Moira)을 포함하고, 선택적 스플라이싱에 의해 만들어진 LSD1의 2종의 전사 변이체가 존재하며, 폴리아민 옥시다제(polyamine oxidases) 및 모노아민 옥시다제(monoamine oxidase: MAO)와 상당한 정도의 구조적 유사성 및 아미노산 동일성/상동성을 가진다. 또한, LSD1은 H3K4를 탈메틸화하고 전사를 억제하며 동시에 핵호르몬 수용체 복합체(예를 들어, 안드로겐 수용체)에서 유전자 발현을 활성화하기 위해 H3K9를 탈메틸화할 수 있다. 이는 LSD1의 기질 특이성이 관련된 인자에 의해 결정됨으로써 상황 의존적 방식으로 대안의 유전자 발현을 조절할 수 있다는 것을 시사한다.

[131] 또한, 암세포는 빠르게 분열, 성장하기 때문에 고형 종양 내부에서는 혈관이 부족해져 저산소 환경이 되는데, 이러한 저산소 상황에서 암 발생·전이를 촉진하는 것으로 알려진 히프원(Hypoxia induced factor-1: HIF-1) 단백질의 발현이 LSD1에 의한 메틸화(methylation) 여부에 따라 조절될 수 있다. 또한 LSD1은 암에서 중요한 역할을 담당하는 p53 및 DNMT1과 같이 히스톤이 아닌 E2F, STAT3, Tat 및 미오신 포스파타제 표적 서브세트 1(MYPT1)와 같은 일부 단백질의 활성에도 관여할 수 있다. 이는 염색질 리모델링을 조절함에 있어서의 라이신 특이적 데메틸라아제-1(LSD1) 이상으로 인한 종양 형성 메카니즘을 시사한다. 또한, LSD1은 다른 후성적 조절자, 예컨대 DNA 메틸트랜스퍼라제 1(DNMT1) 및 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 복합체와 관련하여 활성을 증가시킬 수 있다. 또한 세포 증식, 상피간엽이행(EMT), 및 줄기 세포 생물학(배아 줄기 세포와 암 줄기 세포) 또는 자기재생 및 체세포의 세포 형질전환을 포함하는 다양한 생물학적 과정에 기여할 수 있다.

[132] 또한, LSD1은 히스톤 및 비-히스톤 단백질 상에서 후성적 마커를 변경시킴으로써 종양 발생에 기여하므로, LSD1의 비정상적 활성화는 다양한 암을 발생시킬 수 있다.

[133]

[134] 본 명세서에서 시험예 1의 실험 결과에 따르면 상기 화학식 1의 화합물은 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)에 대한 LSD1의 효소 활성 억제 효과가 탁월한 것으로 나타났다.

[135] 또한, 상술한 바와 같이 LSD1은 히스톤 및 비-히스톤 단백질 상에서 후성적 마커를 변경시킴으로써 종양 발생에 기여하고, LSD1 억제 활성은 유전자 발현을 정상화함으로써 분화 프로그램을 성숙 세포 유형으로 유도하고, 세포 증식을

감소시키며, 암 세포에서 세포자멸사를 촉진한다는 것이 공지되어 있으므로, 상기 화학식 1의 화합물은 LSD1의 비정상적 활성화에 기인된 다양한 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

[136] 상기 LSD1의 비정상적 활성화에 기인된 질환은 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 혈액암, 림프종, 섬유선종, 염증, 당뇨, 비만, 건선, 류마티스성 관절염, 혈관종, 급성 또는 만성 신장병, 관상동맥 재협착증, 자가면역질환, 천식, 신경변성 질환, 급성감염, 또는 혈관 신생으로 인한 안구질환을 포함하며, 이에 한정되는 것은 아니며, 본 발명의 약학적 조성물은 상기 질환에 대하여 예방 또는 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[137] 본 발명의 약학적 조성물은 특히 특히 급성 골수성 백혈병(AML), 급성 림프구성 백혈병(ALL), 소세포 폐암(SCLC), 비소세포 폐암(NSCLC), 신경아세포종, 소원형 청색 세포 종양, 교아세포종, 전립선암, 유방암, 방광암, 폐암 또는 흑색종 등과 같은 암의 치료 또는 예방에 유용한 화합물 및 조성물을 제공할 수 있다.

[138] 일 구체예에서 상기 약학적 조성물은 단독으로 사용되거나, 또는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 약학적으로 허용된 추가적인 다른 약제와 병용될 수 있고, 예를 들면 세포신호전달 억제제(cell signal transduction inhibitors), 유사분열 저해제(mitosis inhibitors), 알킬화제(alkylating agents), 대사길항제(antimetabolites), 항생제(antibiotics), 성장인자 저해제(growth factor inhibitors), 세포주기 저해제(cell cycle inhibitors), 토포이소머라아제 저해제(topoisomerase inhibitors), 생물학적 반응조절제(biological reaction modifiers), 항호르몬제(antihormonal agents), 항안드로겐제(antiandrogen), 세포 분화/증식/생존 저해제(cell differentiation/proliferation/survival inhibitors), 세포자살 저해제(apoptosis inhibitors), 염증 저해제(inflammation inhibitors) 및 P-당단백 저해제(P-glycoprotein inhibitors)로 이루어진 군으로부터 선택된 약제를 추가적으로 포함할 수 있으며, 본 발명의 약학적 조성물을 제제화 하는 경우에는 상기 추가적으로 포함되는 약제와 병용하거나 또는 복합 제제화할 수 있다.

[139] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물이 효능을 갖는 비정상적 세포 성장 질환으로는, 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 백혈병, 다발성골수종, 혈액암, 림프종, 섬유선종, 염증, 당뇨, 비만, 건선, 류마티스성 관절염, 혈관종, 급성 또는 만성 신장병, 관상동맥 재협착증, 자가면역질환, 천식, 신경변성 질환, 급성감염, 또는 혈관 분열로 인한 안구질환일 수 있다.

[140] 일 구체예에서, 상기 약학적 조성물은 통상적인 약학적으로 허용되는 담체,

부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 통상적인 방법에 따라 제제화할 수 있으며, 정제, 환제, 산제, 캅셀제, 시럽, 에멀젼, 마이크로에멀젼 등의 다양한 경구 투여 형태 또는 근육내, 정맥내 또는 피하 투여와 같은 비경구 투여 형태로 제조될 수 있다.

[141] 본 발명의 약학적 조성물이 경구 제형의 형태로 제조되는 경우, 사용되는 첨가제 또는 담체의 예로는 셀룰로오스, 규산칼슘, 옥수수전분, 락토오스, 수크로스, 덱스트로스, 인산칼슘, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 젤라틴, 탈크, 계면활성제, 현탁제, 유화제, 희석제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물이 주사제의 형태로 제조되는 경우 상기 첨가제 또는 담체로는 물, 식염수, 포도당 수용액, 유사 당수용액, 알콜, 글리콜, 에테르(예: 폴리에틸렌글리콜 400), 오일, 지방산, 지방산에스테르, 글리세라이드, 계면활성제, 현탁제, 유화제 등을 들 수 있다.

[142] 상기 약학 조성물의 투여량은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한 양으로서, 목적하는 바에 따라 경구 또는 비경구 투여할 수 있으며, 경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 1000 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 300 mg의 양으로 투여되도록, 비경구 투여시는 활성성분을 기준으로 하루에 체중 1 kg당 0.01 내지 100 mg, 보다 구체적으로는 0.1 내지 50 mg의 양으로 투여되도록 1 내지 수회에 나누어 투여할 수 있다. 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절하 가감될 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다.

[143] 본 발명의 다른 일 양상은 화학식 1의 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 개체 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 LSD1의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[144] 상기 예방 또는 치료하는 방법의 상세는 본 발명의 일 양상에 따른 약학 조성물에 대한 상기 설명이 그대로 적용될 수 있다.

[145] 또한, 상기 예방 또는 치료하는 방법에 사용되는 투여량은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한 양으로서 상기 약학 조성물의 투여량에 대한 설명이 그대로 적용될 ㅅ 있다.

[146] 본 명세서에서 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 질환을 저해하는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것 즉, 병리 및/또는 징후의 추가적인 발생을 막는 것, 또는 질환을 개선시키는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 개선시키는 것 즉, 병리 및/또는 징후를 반전시키는 것, 예컨대 질환 중증도를 감소시키는 것을 말한다.

[147] 본 명세서에서 용어 "예방하는" 또는 "예방"은 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 말한다.

[148] 본 명세서에서 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유류, 예를 들어, 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류 및 인간을 포함하는 임의의 동물을 말한다.

[149]

[150] 이하, 본 발명에 따르는 화합물의 제조방법에 대하여 상세하게 설명한다.

[151] 이하의 제조예, 제조방법 및 실시예에서 사용되는 약어는 각각 다음을 의미한다.

[152] HATU:
2-(1H-9-아자벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로니움헥사플루오로포스페이트

[153] HOBt: N-히드록시벤조트리아졸

[154] EDCI 또는 EDC : 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드
(1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide)

[155] $NaBH_4$: 수소화붕소나트륨

[156] DIPEA : N,N-디이소프로필에틸아민

[157] THF : 테트라하이드로퓨란

[158] $ClCH_2CH_2Cl$: 디클로로에탄

[159] DMSO : 디메틸 설폭사이드

[160] EA: 에틸 아세테이트

[161] 1,4-Dioxane : 1,4-다이옥산

[162] CH_2Cl_2 : 디클로로메탄, EtOAc; 에틸아세테이트

[163] Na_2SO_4 : 무수황산나트륨

[164]

[165] 본 발명의 시클로프로필아민 유도체의 합성은, 하기 반응식 1 또는 반응식 2에서 제조된 중간체 또는 상업적으로 구매가 가능한 중간체를 사용하여 수행될 수 있으며, 수득된 시클로프로필아민 유도체의 질량 분석은 워터스(Waters)사의 MicroMass ZQ™를 사용하여 진행할 수 있다.

[166] 이러한 제조 방법에 의해 합성된 화학식 1의 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로 포함하는 약학적 조성물은, 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 조절에 의한 치료를 할 수 있는 질환의 예방 및 치료에 사용될 수 있다.

[167]

[168] 일 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법은,

[169] 화학식 2의 화합물을 유기용매 중에서 아조디카르복실레이트 화합물과

반응시켜서 화학식 3의 화합물을 수득하는 단계;

[170] 화학식 3의 화합물을 유기용매 중에서 아민계 고리화합물 중에서 반응시켜서 화학식 4의 화합물을 수득하는 단계;

[171] 화학식 4의 화합물을 유기용매 중에서 아민화합물(R_1R_2NH) 중에서 반응시켜서 화학식 5의 화합물을 수득하는 단계;

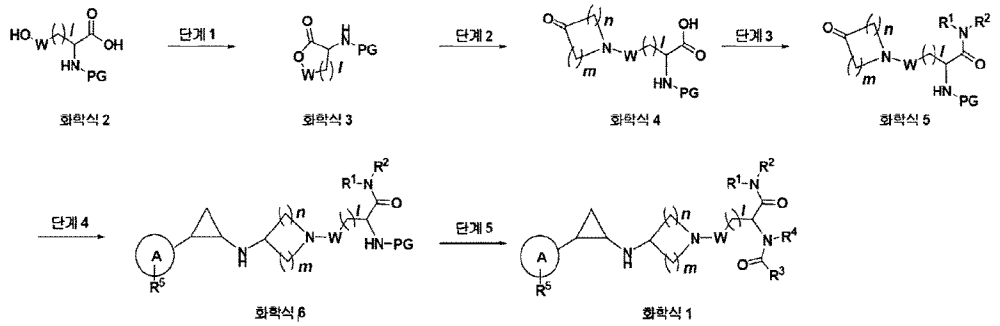
[172] 화학식 5의 화합물을 유기용매 중에서 아릴 또는 헤테로아릴로 치환된 시클로프로필 아민 유도체 화합물과 반응시켜서 화학식 6의 화합물을 수득하는 단계; 및

[173] 화학식 6의 화합물의 아민 보호기를 제거하여 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계를 포함할 수 있다.

[174] 상기 아조디카르복실레이트 화합물로는 예를 들면 디에틸 아조디카르복실레이트, 디이소프로필 아조디카르복실레이트 등을 사용할 수 있고, 이들 중 1종 단독으로 또는 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[175] 상기 일 구체예에서 따른 화학식 1의 제조방법은 하기 반응식 1과 같이 나타낼 수 있다.

[176] [반응식 1]

[177] 

[178] 상기 반응식 1에서 A, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, *n*, *m*, 및 *l*은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다. 상기 반응식 1에서 아민 보호기(Protecting group: PG)는 부톡시카르보닐기(Boc), 벤질옥시카르보닐기(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카르보닐기(Fmoc), 아세틸기, 벤조일기, 또는 토실기일 수 있다.

[179] 상기 일 구체에에 따른 제조방법을 단계별로 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[180] 단계 1)

[181] 화학식 2 (1 내지 1.5당량)을 테트라히드로퓨란에 용해하고 -80℃ 내지 -78℃로 냉각하였다. 디에틸 아조디카복실레이트 (1 내지 1.5당량)를 첨가하고 온도를 상온 올리고 30분 내지 2시간 교반하였다. 온도를 -80℃ 내지 -78℃로 냉각하고 화학식 2(1당량, 기준당량)를 가한 뒤 상온에서 2시간 내지 5시간 동안 반응하였다. 반응이 완결된 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[182] 단계 2)

[183] 화학식 3 (1당량, 기준당량)를 아세토니트릴에 녹이고 아민을 포함하는 고리화합물 유도체 (1 내지 1.5당량)을 아세토니트릴에 희석하여 1 내지 3시간 동안 적가하였다. 상온에서 12시간 내지 24시간 반응이 완결된 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[184] 단계 3)

[185] 화학식 4 (1당량, 기준당량)를 디클로로메탄에 녹이고 HATU (1 내지 2당량) 혹은 EDCI (1 내지 2당량), HOBt, DIPEA (1 내지 1.5당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 30 내지 2시간 교반하고 R_1R_2NH 물질 (1 내지 3당량)을 첨가하였다. 상온에서 12시간 내지 24시간 반응이 완결된 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[186] 단계 4)

[187] 화학식 5 (1당량, 기준당량)를 디클로로에탄에 녹이고 -50℃ 내지 0℃로 냉각하였다. 수소화붕소나트륨 (2 내지 3당량)과 아세트산 (2 내지 3당량)을 첨가하고 A 치환된 시클로프로필 아민 유도체 (1 내지 2당량)을 디클로로에탄에 희석한 용액을 천천히 적가하였다. 내부 온도를 승온하고 2시간 내지 6시간 반응하였다. 반응이 완결된 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[188] 단계 5)

[189] 화학식 6 (1당량, 기준당량)를 산 조건 하에서 처리한 뒤, R_3 치환된 물질(1내지 1.5당량), HATU (2 내지 3당량) 혹은 EDCI (2 내지 3당량), HOBt, DIPEA (2 내지 3당량)을 첨가하고 상온에서 12시간 내지 24시간 반응하였다. 반응이 완결된 후 컬럼 크로마토그래피를 이용해 목적 화합물을 얻었다.

[190]

[191] 또 다른 일 구체예에서, 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법은

[192] 화학식 8의 화합물의 아민 보호기를 제거하고 유기용매 중에서 아민화합물(R_1R_2NH)과 반응시켜서 화학식 9의 화합물을 수득하는 단계;

[193] 화학식 9의 화합물을 유기용매 중에서 산화시켜서 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계;

[194] 화학식 10의 화합물의 아민 보호기를 제거하여 화학식 11의 화합물을 수득하는 단계;

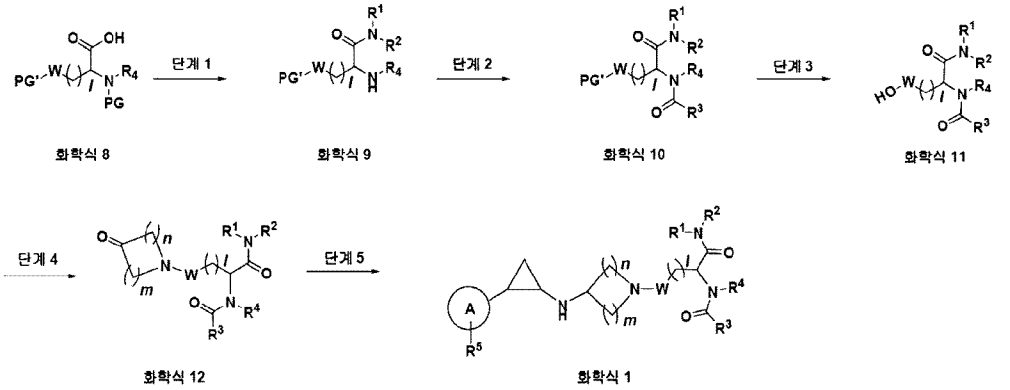
[195] 화학식 11의 화합물을 유기용매 중에서 아민계 고리화합물과 반응시켜서 화학식 12의 화합물을 수득하는 단계; 및

[196] 화학식 12의 화합물을 유기용매 중에서 아릴 또는 헤테로아릴로 치환된 시클로프로필 아민 유도체 화합물과 반응시켜서 화학식 1의 화합물을 수득하는 단계를 포함할 수 있다.

[197] 상기 일 구체예에서 따른 화학식 1의 제조방법은 하기 반응식 2와 같이 나타낼 수 있다.

[198] [반응식 2]

[199]



[200] 상기 반응식 2에서 A, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, *n, m,* 및 *l* 은 상기 화학식 1에서 정의한 바와 같다. 상기 반응식 2에서 아민 보호기(Protecting group: PG 또는 PG')는 아민 보호기(Protecting group: PG)는 부톡시카르보닐기(Boc), 벤질옥시카르보닐기(Cbz), 9-플루오레닐메톡시카르보닐기(Fmoc), 아세틸기, 벤조일기, 또는 토실기일 수 있다.

[201] 상기 일 구체에에 따른 제조방법을 단계별로 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[202] 단계 1)

[203] 화학식 8 (1당량, 기준당량)을 디클로로메탄에 녹이고 HATU (1 내지 2당량), DIPEA (2 내지 3당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 내지 1시간 교반하고 R_1R_2NH 물질 (1 내지 1.5당량)을 첨가하였다. 상온에서 12 시간 내지 24시간 반응하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물에 디클로로메탄과 물을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감합하에 농축하였다. 얻어진 목적화합물을 디클로로메탄에 용해하고 유기염기 (10 내지 20당량)를 첨가하였다. 상온에서 2시간 교반하고 반응이 완결되면 감압하여 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[204] 단계 2)

[205] R_3 치환된 물질 (1 내지 2당량)을 디클로로메탄 25 mL에 녹이고 HATU 혹은 EDCI (1 내지 1.5당량), HOBt (0.1 내지 0.5당량), DIPEA (3 내지 4당량)을 첨가하고 실온에서 30분 내지 2시간 교반하였다. 화학식9 (1당량, 기준당량)를 첨가하고 상온에서 12시간 내지 24시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 컬럼 크로마토그래피 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[206] 단계 3)

[207] 화학식 10 (1당량, 기준당량)을 1,4-다이옥산에 용해하고, 4N 염산 1,4-다이옥산 용액을 첨가하여, 상온에서 3시간 내지 5시간 교반하였다. 반응이 완료되면 감압하에 용매를 농축하고, 생성된 고체를 여과하고 헥산으로 세척하여 목적화합물을 얻었다.

[208] 단계 4)

[209] 화학식 11 (1당량, 기준당량)을 디클로로메탄에 녹이고 HATU 혹은 EDCI (1내지 1.5당량), DIPEA (2 내지 3당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 30분 내지 2시간 교반하고 아민을 포함하는 고리화합물 유도체 (1 내지 1.5당량)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 내지 24시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[210] 단계 5)

[211] 화학식 12 (1당량, 기준물질)을 디클로로에탄에 녹이고 -50℃ 내지 -30℃로 온도를 냉각하였다. 수소화붕소나트륨 (1 내지 2당량)과 아세트산 (1 내지 2당량)을 첨가하고 A 치환된 시클로프로필 아민 유도체 (1 내지 1.5당량)를 디클로로에탄에 희석한 용액을 천천히 적가하였다. 내부 온도를 승온하고 2시간 내지 6시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물을 얻었다.

[212] 상기 화학식 1의 화합물의 제조방법은 본 명세세에 기재된 것에 한정되는 것은 아니며, 유기화학 분야의 통상의 기술자가 공지의 기술을 이용하여 임의의 방법으로 제조할 수 있다. 또한, 상기 화학식 1의 제조방법을 구체적인 예를 들어 설명하였으나, 구체적인 반응조건 예를 들어, 반응용매, 염기, 반응물질의 사용량 등은 본 명세서에 설명된 것으로만 한정되는 것은 아니며, 어떤 식으로든 본 발명의 권리범위를 제한하는 것으로 해석될 수 없다.

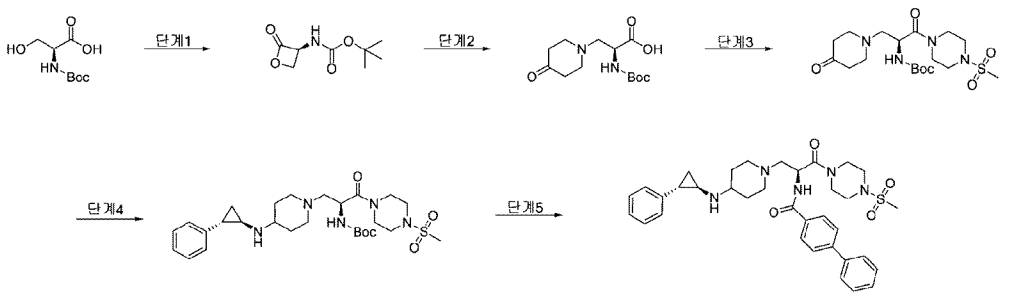
[213] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의해 더욱 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되는 것은 아니다.

[214]

[215] **실시예 1 :**

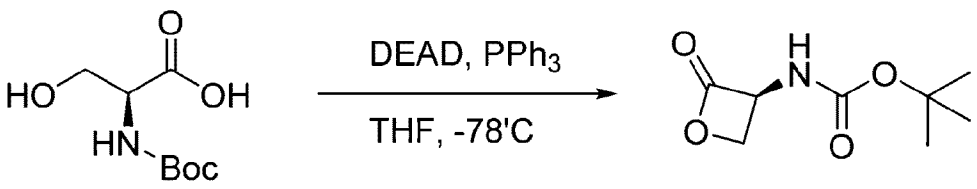
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복사마이드의 제조

[216]



[217] 단계 1) N-(tert-부톡시카보닐)-L-세린 베타-락톤의 제조

[218]

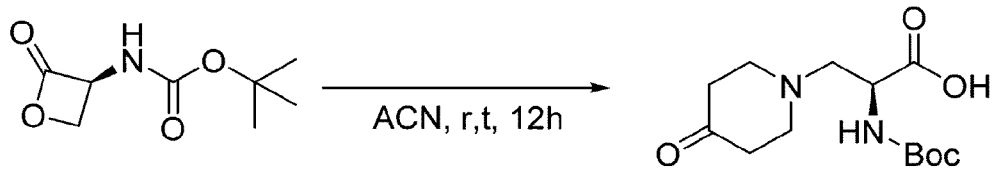


[219] 트리페닐포스핀(PPh_3) (17.9 g, 68.2 mmol)을 테트라히드로퓨란(THF) 630 mL에 용해하고 -78℃로 냉각하였다. 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD) (10.7 mL, 68.2 mmol)를 첨가하고 온도를 실온으로 올리고 30분간 교반하였다. 온도를 -78℃로 냉각하고 N-tert-부톡시카보닐-L-세린을 테트라히드로퓨란 105 mL에 희석해서 20분간 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고 에틸아세테이트:헥산 (1:1, 200 mL)으로 고체화하여 여과하였다. 여액을 농축하여 얻은 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산=1:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (5.2g, 41 %)을 얻었다.

[220] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.47 (s, 9H), 4.45 (m, 2H), δ5.10 (m, 1H), 5.22 (m, 1H)

[221]

[222] 단계 2)
(S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-옥소피페리딘-1-일)프로파노익산의 제조

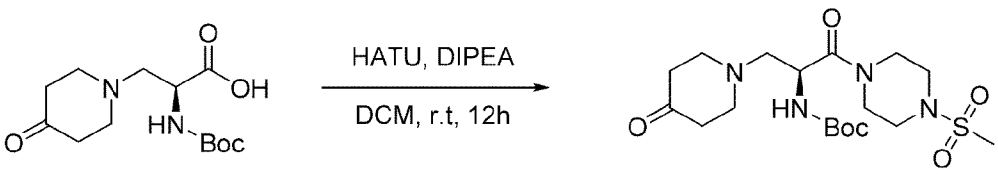
[223] 

[224] N-(tert-부톡시카보닐)-L-세린 베타-락톤 (1 g, 5.34 mmol)을 아세토니트릴(ACN) 20 mL에 녹이고 4-피페리디논 (0.53 g, 5.34 mmol)을 아세토니트릴 30 mL에 희석하여 1시간 동안 적가하였다. 실온(r.t)에서 12시간 교반하고 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 목적화합물 (100 mg, 6.5 %)을 얻었다.

[225] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.42 (s, 9H), 2.59 (m, 2H), 2.92 (m, 1H) 3.23 (m, 3H), 4.23 (m, 1H)

[226]

[227] 단계 3) tert-부틸
(S)-(1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-옥소피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트의 제조

[228] 

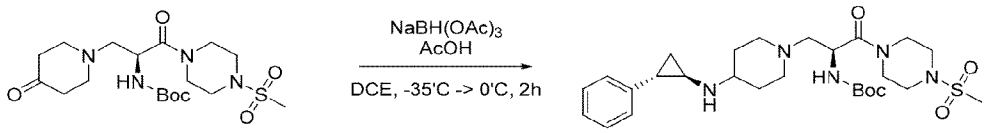
[229] (S)-2-((tert-부톡시카보닐)아미노)-3-(4-옥소피페리딘-1-일)프로파노익산 (40 mg, 0.14 mmol) 을 디클로로메탄 2 mL에 녹이고 HATU (64 mg, 0.17 mmol), DIPEA(0.24 mL, 1.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 1-(메틸술포닐)피페라진 (55 mg, 0.209 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물에 디클로로메탄과 물을

첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (11 mg, 18%)을 얻었다.

[230] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.45 (s, 9H), 2.44 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.84 (m, 3H), 3.26 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.76(m, 1H), 5.32 (m, 1H)

[231]

[232] 단계 4) tert-부틸 ((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피퍼리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트의 제조

[233] 

[234] tert-부틸 (S)-(1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-옥소피페리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트 (360 mg, 0.996 mmol)을 디클로로에탄 6 mL에 녹이고 -35℃로 온도를 냉각하였다. 수소화붕소나트륨 (528 mg, 2.49 mmol)과 아세트산 (0.14 mL, 2.49 mmol)을 첨가하고 (1R)-1-아미노-2-페닐시클로프로판 (133 mg, 0.996 mmol)을 디클로로에탄 2 mL에 희석한 용액을 천천히 적가하였다. 반응혼합물의 온도를 0℃로 올리고 2시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물에 물과 에틸아세테이트를 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (200 mg, 37 %)을 얻었다.

[235] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.85-1.78 (m, 3H), 2.31-2.18 (m, 5H), 2.59 (m, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.38-3.20 (m, 4H), 4.16 (m, 4H), 4.67 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.27 (m, 2H)

[236]

[237] 단계 5) N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드의 제조

[238] 

[239] tert-부틸 ((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피퍼리딘-1-일)프로판-2-일)카바메이트를 디클로로메탄(DCN) 1 mL에 녹이고 트리플루오로아세트산(TFA) 1 mL를 첨가하고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 감압하에 농축하여 얻어진 잔사를 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[240] 비페닐-4-카복실산 (18 mg, 0.091 mmol)을 디클로로메탄 1 mL 에 녹이고 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDCI 또는 EDC) (21 mg, 0.109 mmol), HOBt (2.5 mg, 0.018 mmol) 그리고 DIPEA (0.031 mL, 0.182 mmol)을 첨가하고 실온에서 30분간 교반하였다. 얻어진 잔사를 디클로로메탄 1 mL에 희석해서 반응 혼합물에 적가하고 실온에서 12시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물에 디클로로메탄과 물을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (20 mg, 35 %)을 얻었다.

[241] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.09 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 8H), 2.80 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.48 (m, 2H), 3.75-3.56 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 5.18 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.66-7.58 (m, 5H), 7.90 (m, 2H)

[242] MS (ESI$^+$): $[M+H]^+$ m/z 630.3

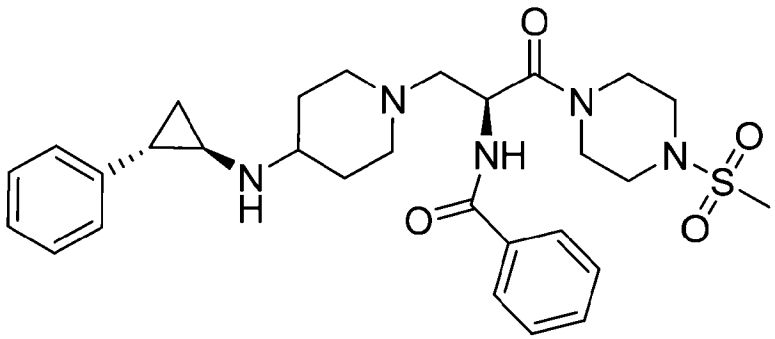
[243]

[244] **실시예 2 :**

N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드의 제조

[245] 실시예 1의 단계 5)에서 비페닐-4-카복실산 대신에 벤조산을 이용하는 것을 제외하고 실시예 1의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[246]



[247] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.04 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.19-1.91 (m, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.89 (m, 1H), 3.29-3.16 (m, 4H), 3.62 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 5.13 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.52-7.40 (m, 4H), 7.80 (m, 1H)

[248] MS (ESI+): $[M+H]^+$ m/z 554.3

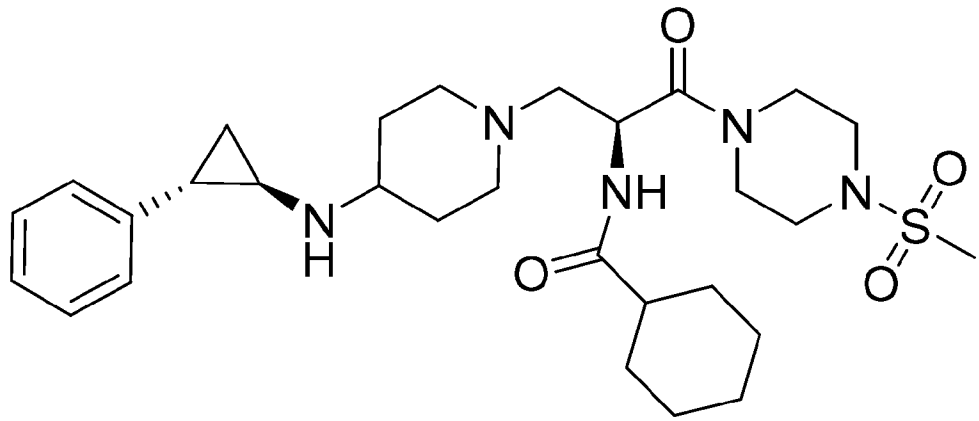
[249]

[250] **실시예 3 :**

N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)시클로헥산카복스아미드의 제조

[251] 실시예 1의 단계 5)에서 비페닐-4-카복실산 대신에 시클로헥실 카복실산을 이용하는 것을 제외하고 실시예 1 의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[252]



[253] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.11 (m, 2H), 1.46 (m, 8H), 1.93 (m, 8H), 2.17 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 6.46 (bs, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.34 (m, 2H)

[254] MS (ESI+): $[M+H]^+$ m/z 560.3

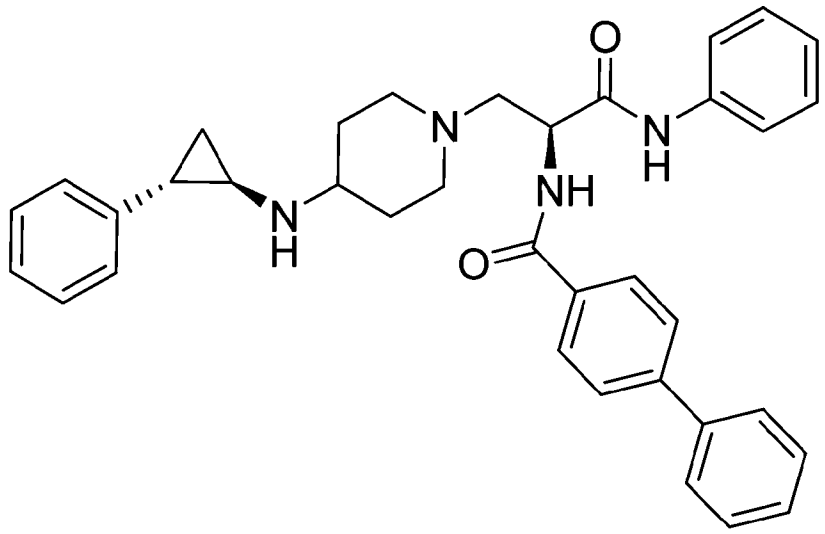
[255]

[256] **실시예 4 :**

N-((S)-1-옥소-1-(페닐아미노)-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드의 제조

[257] 실시예 1의 단계 3)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 아닐린을 이용하는 것을 제외하고 실시예 1 의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[258]



[259] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.15 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.64 (m, 2H), 7.92-7.69 (m, 4H), 7.94 (d, 2H), 10.88 (s, 1H)

[260] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 559.3

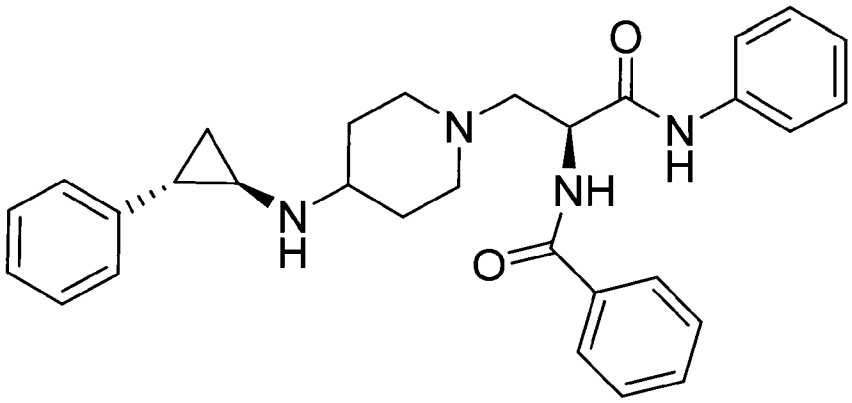
[261]

[262] **실시예 5 :**

N-((S)-1-옥소-1-(페닐아미노)-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드의 제조

[263] 실시예 1의 단계 3)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 아닐린을 이용하는것을 제외하고 실시예 1의 단계 3)을 반복하고, 단계 5)에서 비페닐-4-카복실산 대신에 벤조산을 이용하는 것을 제외하고 실시예 1 의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[264]



[265] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.11 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.55-7.25 (m, 9H),

7.87 (m, 2H), 10.89 (s, 1H)

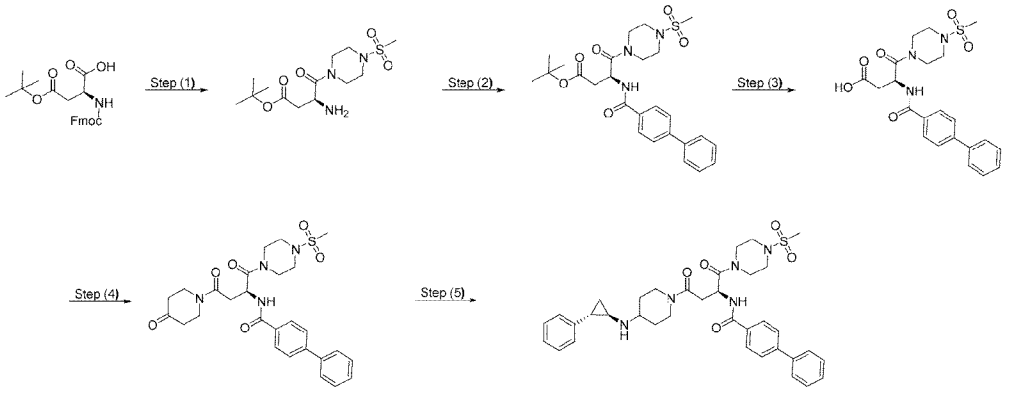
[266] MS (ESI+): $[M+H]^+$ m/z 483.3

[267]

[268] 실시예 **6 :**

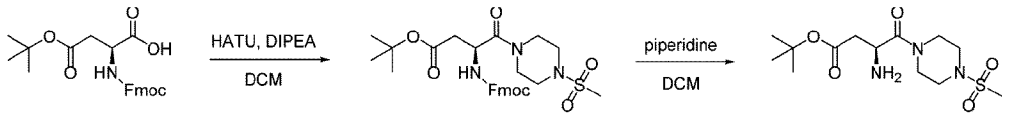
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드의 제조

[269]



[270] 단계 1) tert-부틸 (S)-3-아미노-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트의 제조

[271]



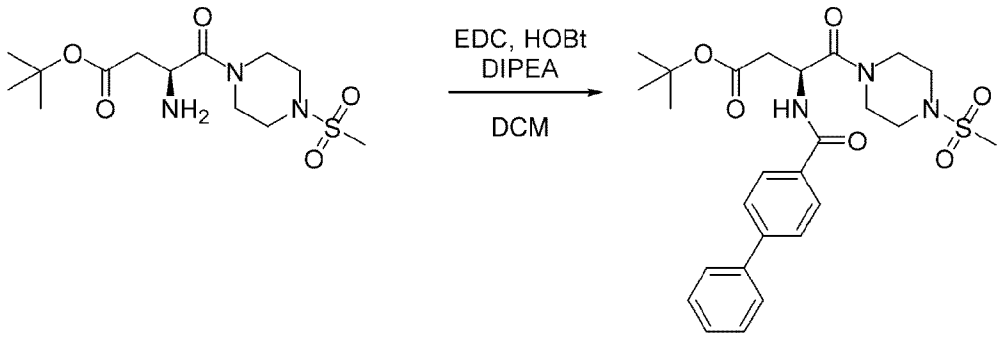
[272] Fmoc-Asp(OtBu)-OH (4.1 g, 10.06 mmol)을 디클로로메탄 40 mL에 녹이고 HATU (4.6 g, 12.07 mmol), DIPEA (3.5 mL, 20.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 1-(메틸술포닐)피페라진 (1.8 g, 11.07 mmol)을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물에 디클로로메탄과 물을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감합하에 농축하였다. 목적화합물을 추가 정제없이 다음 반응에 이용하였다.

[273] 얻어진 목적화합물 (5.6 g, 10.06 mmol)을 디클로로메탄 50mL에 용해하고 피페리딘 (9.9 mL, 100.6 mmol)을 첨가하였다. 상온에서 2시간 교반하고 반응이 완결되면 감압하여 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (에틸아세테이트:헥산=0:100 (v/v) -> 50:50(v/v), 디클로로메탄:메탄올=10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (2.5g, 74 %)을 얻었다.

[274] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.44 (s, 9H), 2.81 (s, 3H), 3.79-3.29 (m, 7H), 3.81 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.24 (m, 1H)

[275]

[276] 단계 2) tert-부틸 (S)-3-([1,1'-비페닐]-4-카복스아미도)-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트의 제조

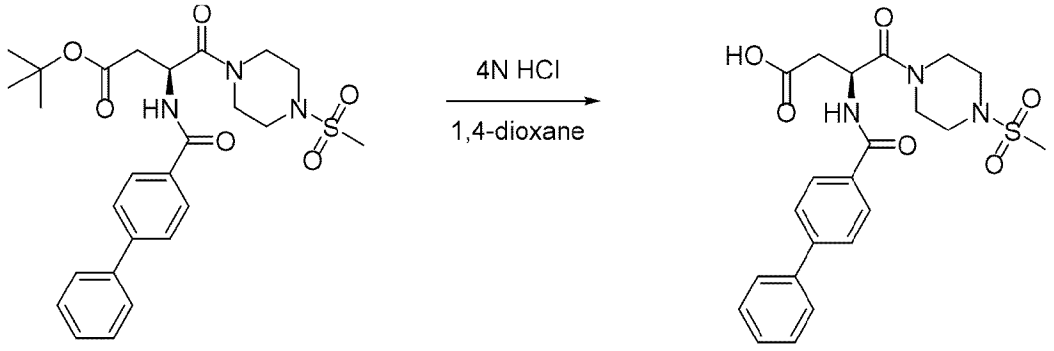
[277] 

[278] [1,1'-비페닐]-4-카복실산을 디클로로메탄 25 mL에 녹이고 EDCI (1.7 g, 8.94 mmol), HOBT (0.2 mg, 1.47 mmol), DIPEA (2.9 mL, 22.63 mmol)을 첨가하고 실온에서 30분간 교반하였다. tert-부틸 (S)-3-아미노-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트 (2.5 g, 7.45 mmol)을 첨가하고 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 완결된 후 반응이 완결된 후 반응 혼합물에 디클로로메탄과 물을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (3 g, 79 %)을 얻었다.

[279] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.49 (s, 9H), 2.83 (s, 3H), 3.23-3.18 (m, 6H), 3.82-3.31 (m, 5H), 4.45 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.69 (m, 2H), 7.89 (m, 2H)

[280]

[281] 단계 3)
(S)-3-([1,1'-비페닐]-4-카복스아미도)-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-4-옥소부타노익 산의 제조

[282] 

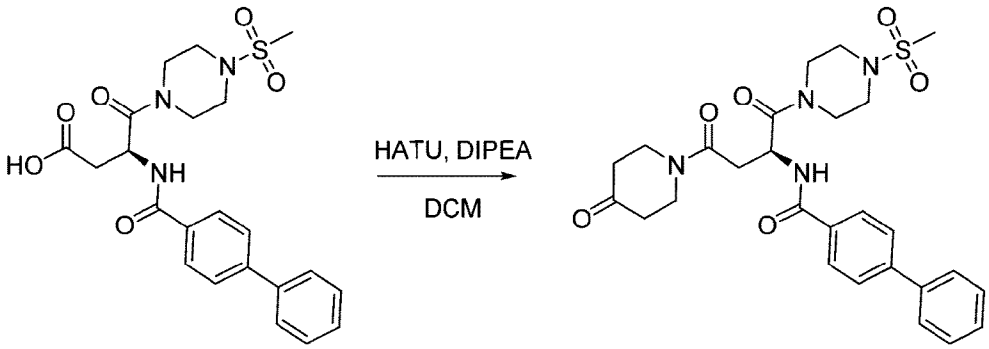
[283] tert-부틸 (S)-3-([1,1'-비페닐]-4-카복스아미도)-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-4-옥소부타노에이트 (3 g, 5.81 mmol)를 1,4-다이옥산 15 mL에 용해하고, 4N 염산 1,4-다이옥산 용액 15 mL를 첨가하였다. 실온에서 4시간 교반하고 반응이 완료되면 감압하에 용매를 농축하였다. 생성된 고체를 여과하고 헥산으로 세척하여 목적화합물 (1.4 g, 53 %)을 얻었다.

[284] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.98 (s, 1H), 3.69—3.31 (m, 9H), 3.78 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.83 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 9.69 (m, 1H)

[285]

[286] 단계 4)

(S)-N-(1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-옥소피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드의 제조

[287] 

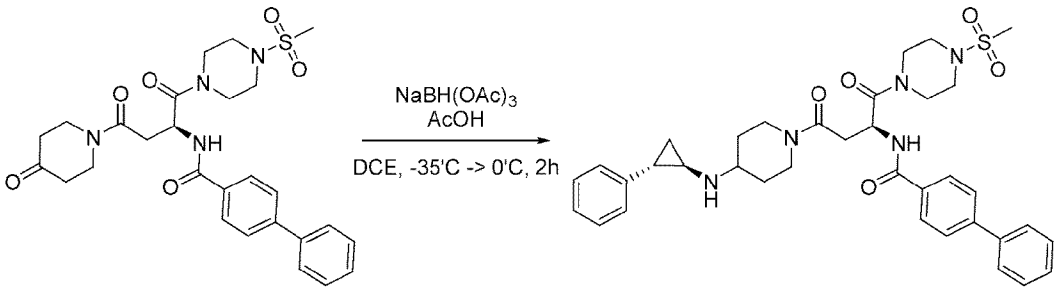
[288] (S)-3-([1,1'-비페닐]-4-카복스아미도)-4-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-4-옥소부타노익 산 (100 mg, 0.218 mmol)을 디클로로메탄 2 mL에 녹이고 HATU (120 mg, 0.261 mmol), DIPEA (0.38 mL, 0.6528 mmol) 를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반하고 4-피페리디논 (43 mg, 0.218 mmol) 을 첨가하였다. 실온에서 12 시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물에 디클로로메탄과 물을 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (75 mg, 64 %)을 얻었다.

[289] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.80 (s, 3H), 2.82 (m, 1H), 3.26-3.19 (m, 8H), 3.64 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 5.58 (m, 1H), 7.51-7.27 (m, 3H), 7.71-7.61 (m, 4H), 7.90 (d, 2H)

[290]

[291] 단계 5)

N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드의 제조

[292] 

[293] (S)-N-(1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-옥소피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드 (75 mg, 0.139 mmol)을 디클로로에탄 2 mL에 녹이고 -35℃로 온도를 냉각하였다. 수소화붕소나트륨 (88 mg, 0.416 mmol)과 아세트산 (7.9μL, 0.139 mmol)을 첨가하고 (1R)-1-아미노-2-페닐시클로프로판 (18.5 mg, 0.139 mmol)을 디클로로에탄 1 mL에 희석한 용액을 천천히 적가하였다. 반응혼합물의 온도를 0℃로 올리고 2시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 반응 혼합물에 물과 에틸아세테이트를 첨가하고 유기층을 분리하였다. 연수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올=10:1(v/v))로 정제하여 목적화합물 (9 mg, 10 %)을 얻었다.

[294] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 4H), 2.17 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.86 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 3.60 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.67-7.60 (m, 4H), 7.89 (m, 2H)

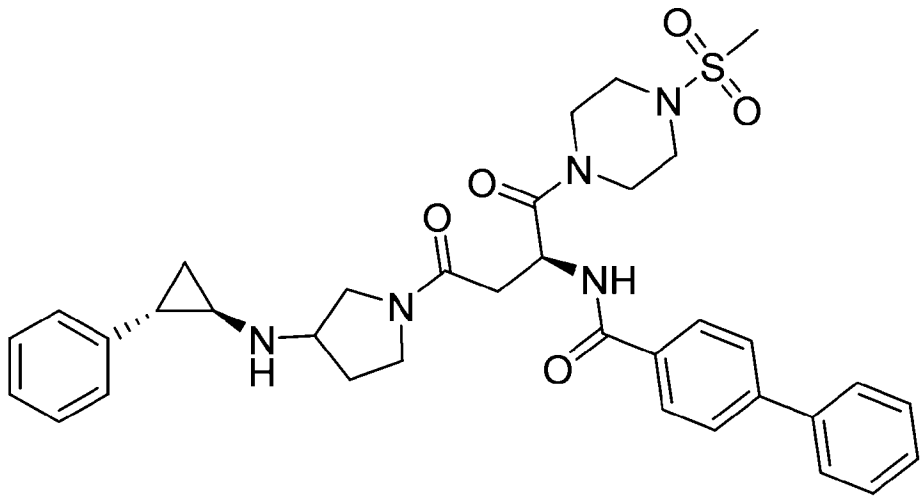
[295] MS (ESI$^+$): $[M+H]^+$ m/z 658.3

[296]

[297] **실시예 7 :**

N-((2S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(3-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피롤리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드의 제조

[298] 실시예 6의 단계 4)에서 4-피페리디논 대신에 3-피롤리디논을 이용하는 것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[299] 

[300] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.13 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 3.82-3.52 (m, 5H), 4.01 (m, 1H), 5.37 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.49-7.39 (m, 3H), 7.88-7.59 (m, 3H), 7.90 (m, 2H)

[301] MS (ESI$^+$): $[M+H]^+$ m/z 644.3

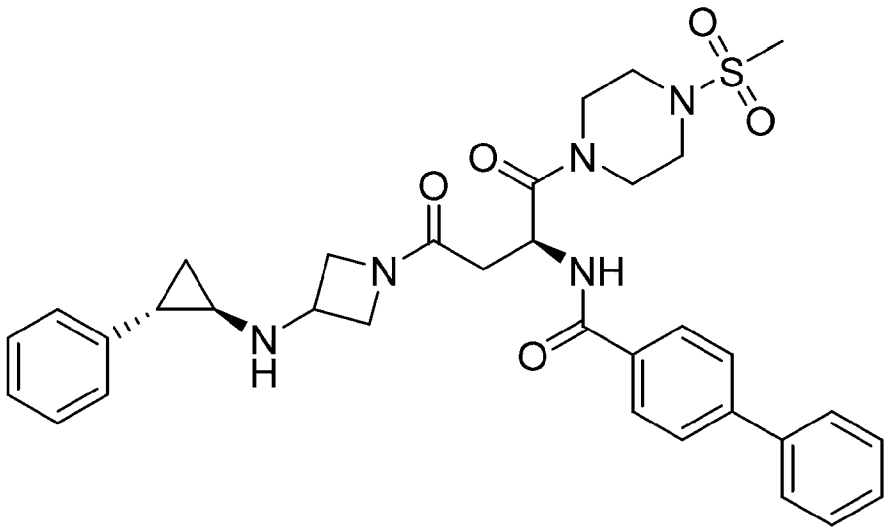
[302]

[303] 실시예 **8 :**

N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(3-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)아제티딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드의 제조

[304] 실시예 6의 단계 4)에서 4-피페리디논 대신에 3-아제티디논을 이용하는 것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[305]



[306] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.07 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 3H), 3.49-3.47 (m, 5H), 3.83-3.59 (m, 5H), 4.24 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 3H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.88-7.61 (m, 4H), 7.91 (m, 2H)

[307] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 630.3

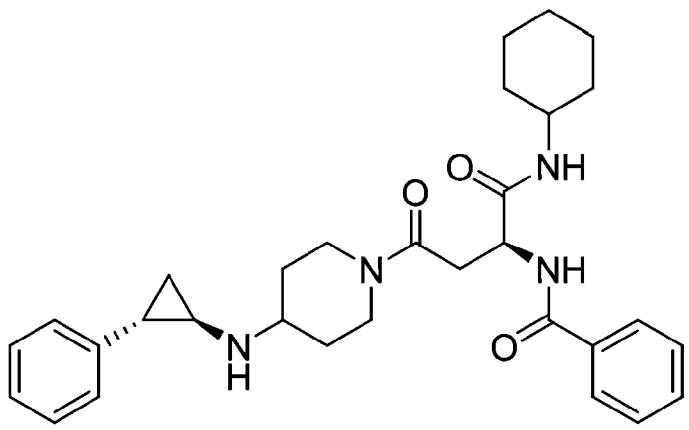
[308]

[309] 실시예 **9 :**

N-((S)-1-(시클로헥실아미노)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드의 제조

[310] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 시클로헥실아민을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[311]



[312] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.08 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.88-1.85 (m, 6H), 2.01 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 4.99 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.88 (m, 2H), 8.26 (m, 1H)

[313] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 517.3

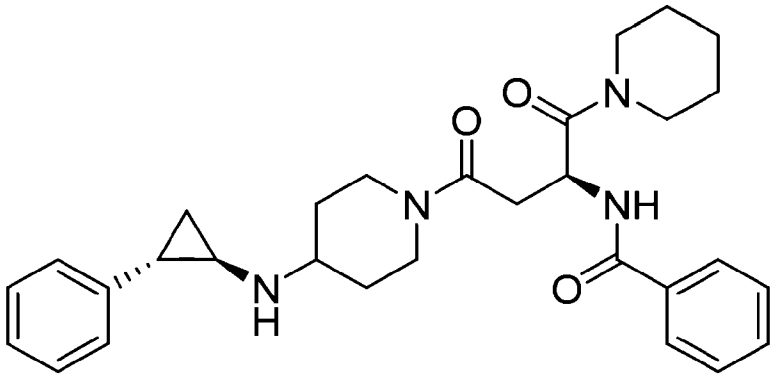
[314]

[315] **실시예 10 :**

N-((S)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)-1-(피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드

[316] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 피페리딘을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[317]



[318] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06 (m, 2H), 1.58 (m, 4H), 1.87 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.89-2.71 (m, 4H), 3.15 (m, 1H), 3.85-3.50 (m, 8H), 4.45 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.51-7.42 (m, 3H), 7.84 (m, 2H)

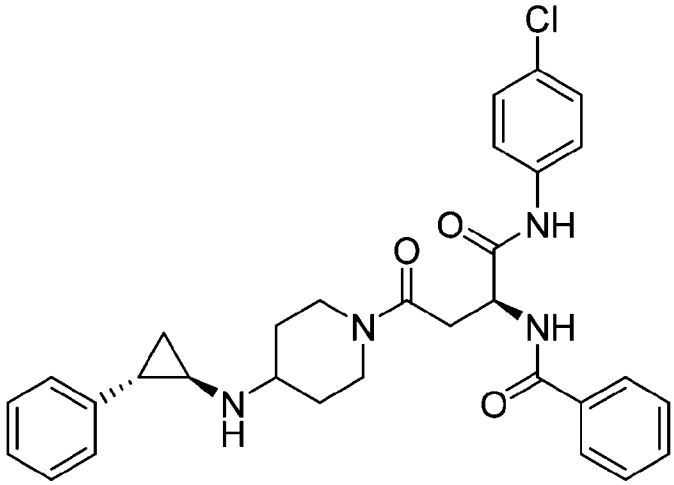
[319] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 503.3

[320]

[321] **실시예 11 :**

N-((S)-1-((4-클로로페닐)아미노)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드의 제조

[322] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 4-클로로아닐린을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[323] 

[324] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.04 (m, 2H), 1.46-1.25 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 5H), 7.54-7.45 (m, 4H), 7.89 (m, 2H), 8.34 (m, 1H), 9.73 (m, 1H)

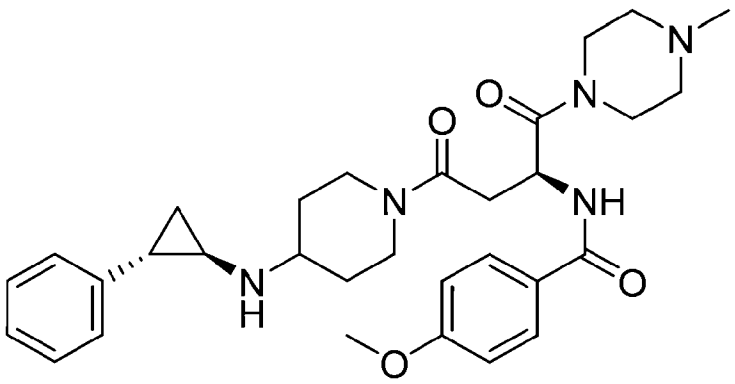
[325] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 545.2

[326]

[327] **실시예 12 :**

4-메톡시-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드의 제조

[328] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 1-메틸피페라진을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 4-메톡시벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[329] 

[330] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06 (m, 2H), 1.68-1.63 (m, 4H), 1.95-1.84 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.42 (m, 4H), 2.88-2.84 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.77-3.48 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.01 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.79 (m, 2H)

[331] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 548.3

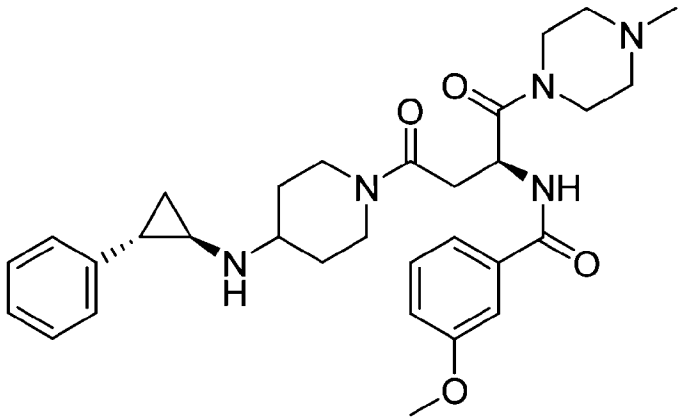
[332]

[333] 실시예 **13 :**

3-메톡시-N-((S)-1-(4-메틸피페라딘-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드의 제조

[334] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 1-메틸피페라진을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 3-메톡시벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[335]



[336] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.03 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.91-1.82 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.90-2.84 (m, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 4.43 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.42-7.22 (m, 5H), 7.58 (m, 1H)

[337] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z548.3

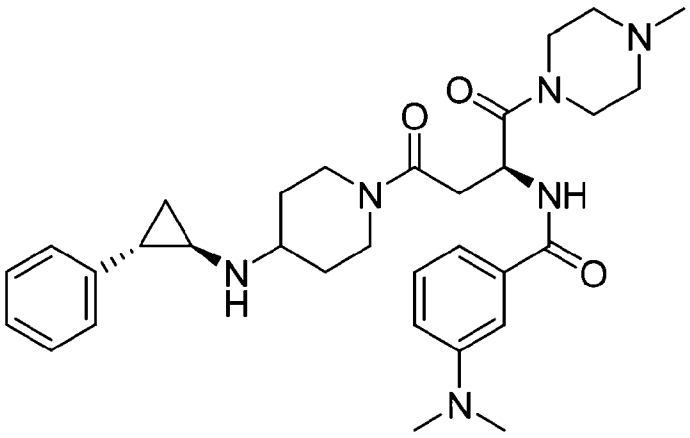
[338]

[339] 실시예 **14 :**

3-(디메틸아미노)-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드의 제조

[340] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 1-메틸피페라진을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 3-(디메틸아미노)벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[341]



[342] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06 (m, 2H), 1.68 (m, 4H), 1.19-1.82 (m, 4H), 2.28

(s, 3H), 2.33 (m, 4H), 2.99 (s, 6H), 3.08 (m, 1H), 3.82-3.48 (m, 7H), 4.39 (m, 1H), 5.53 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.01-6.99 (m, 3H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.48 (m, 1H)

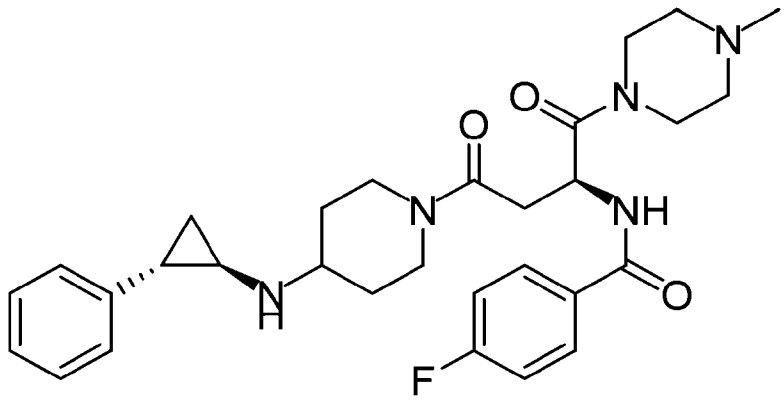
[343] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 561.4

[344]

[345] **실시예 15 : 4-플로로-*N*-((*S*)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1*R*,2*S*)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드 의 제조 의 제조**

[346] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 1-메틸피페라진을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 4-플로로벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[347]



[348] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.83-7.79(m, 2H), 7.68-7.50(m, 1H), 7.28-7.23(m, 2H), 7.19-7.08(m, 3H), 7.00(d, 2H), 5.47-5.42(m, 1H), 4.43-4.37(m, 1H), 3.82-3.70(m, 5H), 3.09(m, 1H), 2.86-2.74(m, 4H), 2.50-2.29(m, 8H), 1.91-1.82(m, 4H), 1.33-1.18(m, 2H), 1.07-0.99(m, 2H).

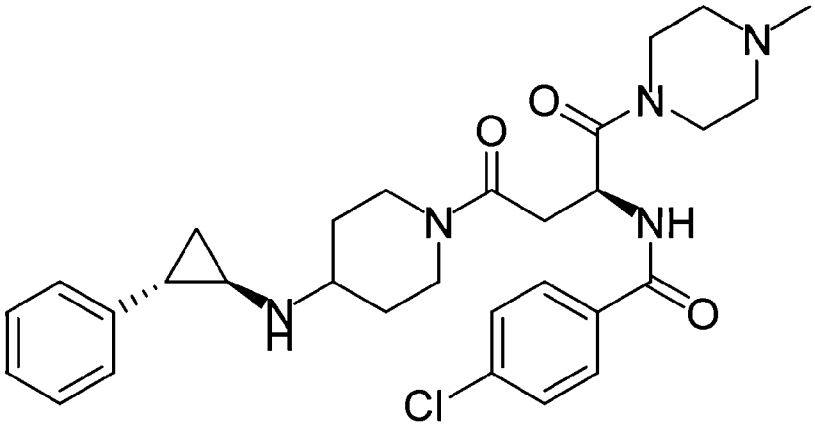
[349] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 536.3

[350]

[351] **실시예 16 : 4-클로로-*N*-((*S*)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1*R*,2*S*)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드의 제조**

[352] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 1-메틸피페라진을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 4-클로로벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[353]



[354] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81-7.66(m, 3H), 7.40(d, 2H), 7.27-7.22(m, 2H), 7.15(t, 1H), 6.99(d, 2H), 5.50-5.46(m, 1H), 4.38(t, 1H), 3.79-3.67(m, 5H), 3.09(m, 1H), 2.88-2.80(m, 4H), 2.50-2.18(m, 8H), 1.90-1.86(m, 4H), 1.25-1.21(m, 2H), 1.03-1.00(m, 2H).

[355] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 552.3

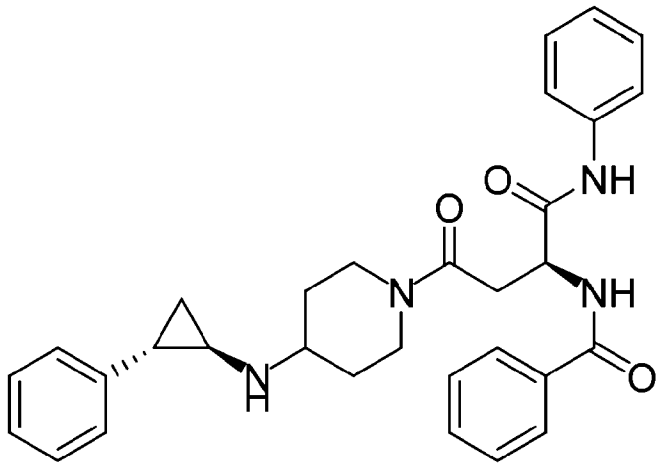
[356]

[357] **실시예 17 :**

N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드의 제조

[358] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 아닐린을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 벤조산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[359]



[360] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.63(d, 1H), 8.33(dd, 1H), 7.88(d, 2H), 7.55-7.45(m, 5H), 7.33-7.22(m, 4H), 7.15-7.09(m, 2H), 7.02-6.99(m, 2H), 5.18-5.13(m, 1H), 4.43(m, 1H), 3.80(m, 1H), 3.36(d, 1H), 3.30-3.10(m, 1H), 2.90-2.86(m, 2H), 2.67-2.65(m, 1H), 2.31-2.30(m, 1H), 1.96-1.78(m, 4H), 1.28-1.21(m, 2H), 1.08-0.99(m, 2H).

[361] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 511.3

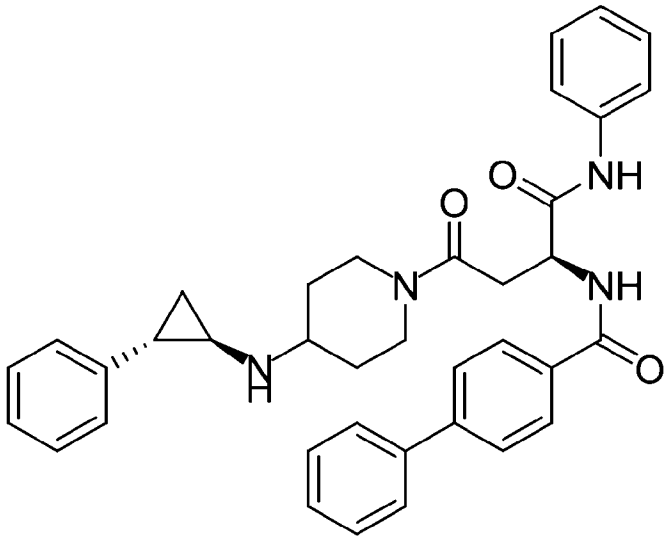
[362]

[363] 실시예 **18 :**

N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드의 제조

[364] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 아닐린을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[365]



[366] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.64 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 7.95 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.33-7.22 (m, 4H), 7.20-7.05 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.30-3.10 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.69-2.63 (m, 1H), 2.32-2.30 (m, 1H), 1.97-1.77 (m, 4H), 1.33-1.25 (m, 2H), 1.08-0.99 (m, 2H).

[367] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 587.3

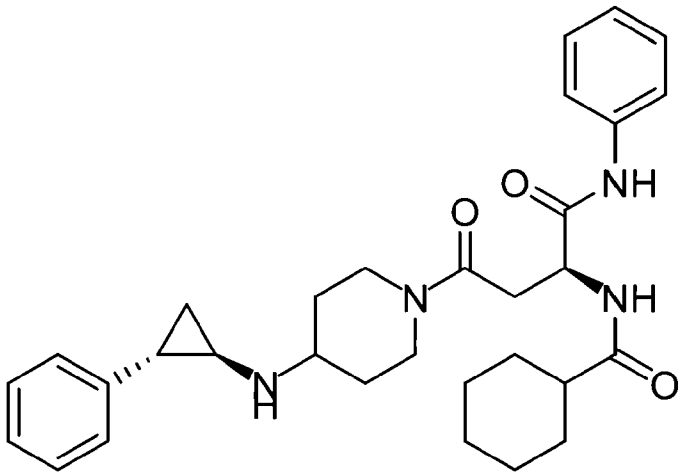
[368]

[369] 실시예 **19 :**

N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)시클로헥산카복스아미드의 제조

[370] 실시예 6의 단계 1)에서 1-(메틸술포닐)피페라진 대신에 아닐린을 이용하고 단계 2)에서[1,1'-비페닐]-4-카복실산 대신에 시클로헥산카복신산을 이용하는것을 제외하고 실시예 6의 과정을 반복하여 목적화합물을 수득하였다.

[371]



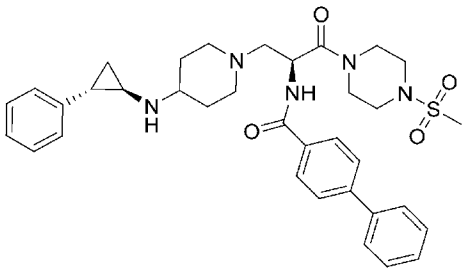
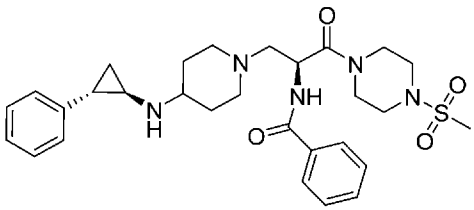
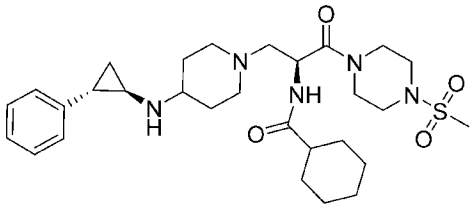
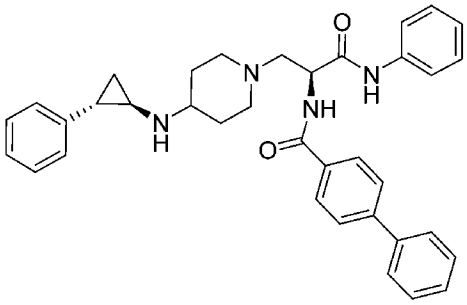
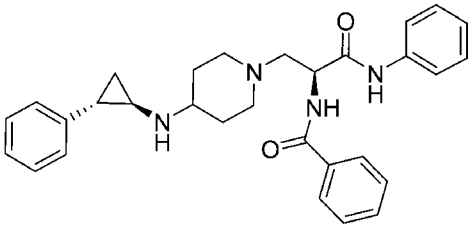
[372] ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.41(d, 1H), 7.50 (d, 3H), 7.32-7.23 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.08 (t, 1H), 7.02-6.99 (m, 2H), 4.97-4.92 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 3.35-3.10 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.57-2.50 (m, 1H), 2.31-2.30 (m, 1H), 2.19-2.16 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 10H), 1.47-1.43 (m, 2H), 1.30-1.21 (m, 4H), 1.07-0.99 (m, 2H).

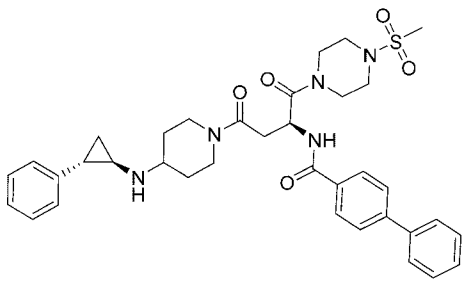
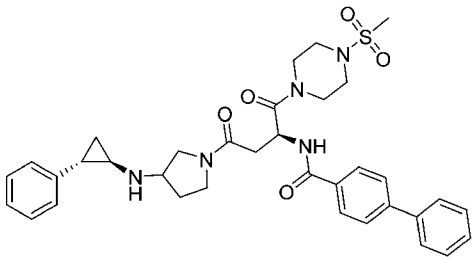
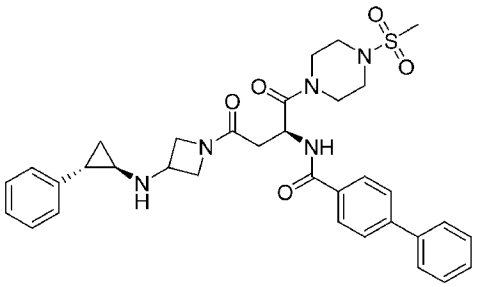
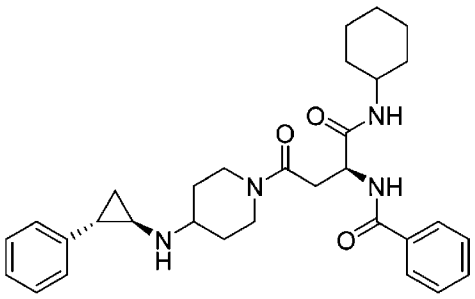
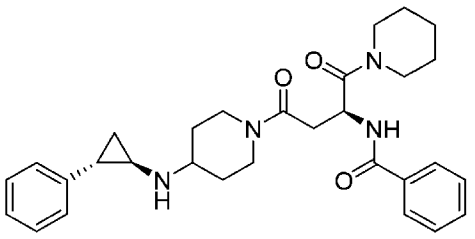
[373] MS (ESI^+): $[M+H]^+$ m/z 517.3

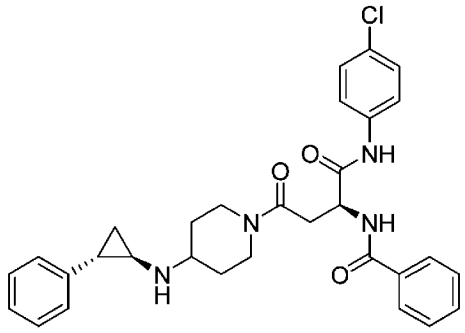
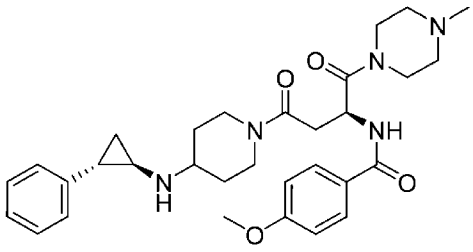
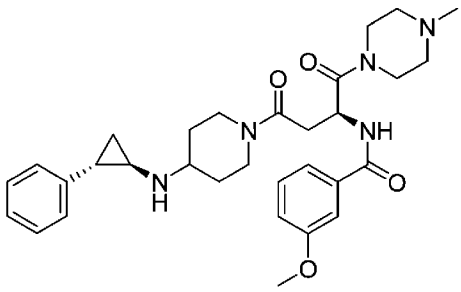
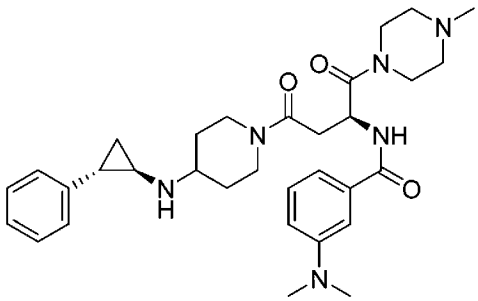
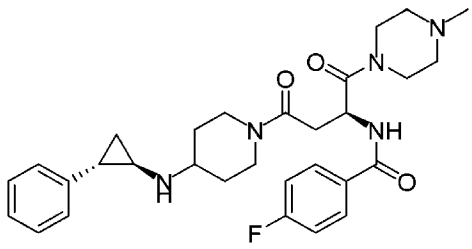
[374]

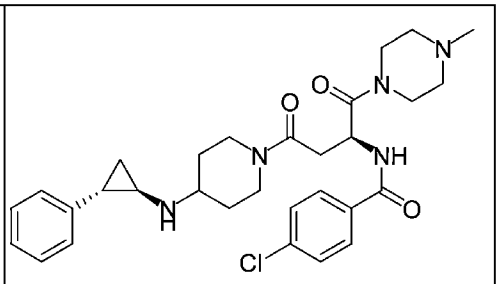
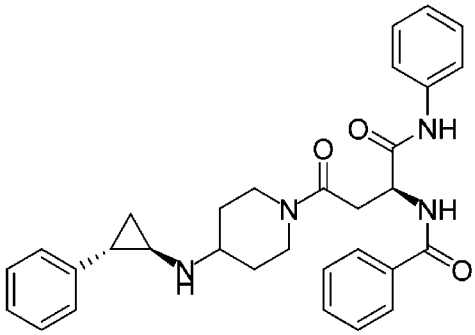
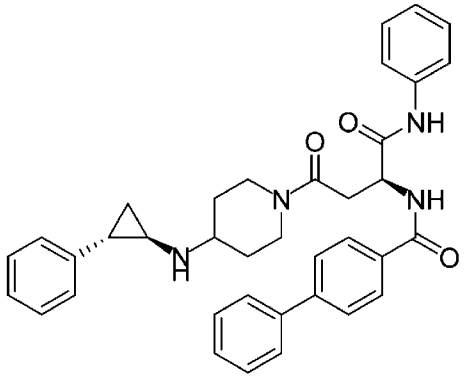
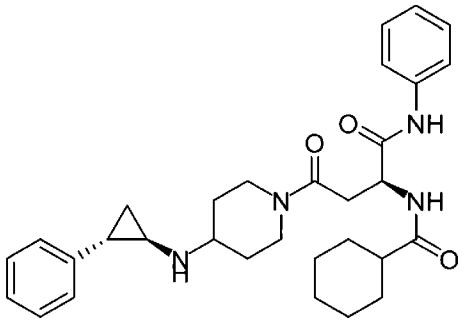
[375] 상기 실시예 1 내지 19에서 얻어진 화합물들의 구조식을 하기 표 1에 나타내었다.

[376] [표1]

실시예	명 칭	구 조
1	N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드	
2	N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드	
3	N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)시클로헥산카복스아미드	
4	N-((S)-1-옥소-1-(페닐아미노)-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드	
5	N-((S)-1-옥소-1-(페닐아미노)-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드	

6	N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드	
7	N-((2S)-1-(4-메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(3-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피롤리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드	
8	N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(3-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)아제티딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드	
9	N-((S)-1-(시클로헥실아미노)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	
10	N-((S)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)-1-(피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	

11	N-((S)-1-((4-클로로페닐)아미노)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	
12	4-메톡시-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	
13	3-메톡시-N-((S)-1-(4-메틸피페라딘-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	
14	3-(디메틸아미노)-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	
15	4-플로로-*N*-((*S*)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1*R*,2*S*)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	

16	4-클로로-*N*-((*S*)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1*R*,2*S*)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	
17	N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드	
18	N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드	
19	N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)시클로헥산카복스아미드	

[377] 상기 실시예에서 제조된 화합물들에 대하여 다음과 같이 생물검정 시험을 실시하였다.

[378]

[379] **시험예 1: LSD1 히스톤 데메틸라제 생화학적 분석**

[380] 상기 합성 화합물에 대하여 생화학적 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)에 대한 저해 활성을 측정하였다. 대조군으로는 RG6016을 사용하였다. 활성 측정은 Reaction Biology (Malvern, U.S.A.)사에 의뢰하여 진행되었다. Reaction Biology (Malvern, U.S.A.)사는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)에 의한 히스톤 H3K4 잔기를 탈메틸화 과정에서 생성되는 H_2O_2를 검출하여 HRP/Amplex Red반응으로 형성 된 형광성의 레조루핀(Resorufin)을 측정함으로써 탈메틸화를 확인하는 어세이 시스템이다. 하기 표2에 화합물의 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)에 대한 활성 억제를 나타내었으며, 이때 결과는 A≤50nM, 50nM<B≤500nM 및 C>500nM 로 나타내었다.

[381] [표2]

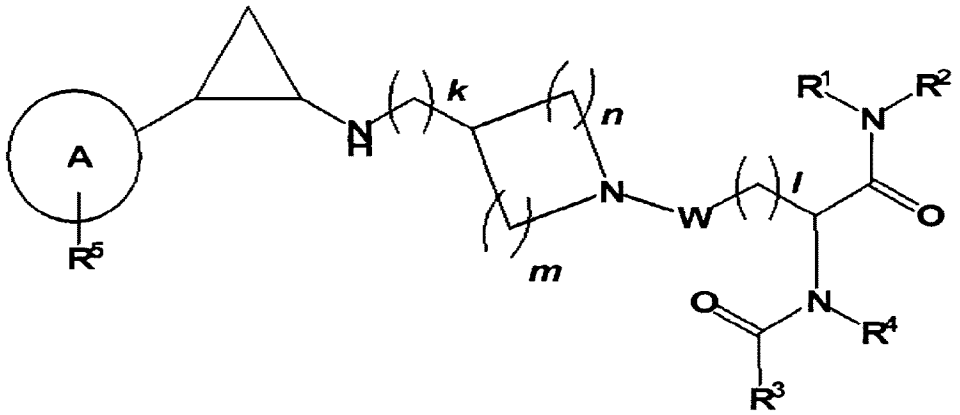
실시예	LSD1(IC_{50}, nM)
대조군	A
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	B
11	A
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A

[382]

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1의 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서

A는 아릴 또는 헤테로아릴이고, 여기서 아릴 또는 헤테로아릴은 1개 내지 3개의 R^5으로 치환 또는 비치환될 수 있으며;

*k*는 0 내지 2의 정수이고;

*m*과 *n*은 각각 독립적으로 0 내지 3의 정수이나, 동시에는 0이 아니며;

W는 $-CH_2-$, -C(O)-, $-C(O)NR^6-$, -S(O)-, 및 $-S(O)_2-$로 이루어진 군에서 선택되고;

*l*은 0 내지 4의 정수이며;

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택될 수 있고, 여기서 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리 화합물 또는 헤테로아릴 고리 화합물을 형성할 수 있고, 여기서 헤테로시클로알킬 고리 화합물 또는 헤테로아릴 고리 화합물은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

R^3는 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알콕시, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴알콕시로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시클로알킬, 시클로알킬알콕시, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 및

헤테로아릴알콕시는 1개 내지 5개의 R^7 또는 $-NR^8R^9$으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

R^4는 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^5는 수소, 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 및 $-NR^{10}R^{11}$으로 이루어진 군에서 선택되며;

R^6, R^{10}, R^{11}, 및 R^{12}는 각각 독립적으로, 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 및 알키닐으로 이루어진 군에서 선택되고;

R^7은 할로겐, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 시아노, $-NR^{11}R^{12}$, 시클로알킬, 시클로알킬알콕시, 헤테로시클로알킬, 헤테로시클로알킬알콕시, 아릴, 아릴알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴알콕시, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2NHR^6$, $-NHCOR^6$, $-NHCONHR^6$, $-CONHR^6$, 및 $-CONR^{10}R^{11}$으로 이루어진 군에서 선택되며;

R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 고리 화합물로 이루어진 군에서 선택되며, 여기서 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 고리 화합물은 1개 내지 5개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있다.

[청구항 2] 제 1 항에 있어서,

A는 1개 내지 3개의 R^5으로 치환 또는 비치환된 아릴인 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,

*k*가 0 또는 1인 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 4] 제 1 항에 있어서,

*m*과 *n*은 각각 독립적으로 0 내지 2의 정수이면서, 동시에는 0이 아닌 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 5] 제 1 항에 있어서,

R^4는 수소인 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 6] 제 1 항에 있어서,

R^5는 수소 혹은 할로겐인 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 7] 제 1 항에 있어서,

*m*과 *n*은 각각 독립적으로 1 또는 2의 정수이고;

W는 $-CH_2-$ 또는 -C(O)-이고;

*l*은 0 또는 1인 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 8] 제 7 항에 있어서,

R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 수소, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20} 알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_3-C_{20}시클로알킬, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_6-C_{20} 아릴, 및 C_1-C_{20}헤테로아릴으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 9] 제 8 항에 있어서,

R^1 및 R^2는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 헤테로시클로알킬 고리 화합물을 형성할 수 있고, 여기서 헤테로시클로알킬 고리 화합물은 1개 내지 3개의 R^7으로 치환 또는 비치환될 수 있고;

R^7은 할로겐, C_1-C_{20}알킬, C_1-C_{20}할로알킬, C_2-C_{20}알케닐, C_2-C_{20}알키닐, C_1-C_{20}알콕시, C_1-C_{20}할로알콕시, 시아노, $-NR^{11}R^{12}$, C_3-C_{20}시클로알킬, C_4-C_{20} 시클로알킬알콕시, C_1-C_{20}헤테로시클로알킬, C_1-C_{20} 헤테로시클로알킬알콕시, C_6-C_{20}아릴, C_7-C_{20}아릴알콕시, C_1-C_{20} 헤테로아릴, C_1-C_{20}헤테로아릴알콕시, $-C(O)R^6$, $-S(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2R^6$, $-NHS(O)_2NHR^6$, $-NHCOR^6$, $-NHCONHR^6$, $-CONHR^6$, 및 $-CONR^{10}R^{11}$으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염.

[청구항 10] 제 1 항에 있어서,

하기 화합물 1) 내지 19)로 구성된 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염:

1)

N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;

2)

N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드;

3)

N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1-옥소-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)시클로헥산카복스아미드;

4)

N-((S)-1-옥소-1-(페닐아미노)-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;

5)
N-((S)-1-옥소-1-(페닐아미노)-3-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)프로판-2-일)벤즈아미드;
6)
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;
7)
N-((2S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(3-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피롤리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;
8)
N-((S)-1-(4-(메틸술포닐)피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(3-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)아제티딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드;
9)
N-((S)-1-(시클로헥실아미노)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;
10)
N-((S)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)-1-(피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;
11)
N-((S)-1-((4-클로로페닐)아미노)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;
12)
4-메톡시-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;
13)
3-메톡시-N-((S)-1-(4-메틸피페라딘-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;
14)
3-(디메틸아미노)-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;
15) 4-플로로-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1*R*,2*S*)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;
16) 4-클로로-N-((S)-1-(4-메틸피페라진-1-일)-1,4-디옥소-4-(4-(((1*R*,2*S*)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;
17)

N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)벤즈아미드;

18)

N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)-[1,1'-비페닐]-4-카복스아미드; 및

19)

N-((S)-1,4-디옥소-1-(페닐아미노)-4-(4-(((1R,2S)-2-페닐시클로프로필)아미노)피페리딘-1-일)부탄-2-일)시클로헥산카복스아미드.

[청구항 11] 유효 성분으로서 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 광학이성질체, 또는 이의 용매화물, 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환을 예방 또는 치료하기 위한 약학적 조성물.

[청구항 12] 제 11 항에 있어서,
상기 비정상적 활성화에 기인된 질환은 암 또는 신생물성 질환인 것인 약학적 조성물.

[청구항 13] 제 12 항에 있어서,
상기 비정상적 활성화에 기인된 질환은 위암, 폐암, 간암, 대장암, 소장암, 췌장암, 뇌암, 뼈암, 흑색종, 유방암, 경화성선종, 자궁암, 자궁경부암, 두경부암, 식도암, 갑상선암, 부갑상선암, 신장암, 육종, 전립선암, 요도암, 방광암, 혈액암, 림프종, 섬유선종, 염증, 당뇨, 비만, 건선, 류마티스성 관절염, 혈관종, 급성 또는 만성 신장병, 관상동맥 재협착증, 자가면역질환, 천식, 신경변성 질환, 급성감염, 또는 혈관 신생으로 인한 안구질환인 것인 약학적 조성물.

[청구항 14] 제 11 항에 있어서,
라이신 특이적 데메틸라제-1(LSD1)의 비정상적 활성화에 기인된 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위하여 약학적으로 허용된 추가적인 약제와 병용되는 것인 약학적 조성물.

[청구항 15] 제 14 항에 있어서,
정제, 환제, 산제, 캅셀제, 시럽, 에멀젼 또는 마이크로에멀젼을 포함하는 제제학적으로 허용된 형태로 제제화되는 것인 약학적 조성물.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2018/006492

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/06(2006.01)i, A61K 31/496(2006.01)i, A61K 31/13(2006.01)i, C07D 403/06(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 401/06; C07C 233/07; C07D 413/12; C07C 231/00; C07D 211/34; A61K 31/445; C07C 237/06; C07D 295/192; C07D 211/58; C07D 405/12; A61K 31/496; A61K 31/13; C07D 403/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & Keywords: cyclopropylamine, lysine-specific demethylase-1, LSD1, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2012-135113 A2 (GLAXO SMITHKLINE LLC.) 04 October 2012 See claims 1, 20-22; pages 1, 3-5, 22, 25, 62, 126; examples 12, 94.	1-15
Y	WO 2017-079753 A1 (IMAGO BIOSCIENCES, INC.) 11 May 2017 See abstract; claims 1, 53; paragraphs [0027], [0177]; table 1; compounds A1, A5.	1-15
Y	US 2015-0225379 A1 (INCYTE CORPORATION) 13 August 2015 See claims 1, 42-51.	1-15
Y	WO 2014-164867 A1 (IMAGO BIOSCIENCES) 09 October 2014 See claims 1, 40-47; paragraphs [0003], [0234]-[0239], [0301]; example 1.	1-15
A	WO 2017-079476 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 11 May 2017 See the entire document.	1-15
A	US 2016-0039748 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 11 February 2016 See the entire document.	1-15
A	KHAN, M. N. A. et al., "Design, Synthesis, and Biological Activity of N-alkylated Analogue of NCL1, a Selective Inhibitor of Lysine-specific Demethylase 1", Med. Chem. Commun., 2015, vol. 6, pages 407-412. See the entire document.	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 SEPTEMBER 2018 (10.09.2018)	**10 SEPTEMBER 2018 (10.09.2018)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2018/006492

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2012-135113 A2	04/10/2012	AU 2012-236868 A1	18/04/2013
		AU 2012-236868 B2	17/09/2015
		BR 112013024502 A2	27/12/2016
		CA 2831143 A1	04/10/2012
		CN 103857393 A	11/06/2014
		CN 103857393 B	17/08/2016
		CO 6771447 A2	15/10/2013
		CR 20130550 A	24/03/2014
		DO P2013000211 A	31/01/2014
		EA 023143 B1	29/04/2016
		EA 201391390 A1	30/01/2014
		EP 2688568 A2	29/01/2014
		IL 228248 A	31/10/2013
		JP 2014-515013 A	26/06/2014
		JP 5813855 B2	17/11/2015
		KR 10-1884493 B1	01/08/2018
		KR 10-2014-0036163 A	25/03/2014
		MA 35096 B1	02/05/2014
		MX 2013010969 A	27/03/2014
		MX 347913 B	17/05/2017
		MY 165620 A	18/04/2018
		NZ 616918 A	26/06/2015
		PE 13222014 A1	05/10/2014
		SG 193241 A1	30/10/2013
		UA 109932 C2	26/10/2015
		US 2013-0036179 A1	07/02/2013
		US 2014-0018393 A1	16/01/2014
		US 2014-0371176 A1	18/12/2014
		US 2016-0220547 A1	04/08/2016
		US 2018-0000805 A1	04/01/2018
		US 8853408 B2	07/10/2014
		US 9346840 B2	24/05/2016
		US 9795597 B2	24/10/2017
		WO 2012-135113 A3	01/05/2014
		ZA 201306580 B	28/05/2014
WO 2017-079753 A1	11/05/2017	NONE	
US 2015-0225379 A1	13/08/2015	AR 099404 A1	20/07/2016
		EP 3105219 A1	21/12/2016
		EP 3105219 B1	11/04/2018
		ES 2672797 T3	18/06/2018
		TW 201613860 A	16/04/2016
		US 2017-0112816 A1	27/04/2017
		US 9493442 B2	15/11/2016
		WO 2015-123408 A1	20/08/2015
WO 2014-164867 A1	09/10/2014	NONE	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2018/006492

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
WO 2017-079476 A1	11/05/2017	US 2017-0129857 A1	11/05/2017
US 2016-0039748 A1	11/02/2016	EP 2927212 A1	07/10/2015
		JP 6238908 B2	29/11/2017
		US 9388123 B2	12/07/2016
		WO 2014-084298 A1	05/06/2014

국 제 조 사 보 고 서

국제출원번호
PCT/KR2018/006492

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

C07D 401/06(2006.01)i, A61K 31/496(2006.01)i, A61K 31/13(2006.01)i, C07D 403/06(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
C07D 401/06; C07C 233/07; C07D 413/12; C07C 231/00; C07D 211/34; A61K 31/445; C07C 237/06; C07D 295/192; C07D 211/58; C07D 405/12; A61K 31/496; A61K 31/13; C07D 403/06

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드:시클로프로필아민, 라이신 특이적 데메틸라제-1, LSD1, 암

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	WO 2012-135113 A2 (GLAXO SMITHKLINE LLC) 2012.10.04 청구항 1, 20-22; 페이지 1, 3-5, 22, 25, 62, 126; 실시예 12, 94 참조.	1-15
Y	WO 2017-079753 A1 (IMAGO BIOSCIENCES, INC.) 2017.05.11 요약; 청구항 1, 53; 단락 [0027], [0177]; 표 1; 화합물 A1, A5 참조.	1-15
Y	US 2015-0225379 A1 (INCYTE CORPORATION) 2015.08.13 청구항 1, 42-51 참조.	1-15
Y	WO 2014-164867 A1 (IMAGO BIOSCIENCES) 2014.10.09 청구항 1, 40-47; 단락 [0003], [0234]-[0239], [0301]; 실시예 1 참조.	1-15
A	WO 2017-079476 A1 (MIRATI THERAPEUTICS, INC.) 2017.05.11 전체 문헌 참조.	1-15
A	US 2016-0039748 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 2016.02.11 전체 문헌 참조.	1-15
A	KHAN, M. N. A. 등, "Design, synthesis, and biological activity of N-alkylated analogue of NCL1, a selective inhibitor of lysine-specific demethylase 1", Med. Chem. Commun., 2015, 6권, 페이지 407-412. 전체 문헌 참조.	1-15

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2018년 09월 10일 (10.09.2018)	2018년 09월 10일 (10.09.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
감유림
전화번호 +82-42-481-3516

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2018/006492

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2012-135113 A2	2012/10/04	AU 2012-236868 A1	2013/04/18
		AU 2012-236868 B2	2015/09/17
		BR 112013024502 A2	2016/12/27
		CA 2831143 A1	2012/10/04
		CN 103857393 A	2014/06/11
		CN 103857393 B	2016/08/17
		CO 6771447 A2	2013/10/15
		CR 20130550 A	2014/03/24
		DO P2013000211 A	2014/01/31
		EA 023143 B1	2016/04/29
		EA 201391390 A1	2014/01/30
		EP 2688568 A2	2014/01/29
		IL 228248 A	2013/10/31
		JP 2014-515013 A	2014/06/26
		JP 5813855 B2	2015/11/17
		KR 10-1884493 B1	2018/08/01
		KR 10-2014-0036163 A	2014/03/25
		MA 35096 B1	2014/05/02
		MX 2013010969 A	2014/03/27
		MX 347913 B	2017/05/17
		MY 165620 A	2018/04/18
		NZ 616918 A	2015/06/26
		PE 13222014 A1	2014/10/05
		SG 193241 A1	2013/10/30
		UA 109932 C2	2015/10/26
		US 2013-0036179 A1	2013/02/07
		US 2014-0018393 A1	2014/01/16
		US 2014-0371176 A1	2014/12/18
		US 2016-0220547 A1	2016/08/04
		US 2018-0000805 A1	2018/01/04
		US 8853408 B2	2014/10/07
		US 9346840 B2	2016/05/24
		US 9795597 B2	2017/10/24
		WO 2012-135113 A3	2014/05/01
		ZA 201306580 B	2014/05/28
WO 2017-079753 A1	2017/05/11	없음	
US 2015-0225379 A1	2015/08/13	AR 099404 A1	2016/07/20
		EP 3105219 A1	2016/12/21
		EP 3105219 B1	2018/04/11
		ES 2672797 T3	2018/06/18
		TW 201613860 A	2016/04/16
		US 2017-0112816 A1	2017/04/27
		US 9493442 B2	2016/11/15
		WO 2015-123408 A1	2015/08/20
WO 2014-164867 A1	2014/10/09	없음	

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2018/006492

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
WO 2017-079476 A1	2017/05/11	US 2017-0129857 A1	2017/05/11
US 2016-0039748 A1	2016/02/11	EP 2927212 A1	2015/10/07
		JP 6238908 B2	2017/11/29
		US 9388123 B2	2016/07/12
		WO 2014-084298 A1	2014/06/05