



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0041562
(43) 공개일자 2017년04월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 421/06 (2006.01) A61K 31/095 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) A61K 39/395 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) C07D 209/56 (2006.01)
C07D 345/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 421/06 (2013.01)
A61K 31/095 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-0141171

(22) 출원일자 2015년10월07일

심사청구일자 2016년10월11일

(71) 출원인

세종대학교산학협력단

서울특별시 광진구 능동로 209 (군자동, 세종대학교)

사회복지법인 삼성생명공익재단

서울특별시 용산구 이태원로55길 48 (한남동)

(72) 발명자

임동렬

서울특별시 송파구 올림픽로 135, 213동 304호 (잠실동, 리센즈)

최홍립

강원도 홍천군 홍천읍 갈마로8길 15, 107동 903호 (신성미소지움아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인엠에이피에스

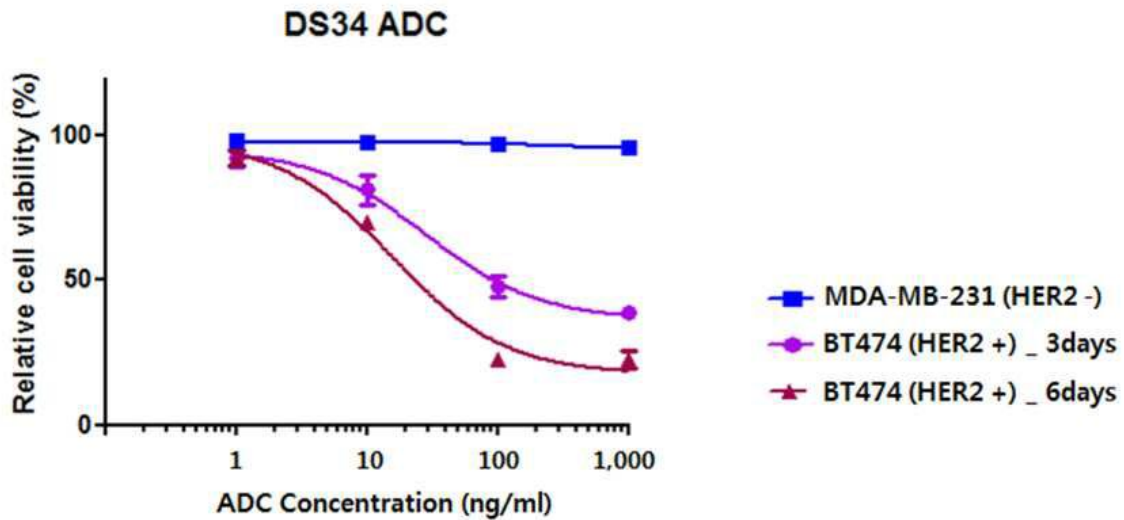
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 벤조셀레노펜계 화합물 및 이를 포함하는 항체-약물 결합체

(57) 요약

본원은 신규 벤조셀레노펜계 화합물과 이의 제조 방법 및 벤조셀레노펜계 화합물을 포함하는 항체-약물 결합체 (antibody-drug conjugate; ADC)에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/403 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
A61K 47/48369 (2013.01)
C07D 209/56 (2013.01)
C07D 345/00 (2013.01)

(72) 발명자

메트레 아몰

서울특별시 광진구 군자로 114, 509호 (군자동, 세종대 충무관)

허수향

경기도 동두천시 중앙로353번길 51 (보산동)

김선영

경기도 포천시 중앙로35번길 24-14 (신읍동)

남도현

서울특별시 강남구 개포로109길 69, 102동 203호
 (개포동, LG자이아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	HI14C3418
부처명	보건복지부
연구관리전문기관	한국보건산업진흥원
연구사업명	보건의료기술연구개발사업
연구과제명	선도형 난치암연구사업단
기 여 율	1/1
주관기관	삼성서울병원
연구기간	2014.12.01 ~ 2015.11.30

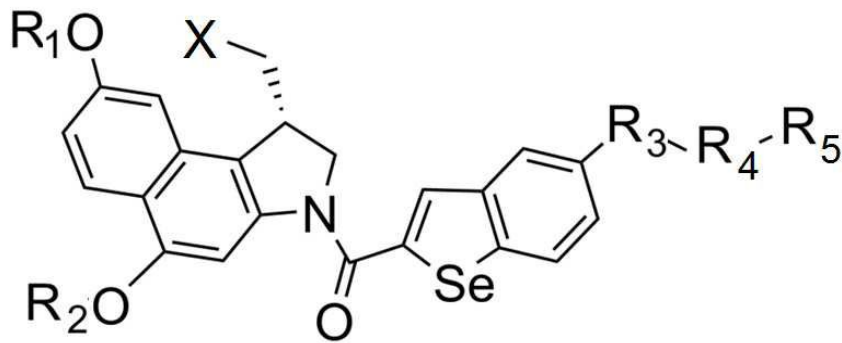
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1로서 표시되는, 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 또는 C₁₋₇ 알킬기이고,

X는 할로겐이며,

R₃은, -CH₂- 또는 -NH-이고,

R₄는, -CO-; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 방향족 고리; 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 방향족 헤테로고리;이며,

R₅는, 치환 또는 비치환된 비닐기; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 고리, 및 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함하며,

상기 작용기들이 치환된 경우, 그 치환기는, 히드록시기, 알데하이드기, 티올기, C₁₋₇ 알킬기, C₁₋₂₀ 알콕시기, C₅₋₁₀ 아릴기, C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 니트로기, 아미노기, 아미드기, 아크릴아미노기, C₁₋₇ 알킬아미노기, 니트로-C₅₋₁₀ 아릴기, 니트로-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, 아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 아크릴아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, 아크릴아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, C₁₋₇ 알킬아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, C₁₋₇ 알킬아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, C₁₋₇ 알킬-C₅₋₁₀ 아릴기, 및 C₁₋₇ 알콕시-C₅₋₁₀ 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하고,

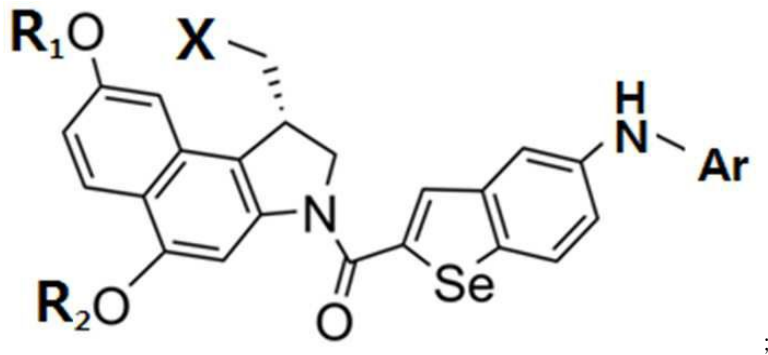
상기 헤테로 고리 또는 헤테로아릴기는 N, O, 또는 S가 적어도 하나 이상 포함된 방향족 고리를 포함함.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

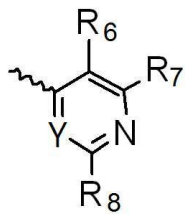
하기 화학식 2로서 표시되는, 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염:

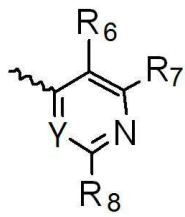
[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

R₁, R₂, 및 X는 제 1 항에서 정의된 바와 동일하고,



Ar은  이며,

Y는 N 또는 C이고,

R₆은, H, 할로젠, 또는 C₁₋₇ 알킬기이며,

R₇은, 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 고리, 및 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리기이며,

R₈은, H, 티올기, 및 C₁₋₂₀ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함하며,

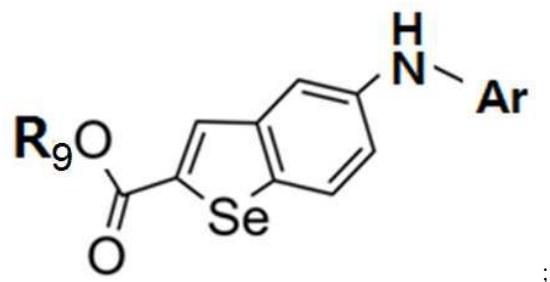
상기 작용기들이 치환된 경우, 그 치환기는, 히드록시기, 알데하이드기, C₁₋₇ 알킬기, 및 C₁₋₂₀ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하고,

상기 헤테로고리는 N, O, 또는 S가 적어도 하나 이상 포함된 헤테로 고리를 포함함.

청구항 3

하기 화학식 3으로서 표시되는, 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염:

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

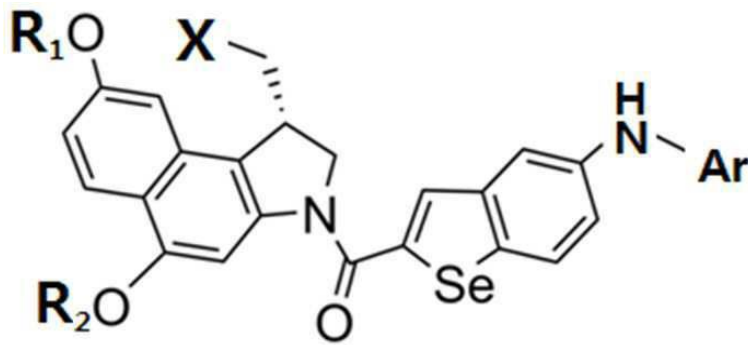
R₉는, H, 또는 C₁₋₇ 알킬기이고,

Ar은 제 2 항에서 정의된 바와 동일함.

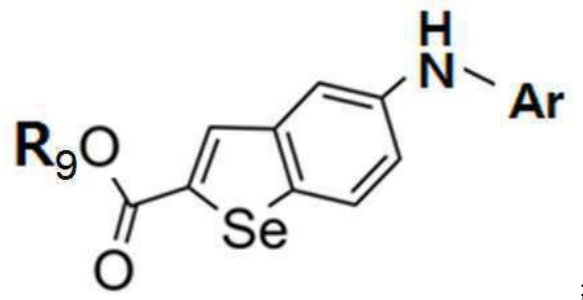
청구항 4

하기 화학식 3으로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염인 중간체 화합물로부터 화학식 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염을 수득하는 것을 포함하는, 화학식 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염의 제조 방법:

[화학식 2]



[화학식 3]



상기 화학식 2 및 3에서,

R₁, R₂, 및 X는, 제 1 항에서 정의된 바와 동일하고,

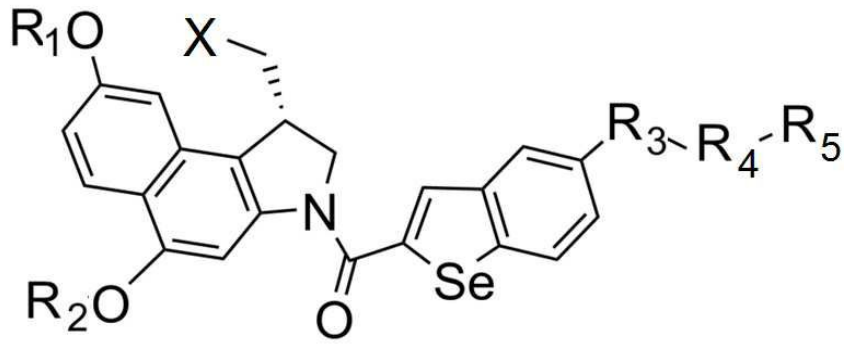
Ar은 제 2 항에서 정의된 바와 동일하며,

R₉는, 제 3 항에서 정의된 바와 동일함.

청구항 5

하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 X는, 제 1 항에서 정의된 바와 동일함.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 프로드러그(prodrug)인, 약학적 조성물.

청구항 7

제 5 항에 있어서,

항암 치료용인, 약학적 조성물.

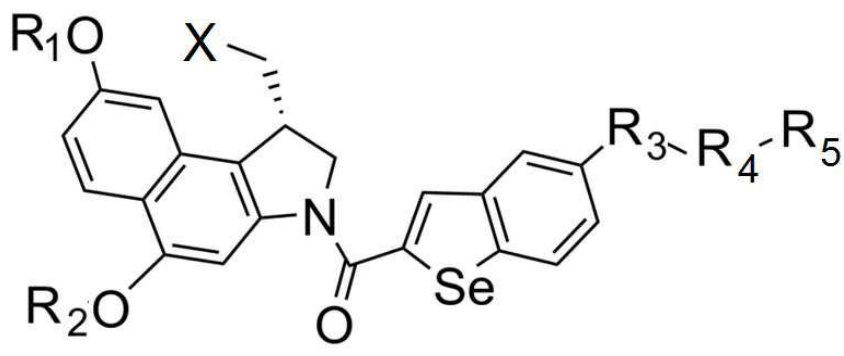
청구항 8

항체,

링커, 및

하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한
을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate):

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 X는, 제 1 항에서 정의된 바와 동일함.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 프로드러그(prodrug)인, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate).

청구항 10

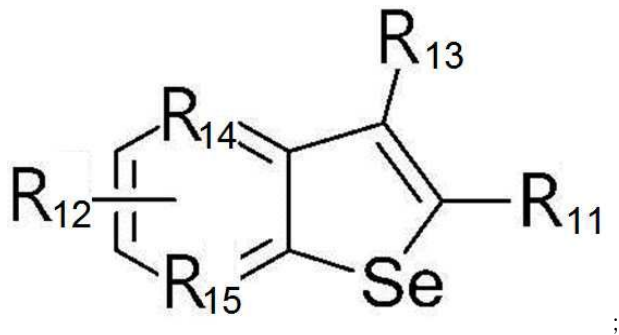
항체,

링커, 및

하기 화학식 4로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염

을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate):

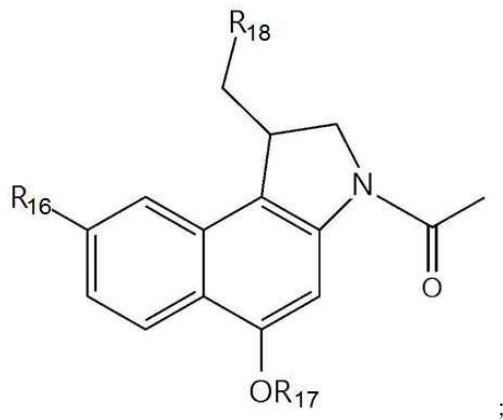
[화학식 4]



상기 화학식 4에서,

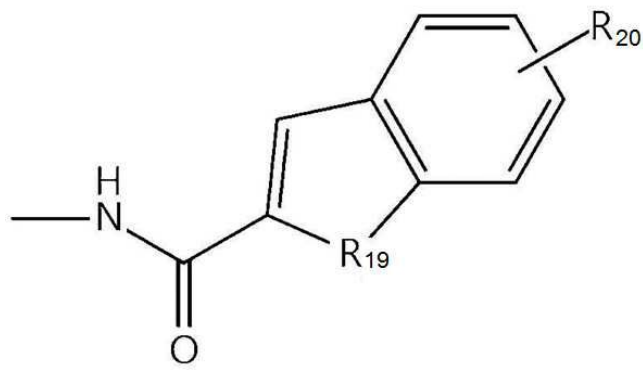
R₁₁은 -CO₂H, -CO₂R, 4-NO₂-Ph, 4-CN-Ph, 4-RO₂C-Ph, 4-X-Ph, 또는 하기 화학식 A이고:

[화학식 A]



R₁₂는 H, -NO₂, -NHCOR, CX₃, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 B로써 표시되는 치환기이고:

[화학식 B]

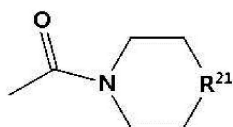


X는 할로기이고,

R₁₃는 -H, -OH, -NH₂, 치환될 수 있는 알킬기, 또는 치환될 수 있는 아릴기이고,

R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 치환될 수 있는 N, O, S, C, 결합(bond) 또는 비결합이고,

R₁₆은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고,



R₁₇는 H, -CONR₂₂R₂₃, 또는 이고,

R₂₂ 및 R₂₃은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고,

R₂₁은 C, O, N, 또는 S이고,

R₁₈은 할로기이고,

R₁₉는 O, NH, S, 또는 Se이고,

R₂₀은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, -NO₂, 또는 -NHCOR이고,

R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아릴기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C₁₋₇의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄소화물 또는 탄소화물 유도체의 잔기임.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 프로드러그(prodrug)인, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate).

청구항 12

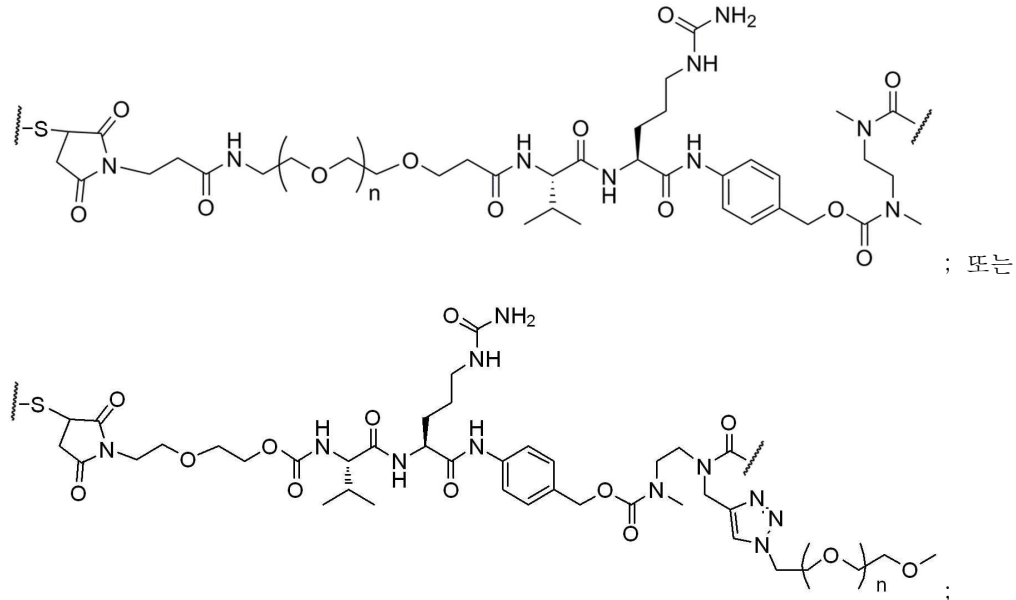
제 8 항 또는 제 10 항에 있어서,

상기 항체가 트라스투주맙(trastuzumab), 세톡시맙(cetuximab), 리톡시맙(rituximab), 퍼투주맙(pertuzumab), 파니투무맙(panitumumab), 에르투막소맙(ertumaxomab), 베바시주맙(bevacizumab), 겐투주맙(gemtuzumab), 토시투모맙(tositumomab), 마투주맙(matuzumab), 에프라투주맙(epratuzumab), 및 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 항체-약물 결합체.

청구항 13

제 8 항 또는 제 10 항에 있어서,

상기 링커는 하기를 포함하는 것인, 항체-약물 결합체:



상기 링커에서,

파선은 항체 또는 벤조셀레노펜계 화합물에 대한 공유결합을 나타내며,

n은 1 내지 1,000의 수임.

청구항 14

제 8 항 또는 제 10 항에 있어서,

상기 링커와 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 펩타이드 결합에 의해 연결된 것인, 항체-약물 결합체.

청구항 15

제 8 항 또는 제 10 항에 따른 항체-약물 결합체를 포함하는, 항암용 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 항암용 조성물이 고형 종양, 혈액암, 백혈병, 결장직장암, 양성 또는 악성 유방암, 자궁암, 자궁근종, 난소암, 간세포 암종, 전립선암, 수막종, 및 뼈암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병에 대해 항암 활성을 가지는 것인, 항암용 조성물.

발명의 설명

기술 분야

본원은 신규 벤조셀레노펜계 화합물과 이의 제조 방법 및 벤조셀레노펜계 화합물을 포함하는 항체-약물 결합체

[0001]

(antibody-drug conjugate; ADC)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 듀오카마이신은 매우 효능 있는 항암 치료 물질로서 알려져 있다. 그러나, 듀오카마이신은 동물 실험 과정에서 정상세포에도 독소로서 작용하여 실험동물을 죽이는 사례가 있어 그 물질 자체로 인간에 사용할 수 없었으며, 종양 세포에 특이적으로 작용하여 종양 세포만을 사멸시키고, 혈액 내에서의 안정성 및 높은 활성을 유지시키기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있다.

[0003] 항체 요법은 암, 면역학적 장애 및 혈관형성성 장애가 있는 환자를 표적화 치료하기 위해 이용되고 있다. 암 치료시 종양 세포를 사멸시키거나 억제시키는 세포독성제 또는 세포증식 억제제 등의 약물을 국소 전달하기 위해 항체-약물 접합체 (ADC), 즉 면역접합체를 사용하게 되면 [참고: Payne, G. (2003) Cancer Cell 3: 207-212; Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19: 605-614; Niculescu-Duvaz and Springer (1997) Adv. Drug Del. Rev. 26: 151-172; US 4975278], 이론적으로는 상기 약물 부분을 종양에 표적화 전달할 수 있고 종양 세포 내에 약물이 축적되게 할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

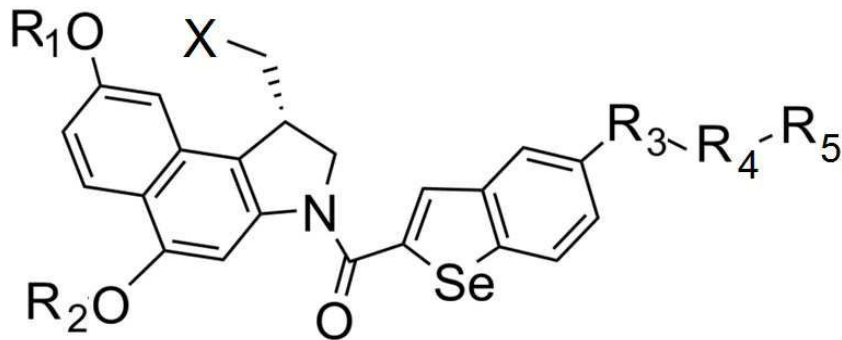
[0004] 이에, 본원은 신규 벤조셀레노펜계 화합물과 이의 제조 방법 및 벤조셀레노펜계 화합물을 포함하는 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate; ADC)를 제공하고자 한다.

[0005] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는, 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염을 제공한다:

[0007] [화학식 1]



[0008]

[0009] 상기 화학식 1에서,

[0010] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 또는 C₁₋₇ 알킬기이고,

[0011] X는 할로젠이며,

[0012] R₃은, -CH₂- 또는 -NH-이고,

[0013] R₄는, -CO-; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 방향족 고리; 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 방향족 헤테로고리이며,

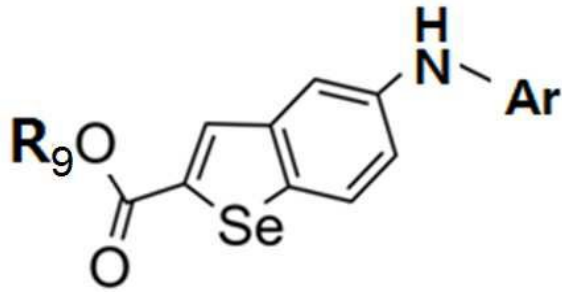
[0014] R₅는, 치환 또는 비치환된 비닐기; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 고리, 및 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함하며,

[0015] 상기 작용기들이 치환된 경우, 그 치환기는, 히드록시기, 알데하이드기, 티올기, C₁₋₇ 알킬기, C₁₋₂₀ 알콕시기, C₅₋₁₀ 아릴기, C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 니트로기, 아미노기, 아마이드기, 아크릴아미노기, C₁₋₇ 알킬아미노기, 니트로-C₅₋₁₀ 아릴기, 니트로-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, 아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 아크릴아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, 아크릴아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, C₁₋₇ 알킬아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, C₁₋₇ 알킬아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, C₁₋₇ 알킬-C₅₋₁₀ 아릴기, 및 C₁₋₇ 알콕시-C₅₋₁₀ 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하고,

[0016] 상기 헤테로 고리기 또는 헤테로아릴기는 N, O, 또는 S가 적어도 하나 이상 포함된 방향족 고리기를 포함함.

[0017] 본원의 제 2 측면은, 하기 화학식 3으로서 표시되는, 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염을 제공한다:

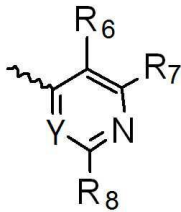
[0018] [화학식 3]

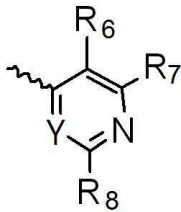


[0019]

[0020] 상기 화학식 3에서,

[0021] R₉는, H, 또는 C₁₋₇ 알킬기이고,



[0022] Ar은  이며,

[0023] Y는 N 또는 C이고,

[0024] R₆은, H, 할로젠, 또는 C₁₋₇ 알킬기이며,

[0025] R₇는, 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 고리, 및 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리기이며,

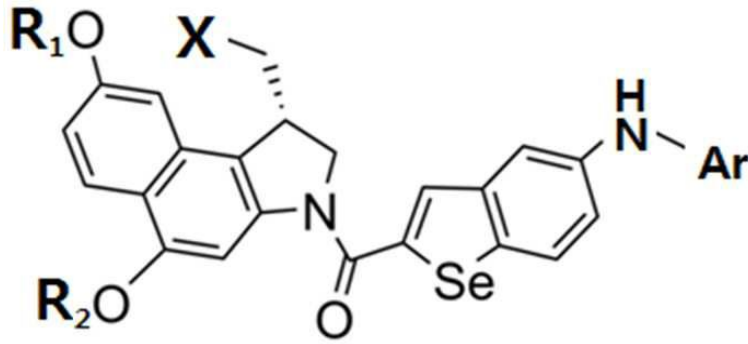
[0026] R₈은, H, 티올기, 및 C₁₋₂₀ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함하며,

[0027] 상기 작용기들이 치환된 경우, 그 치환기는, 히드록시기, 알데하이드기, C₁₋₇ 알킬기, 및 C₁₋₂₀ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하고,

[0028] 상기 헤테로고리는 N, O, 또는 S가 적어도 하나 이상 포함된 헤테로 고리를 포함함.

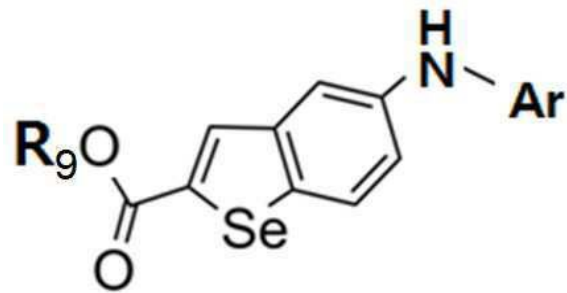
[0029] 본원의 제 3 측면은, 하기 화학식 3으로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염인 중간체 화합물로부터 화학식 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염을 수득하는 것을 포함하는, 화학식 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염의 제조 방법을 제공한다:

[0030] [화학식 2]



[0031]

[0032] [화학식 3]



[0033]

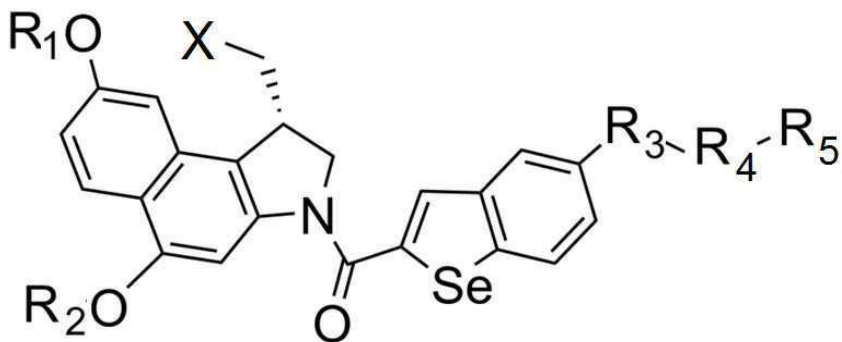
[0034] 상기 화학식 2 및 3에서,

[0035] R₁, R₂, 및 X는, 상기 본원의 제 1 측면에서 정의된 바와 동일하고,

[0036] R₉ 및 Ar은, 상기 본원의 제 2 측면에서 정의된 바와 동일함.

[0037] 본원의 제 4 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물을 제공한다:

[0038] [화학식 1]



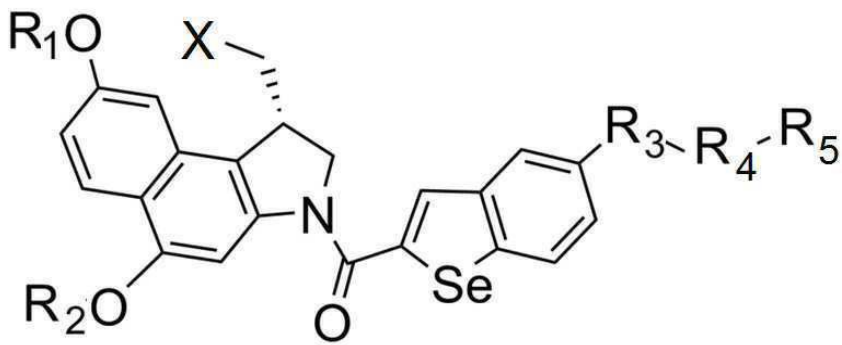
[0039]

[0040] 상기 화학식 1에서,

[0041] R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 X는, 상기 본원의 제 1 측면에 대하여 정의된 바와 동일함.

[0042] 본원의 제 5 측면은, 항체, 링커, 및 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate)를 제공한다:

[0043] [화학식 1]



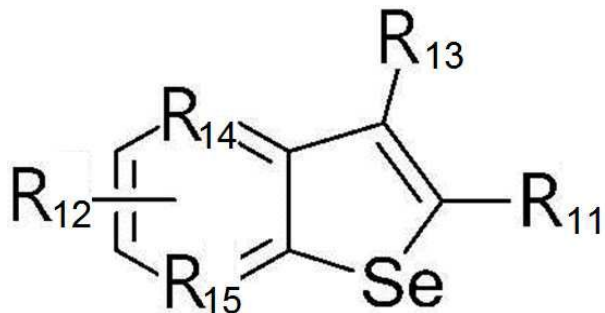
[0044]

[0045] 상기 화학식 1에서,

[0046] R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 및 X 는, 상기 본원의 제 1 측면에서 정의된 바와 동일함.

[0047] 본원의 제 6 측면은, 항체, 링커, 및 하기 화학식 4로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate)를 제공한다:

[0048] [화학식 4]

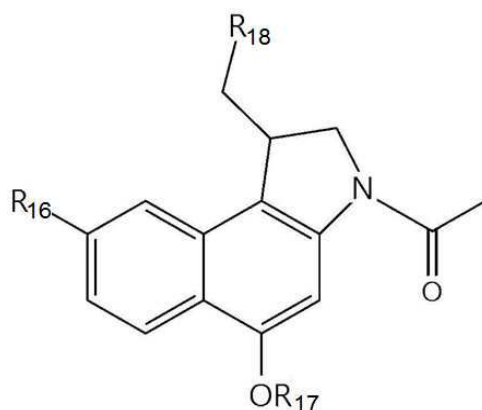


[0049]

[0050] 상기 화학식 4에서,

[0051] R_{11} 은 $-CO_2H$, $-CO_2R$, $4-NO_2-Ph$, $4-CN-Ph$, $4-RO_2C-Ph$, $4-X-Ph$, 또는 하기 화학식 A이고:

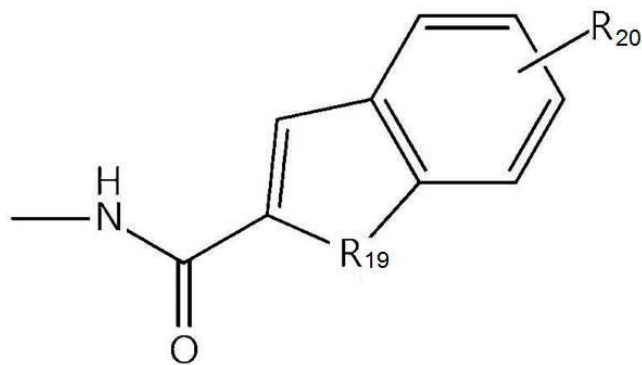
[0052] [화학식 A]



[0053]

[0054] R_{12} 는 H, $-NO_2$, $-NHCOR$, CX_3 , $-OR$, $-diOR$, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 B로써 표시되는 치환기이고:

[0055] [화학식 B]



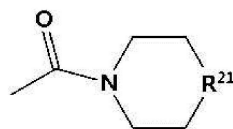
[0056]

[0057] X는 할로기이고,

[0058] R₁₃는 -H, -OH, -NH₂, 치환될 수 있는 알킬기, 또는 치환될 수 있는 아릴기이고,

[0059] R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 치환될 수 있는 N, O, S, C, 결합(bond) 또는 비결합이고,

[0060] R₁₆은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고,



[0061] R₁₇는 H, -CONR₂₂R₂₃, 또는 이고,

[0062] R₂₂ 및 R₂₃은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고,

[0063] R₂₁은 C, O, N, 또는 S이고,

[0064] R₁₈은 할로기이고,

[0065] R₁₉는 O, NH, S, 또는 Se이고,

[0066] R₂₀은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, -NO₂, 또는 -NHCOR이고,

[0067] R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아릴기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C₁₋₇의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄소화물 또는 탄소화물 유도체의 잔기임.

[0068] 본원의 제 7 측면은, 상기 본원의 제 5 측면 또는 제 6 측면에 따른 항체-약물 결합체를 포함하는, 항암용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0069] 본원의 구현예에 의하면, 신규의 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염을 제조할 수 있다. 아울러, 본원의 일 구현예에 따른 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염은 최소 독성을 나타내면서 최대 효능으로 암 질환의 치료 및 예방에 유용하게 이용될 수 있다.

[0070] 또한, 본원의 상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 이용한 항체-약물 결합체는 응집 현상을 나타내지 않는 우수한 효과를 제공할 수 있다. 본원의 구현예에 의하면, 상기 항체와 약물 사이에 결합되는 링커에 포함된 peg의 길이를 조절함으로써 상기 약물의 용해도를 증가시킬 수 있어서 상기 항체-약물 결합체의 응집 현상을 방지 또는 억제하여 우수한 약리 효과를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0071] 도 1은, 본원의 일 실시예에 따른 항물-약물 결합체에 의한 세포 생존율을 나타낸 그래프이다.
 도 2는, 본원의 일 실시예에 따른 항물-약물 결합체에 의한 세포 생존율을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

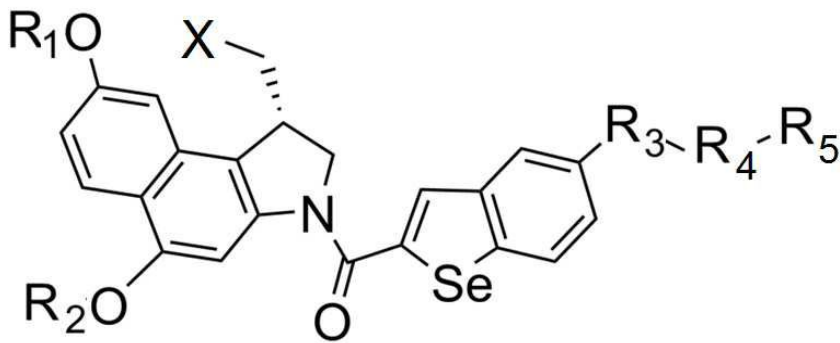
- [0072] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0073] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0074] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0075] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0076] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용 오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다.
- [0077] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 "~(하는) 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.
- [0078] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0079] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.
- [0080] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알킬"은, 각각, 선형 또는 분지형의, 포화 C₁₋₂₀ 알킬기, C₁₋₁₀ 알킬기, C₁₋₇ 알킬기, 또는 C₁₋₄ 알킬기를 포함하는 것일 수 있으며, 예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵실, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 트리데실, 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 에이코사닐, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0081] 본원 명세서 전체에서, 용어 "알콕시"는 상기 정의된 알킬과 산소 원자가 결합된 1 가 작용기의 형태로서, 상기 알킬을 R로서 표시할 때 상기 알콕시는 -OR로서 표시할 수 있다. 상기 알콕시는 C₁₋₂₀ 알콕시기, C₁₋₁₀ 알콕시기, C₁₋₇ 알콕시기, 또는 C₁₋₄ 알콕시기를 포함하는 것일 수 있으며, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시, 헥실옥시, 헵실옥시, 옥틸옥시, 노닐옥시, 데실옥시, 운데실옥시, 도데실옥시, 트리데실옥시, 테트라데실옥시, 펜타데실옥시, 헥사데실옥시, 헵타데실옥시, 옥타데실옥시, 노나데실옥시, 에이코사닐옥시, 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0082] 본원 명세서 전체에서, 용어 "아릴"은, 방향족 고리기를 의미한다. 상기 방향족 고리기는, 단일환 또는 복수환의 방향족 고리기를 포함하며, 상기 복수환 방향족 고리기는 하나 이상의 방향족 고리를 포함하고 부가적인 고리로서 방향족 고리 또는 비방향족 고리를 포함하는 것일 수 있다. 이때, 상기 복수환 방향족 고리기는 하나 이상의 방향족 고리와 부가적인 고리가 하나의 원소를 통해 결합된 것 또는 둘 이상의 원소를 통해 융합된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 상기 아릴은, 예를 들어, 페닐, 비페닐 (biphenyl), 터페닐 (terphenyl), 나프틸 (naphthyl), 안트릴 (anthryl), 페난트릴 (phenanthryl), 피레닐 (pyrenyl), 또는 이들의 가능한 모든 이성질체를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0083] 본원 명세서 전체에서, 용어 "헤테로고리기" 또는 "헤테로아릴"은, 방향족 고리기 또는 아릴 고리 중의 적어도 하나 이상의 탄소 원자가 Si, O, S, Se, N, P, As, F, Cl, Br 또는 I로 치환된 것을 의미한다.

[0084] 본원 명세서 전체에서, 용어 "할로겐"은 F, Cl, Br 또는 I을 의미한다.

[0086] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0088] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는, 벤조셀레노펜계 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0089] [화학식 1]



[0090]

[0091] 상기 화학식 1에서,

[0092] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 또는 C₁₋₇ 알킬기이고,

[0093] X는 할로겐이며,

[0094] R₃은, -CH₂- 또는 -NH-이고,

[0095] R₄는, -CO-; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 방향족 고리; 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 방향족 헤테로고리;이며,

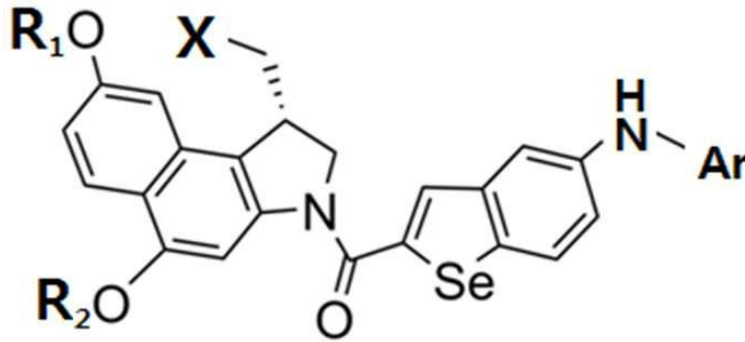
[0096] R₅는, 치환 또는 비치환된 비닐기; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 고리, 및 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함하며,

[0097] 상기 작용기들이 치환된 경우, 그 치환기는, 히드록시기, 알데하이드기, 티올기, C₁₋₇ 알킬기, C₁₋₂₀ 알콕시기, C₅₋₁₀ 아릴기, C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 니트로기, 아미노기, 아마이드기, 아크릴아미노기, C₁₋₇ 알킬아미노기, 니트로-C₅₋₁₀ 아릴기, 니트로-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, 아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 아크릴아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, 아크릴아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, C₁₋₇ 알킬아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, C₁₋₇ 알킬아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, C₁₋₇ 알킬-C₅₋₁₀ 아릴기, 및 C₁₋₇ 알콕시-C₅₋₁₀ 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하고,

[0098] 상기 헤테로 고리 또는 헤테로아릴기는 N, O, 또는 S가 적어도 하나 이상 포함된 방향족 고리를 포함함.

[0099] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:

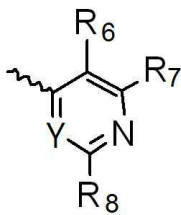
[0100] [화학식 2]

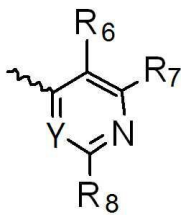


[0101]

[0102] 상기 화학식 2에서,

[0103] R_1 , R_2 , 및 X 는 상기 화학식 1에 대하여 정의된 바와 동일하고,



[0104] Ar은 이며,

[0105] Y는 N 또는 C이고,

[0106] R_6 은, H, 할로젠, 또는 C_{1-7} 알킬기이며,

[0107] R_7 는, 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 고리, 및 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리기이며,

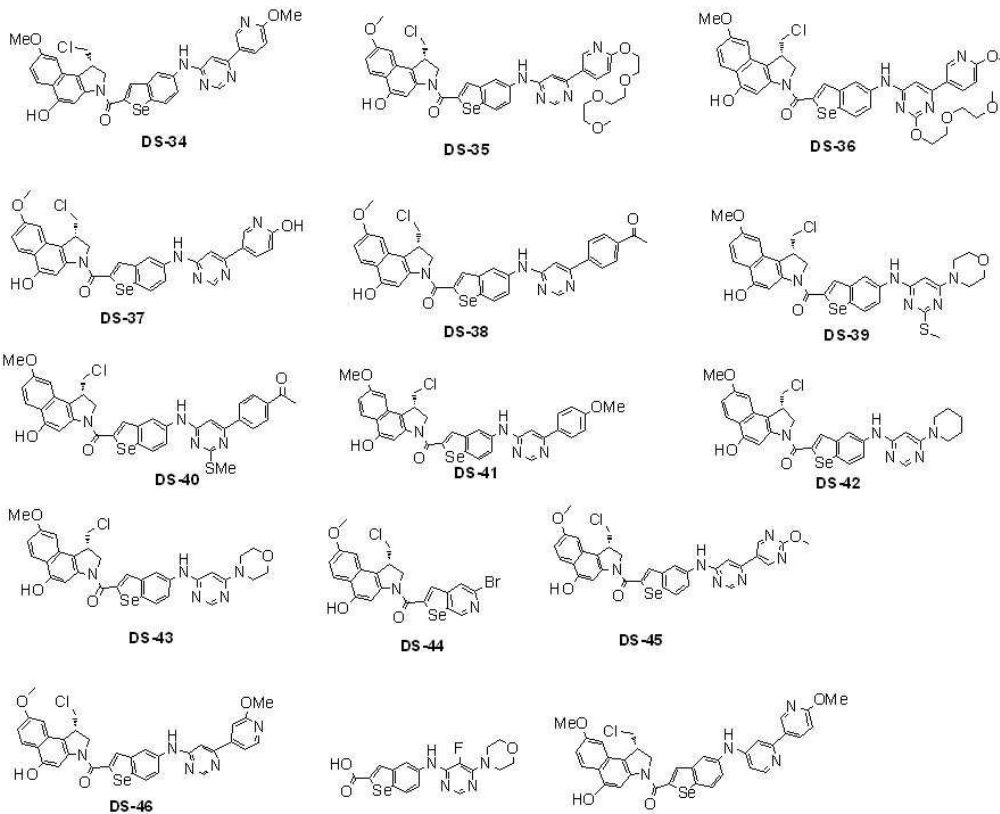
[0108] R_8 은, H, 티올기, 및 C_{1-20} 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함하며,

[0109] 상기 작용기들이 치환된 경우, 그 치환기는, 히드록시기, 알데하이드기, C_{1-7} 알킬기, 및 C_{1-20} 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하고,

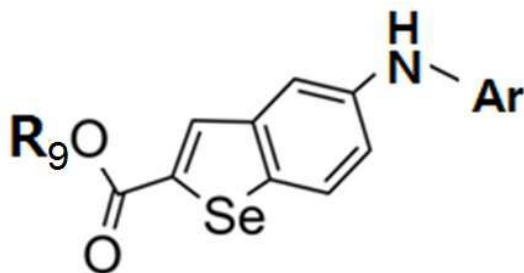
[0110] 상기 헤테로고리는 N, O, 또는 S가 적어도 하나 이상 포함된 헤테로 고리를 포함함.

[0111] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 벤조셀레노펜계 화합물 또는 이의 염은 암세포들에 대한 IC50가 nM 또는 pM 단위로서 매우 강력한 항암효과를 갖는 물질일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0112] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 하기 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

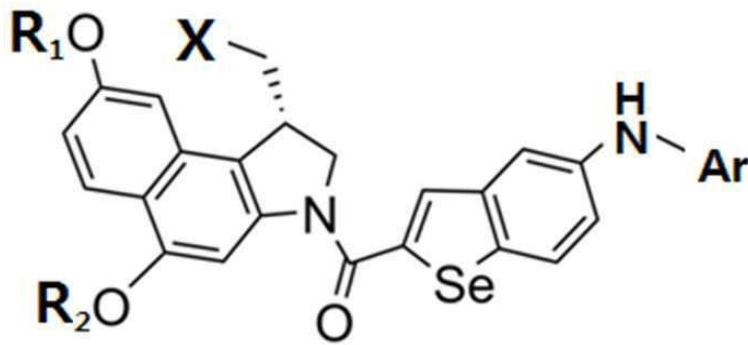


본원의 제 2 측면은, 하기 화학식 3으로서 표시되는, 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염을 제공한다:
[화학식 3]



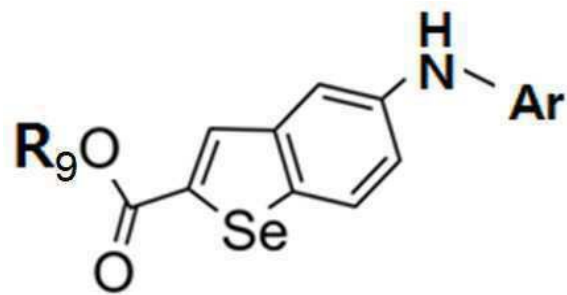
상기 화학식 3에서,
 R_9 는, H, 또는 C_{1-7} 알킬기이고,
Ar은 상기 본원의 제 1 측면에서 정의된 바와 동일함.
본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 3으로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물은 상기 화학식 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
본원의 제 3 측면은, 하기 화학식 3으로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염인 중간체 화합물로부터 화학식 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염을 수득하는 것을 포함하는, 화학식 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 염의 제조 방법을 제공한다:

[0123] [화학식 2]



[0124]

[0125] [화학식 3]



[0126]

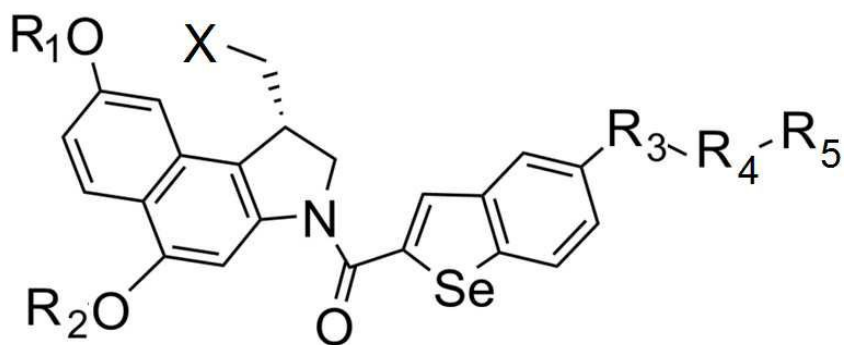
[0127] 상기 화학식 2 및 3에서,

[0128] R₁, R₂, 및 X는, 상기 본원의 제 1 측면에서 정의된 바와 동일하고,

[0129] R₉ 및 Ar은, 상기 본원의 제 2 측면에서 정의된 바와 동일함.

[0131] 본원의 제 4 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물을 제공한다:

[0132] [화학식 1]



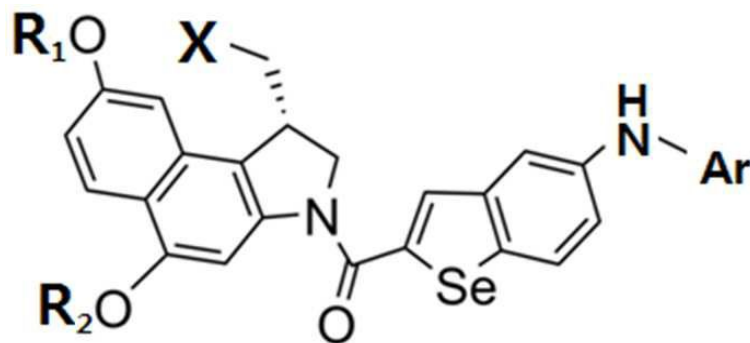
[0133]

[0134] 상기 화학식 1에서,

[0135] R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 X는, 상기 본원의 제 1 측면에서 정의된 바와 동일함.

[0136] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 하기 화학식 2로서 표시되는 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:

[0137] [화학식 2]



[0138]

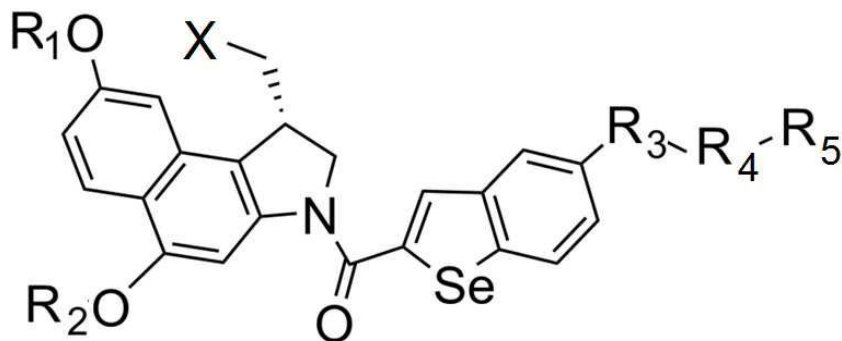
[0139] 상기 화학식 2에서, 모든 치환기들의 정의는 상기 본원의 제 1 측면에서 정의된 바와 동일함.

[0140] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약학 조성물에 함유된 상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 프로드러그(prodrug)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0141] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약학 조성물은 항암 치료용일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 약학 조성물은, 예를 들어, 고형 종양, 혈액암, 백혈병, 결장직장암, 양성 또는 악성 유방암, 자궁암, 자궁근종, 난소암, 간세포 암종, 전립선암, 수막종, 및 뼈암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병에 대해 항암 활성을 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0143] 본원의 제 5 측면은, 항체, 링커, 및 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate)를 제공한다:

[0144] [화학식 1]



[0145]

[0146] 상기 화학식 1에서,

[0147] R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 H, 또는 C₁₋₇ 알킬기이고,

[0148] X는 할로젠이며,

[0149] R₃은, -CH₂- 또는 -NH-이고,

[0150] R₄는, -CO-; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 방향족 고리; 또는 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 방향족 헤테로고리; 및

[0151] R₅는, 치환 또는 비치환된 비닐기; 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 고리, 및 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함하며,

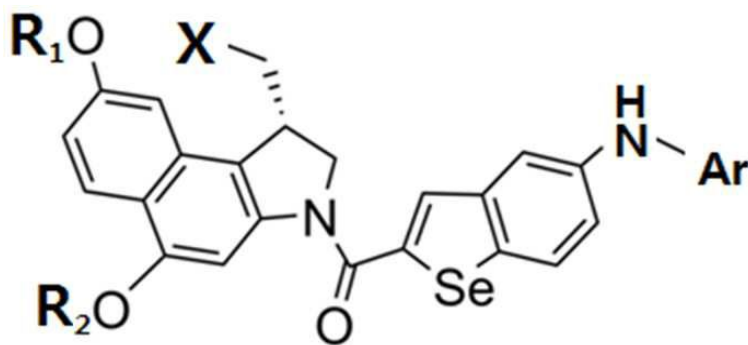
[0152] 상기 작용기들이 치환된 경우, 그 치환기는, 히드록시기, 알데하이드기, 티올기, C₁₋₇ 알킬기, C₁₋₂₀ 알콕시기, C₅₋₁₀ 아릴기, C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 니트로기, 아미노기, 아마이드기, 아크릴아미노기, C₁₋₇ 알킬아미노기, 니트로-

C₅₋₁₀ 아릴기, 니트로-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, 아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, 아크릴아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, 아크릴아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, C₁₋₇ 알킬아미노-C₅₋₁₀ 아릴기, C₁₋₇ 알킬아미노-C₅₋₁₀ 헤테로아릴기, C₁₋₇ 알킬-C₅₋₁₀ 아릴기, 및 C₁₋₇ 알콕시-C₅₋₁₀ 아릴기로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하고,

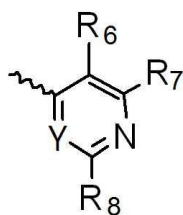
[0153] 상기 헤테로 고리기 또는 헤테로아릴기는 N, O, 또는 S가 적어도 하나 이상 포함된 방향족 고리기를 포함함.

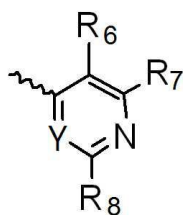
[0154] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 하기 화합물 2로서 표시되는 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:

[0155] [화학식 2]

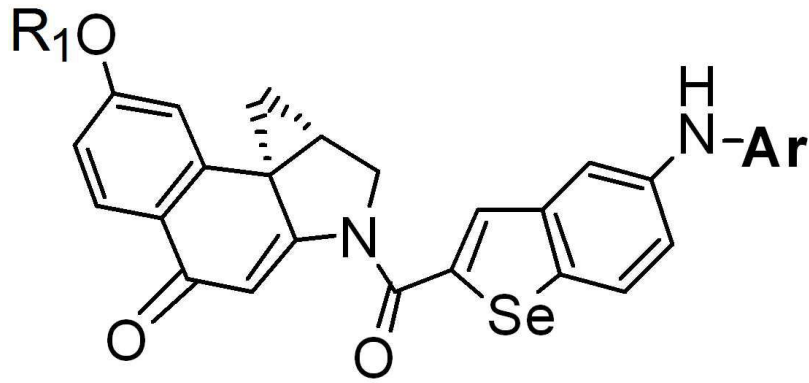


[0156] 상기 화학식 2에서,
 [0157] R₁, R₂, 및 X는 상기 본원의 제 1 측면에서 정의된 바와 동일하고,
 [0158]



[0159] Ar은 이며,
 [0160] Y는 N 또는 C이고,
 [0161] R₆은, H, 할로젠, 또는 C₁₋₇ 알킬기이며,
 [0162] R₇은, 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 고리, 및 치환 또는 비치환된 5 내지 8원의 불포화 또는 방향족 헤테로고리로 이루어진 군으로부터 선택되는 고리기이며,
 [0163] R₈은, H, 티올기, 및 C₁₋₂₀ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 작용기를 포함하며,
 [0164] 상기 작용기들이 치환된 경우, 그 치환기는, 히드록시기, 알데하이드기, C₁₋₇ 알킬기, 및 C₁₋₂₀ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하고,
 [0165] 상기 헤테로고리는 N, O, 또는 S가 적어도 하나 이상 포함된 헤테로 고리를 포함함.
 [0166] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 프로드러그 (prodrug)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 상기 화학식 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 용매 중에서 또는 체내에 투여되었을 때 하기 화학식 2'와 같은 활성 형태 (active form)를 형성할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다:

[0167] [화학식 2']

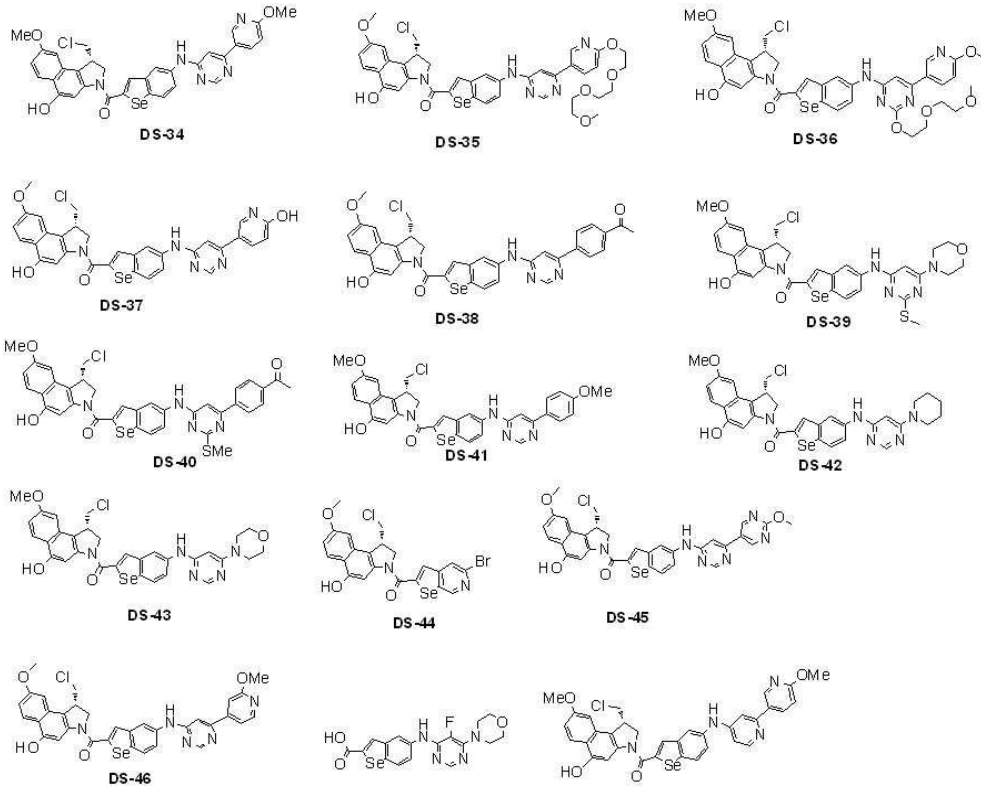


[0168]

[0169] 상기 화학식 2'에서,

[0170] R_1 은 상기 본원의 제 1 측면에서 정의된 바와 동일함.

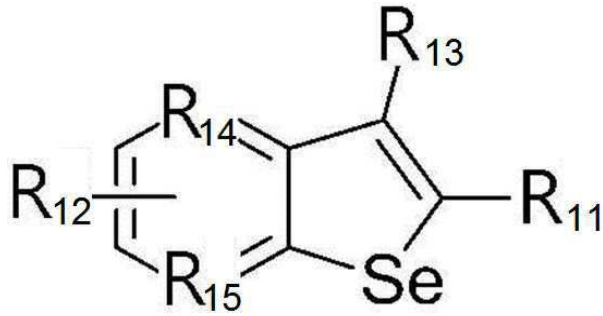
[0171] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 화학식 1 또는 2로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물은 하기 화합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.



[0172]

[0174] 본원의 제 6 측면은, 항체, 링커, 및 하기 화학식 4로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate)를 제공한다:

[0175] [화학식 4]

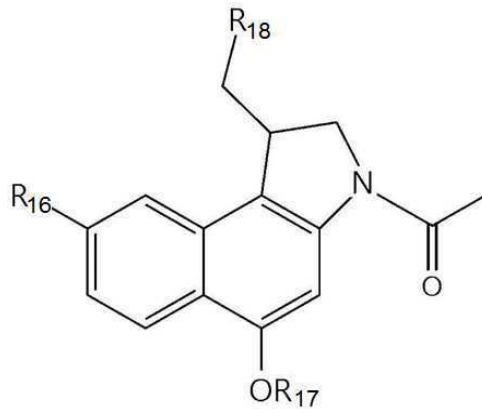


[0176]

[0177] 상기 화학식 4에서,

[0178] R₁₁은 -CO₂H, -CO₂R, 4-NO₂-Ph, 4-CN-Ph, 4-RO₂C-Ph, 4-X-Ph, 또는 하기 화학식 A이고:

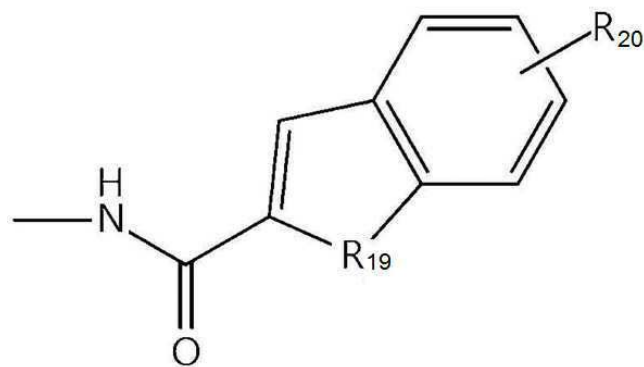
[0179] [화학식 A]



[0180]

[0181] R₁₂는 H, -NO₂, -NHCOR, CX₃, -OR, -diOR, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 치환될 수 있는 알킬렌-디옥시기, 치환될 수 있는 아미노기, 할로기, 또는 하기 화학식 B로써 표시되는 치환기이고:

[0182] [화학식 B]



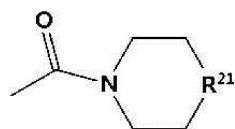
[0183]

[0184] X는 할로기이고,

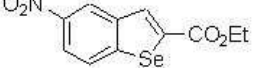
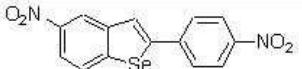
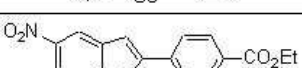
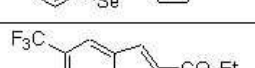
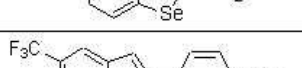
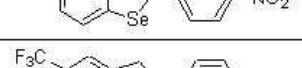
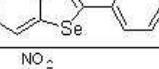
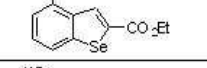
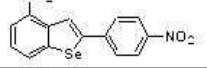
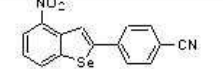
[0185] R₁₃는 -H, -OH, -NH₂, 치환될 수 있는 알킬기, 또는 치환될 수 있는 아릴기이고,

[0186] R₁₄ 및 R₁₅는 각각 독립적으로 치환될 수 있는 N, O, S, C, 결합(bond) 또는 비결합이고,

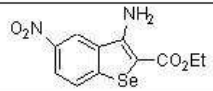
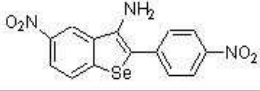
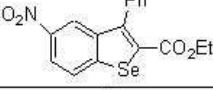
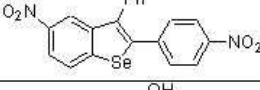
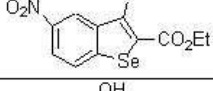
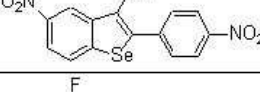
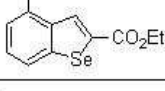
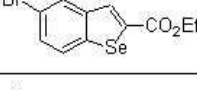
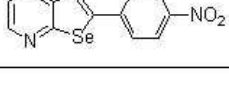
[0187] R₁₆은 H, 또는 치환될 수 있는 알콕시기이고,



- [0188] R₁₇는 H, -CONR₂₂R₂₃, 또는 이고,
- [0189] R₂₂ 및 R₂₃은 각각 독립적으로 H, 또는 치환될 수 있는 알킬기이고,
- [0190] R₂₁은 C, O, N, 또는 S이고,
- [0191] R₁₈은 할로기이고,
- [0192] R₁₉는 O, NH, S, 또는 Se이고,
- [0193] R₂₀은 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 알콕시기, 할로기, -NO₂, 또는 -NHCOR이고,
- [0194] R은 H, 치환될 수 있는 알킬기, 치환될 수 있는 아릴기, 치환될 수 있는 아미노기, 치환될 수 있는 아미노산기, 치환될 수 있는 펩타이드기, 치환될 수 있는 C₁₋₇의 알콕시기, 또는 치환될 수 있는 탄소화물 또는 탄소화물 유도체의 잔기임.
- [0195] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 프로드러그 (prodrug)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 용매 중에서 또는 체내에 투여되었을 때 활성 형태 (active form)를 형성할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0196] 본원의 일 구현예에 있어서, 화학식 4로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물은 하기 표에 기재된 구조를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:

	셀레노펜-접합 방향족 화합물
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

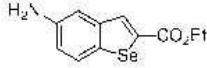
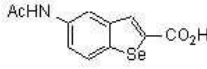
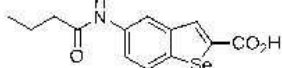
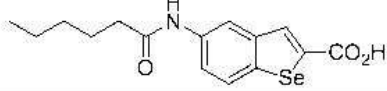
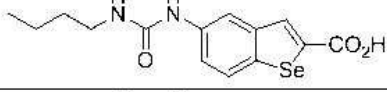
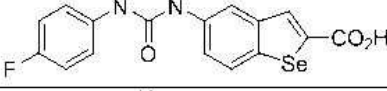
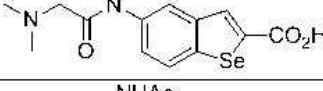
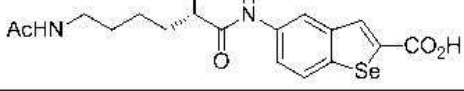
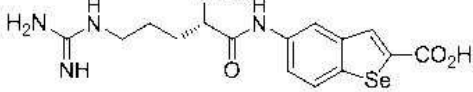
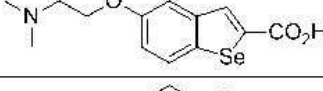
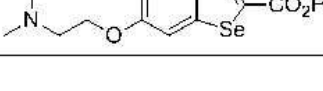
[0197]

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	

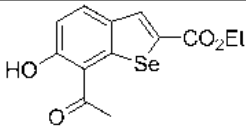
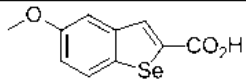
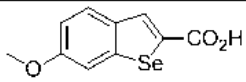
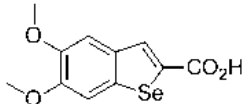
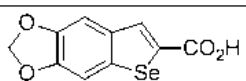
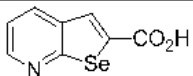
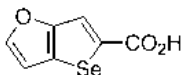
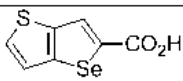
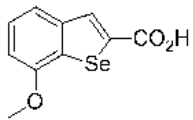
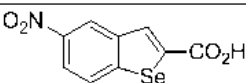
[0198]

	셀레노펜-접합 방향족 화합물
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	

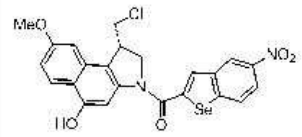
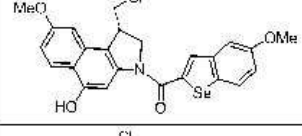
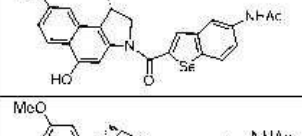
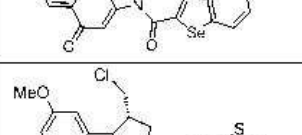
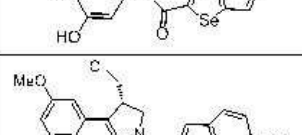
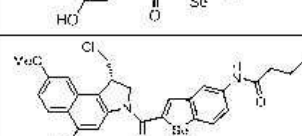
[0199]

	셀레노펜-접합 방향족 화합물
38	
39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

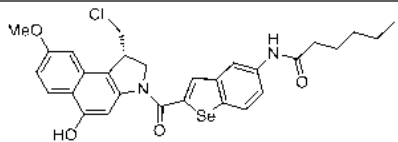
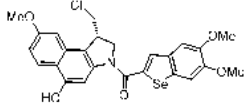
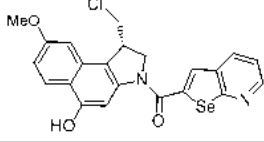
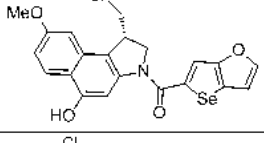
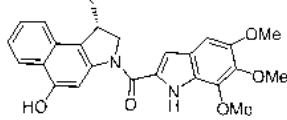
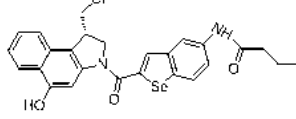
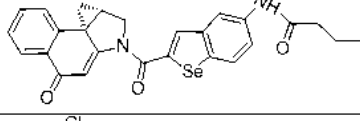
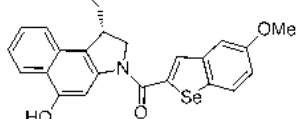
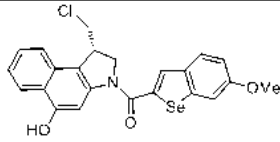
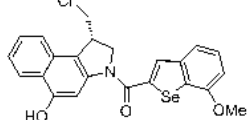
[0200]

49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	
56	
57	
58	

[0201]

	셀레노펜-접합 방향족 화합물
엔트리 59	
엔트리 60	
엔트리 61	
엔트리 62	
엔트리 63	
엔트리 64	
엔트리 65	

[0202]

엔트리 66	
엔트리 67	
엔트리 68	
엔트리 69	
엔트리 70 비교예 2 (CBI-TMI)	
엔트리 71	
엔트리 72	
엔트리 73	
엔트리 74	
엔트리 75	

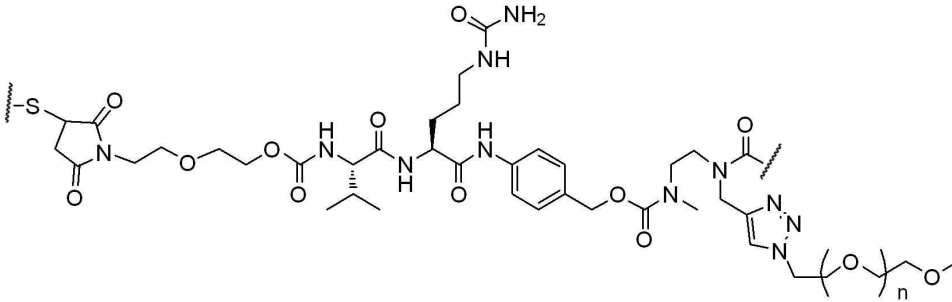
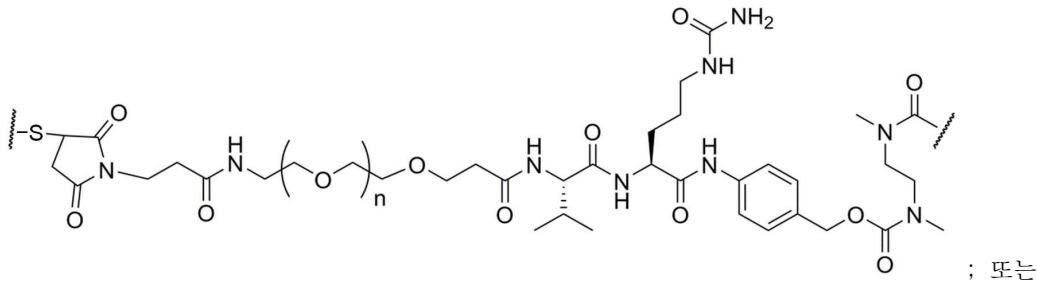
[0203]

[0204]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체는 항암치료에 사용가능한 항체라면 제한없이 사용할 수 있으며, 예를 들어, 트라스투주맙(trastuzumab), 세톡시맙(cetuximab), 리톡시맙(rituximab), 퍼투주맙(pertuzumab), 파니투무맙(panitumumab), 에르투막소맙(ertumaxomab), 베바시주맙(bevacizumab), 겐투주맙(gemtuzumab), 토시투모맙(tositumomab), 마투주맙(matuzumab), 에프라투주맙(epratuzumab), 및 이브리투모맙 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan)으로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0205]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 하기 구조를 갖는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:



[0208] 상기 링커에서,

[0209] 파선은 항체 또는 벤조셀레노펜계 화합물에 대한 공유결합을 나타내며,

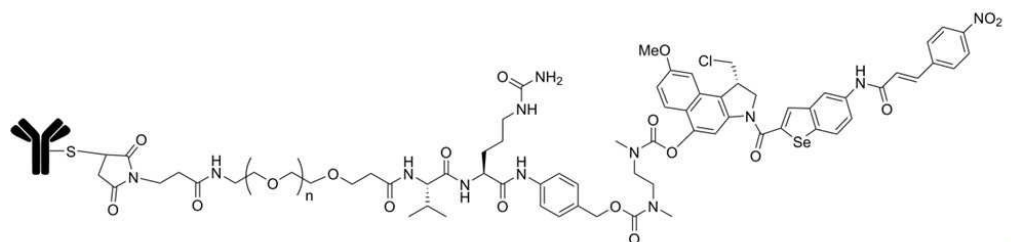
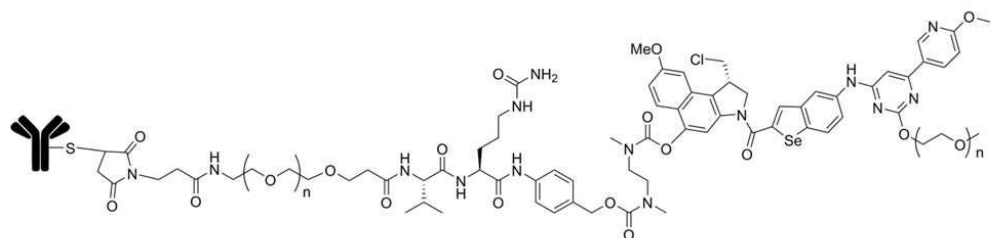
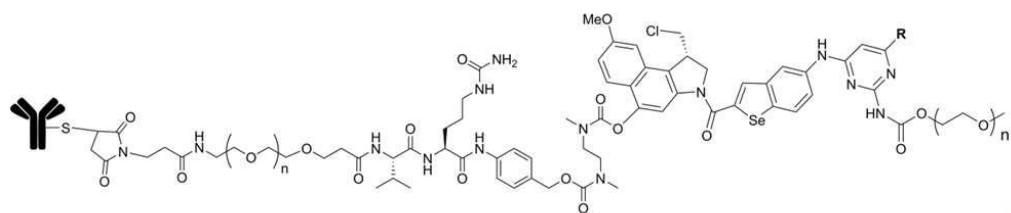
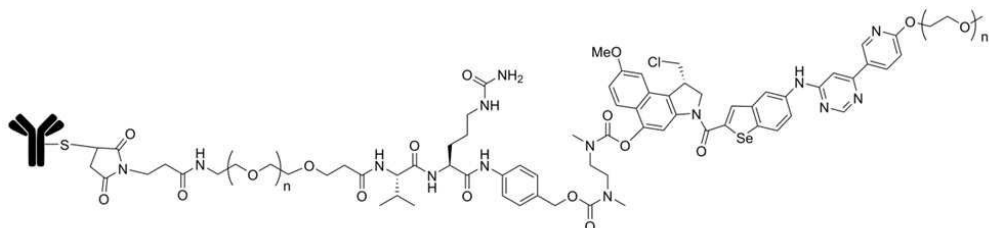
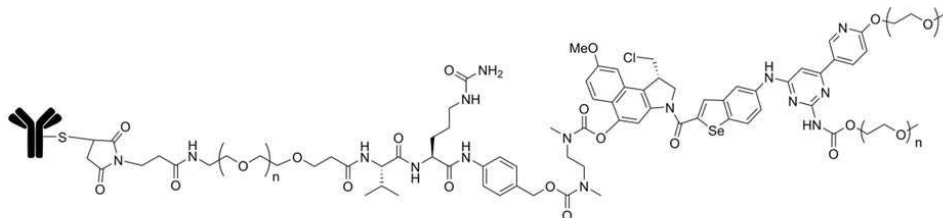
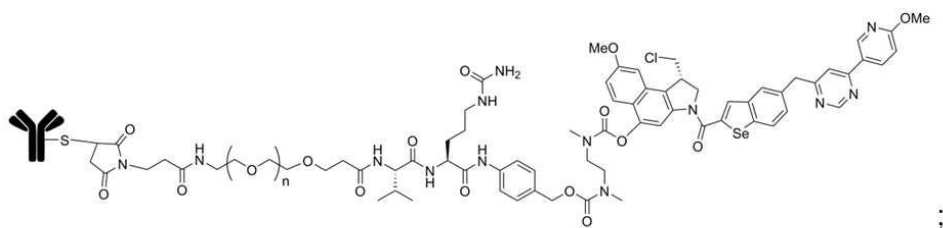
[0210] n은 1 내지 1,000의 수임.

[0211] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커의 PEG 부분의 n 수를 조절하여 예열예를 들어, 약 1,000 또는 약 2,000의 분자량을 갖도록 하거나, 4-arm, 또는 8-arm branched PEG를 형성하여 수용성이 증가된 벤조셀레노펜계 화합물을 포함하는 DNA 알킬화 유도체들을 합성하여 항암제 또는 그 전구체로서 활용할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0212] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 항체-약물 결합체는 암세포들에 대한 IC₅₀가 nM 또는 pM 단위로서 매우 강력한 항암효과를 갖는 물질일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

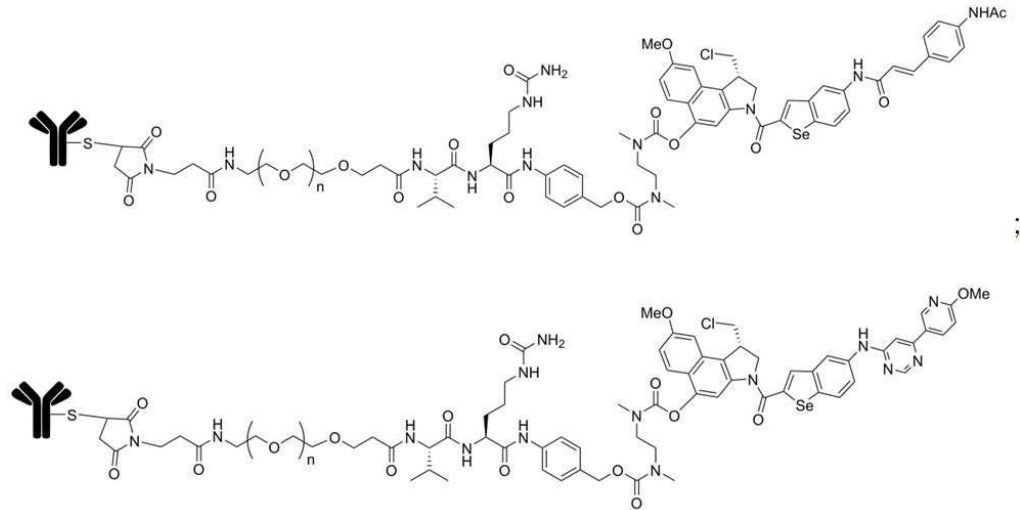
[0213] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커와 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 펩타이드 결합에 의해 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0214] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체-약물 결합체가 하기 식들로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:



[0215]

[0216]



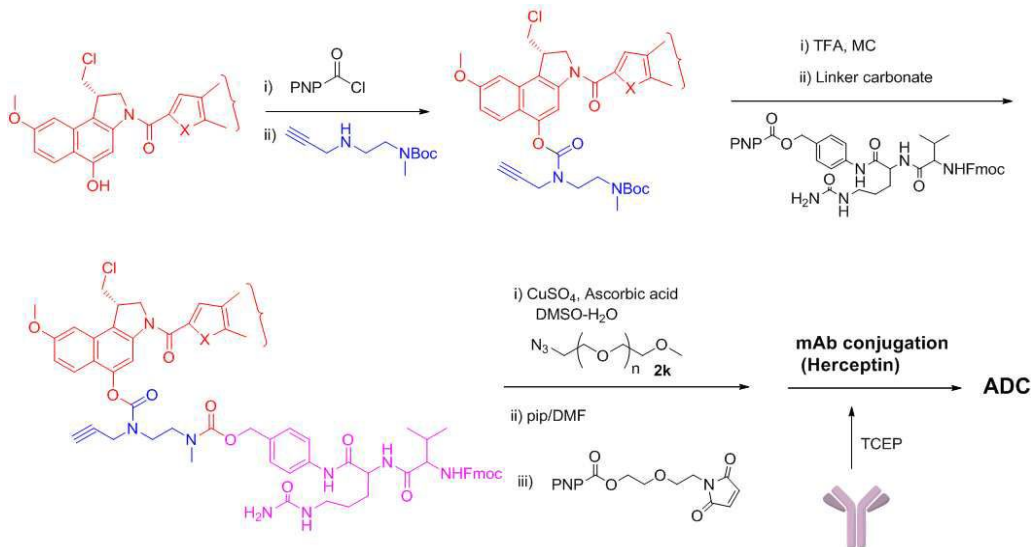
[0217]

[0218] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체-약물 결합체가 하기 구조를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:



[0219]

[0220] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체-약물 결합체는 하기와 같이 합성될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:



[0221]

[0223] 본원의 제 7 측면은, 상기 본원의 제 5 측면 또는 제 6 측면에 따른 항체-약물 결합체를 포함하는, 항암용 조성물을 제공한다.

[0224] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항암용 조성물이 고형 종양, 혈액암, 백혈병, 결장직장암, 양성 또는 악성 유방암, 자궁암, 자궁근종, 난소암, 간세포 암종, 전립선암, 수막종, 및 뼈암으로 이루어진 군으로부터 선택된 질병에 대해 항암 활성을 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

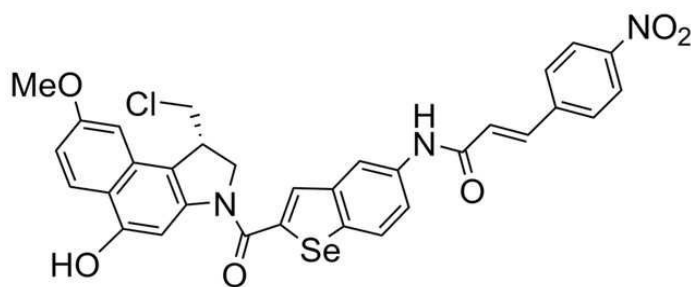
[0226] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0228] [실시예]

[0230] 실시예 1: 벤조셀레노펜계 화합물(DS-32)의 합성

[0231] 하기 구조를 갖는 벤조셀레노펜계 화합물을 수득하였다:

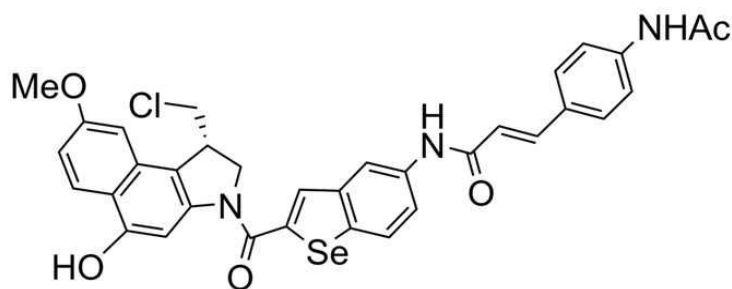
[0232]



[0234] 실시예 2: 벤조셀레노펜계 화합물(DS-33)의 합성

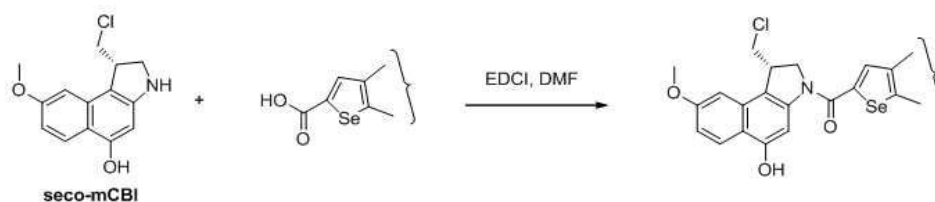
[0235] 하기 구조를 갖는 벤조셀레노펜계 화합물을 수득하였다:

[0236]



[0238] 실시예 3: 벤조셀레노펜계 화합물(DS-34)의 합성

[0239]



[0240] 상기 반응식과 같이 벤조셀레노펜계 화합물(DS-34)을 합성하였다.

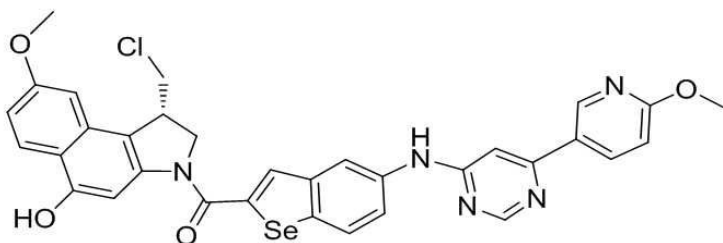
[0241] Boc-MCBI를 산 처리하여 제조한 seco-MCBI는 용매인 DMF 1.0 mL 하에서 용해시켰다. 이후, 치환기를 포함하는 벤조셀레노펜-2-카르복시산 1.1 당량 및 EDCI 3.0 당량을 첨가하여 반응혼합물을 제조하였다. 상기 반응혼합물은 25℃에서 10 시간 동안 교반하였다.

[0242] 교반 후 물 3 mL를 상기 반응혼합물에 첨가하였으며, 4 x 5 mL의 EtOAc를 이용하여 추출하였다. 이 과정에서 유기 층들이 결합되고, Na₂SO₄에 의하여 건조되었으며, 진공 분위기 하에서 농축되었다.

[0243] 생성물인 셀레노펜-접합 방향족 화합물은 정제 박막 크로마토그래피(에틸 아세테이트: 산 = 1: 1)를 이용하여

정제되었으며, 상기 화합물들의 화학구조식 및 분석 결과는 하기와 같다:

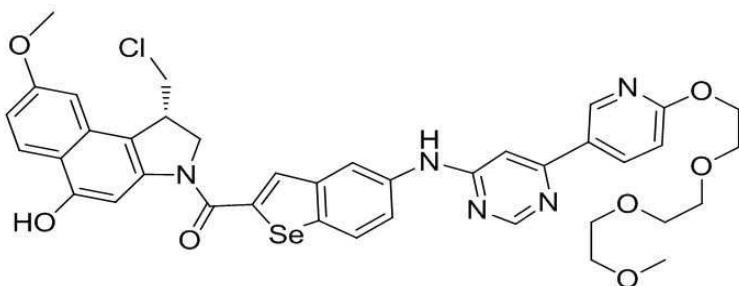
[0244] DS-34



[0245]

[0246] ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO - d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 8.86 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.07 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.70 (brs, 1H), 7.57 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.25 (d, 1H, $J = 1$ Hz), 7.13 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 6.99 (m, 2H), 4.78 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.47 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 4.19 (s, 1H), 4.04 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (m, 1H).

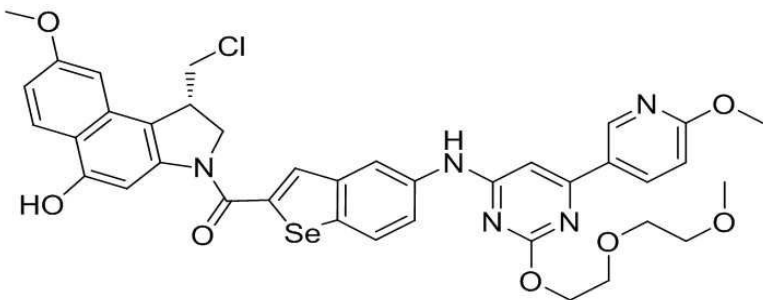
[0248] DS-35



[0249]

[0250] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.89 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.77 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 8.38 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 8.27 (s, 2H), 8.17 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.08 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.70 (brs, 1H), 7.69 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.05 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 6.92 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 4.79 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 4.69 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.54 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 4.23 (m, 1H, $J = 5.5$ Hz), 4.13 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 3.98 (s, 3H), 3.86 (m, 3H), 3.68 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz), 3.62 (t, 2H, $J = 3.0$ Hz), 3.60 (t, 2H, $J = 3.0$ Hz), 3.48 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 3.30 (s, 3H).

[0252] DS-36

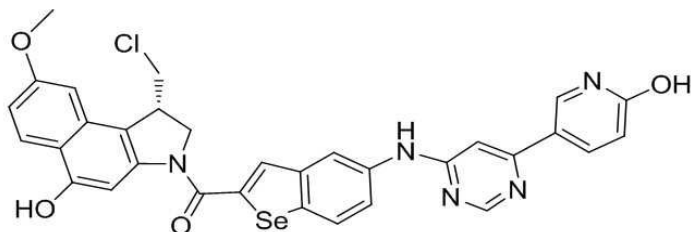


[0253]

[0254] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d_6) δ 9.27 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.30 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.74 (brs, 1H), 7.68 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 6.95 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz).

Hz), 4.71(t, 1H, $J = 10.0$ Hz), 4.63 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.58 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz), 4.16 (t, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.05 (dd, 1H, $J = 11.5, 3.0$ Hz), 3.94 (s, 6H), 3.87 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz), 3.82 (m, 1H), 3.65 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz), 3.50 (t, 2H, $J = 4.5$ Hz), 3.27 (s, 3H).

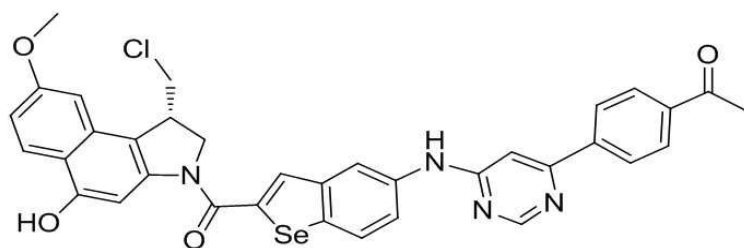
[0256] DS-37



[0257]

[0258] ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO - d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 8.02 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.56 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, $J = 6.5$ Hz), 4.78 (s, 1H), 4.46 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 4.20 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 4.04 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 3.91 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz).

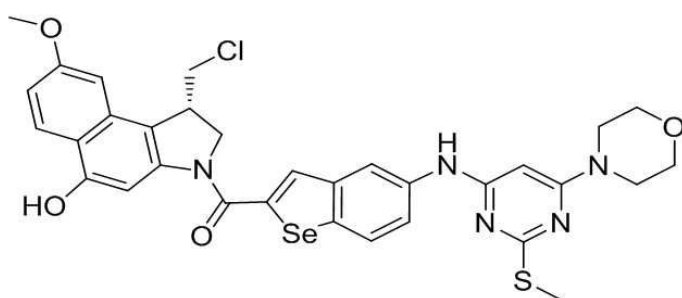
[0260] DS-38



[0261]

[0262] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.22 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 8.15 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.10 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 8.06 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.96 (s, 1H), 7.70 (brs, 1H), 7.67 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.30 (dd, 1H, $J = 9.5, 2.5$ Hz), 6.87 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 4.76 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.66 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.20 (s, 1H), 4.07 (dd, 1H, $J = 11.5, 3.5$ Hz), 3.96 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 2.08 (s, 3H).

[0264] DS-39

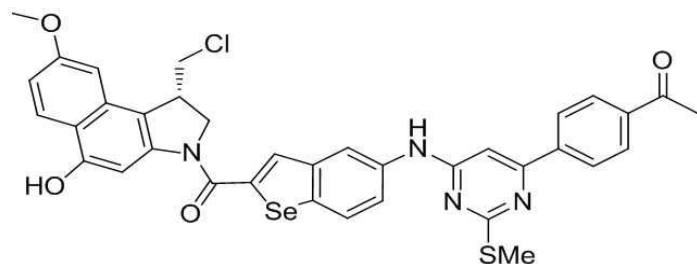


[0265]

[0266] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d_6) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz), 7.98 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.72 (brs, 1H), 7.58 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.48

(d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.19 (s, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 5.78 (s, 1H), 4.71 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.63 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.16 (d, 1H, $J = 4.5$ Hz), 4.06 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 3.95 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 3.68 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz), 3.46 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz).

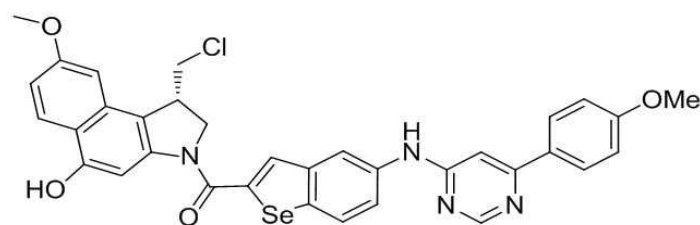
[0268] DS-40



[0269]

[0270] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d6)

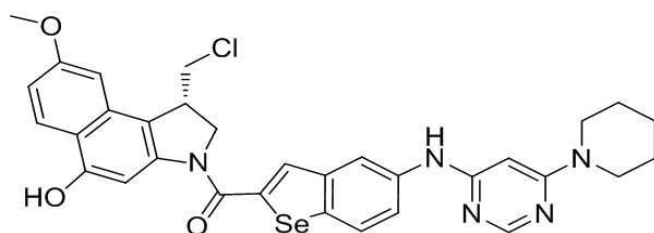
[0272] DS-41



[0273]

[0274] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d6) δ 9.31 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H, $J = 9.0, 3.0$ Hz), 8.07 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.64 (dd, 1H, $J = 6.5, 2.0$ Hz), 7.27 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 7.21 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 4.67 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.21 (s, 1H), 4.07 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 3.96 (d, 3H, $J = 3.0$ Hz), 3.87 (m, 4H).

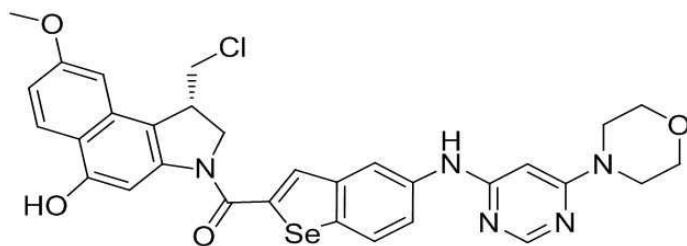
[0276] DS-42



[0277]

[0278] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d6) δ 9.39 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, $J = 13.5$ Hz), 8.14 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.96 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.74 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, $J = 8.5, 2.5$ Hz), 7.20 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.02 (dd, 1H, $J = 9.5, 2.0$ Hz), 6.04 (s, 1H), 4.75 (t, 1H, $J = 9.5$ Hz), 4.65 (d, 1H, $J = 11.0$ Hz), 4.06 (dd, 1H, $J = 11.0, 4.5$ Hz), 3.95 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H, $J = 11.0, 8.5$ Hz), 3.56 (d, 4H, $J = 5.0$ Hz), 1.65 (t, 2H, $J = 5.5$ Hz), 1.56 (t, 4H, $J = 5.5$ Hz).

[0280] DS- 43



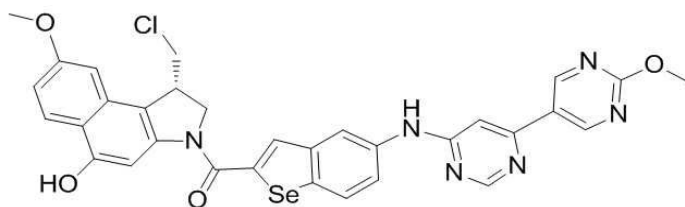
[0281]

[0282] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d_6) δ 9.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.97 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 7.73 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 7.19 (d, 1H, $J = 2.0$ Hz), 7.02 (dd, 1H, $J = 9.0, 2.5$ Hz), 6.04 (d, 1H, $J = 0.5$ Hz), 4.74 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz), 4.64 (dd, 1H, $J = 11.0, 1.5$ Hz), 4.80 (m, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz), 3.94 (s, 3H), 3.82 (dd, 1H, $J = 11.0, 8.5$ Hz), 4.74 (s, 1H), 4.64 (dd, 1H, $J = 11.0, 1.5$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 7.5, 2.0$ Hz), 3.95 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz), 3.68 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz), 3.50 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz).

[0284] DS- 44

[0285] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone - d_6) δ 9.30 (s, 1H), 9.13 (d, 1H, $J = 0.5$ Hz), 8.24 (s, 1H), 8.16 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.96 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, $J = 2.5$ Hz), 7.04 (dd, 1H, $J = 9.5, 2.5$ Hz), 4.70 (s, 1H), 4.58 (dd, 1H, $J = 11.0, 1.5$ Hz), 4.20 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 4.05 (dd, 1H, $J = 11.0, 3.0$ Hz), 3.95 (s, 3H), 3.82 (t, 1H, $J = 8.5$ Hz).

[0287] DS-45



[0288]

[0290] Tri(ethylene glycol) monomethyl ether tosylate.

[0291] Triethylene Glycol Monomethyl Ether (1eq)을 DMC에 녹인 용액에 tosyl chloride (1.5eq)을 넣은 후 0°C에서 15 분간 stirring 시킨다. 그 후 반응 용액에 triethylamine (3eq)을 넣고 상온에서 18 시간 stirring시킨다. 반응 완료 후 rotary evaporator를 이용하여 DCM을 dry 시킨 후 H₂O/ Ether를 사용하여 separatory funnel에서 ether층을 분리 후 MgSO₄로 dry하여 Filter 하였다. Filter한 후 rotary evaporator로 유기 층을 dry 하고 25% EA/Hexane를 사용하여 column 하였다.; LCMS, calcd for C₁₄H₂₂O₆S [M+Na]⁺318.1137 found341.1029.

[0293] 1-iodo-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane.

[0294] Tri(ethylene glycol) monomethyl ether tosylate (1eq)을 Acetone (50ml)에 녹인 용액에 Sodium iodide (2eq)을 넣은 후 reflux로 18 시간 반응하였다. 반응 완료 후 rotary evaporator를 이용하여 Acetone을 dry 시킨 후 H₂O/ DCM 를 사용하여 separatory funnel에서 DCM층을 분리 후 1% NaHSO₃(80ml),H₂O(80ml)와 saturated NaCl (50ml)로 washing하고 유기층을 MgSO₄로 dry하여 Filter 하였다. Filter한 후 rotary evaporator로 유기 층을 dry 하고 14% acetone/MC 를 사용하여 column 하였다. Yield : brown liquid 95%. LCMS, calcd for

C7H15IO3 [M+H]⁺ 274.0066 found 275.0144.

[0296] Ethyl 5-((6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0297] Ethyl 5-aminobenzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq)과 4,6-dichloropyrimidine (3eq)을 ethanol에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 80°C에서 30분씩 3번 stirring 시킨다. 반응 완료 후, rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 80%. ¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 8.496 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.276 (s, 1H), 7.943 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.904 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.340 (dd, J = 2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 6.966 (bs, 2H), 6.666 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 4.428 (dd, J = 7 Hz, 14 Hz, 2H), 1.434 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³CNMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 14.13 61.43 104.88 118.7 121.41 126.58 134.36 136.70 136.6 137.95 141.56 158.14 158.42 161.39 163.16 ; LCMS, calcd for C15H12ClN3O2Se [M+H]⁺ 380.9783 found 381.9855.

[0299] Ethyl 5-((6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0300] Ethyl 5-((6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 2-methoxy-5-pyridylboronic acid (2eq), K₃PO₄ (2eq)를 1,4-dioxane : water (7:1) 용액에 넣고 nitro gas로 15 분 동안 degassing 시킨다. 그 후 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.1eq)을 추가로 넣고 15분 동안 degassing 시킨 후 6 시간 동안 reflux 반응을 보낸다. 반응 완료 후, celite Filter 후 rotary evaporator에서 용매를 dry하고 column 하였다. Yield : white solid 95%. ¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 8.762 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.727 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.277 (s, 1H), 8.210 (dd, J = 2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.998 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.931 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.415 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 6.998 (d, J = 1 Hz, 1H), 6.980 (bs, 1H), 6.830 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.416 (dd, J = 7, 14.5 Hz, 2H), 3.986 (s, 3H), 1.437 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³CNMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 11.79 51.20 59.06 98.73 108.33 115.56 118.69 123.93 124.11 132.19 134.27 134.65 134.83 135.21 139.19 140.34 155.96 156.81 158.50 160.86 162.49; LCMS, calcd for C21H18N4O3Se [M+H]⁺ 454.0544 found 455.0619.

[0302] 5-((6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0303] Ethyl 5-((6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate를 3N NaOH, THF 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞추고 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 94%. ¹H NMR (500.1 MHz, DMSO-d₆) δ 10.243 (s, 1H), 8.829 (s, 1H), 8.766 (s, 1H), 8.390 (s, 1H), 8.316 (s, 1H), 8.288 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.088 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.689 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.260 (s, 1H), 7.001 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.933 (s, 3H); ¹³CNMR (500.1 MHz, DMSO-d₆) δ 100.06 119.40 120.25 121.49 124.18 25.57 126.64 133.71 135.97 137.39 137.80 138.86 139.17 141.72 154.51 161.32 161.95 164.50; LCMS, calcd for C19H14N4O3Se [M+H]⁺ 426.0231 found 427.0305.

[0305] Ethyl 5-((6-(6-hydroxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0306] Ethyl 5-((6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq) 을 HCl:EtOH (1:6) 용액에 녹인 후 12 시간 동안 reflux 반응 한다. 반응 완료 후, rotary evaporator로 EtOH를 dry한 후 NaHCO₃수용액으로 pH를 7로 맞추어준다. 생성된 solid를 필터 후 모아서 dry 하였다. Yield : yellow solid 80%. ¹H NMR (500.1 MHz, DMSO-d₆) δ 8.674 (s, 1H), 8.413 (s, 1H), 8.375 (s, 1H), 8.180 (s, 1H), 8.108

(d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.005 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.694 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.078 (s, 1H), 6.500 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 4.360 (dd, $J = 7, 14$ Hz, 2H), 1.352 (dd, $J = 7, 14.5$ Hz, 2H), 1.352 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 14.17 21.01 30.41 34.36 61.46 118.53 120.04 121.33 122.85 124.89 12659 127.50 128.01 134.52 138.04 139.16 141.58 151.45; LCMS, calcd for C₂₀H₁₆N₄O₃Se [M+H]⁺ 440.0388 found 441.0460.

[0308] 5-((6-(6-hydroxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0309] Ethyl 5-((6-(6-hydroxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate를 3N NaOH, THF 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞추는 후, 생성된 solid를 필터 후 MC로 washing 해준다. 그 후 DMF로 모아 vacuum에서 용매를 제거하고 purify없이 사용하였다. Yield : yellow solid. ^1H NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 11.511 (s, 1H), 8.703 (s, 1H), 8.350 (s, 2H), 8.264 (s, 1H), 8.089 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.930 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.701 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.385 (s, 1H), 6.491 (d, $J = 10$ Hz, 1H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 100.06 119.40 120.25 121.49 124.18 125.57 126.64 133.71 135.97 137.39 137.80 138.86 139.17 141.72 154.51 161.32 161.95 164.50; LCMS, calcd for C₁₈H₁₂N₄O₃Se [M+H]⁺ 412.0075 found 413.0148.

[0311] Ethyl 5-((6-(6-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0312] Ethyl 5-((6-(6-hydroxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl) amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate(1eq), 1-iodo-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane(1.5eq) 을 NMP에 녹인 후 microwave reactor 2 시간 동안 100℃에서 stirring 한다. HPLC로 반응을 확인 후, rotary evaporator로 Toluene을 dry 한다. H₂O/EA를 사용하여 separatory funnel에서 EA층을 분리 후 MgSO₄로 dry하여 Filter 하였다. Purification 없이 바로 다음 반응에 사용한다. ^1H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 8.717 (s, 1H), 8.623 (s, 1H), 8.286 (s, 1H), 8.103 (s, 1H), 8.020 (s, 1H), 8.004 (s, 1H), 7.915 (s, 1H), 7.385 (s, 1H), 7.131 (s, 1H), 6.867 (s, 1H), 4.508 (m, 2H), 4.425 (m, 2H), 3.843 (m, 2H), 3.708 (m, 2H), 3.674 (m, 2H), 3.636 (m, 3H), 3.538 (m, 2H), 3.355 (m, 3H), 1.428 (m, 3H); LCMS, calcd for C₂₇H₃₀N₄O₆Se [M+H]⁺ 586.1331 found 587.1406.

[0314] Ethyl 5-((6-(6-hydroxy-1-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethyl)-1,6-dihydropyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0315] Ethyl 5-((6-(6-hydroxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino) benzo[b]selenophene-2-carboxylate(1eq), 1-iodo-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethane(1.5eq), Ag₂CO₃(2eq)을 NMP:Toluene (1:7) 용액에 녹인 후 microwave reactor 2 시간 동안 100℃에서 stirring 한다. HPLC로 반응을 확인 후, rotary evaporator로 Toluene을 dry 한다. H₂O/EA를 사용하여 separatory funnel에서 EA층을 분리 후 MgSO₄로 dry하여 Filter 하였다. Purification 없이 바로 다음 반응에 사용한다. ^1H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 8.572 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.517 (s, 1H), 8.301 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 7.992 (s, 1H), 7.943 (s, 1H), 7.740 (s, 1H), 7.394 (s, 1H), 6.904 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 6.607 (s, 1H), 4.433 (m, 2H), 4.229 (m, 2H), 3.803 (m, 2H), 3.803 (m, 2H), 3.601 (m, 2H), 3.558 (m, 3H), 3.492 (m, 3H), 2.862 (m, 2H), 1.437 (m, 3H); LCMS, calcd for C₂₇H₃₀N₄O₆Se [M+H]⁺ 586.1331 found 587.25.

[0317] 5-((6-(6-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-

carboxylic acid.

[0318] A mixture of the ethyl 5-((6-(6-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, THF 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column과 reverse phase HPLC로 분리한다. Yield : 52% yield. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 10.213 (s, 1H), 8.806 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.777 (s, 1H), 8.372 (s, 1H), 8.323 (s, 1H), 8.288 (dd, J = 2.5, 9 Hz, 1H), 8.096 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.684 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.241 (s, 1H), 7.015 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.777 (s, J = 4.5 Hz, 2H), 3.592 (s, J = 4 Hz, 2H), 3.538 (m, 4H), 3.426 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.226 (s, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 58.02 65.43 68.67 69.59 69.77 69.88 71.25 101.31 111.01 118.58 119.78 121.14 122.13 124.99 126.62 133.92 136.77 137.52 137.88 138.87 141.82 145.97 157.20 161.07 164.68; LCMS, calcd for C₂₅H₂₆N₄O₆Se [M+Na]⁺ 558.1018 found 558.0911.

[0320] Ethyl 5-((6-(4-acetylphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0321] Ethyl 5-((6-(6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), (4-acetylphenyl)boronic acid (2eq), K₃PO₄(2eq)를 1,4-dioxane : water (7:1) 용액에 넣고 nitro gas로 15 분 동안 degassing 시킨다. 그 후 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.2eq)을 추가로 넣고 15 분 동안 degassing 시킨 후 6 시간 동안 reflux 반응을 보낸다. 반응 완료 후, celite Filter 후 rotary evaporator에서 용매를 dry하고 column 하였다. Yield : yellow solid 79%. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 9.921 (s, 1H), 8.765 (s, 1H), 8.444 (s, 1H), 8.391 (s, 1H), 8.166 (m, 2H), 8.098 (m, 2H), 7.735 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.342 (s, 1H), 4.346 (dd, J = 7, 13 Hz, 2H), 2.625 (d, J = 1 Hz, 3H), 1.345 (t, J = 11.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 14.65 27.33 61.94 103.41 118.48 121.52 127.00 127.20 129.24 135.03 137.21 137.64 138.01 138.41 141.49 142.07 158.91 160.60 161.58 163.72 198.05; LCMS calcd for C₂₃H₁₉N₃O₃Se [M+Na]⁺ 465.0592 found 465.0485.

[0323] 5-((6-(4-acetylphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid .

[0324] Ethyl 5-((6-(4-acetylphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, MeOH 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 98%. ^1H NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 10.617 (s, 1H), 8.827 (s, 1H), 8.435 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.319 (s, 1H), 8.156 (m, 4H), 7.746 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.473 (s, 1H), 2.640 (s, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 27.40 104.07 118.92 121.49 124.39 127.03 127.51 129.30 134.34 137.32 138.40 138.77 139.43 142.23 157.38 157.86 161.82 165.11 198.04; LCMS calcd for C₂₁H₁₅N₃O₃Se [M+Na]⁺ 437.0279 found 437.0353.

[0326] Ethyl 5-((6-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0327] Ethyl 5-((6-(6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), (4-methoxyphenyl)boronic acid (2eq), K₃PO₄(2eq)를 1,4-dioxane : water (7:1) 용액에 넣고 nitro gas로 15 분 동안 degassing 시킨다. 그 후 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.1eq)을 추가로 넣고 15 분 동안 degassing 시킨 후 6 시간 동안 reflux 반응을 보낸다. 반응 완료 후, celite Filter 후 rotary evaporator에서 용매를 dry하고 column 하였다. Yield : yellow solid 81%. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 9.768 (s, 1H), 8.691 (s, 1H), 8.437 (s, 1H), 8.405 (s, 1H), 8.082 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.025 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.725

(d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.210 (s, 1H), 7.098 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.361 (m, 2H), 3.838 (s, 3H), 1.355 (m, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz, DMSO- d_6) δ 14.58 55.76 62.04 101.22 114.71 118.34 121.51 126.91 128.52 129.33 129.49 131.95 134.94 137.13 137.40 138.13 141.99 158.59 161.40 161.48 161.61 163.81; LCMS, calcd for C₂₂H₁₉N₃O₃Se [M+H]⁺ 453.0592 found 454.0665.

[0329] 5-((6-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0330] Ethyl 5-((6-(4-methoxyphenyl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, MeOH 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 94%. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 9.723 (s, 1H), 8.664 (s, 1H), 8.267 (s, 1H), 8.005 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.892 (s, 1H), 7.876 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.547 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.205 (s, 1H), 7.084 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.828 (s, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz, DMSO- d_6) δ 54.07 55.78 101.59 111.20 114.71 118.04 120.48 121.46 126.82 128.42 132.03 137.70 142.83 146.19 158.86 159.57 161.42 161.59 165.33; LCMS, calcd for C₂₀H₁₅N₃O₃Se [M+H]⁺ 425.0279 found 426.0349.

[0332] Ethyl 5-((2'-methoxy-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0333] Ethyl 5-((6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), (2-methoxypyrimidin-5-yl)boronic acid (2eq), K₃PO₄(2eq)을 1,4-dioxane: water(7:1) 용액에 넣고 nitro gas로 15 분 동안 degassing 시킨다. 그 후 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.1eq)을 추가로 넣고 15 분 동안 degassing 시킨 후 4 시간 동안 reflux 반응을 보낸다. 반응 완료 후, celite Filter 후 rotary evaporator에서 용매를 dry하고 column 하였다. Yield : yellow solid 78%. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 9.970 (s, 1H), 9.170 (s, 2H), 8.723 (s, 1H), 8.410 (s, 1H), 8.389 (s, 1H), 8.072 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.699 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.268 (s, 1H); 4.357 (dd, $J = 7.5, 14.5$ Hz, 2H), 4.006 (s, 3H), 1.352 (t, $J = 7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz, DMSO- d_6) δ 14.65 55.54 61.93 79.65 101.92 118.57 121.62 125.07 27.00 135.05 137.15 137.69 137.86 142.04 157.49 158.40 158.97 161.26 163.71 166.42; LCMS, calcd for C₂₀H₁₇N₅O₃Se [M+Na]⁺ 455.0497 found 478.0387.

[0335] 5-((2'-methoxy-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0336] Ethyl 5-((2'-methoxy-[4,5'-bipyrimidin]-6-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, MeOH 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 분리한다. Yield : yellow solid 78%. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 10.036 (s, 1H), 8.876 (s, 2H), 8.667 (s, 1H), 8.367 (s, 1H), 8.296 (s, 1H), 8.062 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.666 (s, 1H), 7.182 (s, 1H); ^{13}C NMR(500.1MHz, DMSO- d_6) δ 100.04 110.73 119.26 121.48 126.67 133.80 136.05 138.63 139.03 141.76 152.82 154.89 155.73 161.02 164.58; LCMS, calcd for C₁₈H₁₃N₅O₃Se [M]⁺ 427.0184 found.

[0338] Ethyl 5-((2,6-dichloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0339] Ethyl 5-aminobenzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 2,4,6-Trichloropyrimidine(0.9eq), Na₂CO₃(1eq)을 ethanol에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 80℃에서 30 분씩 3번 stirring 시킨다. 반응 완료 후,

rotary evaporator에서 용매를 제거하고 colum 하였다. Yield : red solid 80%. ^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3) δ 8.277 (s, 1H), 7.962 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.848 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.309 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.292 (bs, 1H), 6.543 (s, 1H), 4.429 (dd, J = 7, 14.5 Hz, 2H), 1.433 (t, J = 7.5 Hz, 3H) LCMS, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.94 found 415.9465.

[0341] Ethyl 5-((6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0342] Ethyl 5-((6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), *morpholine* (3eq), NaI (0.5eq), 4-Dioxane:DMF (3:1)에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 100°C에서 3 시간 stirring 시킨다. 반응 완료 후, H_2O /DCM 를 사용하여 separatory funnel로 유기층을 분리 후 MgSO_4 로 dry 후 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 colum 하였다. Yield : yellow solid product 84%. ^1H NMR (500.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.287 (s, 1H), 8.355 (s, 1H), 8.298 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.235 (s, 1H), 8.004 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.622 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 5.995 (s, 1H), 4.341 (dd, J = 7, 14.5 Hz, 2H), 3.679 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 3.463 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 1.337 (t, J = 7.5 Hz, 3H); ^{13}C NMR (500.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.65 44.43 61.88 66.26 84.66 117.83 121.49 126.79 135.06 136.57 136.85 138.98 142.05 157.81 161.50 162.99 163.74; LCMS, calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.0701 found 433.0773.

[0344] 5-((6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0345] Ethyl 5-((6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, MeOH 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 분리한다. Yield : yellow solid 80%. ^{13}C NMR (500.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 28.50 38.362 42.98 45.32 63.59 65.99 82.36 121.13 122.87 127.74 134.25 135.42 139.79 140.02 142.54 151.63 165.03; LCMS, calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.0388 found 405.0461.

[0347] Ethyl 5-((6-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0348] Ethyl 5-((6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decane (3eq), NaI (0.5eq)을 1,4-Dioxane : DMF (3:1)에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 100°C에서 1 시간씩 3번 stirring 시킨다. 반응 완료 후, vacuum에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 90%. ^1H NMR (500.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.195 (s, 1H), 8.344 (s, 1H), 8.298 (s, 1H), 8.214 (s, 1H), 7.995 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.977 (s, 1H), 7.622 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.344 (m, 2H), 3.921 (m, 4H), 3.621 (m, 4H), 1.647 (m, 4H), 1.340 (m, 3H); ^{13}C NMR (500.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.16 33.96 41.87 61.39 63.81 64.00 84.11 106.61 117.16 120.88 126.26 134.58 135.91 136.32 138.62 141.56 157.46 161.08 161.58 163.26; LCMS, calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488.0963 found 489.1037.

[0350] 5-((6-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0351] Ethyl 5-((6-(1,4-dioxo-8-azaspiro[4.5]decan-8-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, MeOH 용액에 녹여 상온에서 24시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고

column 분리한다. Yield : yellow solid 76%. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 9.650 (s, 1H), 8.284 (s, 2H), 8.159 (s, 1H), 8.069 (d, J = 8.5 Hz 1H), 7.513 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.059 (s, 1H), 3.920 (m, 4H), 3.653 (m, 4H), 1.676 (m, 4H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 25.56 34.43 42.35 64.28 84.17 107.11 116.92 118.88 126.25 126.99 135.71 137.91 157.97 162.05; LCMS, calcd for C₂₀H₂₀N₄O₄Se [M+H]⁺ 460.0650 found 461.0724.

[0353] Ethyl 5-((6-chloro-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0354] Ethyl 5-aminobenzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 4,6-dichloro-2-(methylthio)pyrimidine (3eq), TEA(0.5eq)을 ethanol에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 80℃에서 30 분씩 3번 stirring 시킨다. 반응 완료 후, rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 61%. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 9.978 (d, J = 6 Hz, 1H), 8.354 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.301 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.083 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.603 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 6.522 (m, 1H), 4.347 (dd, J = 7, 14 Hz 4H), 3.262 (m, 3H), 1.352 (m, 2H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 14.14 14.66 61.98 100.80 119.34 121.84 127.04 134.84 136.99 137.47 138.44 141.99 158.06 161.14 163.68 172.30. ; LCMS, calcd for C₁₆H₁₄ClN₃O₂SSe [M+Na]⁺ 426.9660 found 449.9550.

[0356] Ethyl 5-((2-(methylthio)-6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate. .

[0357] A mixture of Ethyl 5-((6-chloro-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), *morpholine* (3eq), NaI (0.5eq)을 1,4-Dioxane : DMF (3:1)에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 100℃에서 3 시간 stirring 시킨다. 반응 완료 후, H₂O/ DCM 를 사용하여 separatory funnel로 유기층을 분리 후 MgSO₄로 dry 후 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid product 84%. ^1H NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 9.312 (s, 1H), 8.328 (s, 1H), 8.278 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.012 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.575 (dd, J = 2.5, 9 Hz, 1H), 5.716 (s, 1H), 4.346 (dd, J = 12, 14 Hz, 2H), 3.672 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 3.454 (t, J = 4.5 Hz, 3H), 2.454 (s, 3H), 1.339 (t, J = 7 Hz, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 13.88 14.67 44.48 61.91 66.25 80.70 118.05 121.53 126.79 134.97 136.67 136.93 138.77 142.01 161.18 162.71 163.74 169.93; LCMS, calcd for C₂₀H₂₂N₄O₃SSe [M+Na]⁺ 477.4387 found 501.0470.

[0359] 5-((2-(methylthio)-6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0360] Ethyl 5-((2-(methylthio)-6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, MeOH 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 분리한다. Yield : yellow solid 64%. ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO- d_6) δ 9.337 (s, 1H), 8.273 (s, 1H), 8.235 (s, 1H), 7.990 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.541 (dd, J = 9 Hz, 1H), 5.725 (s, 1H), 3.659 (s, 3H), 3.446 (s, 3H), 2.459 (s, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 13.88 44.48 66.25 80.70 117.95 121.22 125.98 126.75 128.52 134.45 136.68 138.65 138.86 142.23 161.19 162.68 165.21 169.89; LCMS, calcd for C₁₈H₁₈N₄O₃SSe [M+Na]⁺ 450.0265 found 473.0157.

[0362] Ethyl 5-((6-(4-acetylphenyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0363] A mixture of Ethyl 5-((6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), (4-

acetylphenyl)boronic acid (2eq), K_3PO_4 (2eq)을 1,4-dioxane: water(7:1)용액에 넣고 nitro gas로 15분 동안 degassing 시킨다. 그 후 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.1eq)을 추가로 넣고 15 분 동안 degassing 시킨 후 4 시간 동안 reflux반응을 보낸다. 반응 완료 후, celite Filter 후 rotary evaporator에서 용매를 dry하고 ice EA로 재결정 하였다. Yield : yellow solid 87%.

[0365] 5-((6-(4-acetylphenyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0366] Ethyl 5-((6-(4-acetylphenyl)-2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, MeOH 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 분리한다. Yield : yellow solid 95%. 1H NMR (500.1 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.272 (s, 1H), 8.476 (s, 1H), 8.283 (s, 1H), 8.144-8.059 (m, 5H), 7.702 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.160 (s, 1H), 2.630 (s, 3H), 2.603 (s, 3H); LCMS, calcd for $C_{22}H_{17}N_3O_3SSe$ $[M+H]^+$ 465.0592 found 484.0229.

[0368] 4,6-dichloro-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)pyrimidine.

[0369] 질소 조건하에 sodium hydride (1eq)와 2-(2-methoxyethoxy)ethanol (1eq)을 anhydride THF에 넣고 icebath에서 1 시간동안 stirring 시킨다. 그 후 반응용액에 4,6-dichloro-2-methanesulfonyl-pyrimidine (1.5eq)을 THF에 녹여 넣고 overnight동안 stirring 시킨다. 반응완료 후, rotary evaporator로 용매 dry 후 $NaHCO_3$ 용액/EA를 사용하여 separatory funnel에서 EA층을 분리 후 $MgSO_4$ 로 dry하여 Filter 하였다. Filter용액을 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : white oil 60%. 1H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 7.019 (s, 1H), 4.556 (m, 2H), 3.860 (m, 2H), 3.694 (m, 2H), 3.551 (m, 2H), 3.656 (s, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz, $CDCl_3$) δ 29.61 58.95 68.22 68.83 70.68 71.93 114.39 162.94 164.30; LCMS, calcd for $C_9H_{12}Cl_2N_2O_3$ $[M+H]^+$ 266.0225 found 267.0298.

[0371] 4,6-dichloro-2-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethoxy)pyrimidine.

[0372] 질소 조건하에 sodium hydride (1eq)와 2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)ethanol (1eq)을 anhydride THF에 넣고 icebath에서 1 시간동안 stirring 시킨다. 그 후 반응용액에 4,6-dichloro-2-methanesulfonyl-pyrimidine (1.5eq)을 THF에 녹여 넣고 overnight동안 stirring 시킨다. 반응완료 후, rotary evaporator로 용매 dry 후 $NaHCO_3$ 용액/EA를 사용하여 separatory funnel에서 EA층을 분리 후 $MgSO_4$ 로 dry하여 Filter 하였다. Filter용액을 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : white oil 84%. LCMS, calcd for $C_{11}H_{16}Cl_2N_2O_4$ $[M+H]^+$ 310.0487 found 311.0560 .

[0374] Ethyl 5-((6-chloro-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0375] Ethyl 5-aminobenzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 4,6-dichloro-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)pyrimidine(3eq) 을 ethanol에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 80℃에서 30 분씩 3번 stirring 시킨다. 반응 완료 후, rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 65%. 1H NMR (500.1 MHz, $CDCl_3$) δ 8.225 (s, 1H), 7.906 (s, 1H), 7.870 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.438 (bs, 1H), 7.352 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 6.305 (s, 1H), 4.481 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 4.412 (dd, J = 7, 14.5 Hz, 3H), 3.828 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.693 (t, J = 4 Hz, 2H), 3.564 (m, 2H), 3.366 (s, 3H), 1.422 (t, J = 7 Hz, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz, $CDCl_3$) δ 14.31 58.99 61.81 67.01 69.25 70.64 71.98 97.14 121.19

122.81 126.76 133.71 135.25 138.47 140.71 142.13 161.21 163.61 163.65 164.66; LCMS, calcd for C₂₀H₂₂CIN₃O₅Se [M+H]⁺ 499.0413 found 500.0485.

[0377] Ethyl 5-((2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0378] Ethyl 5-((6-chloro-2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 2-methoxy-5-pyridyl-boronic acid(2eq), K₃PO₄(2eq) 용액에 넣고 nitro gas로 15 분 동안 degassing 시킨다. 그 후 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.1eq)을 추가로 넣고 15분 동안 degassing 시킨 후 6시간 동안 reflux 반응을 보낸다. 반응 완료 후, celite Filter 후 rotary evaporator에서 용매를 dry하고 column 하였다. Yield : white solid 97% ¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 8.140 (s, 1H), 8.070 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 8.034 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.786 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.727 (s, 1H), 7.424 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 7.260(s, 2H), 4.555 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.398 (dd, J = 7, 14 Hz, 2H), 3.940 (s, 3H), 3.889 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.726 (m, 2H), 3.584 (m, 2H), 3.341 (s, 3H), 1.415 (t, J = 7 Hz, 3H); ¹³CNMR(500.1MHz,CDCl₃) δ 12.32 27.67 51.69 56.95 59.72 64.28 67.53 68.62 70.00 91.59 108.63 118.28 120.40 124.46 131.91 134.33 135.21 135.98 137.65 140.07 144.16 160.92 161.52 161.74 163.25 163.50; LCMS, calcd for C₂₄H₂₄N₄O₆Se [M+Na]⁺ 572.1174 found 595.1067.

[0380] 5-((2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0381] Ethyl 5-((2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, THF 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 96%. ¹H NMR (500.1 MHz, DMSO-d₆) δ 11.293 (s, 1H), 8.695 (s, 1H), 8.433 (s, 1H), 8.314 (s, 1H), 8.152 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.083 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.720 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.131 (s, 1H), 6.975 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.582 (s, 2H), 3.918 (s, 3H), 3.811 (s, 2H), 3.591 (s, 2H), 3.449 (s, 2H), 3.222 (s, 3H); ¹³CNMR(500.1MHz,DMSO-d₆) δ 53.82 58.08 67.73 68.29 69.66 71.29 97.28 110.78 118.85 121.07 122.75 126.58 133.97 136.08 137.78 138.57 139.04 141.68 146.33 155.55 161.63 162.26 164.56 165.29; LCMS, calcd for C₂₆H₂₈N₄O₆Se [M+H]⁺ 544.0861 found 545.0934.

[0383] 2-(2-(benzyloxy)ethoxy)-4,6-dichloropyrimidine.

[0384] 질소 조건하에 sodium hydride (1eq)와 2-(benzyloxy)ethanol (1eq)을 anhydride THF에 넣고 icebath에서 1시간 동안 stirring 시킨다. 그 후 반응용액에 4,6-dichloro-2-methanesulfonyl-pyrimidine (1.5eq)을 THF에 녹여 넣고 overnight 동안 stirring 시킨다. 반응완료 후, rotary evaporator로 용매 dry 후 NaHCO₃용액/EA를 사용하여 separatory funnel에서 EA층을 분리 후 MgSO₄로 dry하여 Filter 하였다. Filter용액을 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : white oil 81%. ¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 7.338 (m, 5H), 7.011 (s, 1H), 4.597 (s, 2H), 4.577 (m, 2H), 3.842 (m, 2H); ¹³CNMR(500.1MHz,CDCl₃) δ 67.70 68.29 73.34 114.53 127.73 128.42 128.46 137.89 162.97 164.31; LCMS, calcd for C₁₃H₁₂C₁₂N₂O₂ [M+Na]⁺ 298.0276 found 321.0167.

- [0386] Ethyl 5-((2-(2-(benzyloxy)ethoxy)-6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.
- [0387] Ethyl 5-aminobenzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 2-(2-(benzyloxy)ethoxy)-4,6-dichloropyrimidine (4eq)을 DMF에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 80℃에서 30 분씩 3번 stirring 시킨다. 반응 완료 후, vaccum에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow solid 23%. ¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 8.243 (s, 1H), 7.875 (m, 2H), 7.507 (s, 1H), 7.335 (m, 5H), 6.304 (s, 1H), 4.569 (s, 2H), 4.512 (m, 2H), 4.419 (m, 2H), 3.793 (t, *J* = 5 Hz, 2H), 1.426 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³CNMR(500.1MHz,CDCl₃) δ 13.30 15.56 15.98 18.07 18.46 18.80 18.92 19.75 24.06 26.63 27.41 28.67 30.56 32.56 60.81 66.06 67.14 72.32 96.13 116.46 120.40 121.98 125.78 126.64 126.72 127.37 131.82 132.70 134.26 137.13 137.51 139.85 141.17 160.28 162.66 162.75 163.61; LCMS, calcd for C₂₄H₂₂ClN₃O₄Se [M+Na]⁺ 530.0464 found 554.0354.
- [0389] Ethyl 5-((2-(2-(benzyloxy)ethoxy)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.
- [0390] Ethyl 5-((2-(2-(benzyloxy)ethoxy)-6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 2-methoxy-5-pyridyl-boronic acid(2eq), K₃PO₄(2eq)를 1,4-dioxane : water (7:1) 용액에 넣고 nitro gas로 15 분 동안 degassing 시킨다. 그 후 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.1eq)을 추가로 넣고 15 분 동안 degassing 시킨 후 6 시간 동안 reflux 반응을 보낸다. 반응 완료 후, celite Filter 후 rotary evaporator에서 용매를 dry하고 column 하였다. ¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 8.726 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.231 (s, 1H), 8.152 (dd, *J* = 2, 9 Hz, 1H), 7.973 (s, 1H), 7.844 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.434 (m, 6H), 6.767(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.655 (s, 1H), 4.616 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 4.417 (dd, *J* = 7, 14 Hz 2H), 3.966 (s, 3H), 3.874 (m, 2H), 1.426 (t, *J* = 7 Hz, 3H); ¹³CNMR(500.1MHz,CDCl₃) δ 14.29 53.68 61.73 66.31 68.43 73.33 93.29 110.69 120.74 122.71 126.48 126.60 127.59 127.74 128.34 128.47 128.57 131.96 132.06 132.13 133.79 136.15 137.25 138.25 138.28 140.06 142.17 146.26 163.28 163.69 163.73 165.45 165.60; LCMS, calcd for C₃₀H₂₈N₄O₅Se [M+Na]⁺ 604.1225 found 627.1119.
- [0392] 2-(2-(tert-butoxy)ethoxy)-4,6-dichloropyrimidine .
- [0393] 질소 조건하에 sodium hydride (1eq)와 2-(tert-butoxy)ethanol (1eq)을 anhydride THF에 넣고 icebath에서 1 시간동안 stirring 시킨다. under ice-cooling. 그 후 반응용액에 4,6-dichloro-2-methanesulfonyl-pyrimidine (1.5eq)을 THF에 녹여 넣고 overnight동안 stirring 시킨다. 반응완료 후, rotary evaporator로 용매 dry 후 NaHCO₃용액/EA를 사용하여 separatory funnel에서 EA층을 분리 후 MgSO₄로 dry하여 Filter 하였다. Filter용액을 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : white oil 91%. ¹HNMR(500.1MHz,DMSO-d₆) δ 7.591 (s, 1H), 4.381 (m, 2H), 3.642 (m, 2H), 1.131 (s, 9H); ¹³CNMR(500.1MHz,DMSO-d₆) δ 27.65 59.66 69.15 73.11 73.20 114.91 162.59 162.68 164.27; LCMS, calcd for C₁₀H₁₄Cl₂N₂O₂ [M+Na]⁺ 264.0432 found 287.0324.
- [0395] Ethyl 5-((2-(2-(tert-butoxy)ethoxy)-6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.
- [0396] Ethyl 5-aminobenzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 2-(2-(tert-butoxy)ethoxy)-4,6-dichloropyrimidine (4eq), DIPEA (4eq), NaI (1eq)을 1,4-Dioxane : DMF (5:2, 15ml) 에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 110℃에서 30 분씩 3번 stirring 시킨다. 반응 완료 후, vaccum에서 용매를 제거하고 column 하였다. Yield : yellow oil 56%.
- [0397] ¹H NMR (500.1 MHz, CDCl₃) δ 8.231 (s, 1H), 7.915 (s, 1H), 7.862 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.652 (s, 1H),

7.355 (dd, $J = 2, 8.5$ Hz, 1H), 6.301 (s, 1H), 4.415 (m, 4H), 3.674 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 1.415 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.193 (s, 9H); ^{13}C NMR(500.1MHz, CDCl_3) δ 14.10 14.32 22.65 27.50 31.58 59.88 61.85 67.61 73.41 97.14 121.17 122.83 126.70 133.81 135.33 138.32 140.58 142.09 161.06 163.58 163.73 164.74; LCMS, calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 497.0621 found 520.0511.

[0399] Ethyl 5-((2-(2-(tert-butoxy)ethoxy)-6-(6-methoxypyridin-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0400] Ethyl 5-((2-(2-(tert-butoxy)ethoxy)-6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 2-methoxy-5-pyridyl-boronic acid(2eq), K_3PO_4 (2eq)을 1,4-dioxane:water(7:1) 용액에 넣고 nitro gas 로 15 분 동안 degassing 시킨다. 그 후 tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.1eq)을 추가로 넣고 15 분 동안 degassing 시킨 후 6 시간 동안 reflux 반응을 보낸다. 반응 완료 후, celite Filter 후 rotary evaporator에서 용매를 dry하고 column 하였다. Yield : yellow solid 52%. ^1H NMR(500.1MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8.282 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8.220 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 8.000 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.921 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.421 (m, 1H), 6.933 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.811 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.686 (d, $J = 9$ Hz, 4H), 4.549 (m, 2H), 4.430 (m, 2H), 3.994 (s, 3H), 3.791 (m, 2H), 1.438 (t, $J = 1.5$ Hz, 3H); LCMS, calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 570.1381 found 593.1270.

[0402] Ethyl 5-((6-chloro-5-fluoropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0403] Ethyl 5-aminobenzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), 4,6-dichloro-5-fluoropyrimidine (3eq)을 ethanol 에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 80℃에서 30 분씩 3번 stirring 시킨다. 반응 완료 후, rotary evaporator에서 용매를 제거하고 colum 하였다. ^1H NMR (500.1 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.392 (t, $J = 4$ Hz, 2H), 8.287 (s, 1H), 8.110 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.752 (dd, $J = 2, 9$ Hz, 1H), 4.352 (dd, $J = 7, 14$ Hz, 2H), 1.351 (m, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 14.63 61.95 120.61 122.98 126.76 134.84 136.81 137.37 139.01 141.79 142.00 153.00 153.09 163.66; LCMS, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 398.9689 found 421.9579.

[0405] Ethyl 5-((5-fluoro-6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate.

[0406] A mixture of Ethyl 5-((6-chloropyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate (1eq), morpholine (2eq), NaI (0.5eq)을 1,4-Dioxane : DMF (3:1)에 녹인 후 microwave reactor를 사용하여 100℃에서 3시간 stirring 시킨다. 반응 완료 후, H₂O/ DCM 를 사용하여 separatory funnel로 유기층을 분리 후 MgSO_4 로 dry 후 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 colum 하였다. Yield : yellow solid product 82%. ^1H NMR(500.1MHz, CDCl_3) δ 8.258 (s, 1H), 8.223 (s, 1H), 8.104 (s, 1H), 7.834 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.506 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6.723 (s, 1H), 4.403 (m, 2H), 3.811 (t, $J = 3.5$ Hz, 4H), 3.727 (t, $J = 3.5$ Hz, 4H), 1.417 (m, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz, CDCl_3) δ 14.12 46.42 46.47 61.36 66.00 118.85 122.04 125.89 131.23 133.24 134.38 136.42 136.97 137.62 141.25 149.62 149.67 151.29 151.38 163.20; LCMS, calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 450.0606 found 473.0499.

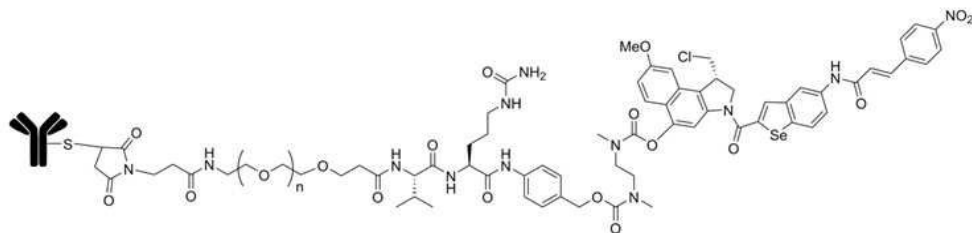
[0408] 5-((5-fluoro-6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid.

[0409] Ethyl 5-((5-fluoro-6-morpholinopyrimidin-4-yl)amino)benzo[b]selenophene-2-carboxylate을 3N NaOH, MeOH 용액에 녹여 상온에서 24 시간 동안 stirring 시킨다. 반응 완료 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 생성된 solid를 필터 후 MeOH로 모아 rotary evaporator에서 용매를 제거하고 column 분리한다. Yield :

yellow solid 93%. ^1H NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 9.361 (s, 1H), 8.296 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.257 (s, 1H), 8.053 (d, J = 1 Hz, 1H), 8.026 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.678 (dd, J = 2, 8.5 Hz, 1H), 3.712 (t, J = 4 Hz, 4H), 3.646 (m, 4H), 1.417 (m, 3H); ^{13}C NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 47.21 47.26 66.47 120.30 122.20 122.81 26.70 130.99 132.99 134.22 137.04 138.49 139.23 142.06 149.25 149.44 150.31 165.03; LCMS, calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}_3\text{Se}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.0293 found 423.0367.

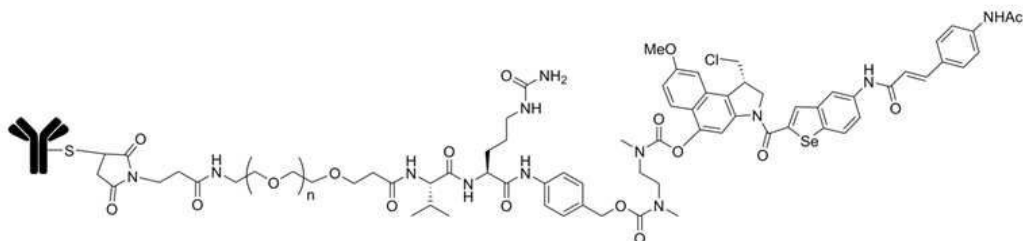
실시예 4: 항체-약물 결합체의 제조 1

하기와 같은 항체-약물 결합체를 제조하였다.



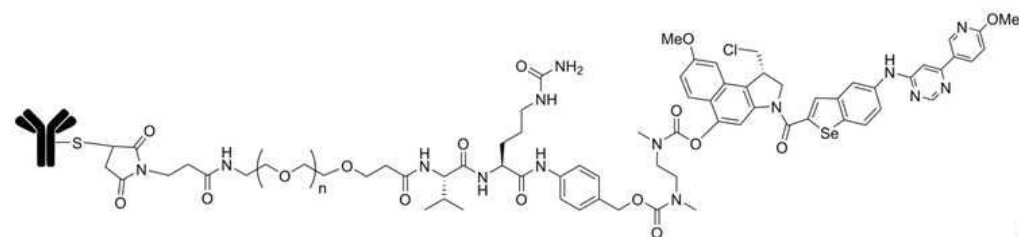
실시예 5: 항체-약물 결합체의 제조 2

하기와 같은 항체-약물 결합체를 제조하였다.



실시예 6: 항체-약물 결합체의 제조 3

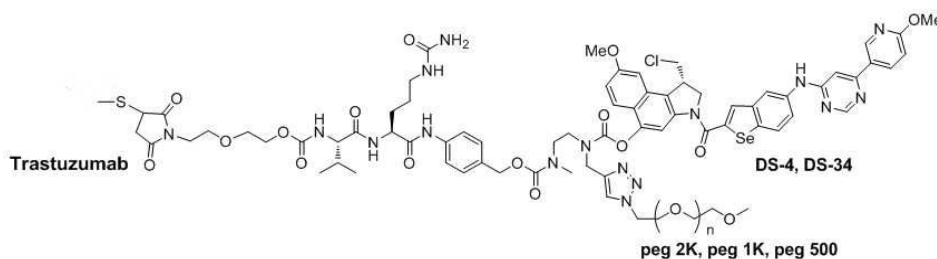
하기와 같은 항체-약물 결합체를 제조하였다.



실시예 7: 항체-약물 결합체의 제조 4

헤파린(가용성 농도 10mg/ml)를 0.05M Sodium phosphate buffer를 사용하여 겔 투과 크로마토그래피(gel permeation chromatography; GPC)로 정제하였다. GPC로부터의 용출물을 Amicon Ultra-4, centrifugal filters ultracel-10K를 사용하여 원심분리해 약 4-5 mg/ml 농도의 Trastuzumab을 분리하였다. Trastuzumab을 2.2 molar equiv의 0.05M PBS PH7, 1Mm DTPA 중의 TCEP에 2 시간 동안 37℃에서 처리하였다. 그런 다음, 정제 없이, 혼합물을 0℃로 냉각하고 2 equiv의 maleimide drug linker로 알킬화시켰다. 2 시간 후, 반응물을 10eq의 L-Cysteine을 첨가하여 퀀칭시켰다. 퀀칭된 drug linker를 GPC로 제거하였다. 항체 농도 및 약물 로딩을

280nm에서 antibody absorbance의 기여(contribution)를 correction을 수반하여 각각 214, 280, 372에서 스펙트럼 분석하였다.



상기 실시예에서와 같이 제조한 DS-34를 이용하여 peg 2K 인 경우의 항체-약물 결합체를 합성하였다.

2-(2-((((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanoic acid(Fmoc-val-cit).

Fmoc-val-NHS (1eq)를 DME에 넣은 후 L-citrulline (1.05eq), NaHCO_3 (1.05eq)를 물에 녹여 넣어 준다. THF를 넣어 잘 녹게 해주어 6시간 동안 상온에서 stirring 시킨다. 반응 완료 후, citric acid (15%) 수용액/ 10% isopropanol이 들어간 EA (1:1.25)를 사용하여 separatory funnel로 유기층을 분리 후 물로 2번 washing 해주고, MgSO_4 로 dry 시킨다. 생성된 solid를 5시간 동안 vacuum에 dry 후 ether로 침전 후 filter한다. Yield : yellow solid 82%. ^1H NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 8.150 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.887-7.303 (m, 8H), 5.934 (t, 1H), 5.356 (s, 2H), 4.278-4.014 (m, 4H), 3.929 (t, J = 8 Hz, 1H), 2.947 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.979 (m, 1H), 1.687 (m, 1H), 1.579 (m, 1H), 1.401 (m, 2H), 0.888 (q, J = 6.5, 16.5 Hz, 6H); LCMS, calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 496.2322found519.2213.

(9H-fluoren-9-yl)methyl (1-(((1-((4-(hydroxymethyl)phenyl)amino) -1-oxo-5-ureidopentan-2-yl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (Fmoc-val-cit-pab-OH).

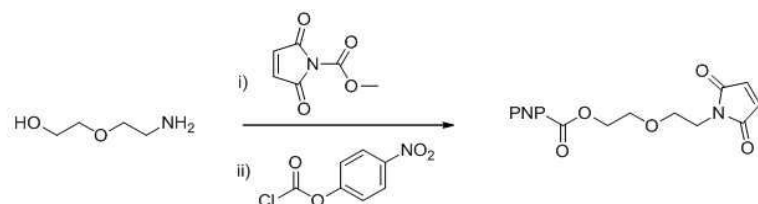
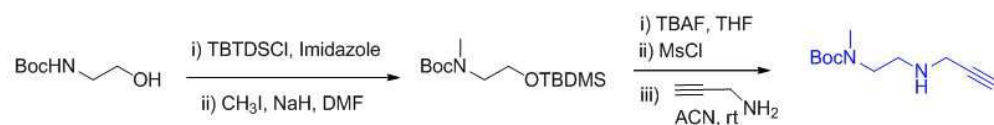
Fmoc-val-cit(1eq), p-aminobenzyl alcohol (2eq)를 DMC/MeOH (2:1) 용액에 넣은 후 EEDQ (2eq)를 넣고 빛을 차단 후 상온에서 1.5 day stirring 시킨다. 반응 완료 후, 용매를 dry하고 ether로 침전 시킨다. Ether로 필터 후 반복한다. Yield : yellow solid 82%. ^1H NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 10.026 (s, 1H), 8.171 (d, J = 7 Hz, 1H), 7.897-7.218 (m, 12H), 6.015 (s, 1H), 5.453 (s, 2H), 5.197 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.423 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.294-4.215 (m, 4H), 3.923 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.941 (m, 2H), 1.989 (m, 1H), 1.664 (m, 1H), 1.582 (m, 1H), 1.432 (m, 2H), 1.358 (m, 2H), 0.875 (q, J = 6.5, 14 Hz, 6H); LCMS, calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 601.2900found624.2793.

(9H-fluoren-9-yl)methyl (3-methyl-1-(((1-((4-((((4-nitrophenoxy)carbonyl)oxy)methyl)phenyl)amino)-1-oxo-5-ureidopentan-2-yl)amino)-1-oxobutan-2-yl)carbamate (Fmoc-val-cit-pab-O-cab).

Fmoc-val-cit-pab-OH (1eq)를 THF:DMF (5:1) 용액에 녹인 후 0°C에서 pyridine(4eq)을 천천히 넣어준다. 4-nitrophenyl carbonochloridate (3eq)을 넣은 후 0°C에서 stirring 시킨다. 반응은 HPLC로 확인하며 반응 완료 후, 용매를 dry 후 column 한다. Yield : yellow solid 49%. ^1H NMR(500.1MHz,DMSO- d_6) δ 10.118 (s, 1H), 8.124 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.321-7.308 (m, 16H), 5.961 (s, 1H), 5.394 (s, 2H), 5.245 (s, 2H), 4.421-4.215 (m, 4H), 3.935 (t, J = 7 Hz, 1H), 3.036 (m, 2H), 2.001 (m, 1H), 1.695-1.355 (m, 6H), 0.891 (q, J = 6.5, 14 Hz, 6H); LCMS, calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 766.2962found789.2854.

[0437] 4-(2-(2-((((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-3-methylbutanamido)-5-ureidopentanamido)benzyl (2-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamate (Fmoc-val-cit-pab-O-cab-boceda).

[0438] Fmoc-val-cit-pab-O-cab(1eq)을 THF:DMF (5:1) 용액에 녹인 후 compound 2 (2eq) 넣고 0℃에서 stirring 시킨다. 반응은 HPLC로 확인하며 반응 완료 후, 용매를 dry 후 colum 한다. ¹HNMR(500.1MHz,DMSO-d₆) δ 10.073 (s, 1H), 8.141 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.896-7.262 (m, 12H), 5.977 (s, 1H), 5.406 (s, 2H), 4.970 (s, 2H), 4.418-4.225 (m, 4H), 3.940 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 2.939 (m, 2H), 2.759-2.638 (m, 4H), 2.007 (m, 1H), 1.682-1.352 (m, 6H), 1.352 (s, 9H), 0.882 (q, *J* = 6.5, 14 Hz, 6H); LCMS, calcd for C₄₃H₅₇N₇O₉ [M+H]⁺ 815.4218found816.4292.

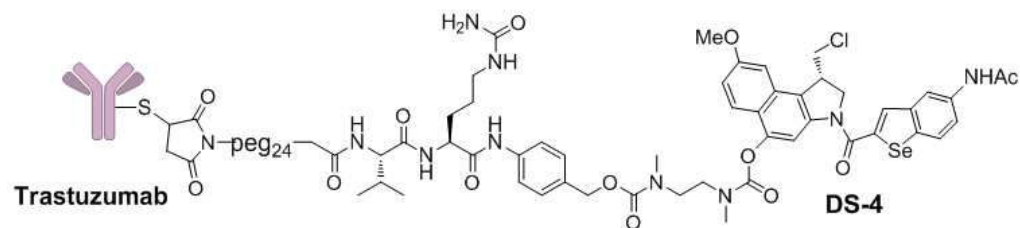


[0439]

[0441] 실험예 1: 항암 활성 시험

[0442] 상기 실시예 화합물들에 대해 항암활성을 확인하기 위해 하기의 실험을 수행하였다.

[0443] 사용된 DS-4 화합물을 이용한 항체-약물 결합체의 구조는 하기와 같다:



[0444]

[0445] 상기 실험을 통해 확인한 결과를 하기 표 1에 나타내었다:

표 1

IC50	BT-474	SK-OV-3	MDA-MB-231
비교예: DS-4	5.3 pM	189.2 pM	9.3 pM
실시예 1 화합물	1.8 pM	1.5 pM	2.3 pM
실시예 2 화합물	< 30 pM	<280 pM	< 30 pM
실시예 3 화합물	1.1 pM	0.4 pM	2.6 pM

[0446]

[0448]

상기 표 1에 나타난 바와 같이, 본 실시예에 따른 벤조셀레노펜계 화합물은 종양 세포 사멸에 대해 우수한 효능을 지님을 알 수 있다. 본 실시예에 따른 벤조셀레노펜계 화합물들은 항암 활성이 있는 것으로 알려져 있는 비교예 화합물을 이용한 결과보다도 현저히 우수한 항암 활성이 있음을 확인할 수 있다.

[0450]

실험예 2

[0451]

상기 실시예에서와 같이 제조된 화합물 DS4, DS34, DS42, DS43, DS44를 이용하여 항체-약물 결합체(ADC)를 제조하고, BT474, SK-OV-3, MDA-MB-231 세포의 Cell seeding 다음 날 이들을 농도별 (500, 100, 20, 4, 0.8, 0.16, 0.032, 0.0064, 0 nM) toxin처리 후 72hr 후에 Ez-cytox 처리해 cell viability 측정하고 그 결과를 도 1 및 도 2에 나타냈다.

[0453]

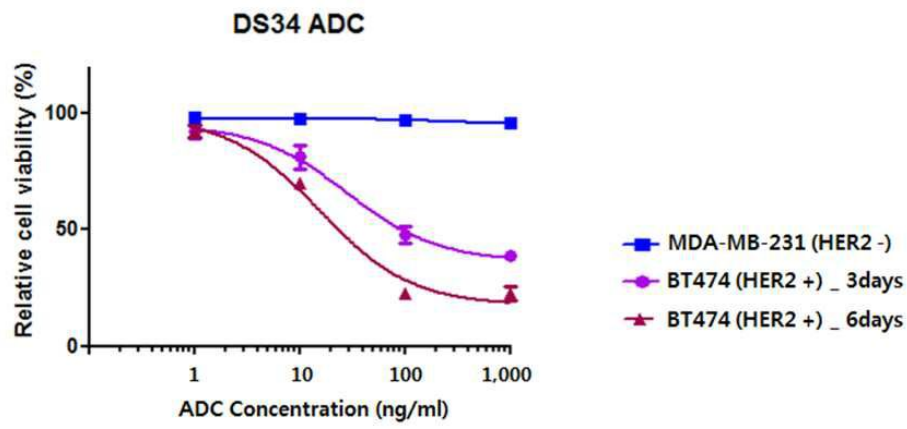
전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.

[0454]

본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



도면2

